



**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON RITUXIMAB REPORTADOS  
EN BOGOTÁ D.C. 2008 - 2017**

**TRABAJO DE GRADO**

**MORENO DONADO KIZZY ESTHER (1.013.585.180)  
VERGARA TOBÓN PAULA ANDREA (1.042.770.785.)**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES  
FACULTAD DE CIENCIAS  
QUÍMICA FARMACÉUTICA  
2018**



**EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON RITUXIMAB REPORTADOS  
EN BOGOTÁ D.C. 2008 - 2017**

**INVESTIGADORES:**

**MORENO DONADO KIZZY ESTHER (1.013.585.180)**

**VERGARA TOBÓN PAULA ANDREA (1.042.770.785.)**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**DIRECTOR TRABAJO DE GRADO:**

**SABOGAL CARMONA JUAN SEBASTIÁN**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**MAGISTER EN TOXICOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.**

**VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**2018**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

---

---

---

**Firma del presidente del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

---

**Firma del Jurado**

**Bogotá D.C.**

**2018**

## **DEDICATORIA**

*Primero a Dios, por brindarnos sabiduría, pasión, fuerza y amor para seguir adelante y cumplir con un logro más en nuestras vidas.*

*A nuestras familias por su apoyo, sus consejos, su motivación y su amor incondicional para cumplir con nuestro proyecto de vida.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Queremos darle gracias principalmente a Dios por acompañarnos y guiarnos a lo largo de nuestra carrera y alcanzar este triunfo.*

*A nuestra familia por ser nuestra mayor motivación, por su guía para llegar a ser personas íntegras, por el apoyo incondicional y colaboración en cada decisión tomada para ser grandes profesionales.*

*A la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales UDCA por permitirnos culminar con nuestra formación académica profesional.*

*Al profesor Juan Sebastián Sabogal por su orientación, conocimientos y experiencia para el desarrollo de nuestro trabajo final.*

## ABREVIATURAS

**AcMo:** Anticuerpo monoclonal

**AR:** Artritis Reumatoide

**ASC:** Área de Superficie Corporal

**EAM:** Eventos adversos a medicamentos

**FDA:** Food and Drug administration

**FOREAM:** Formato de reporte de sospecha de eventos adversos a medicamentos

**Ig:** Inmunoglobulinas

**IgA:** Inmunoglobulina A

**IgD:** Inmunoglobulina D

**IgE:** Inmunoglobulina E

**IgG:** Inmunoglobulina G

**IgM:** Inmunoglobulina M

**INVIMA:** Instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos

**IPS:** Institución Prestadora de Servicios de Salud

**IV:** Intravenoso

**LLC:** Leucemia linfática crónica

**LNH:** Linfoma No-Hodgkin

**NK:** Natural Killer

**OMS:** Organización mundial de la salud.

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud.

**PDFV:** Programa distrital de farmacovigilancia.

**PRM:** Problemas relacionados con medicamentos

**RAM:** Reacción adversa a medicamentos.

**RNM:** Resultados negativos asociados a la medicación.

**RTX:** Rituximab

**SDS:** Secretaria Distrital de Salud

**SLC/RAI:** síndrome de Liberación de Citosina (Reacción Aguda a la Infusión)

**SRAM:** Sospecha de Reacciones adversas a medicamentos.

**WHOART:** World Health Organization-Adverse Reaction Terminology, “Terminología de reacciones adversas de la organización mundial de la salud”

## TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN .....	13
2.	OBJETIVOS .....	15
2.1	OBJETIVO GENERAL:.....	15
2.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS:.....	15
3.	METODOLOGÍA .....	16
4.	MARCO TEÓRICO.....	17
4.1.	Generalidades del Rituximab .....	17
4.2.	Inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos: .....	20
4.2.1.	Variaciones de las inmunoglobulinas: .....	21
4.2.2.	Función de las Inmunoglobulinas: .....	21
4.3.	Antígeno CD-20.....	23
4.4.	Rituximab (RTX).....	23
4.4.1.	Forma farmacéutica y formulación: .....	24
4.4.2.	Farmacodinamia del RTX:.....	25
4.4.3.	Mecanismo de acción.....	25
4.4.4.	Indicaciones Terapéuticas .....	26
4.4.5.	Farmacocinética del RTX: .....	33
4.4.6.	Contraindicaciones:.....	34
4.4.7.	Reacciones adversas del RTX.....	34
4.5.	Farmacovigilancia.....	35
4.5.1.	Conceptos de Farmacovigilancia .....	36
4.5.2.	Clasificación de RAM según la gravedad:.....	38
4.5.3.	Clasificación alfabética de los RAM: .....	38

4.5.4	Fallo terapéutico.....	39
4.5.4.	Categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre .....	40
4.5.5.	Descriptores de WHOART: .....	41
4.5.6.	Descriptores MedDRA:.....	42
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	44
5.2.	Año:.....	44
5.3.	Edad: .....	46
5.4.	Sexo: .....	48
5.5.	Tipo de caso: .....	54
5.6.	Descriptores WHOART.....	55
5.7.	Descriptores WHOART SUB. ....	57
5.8.	Clasificación alfabética de las SRAM: .....	60
5.9.	Seriedad.....	61
5.10.	Causalidad:.....	65
5.11.	Tipo de PRM.....	68
6.	CONCLUSIONES .....	70
7.	IMPACTO ESPERADO .....	71
8.	BIBLIOGRAFÍA .....	72
	Anexo 1. Pieza comunicativa audiovisual dirigida a pacientes con el fin de que identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de Rituximab. ....	79
	Anexo 2. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017. 80	80
	Anexo3. Artículo de Eventos Adversos y Problemas Relacionados Con Rituximab Reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 .....	82



## LISTADO DE TABLAS

- **Tabla N° 1.** Algoritmo de evaluación del fallo terapéutico.
- **Tabla N° 2.** Clase sistema/órgano WHOART, Tomado Fundamentos de farmacovigilancia.
- **Tabla N° 3.** Clase sistema/órgano MedDRA, Tomado Fundamentos de farmacovigilancia.
- **Tabla N° 4.** Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.
- **Tabla N° 5.** Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.
- **Tabla N° 6.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de seriedad, serio- grave.
- **Tabla N° 7.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por serio- grave que resultan en la muerte.
- **Tabla N° 8** Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

## LISTADO DE GRÁFICAS

- **Grafica N°1** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación por años.
- **Grafica N°2** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación de edad.
- **Grafica N°3** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación de sexo.
- **Grafica N°4** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por artritis reumatoide-sexo y edad.
- **Grafica N°5** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Lupus Eritematoso sistémico-sexo y edad.
- **Grafica N°6** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Leucemia linfática crónica -sexo y edad.
- **Grafica N°7** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Linfoma no Hodgkin -sexo y edad.
- **Grafica N°8.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación alfabética de las SRAM.
- **Grafica N°9** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación de seriedad.

- **Gráfica N°10.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de Causalidad.

## LISTADO DE FIGURAS

- **Figura 1.** Estructura general de las inmunoglobulinas.
- **Figura 2.** Representación esquemática de CD20 y el anticuerpo monoclonal quimérico.
- **Figura 3.** Mecanismo de acción del Rituximab.

## LISTADO DE ANEXOS

- **Anexo 1.** Pieza comunicativa audiovisual dirigida a pacientes con el fin de que identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de Rituximab.
- **Anexo 2.** Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.
- **Anexo3.** Artículo de Eventos Adversos y Problemas Relacionados Con Rituximab Reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017

## 1. INTRODUCCIÓN

Actualmente los anticuerpos monoclonales son alternativas terapéuticas importantes en el ámbito clínico siendo muy útiles para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas, estudios de interacciones patógenos-hospedero, entre otras, que permiten brindar a los pacientes opciones eficaces para la salud. (Castaño J., 2006).

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas, también denominadas inmunoglobulinas (Ig), son glucoproteínas que están presentes en el sistema inmune, originadas por las células B, con la función y/o capacidad de identificar moléculas como los antígenos. Actualmente se encuentran cerca de 29 anticuerpos monoclonales admitidos por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para uso en humanos. (Machado Nina, 2006)

RTX (Rituximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética (Avila M., 2010), específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos produciendo lisis en las células tumorales, este medicamento es utilizado en Colombia para el manejo de la artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves (INVIMA, 2002). Este anticuerpo monoclonal se produce por “ingeniería genética a partir de un cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino y se purifica por cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo procesos específicos de inactivación y eliminación viral”. (Ruiz, 2009)

Sin embargo, este medicamento puede generar reacciones adversas que podrían empeorar la situación actual del paciente, provocando hasta la muerte. Por medio de un comunicado al INVIMA por el laboratorio que importa el RTX a Colombia, Laboratorios Roche, el medicamento puede "producir reacciones adversas fatales en pacientes con artritis reumatoide, las cuales son respuestas inmunológicas que ocasionan manifestaciones alérgicas como hipersensibilidad y anafilaxia" (Comunicado del INVIMA 013, 2011).

Otras reacciones graves y/o letales que pueden presentar los pacientes durante el tratamiento con el RTX son el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica. Debido a estas reacciones adversas es muy importante hacer un seguimiento a los signos y síntomas que se podrían presentar durante el

tratamiento, algunos pueden ser: fiebre, prurito en la piel, rash doloroso rojo o púrpura, ulceraciones en la cavidad bucal, e irritación ocular con prurito. (INVIMA, 2002)

Todos las reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos generan a la sociedad costos muy altos en salud; todas las actividades que se realicen para mitigar los riesgos en los pacientes pueden verse recompensados inicialmente con vidas humanas, mejorando la calidad de vida y los costos que pueda llegar a ocasionar los tratamientos farmacéuticos, especialmente con anticuerpos monoclonales.

El presente trabajo busca documentar y caracterizar todos las posibles eventos adversos y problemas relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 como fuente de información para que los profesionales de la salud interesados en consultar y ampliar sus conocimientos los tengan en cuenta al momento de prescribir, administrar y vigilar al paciente, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de la administración del RTX para el tratamiento de artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Caracterizar los eventos adversos y problemas relacionados con rituximab reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017

### **2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Evaluar la seriedad y la causalidad de los reportes de eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab en Bogotá D.C. 2008-2017.
- Describir variables de persona y tiempo de los casos de eventos adverso y problemas relacionados reportados con Rituximab en Bogotá D.C. 2008-2017.
- Proponer una pieza comunicativa audiovisual dirigida a pacientes con el fin de que identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de Rituximab.
- Elaborar un artículo con los resultados del trabajo para ser sometido a publicación.

### 3. METODOLOGÍA

Se realizó una investigación de tipo no experimental, descriptivo retrospectivo, con variables independientes, contando con herramientas y bases de datos donde se analiza y se evalúan los criterios de exclusión e inclusión para el tratamiento de los datos.

La selección de la muestra se tomará de los reportes con eventos adversos y problemas relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 obtenidos del programa de farmacovigilancia de la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá, en el cual se obtuvo una serie de reportes que fueron diligenciados en el FOREAM (Formato sospecha de eventos adversos a medicamentos) realizado por profesionales de la salud. Los parámetros que se tuvieron en cuenta ya determinadas en el formato de la Secretaria Distrital de Salud fueron: año, edad, sexo, tipo de caso y reporte, descriptores WHOART y WHOART SUB, tipo de RAM, gravedad, causalidad, tipo de PRM y RNM.

Los criterios de inclusión fueron todos los reportes de los eventos adversos y problemas relacionados con el RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017.

Los criterios de exclusión fueron los que no correspondan a de los eventos adversos y problemas relacionados con el RTX y no estén reportados en este periodo de tiempo (2008 – 2017) en Bogotá D.C. igualmente se excluyeron reportes que no se encontraban en su totalidad diligenciados y los datos que fueran insuficientes para realizar el análisis.

Durante la investigación se tuvo un control en la información, enfocándose en los datos de la Secretaria Distrital de Salud, teniendo en cuenta los sesgos que puedan intervenir en el análisis; estos datos se encuentran representados por medio de gráficas que permiten observar de manera clara y sencilla los resultados obtenidos.



## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1. Generalidades del Rituximab

RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana, que actúa selectivamente sobre los linfocitos B CD20 positivos, sin afectar a las células madre. Los anticuerpos monoclonales como el RTX han mostrado eficacia en tratamientos de enfermedades autoinmunes, degenerativas y de diferentes tipos de cáncer. Entre sus características se destaca la gran eficacia y duración de la respuesta. (EMA, 2014) (Delgado & Vasquez , 2018).

El RTX está dirigido contra el antígeno CD20, que se encuentra presente en los linfocitos pre-B y B maduros. Provoca la destrucción de las células B a través de la citotoxicidad celular, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis. El rituximab está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica, la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangéitis y la poliangéitis microscópica. (Midaglia, Mora, Mulero, Sastre-Garriga, & Montalban, 2018).

El RTX está aprobado para pacientes con linfoma no Hodgkin, enfermedad que presenta una incidencia del 2 a 3% por año (Guerrero, Ron Magaña, Medina Palacios , & López Flores, 2015), para pacientes con leucemia linfática crónica, siendo una de las enfermedades más frecuentes en países occidentales con un (20-40% del total de leucemias) (Fundación Jose Carreras, 2018), en artritis reumatoide con una prevalencia mundial del 0,2% y 5% ( Muñetón & Quintana, 2015)., y en Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA (Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica). También es utilizado en pacientes con enfermedades de lupus eritematoso sistémico (LES), con prevalencia global es de 20 – 70 casos por cada 100.000 habitantes. Las tasas de incidencia se estiman entre 1 a 25 casos por cada 100 000 habitantes en América del Norte, Suramérica, Europa y Asia. (Ramírez, y otros, 2017).

A nivel mundial el RTX presenta diversas reacciones adversas entre los primeros 5 descriptores whoart se destacan: Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración con 20338 reportes, Infecciones e infestaciones con 14206 reportes, Trastornos de la sangre y del sistema linfático con

10530 reportes, Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos con 10427 reportes y Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos con 9228 reportes. Presentados en un 48% en pacientes del sexo femenino, un 40% en pacientes de sexo masculino y un 12 % en pacientes de sexo desconocido. Cabe mencionar que las edades con mayores reportes de eventos adversos no se conocen o no se reportan con un 31%, seguido de las edades entre 45 – 65 años de edad con un 28 %, posteriormente las edades entre 65 – 74 años de edad con un 18 %, los de menor porcentaje son los pacientes pediátricos con un 0 % en edades comprendidas entre los 0 días y los 23 meses. (Centre, 2108).

En la actualidad existen diferentes terapias para el manejo clínico para cada una de las enfermedades tratadas por el Rituximab, entre ellas encontramos:

- Linfoma No-Hodgkin (LNH) en estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, se pueden manejar en combinación con quimioterapia; tratamientos quimio resistentes está indicado como monoterapia. LNH de Células B Grandes CD20 positivas, está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona). (INVIMA C. r., 2017)
- Leucemia Linfática Crónica (LLC): para pacientes no se encuentran en otros tratamientos o haya sido refractarios a un tratamiento, se indica en combinación con quimioterapia. (INVIMA C. r., 2017)
- Artritis reumatoidea (AR): tiene una clasificación en dos grandes grupos para el tratamiento los medicamentos sintéticos y agentes biológicos entre los cuales se encuentra el RTX. La aplicación del RTX se usa en AR activa moderada a severa cuando el paciente presentó una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos u otros fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral. (Burgos Bernal, 2014) Se puede usar en combinación con el metotrexano que ha evidenciado una respuesta positiva al tratamiento. (INVIMA C. r., 2017) No se hallaron diferencias en el tratamiento biológico de la Artritis reumatoide, sin embargo se determina que el riesgo / beneficio por el uso muestran un control en la respuesta inflamatoria y disminución en la discapacidad. (Burgos Bernal, 2014).

- **Protocolo de Administración del RTX.**

**Pre-medicación.**

Las perfusiones de RTX se deben administrar bajo la supervisión del profesional de la salud. Antes de cada perfusión (30-60 minutos) se administrará:

- Analgésico (Paracetamol 1g)
- Antihistamínico (Difenhidramina 25-50 mg)
- Corticoide (Metilprednisolona 100 mg)

En AR se ha demostrado que la administración de 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa reduce hasta un 30% tanto la frecuencia como la gravedad de reacciones adversas relacionadas con la infusión, un hecho especialmente importante en la primera infusión del fármaco.

En LES se suele administrar entre 100 y 250 mg de metilprednisolona en la pauta quincenal de RTX.

**Pauta de administración.**

Para en más del 95% de pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas se han utilizado una de las siguientes dos pautas:

- Un bolo de RTX semanal durante 4 semanas (semana 0, 1, 2 y 3), con una dosis ajustada por peso igual a la pauta utilizada en hematología (375 mg/m<sup>2</sup> en cada bolo).
- Dos bolos quincenales de 1.000 mg (dosis no ajustada a superficie corporal).

**Perfusión**

La solución preparada de RTX debe administrarse como perfusión intravenosa.

Un vial monodosis contiene 100 mg de RTX en 10 ml (10 mg/ml). Solución de cloruro sódico al 0,9% es física y químicamente estable durante 7 días a temperatura entre 2°C y 8°C. La solución preparada en una solución de D-glucosa al 5% es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2°C y 8°C. Con una concentración de 1 a 4 mg/ml (1000 mg en 250 cc a 1000 cc) .

**Primera administración de cada ciclo:**

- Se recomienda iniciar la infusión a una velocidad de 25 mg/h.
- Si pasados 30 minutos no se produce ninguna reacción, se puede incrementar la velocidad 50 mg cada media hora hasta un máximo de 400 mg/h. Con esta pauta, el tiempo de infusión será de 4-5 horas.

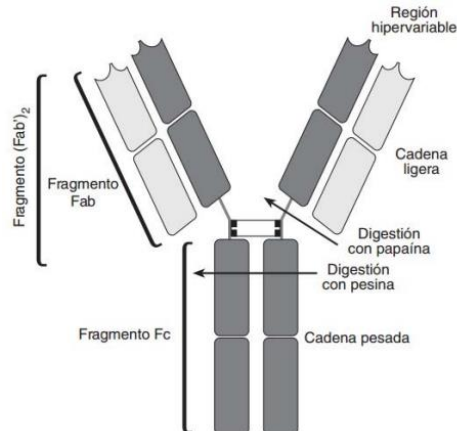
### **Infusiones posteriores:**

- Sin antecedentes de reacciones adversas: se puede iniciar la infusión desde una velocidad de 50 mg/h. Si no se produce ninguna reacción a la infusión después de 30 minutos, aumentar la velocidad a 100 mg/h. Si la infusión transcurre con normalidad, aumente la velocidad de la infusión 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. Con este procedimiento, el tiempo de infusión oscilará entre 3 y 4 horas. (Autoinmunes, 2009)
- Antecedentes de reacciones adversas:
  - ✓ Premedicar 30 minutos antes de la infusión
  - ✓ Modificar la velocidad: Si la reacción fue leve, dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera seguir protocolo de primera infusión.
  - ✓ Modificar la velocidad: Si la reacción fue moderada o grave, dosis de prueba (25 mg/h durante 30 minutos) y si se tolera aumentar velocidad de infusión (50 mg/h x 30 minutos, 75 mg/h x 30 minutos y 100 mg/h hasta completar la infusión) (Autoinmunes, 2009).

### **4.2. Inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos:**

Son glicoproteínas (tetrapéptidos) que reaccionan específicamente con el antígeno. Se pueden encontrar en la sangre, en las secreciones o unidas a la superficie de las membranas de los linfocitos B. La estructura de la inmunoglobulina en general consta de: un par de cadenas ligeras (cadenas L) y, un par de cadenas pesadas (cadenas H). Las cadenas están ligadas por enlaces de disulfuro entre residuos de cisteínas que forman parte de las cadenas peptídicas. (Alvarez Luis, 2004)

Cada Ig presenta tres regiones unidas por fragmento polipeptídicos flexibles denominado región bisagra, presentando una forma semejante a una Y. Cada brazo son las regiones Fab (*antigen binding fragment*) que contiene el idiotipo y es donde se une al antígeno, el tallo de la Y es la región Fc (*crystalizable fragment*) que determina la actividad biológica, contiene el alotipo y determina la clase y subclase de cadena pesada. (Alvarez Luis, 2004).



**Figura 1.** Estructura general de las inmunoglobulinas. Tomada de (Rusiñol, 2017).

#### 4.2.1. Variaciones de las inmunoglobulinas:

**Variación ISOTÍPICA:** tienen el mismo dominio constante, permiten las diferencias en clases de cadenas H, en tipos de cadenas L y en dominios que están presentes en los seres vivos. (Alvarez Luis, 2004)

**Variación ALOTÍPICA:** es la variación de una inmunoglobulina inducida por alelos dentro de una especie. Son variantes de la región constante de una cadena H. (Alvarez Luis, 2004)

**Variación IDIOTÍPICA:** tienen el mismo dominio variable. Está relacionada con la variedad en la unión al antígeno. (Alvarez Luis, 2004)

#### 4.2.2. Función de las Inmunoglobulinas:

Las inmunoglobulinas son las moléculas mediadoras de la respuesta inmune humoral. La especificidad depende de la región variable, aunque muchas de las funciones que median dependen de la región constante.

Una de sus varias funciones es la de la activación del complemento (IgG, IgM), la opsonización (estimulan la fagocitosis) de partículas antigénicas (IgG), la citotoxicidad celular (IgG, IgA, IgE), la hipersensibilidad inmediata (IgE), la inmunidad mucosal y neonatal (IgA, IgE respectivamente) y la auto inhibición de la respuesta inmune (IgG). (A. Arnaiz-Villena, 1995).

Los linfocitos B son las células encargadas de producir inmunoglobulinas y expresarlas en la membrana. La interacción que se genera de la membrana con la superficie de la célula B genera la fase de reconocimiento de la respuesta inmune humoral. Las formas solubles de la inmunoglobulina se producen por la célula secretora de anticuerpos, la AFCs, Antibody Forming Cell o célula plasmática, procedentes de células B. Una vez la inmunoglobulina soluble capta el antígeno empiezan las funciones según su especificidad. (A. Arnaiz-Villena, 1995).

#### **4.2.3. Clases de Inmunoglobulinas:**

Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD, formadas por una unidad básica compuesta de dos cadenas polipeptídicas globulares pesadas y dos cadenas livianas unidas entre sí por puentes disulfuro. Las clases de inmunoglobulinas presentan diferentes funciones biológicas.

**IgM:** contienen cadenas pesadas  $\mu$ . Se expresan en la superficie de los linfocitos B y se encuentran en el plasma. Son anticuerpos que predominan ante la respuesta primaria y representan la gran mayoría de anticuerpos naturales. Las IgM promueven la fagocitosis y activan al sistema del complemento. (Álvarez L., 2004)

**IgG:** es la inmunoglobulina más abundante en el plasma, representa aproximadamente el 75% del total de las inmunoglobulinas circulantes. Sus principales funciones biológicas son: promueven la activación del sistema complemento, la fagocitosis en el plasma y la unión a receptores en células NK durante la citotoxicidad mediada por anticuerpos. La inmunoglobulina IgG atraviesa la placenta proporcionando protección al feto durante el embarazo. (Alvarez Luis, 2004)

**IgA:** se encuentra en lágrimas, leche, saliva y mucosa de los tractos intestinal y digestivo. La presencia de la IgA en el calostro es una fuente importante de anticuerpos para el recién nacido, en las mucosas actúa como barrera para los antígenos solubles y reduce la invasión de microorganismos. No es coadyuvante de la fagocitosis, pero impide el ingreso de microorganismos y macromoléculas al organismo. (Alvarez Luis, 2004)

**IgE:** se encuentra normalmente en concentraciones bajas en el suero. Es el responsable de la reacción inflamatoria aguda que puede ayudar a la respuesta inmunitaria. Es importante en

reacciones alérgicas. (Burtos D., 2006)

**IgD:** es una inmunoglobulina unida a membrana de los linfocitos B. Su presencia en conjunto con IgM confiere activación y supresión de los linfocitos. Está ausente en el suero. (Burtos D., 2006).

### 4.3. Antígeno CD-20

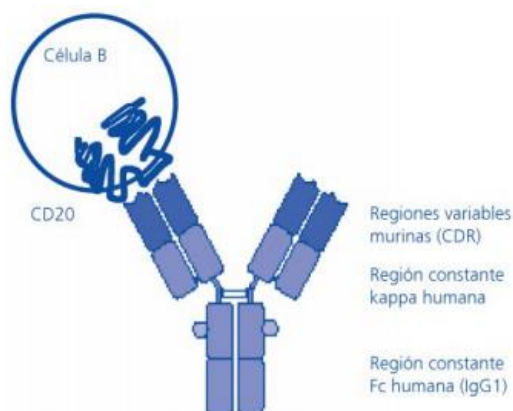
El receptor de superficie CD20 es una fosfoproteína no-glucosilada y su función no se conoce mucho, carece de ligandos naturales y está presente en la superficie de las células B, células plasmáticas u otros tejidos. Se localiza en el citoplasma y un segmento extracelular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y, por tanto, no compete por la unión con los anticuerpos. La región extracelular de la proteína presenta 2 grupos de determinantes antígenos, que son reconocidos por el RTX. (Rusiñol, 2017)

El antígeno CD20 es una diana muy efectiva, ya que puede aparecer en concentraciones muy altas que permite una gran acumulación de anticuerpos monoclonales en la membrana plasmática, permitiendo la unión del anticuerpo con el antígeno, produciendo la muerte de la célula B. (Rusiñol, 2017)

### 4.4. Rituximab (RTX).

“Anticuerpo monoclonal que se une al antígeno CD20, el cual se expresa predominantemente en células B maduras, induciendo una muerte selectiva por apoptosis de linfocitos B”. (Ministerio de salud, 2016). Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética. “Es una inmunoglobulina (Ig) glucosilada constituida por las regiones constantes de las Ig de clase G y subclase 1 (IgG1) humanas y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y pesadas murinas”. (Rusiñol, 2017).

Este anticuerpo se crea por medio de un cultivo en suspensión de células de mamífero (ovario de hámster) y se purifica mediante cromatografía de afinidad e intercambio iónico, procedimientos específicos de inactivación y de eliminación de virus. (Rusiñol, 2017).



**Figura 2.** Representación esquemática de CD20 y el anticuerpo monoclonal quimérico. Tomada de (Rusiñol, 2017).

#### 4.4.1. Forma farmacéutica y formulación:

- Concentrado para solución para perfusión, líquido transparente e incoloro.
- Cada mL contiene: 10 mg de rituximab, cada vial contiene 100 mg de rituximab
- **Lista de excipientes:** Citrato sódico, Polisorbato 80, Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico, Agua para preparaciones inyectables. (EMA, 2014).

##### 4.4.1.1. registros sanitarios vigentes en Colombia certificados por el INVIMA.

**MABTHERA® SOLUCIÓN INYECTABLE 1400 mg/11.7 mL**, vía de administración Subcutánea, Registro Sanitario INVIMA 2015M-0016692 - vencimiento 2020/12/29. (INVIMA, 2018)

**MABTHERA ® CONCENTRADO DE SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 500 mg / 50 mL**

Registro Sanitario INVIMA 2010M-0010348, fecha de vencimiento 2020/02/18 y vía de administración intravenosa. (INVIMA, 2018)

**MABTHERA ROCHE SOLUCION PARA INFUSION 10 mg/mL**, registro sanitario INVIMA 2010 M-013359 R1 Fecha de vencimiento 2020/03/02, vía de administración intravenosa. (INVIMA, 2018).



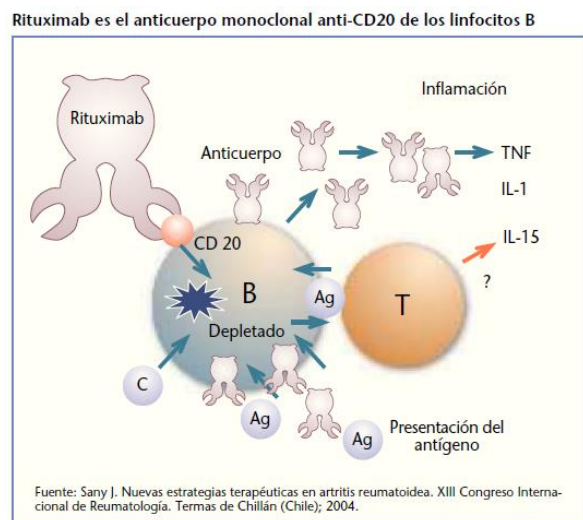
#### 4.4.2. Farmacodinamia del RTX:

“El rituximab actúa al unirse al antígeno CD20 de las células B normales y malignas, las defensas inmunitarias naturales del cuerpo atacan y destruyen las células B marcadas. Las células madre células jóvenes presentes en la médula ósea a partir de las que se desarrollan distintos tipos de célula no tienen el antígeno CD20. Esto hace posible que las células B se regeneren después del tratamiento.” (CORTES, 2015). “El CD20 no circula en el plasma como antígeno libre y, por lo tanto, no compite por la unión al anticuerpo. Rituximab se une al antígeno CD20 en los linfocitos B e inicia las reacciones inmunológicas que median la lisis de los linfocitos B.” (Espinosa Estrada et al., 2010).

#### 4.4.3. Mecanismo de acción

El RTX produce la destrucción de las células B por mecanismos diferentes:

- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos: esta reacción inicia al unirse a la región Fc del RTX, en este proceso las células efectoras del sistema inmune (fagocitos como los monocitos o los macrófagos, la célula dendrítica, neutrófilos), en especial células natural killer (NK), son activadas uniéndose a la parte tumoral recubiertas de anticuerpos mediante receptores antiporción Fc; posteriormente destruyen las células que están recubiertas por el RTX. (Aparicio Aleix, 2007)
- Citotoxicidad dependiente del complemento: ocurre a partir de la activación del sistema del complemento sérico cuando el RTX se une a las células B. (Rusiñol, 2017). Interviene una porción constante de la IgG, que activa el complemento, posteriormente crea un complejo de destrucción de la membrana y lisis tumoral. Es un mecanismo por el que se eliminan las células B en la sangre periférica. (Aparicio Aleix, 2007)
- Apoptosis: autodestrucción celular influida por la misma célula, causando pérdida del citoesqueleto, la membrana sufre invaginaciones y expone en su cara extrema moléculas de fosfatidilserina. Posteriormente al ser fagocitada no se genera respuesta inflamatoria. (Rusiñol, 2017).



**Figura 3.** Mecanismo de acción del Rituximab. Tomada de (Carretero, Rituximab Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF, 2007)

#### 4.4.4. Indicaciones Terapéuticas

##### 4.4.4.1. Linfoma:

Es un grupo de cáncer que afecta el sistema linfático. Los dos principales tipos son el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. Estos tumores constituyen un grupo de neoplasias del tejido linfóide, derivadas de los linfocitos B o T, con variantes histológicas que determinan la clasificación. (Federal, 2008) . Los linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades malignas que proceden de las células B, células T o de las células NK. Demostrando una incidencia del 2 a 3% por año. Aproximadamente 85% de los casos son linfomas no Hodgkin y 15% corresponde a linfomas de Hodgkin. (Guerrero, Ron Magaña, Medina Palacios , & López Flores, 2015)

Linfoma No-Hodgkin (LNH): Es un cáncer que se origina en los glóbulos blancos llamados linfocitos que forman parte del sistema inmunitario del cuerpo. (Cáncer, 2016) . Es la tercera causa de cáncer infantil en el mundo. (Gutierrez, 2018). Esto se presenta cuando un linfocito sufre una alteración generando una transformación maligna, después de un tiempo se crea una proliferación descontrolada desplazándose a lugares de células sanas. Las acumulaciones de estas células generan los tumores

ubicándose en los ganglios linfáticos y otros lugares del cuerpo como la piel y órganos. (Walter, 2012).

Linfoma no Hodgkin (NHL, por sus siglas en inglés) nacen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor. El ADN alterado en un solo linfocito produce una transformación maligna. Esta transformación da como resultado la proliferación descontrolada y exagerada del linfocito. Estos linfocitos y las células formadas tienen una probabilidad mayor de lo normal de sobrevivir. La acumulación de esas células tiene como resultado masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos y en otros lugares del cuerpo. (Genentech, 2014).

Los linfomas no Hodgkin se caracterizan por afectar a pacientes con estados inmunodepresores y con enfermedades autoinmunitarias, con una incidencia de 5.1 por cada 100,000 habitantes por año. La incidencia en los niños es poco frecuente y tiene predominio extranodal, 50 a 70% tiene inmunofenotipo B y se cura 70 a 90% de los casos. En los adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, 70 a 90% corresponde a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es de alrededor de 30%. (Guerrero, Ron Magaña, Medina Palacios, & López Flores, 2015)

El anticuerpo monoclonal RTX está aprobado para pacientes con LNH de células B, en combinación con quimioterapia como tratamiento de primera elección, como monofármaco luego del tratamiento de primera elección de quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona. (Genentech, 2014).

### **Indicado:**

- Indicado en combinación con el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin (LNH) folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.
- Mantenimiento con LNH folicular que respondan bien al tratamiento de inducción.
- En monoterapia en pacientes con LNH folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.
- En combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en pacientes con LNH difuso de células B grandes CD20 positivas. (Rusiñol, 2017).

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona). (Comisión revisora sala especializada de medicamentos y productos biológicos, 2016)

#### **4.4.4.2. Leucemia linfática crónica:**

Las leucemias son neoplasias de células hematopoyéticas que proliferan inicialmente en la médula ósea y posteriormente se diseminan a la sangre e incluso a otros tejidos. Estas células presentan defectos de maduración y su acumulación en la médula ósea determina un frenado de la hematopoyesis normal, a la que acaban substituyendo, llegando a ser inmaduros de la mayor parte de los elementos linfoides o mieloides que pasan a la sangre. (Álvares, 2005)

La leucemia linfática crónica es un cáncer de la sangre en el que la médula ósea y los órganos del sistema linfático producen demasiados linfocitos B, un tipo de glóbulo blanco. En condiciones normales, los linfocitos B y T son los encargados de combatir las infecciones, bien mediante la producción de anticuerpos que atacan a los elementos nocivos que invaden o se producen en nuestro organismo (linfocitos B), bien atacándolos directamente (linfocitos T). (Fundación Jose Carreras, 2018)|||

La leucemia linfática crónica es la leucemia más frecuente en los países occidentales (20-40% del total de leucemias) siendo una enfermedad rara en países orientales. Habitualmente, la leucemia linfática crónica afecta a personas mayores de 60 años (edad mediana de 70 años; tan sólo el 20% son menores de 65 años), siendo extremadamente excepcional en niños, y progresa muy lentamente. Es la única leucemia en la que se ha descrito una mayor incidencia entre los miembros de la familia (5%) (Fundación Jose Carreras, 2018)

#### **Indicado:**

- Está indicado el RTX en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con leucemia linfática crónica, que no hayan recibido tratamiento previamente o que presenten resistencia a un tratamiento previo. (Rusiñol, 2017).

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. (Comisión revisora sala especializada de medicamentos y productos biológicos, 2016)
- Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia). (Comisión revisora sala especializada de medicamentos y productos biológicos, 2016)

### **Protocolo para el manejo del linfoma No Hodgkin (LNH)**

El tratamiento de linfoma no Hodgkin de primera elección ha sido la quimioterapia con el esquema base de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) o la radioterapia. Sin embargo, en la actualidad se están utilizando anticuerpos monoclonales. El primer anticuerpo monoclonal autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de enfermedades malignas fue el RTX, el cual es aplicado en monoterapia o en combinación con agentes quimioterapéuticos. (Guerra-Soto, Reboloso-Zúñiga, & González-Sánchez, 2013)

El tratamiento consiste en un régimen de cuatro medicamentos que se conocen como CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), más el anticuerpo monoclonal rituximab. Este régimen, conocido como R-CHOP, se administra con más frecuencia en ciclos de cada 3 semanas. (Sociedad Americana Contra el Cáncer , 2016)

- **Etapa I o etapa II:** El R-CHOP se administra a menudo por 3 a 6 ciclos, los cuales podrían ser seguidos de radioterapia a las áreas de ganglios linfáticos afectadas. (Sociedad Americana Contra el Cáncer , 2016)
- **Etapa III o IV:** Se administran 6 ciclos de R-CHOP como tratamiento de primera línea. La quimioterapia de dosis alta seguida de un trasplante de células madre puede ser una opción en pacientes más jóvenes con un mayor riesgo de que el linfoma regrese. (**Sociedad Americana Contra el Cáncer , 2016**)

#### 4.4.4.3. Artritis reumatoide (AR)

Es una: “Enfermedad de origen desconocido, clasificada entre las colagenosis; sus manifestaciones articulares son crónicas y destructivas; puede producir manifestaciones extraarticulares viscerales, vasculares o nerviosas” (Biclet Philippe, 1992). Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial, produciendo una lesión en las articulaciones causando dolor e incapacidad de movimientos. El mecanismo implica una respuesta autoinmune que induce la proliferación de células en la membrana sinovial. El resultado final es la destrucción articular, que se manifiesta como una grave erosión, fusión (anquilosis) o luxación. (COLOMER, 2007).

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que se caracteriza por la afectación de las articulaciones periféricas (manos, pies, muñecas, hombros, codos, caderas y rodillas), de naturaleza autoinmune, y etiología desconocida que produce un gran deterioro de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad. La artritis reumatoide (AR) produce dolor, inflamación de la membrana sinovial y rigidez. Además de dañar las articulaciones y los tejidos circundantes (tendones y músculos) que puede provocar una disminución de la movilidad y de la función articular, la inflamación crónica puede afectar a otros órganos como el corazón, el pulmón o el riñón (Prada Hernández, y otros, 2015) (Fundación Española de Reumatología ; Sociedad Española de Reumatología).

La prevalencia puede variar en un rango entre 0,2% y 5% en el mundo. ( Muñeton & Quintana, 2015). Presenta una distribución universal, con una prevalencia prácticamente constante en todas las latitudes, de forma general ha sido estimada en torno al 1 %, y de forma consistente es más frecuente en las mujeres (relación aproximada 3:1). (Prada Hernández, y otros, 2015)

##### **Indicado:**

- Su indicación en combinación con RTX, para pacientes adultos en el tratamiento de AR grave que presentaron respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos. (Rusiñol, 2017).
- En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

- RTX en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Los medicamentos de utilidad en el tratamiento de la Artritis Reumatoide son el Metotrexato, Leflunomida, Sulfasalazina, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Ciclosporina, Ciclofosfamida. Sin embargo, no todos ellos evitan la progresión del daño radiológico. ( Maluje, Goecke, & Goecke, 2018).

**RTX Dosis y vía de administración:** 1.000 mg, repetida a las 2 semanas, por infusión endovenosa (EV). Sin embargo, se ha observado una efectividad similar con dosis baja de 500 mg. Según criterio clínico, puede considerarse el empleo de una dosis de 500 mg por infusión endovenosa repetida a las 2 semanas, o en caso de retratamiento, el empleo de una sola dosis de 1.000 mg. El eventual requerimiento de una nueva infusión deberá guiarse según la respuesta clínica, entre 6 y 12 meses, y en un ningún caso antes de las 24 semanas. ( Maluje, Goecke, & Goecke, 2018).

Instrucciones de administración: Infusión endovenosa, administrada con bomba de infusión. Requiere de premedicación con metilprednisolona 100mg, clorfenamina 10 mg y paracetamol 1 g vía oral, 1 hora antes de la infusión. (Maluje, Goecke, & Goecke, 2018).

### **Línea de tratamiento para AR**

Antes de iniciar el tratamiento en un paciente con AR debe evaluarse la actividad de la enfermedad y la extensión de la sinovitis, el daño estructural, el estado funcional y psicosocial, la respuesta a los tratamientos previos, la disponibilidad de medicamentos en el medio del cual procede el paciente, con quién además se deben considerar y discutir los posibles efectos adversos, los riesgos, el monitoreo y los costos del tratamiento seleccionado. (Alpízar Campos, Díaz Coto, & Vega-Ortiz, 2016) (Reumatología, 2016).

- **Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE).** Los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden aliviar el dolor y reducir la inflamación. (Arthritis Foundation, 2107). constituyen el grupo de medicamentos de primera elección para el alivio sintomático del dolor y la inflamación en la AR, pero con frecuencia no eliminan por completo esta sintomatología (Reumatología, 2016).

- **Esteroides.** Los corticoesteroides, como la (cortisona, prednisona), reducen la inflamación y el dolor y retrasan el daño articular. (Arthritis Foundation, 2107). Los glucocorticoides son agentes antiinflamatorios más potentes y pueden ser utilizados por vía intraarticular o sistémica en dosis bajas fraccionadas, en cualquier fase de la enfermedad, ya sea que se presente un cuadro clínico refractario oligoarticular o poliarticular, o como “terapia puente”, es decir aquella que brinda control de síntomas mientras los FARME inician su acción. (Reumatología, 2016).
- **Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.** Estos fármacos pueden retrasar la evolución de la artritis reumatoide y evitar que las articulaciones y demás tejidos sufran daños permanentes. Entre los más comunes, se incluyen el metotrexato, la leflunomida, la hidroxicloroquina y la sulfasalazina. (Arthritis Foundation, 2107).

La terapia con FARME ofrece el mejor potencial para cumplir las metas terapéuticas y se asocia con reducción de la morbilidad y la mortalidad en la AR, Se recomienda su uso en el paciente con más de seis semanas de inflamación articular, aun sin diagnóstico establecido de AR, incluso antes de la aparición de cambios erosivos. Ante una artritis erosiva y/o persistente, se debe siempre iniciar un FARME. En pacientes con diagnóstico reciente, la droga básica para el manejo será el metotrexate, Puede ser usado junto con los denominados tratamientos biológicos, combinación que por lo demás muestra tener el mejor efecto terapéutico disponible en la actualidad, tanto para artritis establecida como para artritis temprana. Otros fármacos utilizados en esta línea son hidroxicloroquina, leflunomida y sulfazalina. Para optimizar el control de la enfermedad, la mayoría de los reumatólogos utilizan combinaciones de dos o tres FARME, especialmente en aquellos pacientes con respuesta parcial o incompleta a la terapia, o en quienes la enfermedad se ha tornado previamente refractaria a varios FARME. (Reumatología, 2016)

- **Agentes biológicos.** También conocidos como «modificadores de la respuesta biológica», esta clase más nueva de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyen abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab y tofacitinib (Arthritis Foundation, 2107). El rituximab y el abatacept, que han sido aceptadas, o están en proceso de aceptación por parte de las entidades reguladoras como la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos y el Invima en Colombia, para el manejo de AR refractaria (Reumatología, 2016).



- **Uso del RTX en AR:** Las dosis iniciales correspondieron a aquellas usadas en los protocolo, para linfoma, es decir 375 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal cada semana durante cuatro semanas. Protocolos más recientes han empleado 1 g en dos aplicaciones, separadas entre sí por una o dos semanas. Parece ser que los corticoides acelerarían el proceso de apoptosis sin modificar sustancialmente el resultado final. Se ha recomendado su administración durante la infusión del RTX, ya que parece disminuir la frecuencia de reacciones adversas gracias a su uso (Reumatología, 2016).

#### **4.4.4.4. Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA (Granulomatosis con poliangeítis y poliangeítis microscópica):**

Las vasculitis son una inflamación de las paredes vasculares, que generan estenosis, trombosis o rotura de los vasos y provoca isquemia tisular y necrosis. Las vasculitis asociadas a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) “se caracterizan por la presencia de vasculitis necrotizante de pequeños vasos, glomerulonefritis con ausencia o escasez de depósitos de inmunoglobulinas, granulomas inflamatorios enriquecidos con neutrófilos o eosinófilos.” (Pereira L., 2018).

##### **Indicado:**

- Indicado en combinación con glucocorticoides para la inducción de la remisión en pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA) y con poliangeítis microscópica (PAM).
- Por ser una enfermedad que presenta repetición después del tratamiento de inducción, el RTX es utilizado como tratamiento de mantenimiento. (Rusiñol, 2017).

#### **4.4.5. Farmacocinética del RTX:**

##### **Eliminación y distribución:**

- **Linfomas no-Hodgkin:** “el volumen de distribución central compartimental (V<sub>1</sub>) fueron de 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l, respectivamente. La vida media de eliminación promedio estimada del rituximab fue de 22 días (rango, 6,1 a 52 días)”. (Espinosa Estrada et al., 2010)

- **Artritis reumatoide:** después “de la administración de dos infusiones IV de rituximab de 1.000 mg cada una, separadas por dos semanas, la vida media terminal fue de 20,8 días (intervalo: 8,58-35,9 días); la depuración sistémica media, de 0,23 l/día (intervalo: 0,091-0,67 l/día) y el volumen medio del estado estacionario fue de 4,6 l (intervalo: 1,7-7,51 l).” (Espinosa Estrada et al., 2010)
- **Leucemia linfática crónica:** con una perfusión IV con una dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> aumentando hasta 500 mg/m<sup>2</sup> cada ciclo. Con una administración de 5 ciclos en combinación con fludarabina y ciclofosfamida en pacientes con LLC. El resultado de Cmax (N=15) fue 408 µg/mL Después de la quinta perfusión de 500 mg/m<sup>2</sup>, el resultado de semivida fue 32 días (rango, 14-62 días). (EMA, 2014)

La edad, género, raza y estatus de desempeño no tienen efecto sobre la farmacocinética de rituximab, es decir, el ajuste de dosis de rituximab no se espera que provoque una reducción farmacocinética, sin embargo, el área de superficie corporal (ASC), el volumen de distribución es mayor y la depuración más rápida en los sujetos masculinos que en los femeninos. (Espinosa Estrada et al., 2010)

#### **4.4.6. Contraindicaciones:**

- Para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia Linfática crónica: hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o alguno de los excipientes, infecciones graves y activas, pacientes en estado inmunocomprometido grave. (EMA, 2014)
- Para el uso en AR, granulomatosis con poliangeítis y poloangeítis microscópica: hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o alguno de los excipientes, infecciones graves y activas, pacientes en estado inmunocomprometido grave, insuficiencia cardíaca grave (clase IV) o enfermedades cardíacas graves no controladas. (EMA, 2014)

#### **4.4.7. Reacciones adversas del RTX**

El RTX puede generar reacciones adversas, aunque no todos los pacientes que lo utilicen las presentan, las que más se evidencian son: ampollas y picor en la piel, náuseas y vómitos, cansancio, dolor de cabeza, dificultad al respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picor y congestión nasal, vómitos, rubor o palpitaciones. (CORTES, 2015).

Se puede clasificar las reacciones adversas en:

- Muy Frecuentes: Reacción infusional leve, infección respiratoria superior.
- Frecuentes: Migraña, infección urinaria, hipercolesterolemia, parestesias.
- Poco frecuentes: Reacción infusional, grave, infecciones, graves.
- Raros: Enfermedad cardiaca grave. (CORTES, 2015).

Los efectos adversos descritos son frecuentes, pero la mayoría leves: cefalea, fiebre, calofríos, náuseas, rinitis, prurito, astenia y urticaria. Se presentan principalmente durante la primera administración, ya sea durante la infusión o pocas horas posterior a esta. Sin embargo, en pacientes portadores de enfermedades hematológicas se han descrito reacciones severas, tales como broncoespasmo, insuficiencia respiratoria aguda e hipotensión. La reacción llamada “tormenta de citoquinas” ha sido escasamente documentada en la literatura en pacientes portadores de vasculitis. (Palma, y otros, 2017)

Datos post marketing y de registros indican que las reacciones cardiopulmonares fatales ocurren en 0,04-0,07% de los pacientes, asociado a la primera infusión en 80% de los casos. La literatura habitualmente reporta tales efectos dentro de 30 a 120 min de la infusión. (Palma, y otros, 2017)

Los efectos sobre el metabolismo y nutrición son hiperglucemia, pérdida de peso, edemas, aumento de LDH e hipocalcemia. Los pacientes presentan náuseas de manera muy frecuente y en la mayoría aparecen vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia y anorexia<sup>17</sup>. De manera excepcional se han descrito casos de perforación intestinal, en algún caso mortal, en pacientes con linfoma no Hodgkin. (Alonso Castellanos, Soto Céliz, Alonso Galarreta, Valledor, & Miján de la Torre, 2014).

#### **4.5. Farmacovigilancia**

La organización Mundial de la Salud la define como la “ciencia y actividades relacionadas con la detección evaluación, entendimiento y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con los medicamentos”. (INVIMA, 2012). La farmacovigilancia busca supervisar los fármacos según se usan en la práctica diaria y así identificar cambios que no se reconocieron durante su investigación de los efectos adversos, igualmente evaluar los riesgos y beneficios de los fármacos con el objetivo de determinar qué acción, si es procedente, es la mejor para mitigarlos. (Alghabban, 2007).

La farmacovigilancia tiene una relación muy estricta con la investigación clínica, desarrollo y permisos de los medicamentos. Conociendo por medicamentos como “aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares presentado bajo forma farmacéutica, que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad.”. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013). Igualmente, el envase primario y secundario es fundamental para garantizar que las especificaciones, calidad e indicaciones con la cual fue diseñado el medicamento, se mantengan con el paso del tiempo hasta su fecha de vencimiento.

#### 4.5.1. Conceptos de Farmacovigilancia

- **Evento adverso:** “Resultado de una atención en salud que de manera no intencional produjo daño.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Evento adverso a medicamento (EAM):** “Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento; si bien se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Evento adverso prevenible:** “Resultado no deseado y no intencional, y que se habría evitado mediante el cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial disponibles en un momento determinado.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Evento adverso no prevenible:** “Resultado no deseado y no intencional, y que se presenta pese al cumplimiento de los estándares del cuidado asistencial.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Efecto colateral:** “Cualquier efecto no previsto de un producto farmacéutico que se produzca con las dosis normales utilizadas en el hombre, y que está relacionado con las propiedades farmacológicas del medicamento” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Efectividad:** “Grado en que una determinada intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada”. (OPS, 2010).
- **Eficacia:** “Grado en que determinada intervención origina un resultado beneficioso en ciertas condiciones, medido en el contexto de un ensayo clínico controlado.” (OPS, 2010).
- **Eficiencia:** “Efectos o resultados alcanzados con determinada intervención, en lo que hace al esfuerzo empleado para aplicarla, en términos de recursos humanos, materiales y tiempo”. (OPS,

2010).

- **Factor de riesgo:** “Característica congénita, hereditaria o derivada de una exposición o del hábito de vida que se asocia a la aparición de una enfermedad. Condiciones sociales, económicas o biológicas, conductas o ambientes que están asociados con un aumento de la susceptibilidad a una enfermedad específica, una salud deficiente o lesiones, o los causan” (OPS, 2010).
- **Fármaco:** “Cualquier sustancia administrada a la especie humana para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad o para modificar una o más funciones fisiológicas” (OPS, 2010).
- **Fallo Terapéutico:** “fallo terapéutico es considerado una reacción adversa, si se tiene en cuenta que la falta de eficacia no es deseable, y se la considera un daño, si se tiene en cuenta que no está ejerciendo la acción buscada.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013). Puede clasificarse en: Posible uso inadecuado del medicamento, la efectividad de la intervención o asociado a un problema biofarmacéutico, igualmente, la notificación inducida o no se cuenta con información suficiente para el análisis. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Incidente:** “Evento o circunstancia que sucede en la atención clínica de un paciente, y que no le genera daño, pero en cuya ocurrencia se incorporan fallas en los procesos de atención.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Problemas relacionados con medicamentos (PRM):** “Aquellas situaciones que en medio del proceso de uso de medicamentos causan o pueden causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Reacción adversa a medicamentos (RAM):** “Cualquier reacción nociva no intencionada que aparece con las dosis normalmente usadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento, o para modificar funciones fisiológicas.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Reacción idiosincrática:** “Reacción que se presenta como consecuencia de una dotación genética determinada, y que conduce a la aparición de reacciones inesperadas.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Resultados negativos asociados a la medicación (RNM):** “Se definen como resultados en la salud del paciente que son inadecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o el fallo en el uso de medicamentos.” La clasificación de los resultados Negativos asociados a la medicación (RNM) son: (1) Necesidad: Problemas de salud no tratados o efecto de medicamento

innecesario, (2) Efectividad: Inefectividad no cuantitativa o Inefectividad cuantitativa, y (3) Seguridad: Inseguridad no cuantitativa o Inseguridad cuantitativa. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013)..

#### 4.5.2. Clasificación de RAM según la gravedad:

“Los eventos graves deben ser reportados al nodo local y nacional de Farmacovigilancia antes de transcurridas 72 horas de su ocurrencia.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013). Estos pueden clasificarse en:

- **No serio - Leve:** “son reacciones menores, no requieren hospitalización, cambio de terapéutica ni antídoto o terapia. Los síntomas y signos son fácilmente tolerados.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013)
- **No serio - Moderadas:** “aquellas que provocan hospitalización o atención en servicio de urgencias. Requieren un cambio en el tratamiento farmacológico, aunque no necesariamente requieren la suspensión del medicamento causante de la reacción ni antídoto terapia.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013)
- **Serio - Graves:** “aquellas que causan o prolongan la hospitalización del paciente por amenazar directamente su vida. Requieren la suspensión del fármaco causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para contrarrestar la reacción adversa.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

#### 4.5.3. Clasificación alfabética de los RAM:

Fueron clasificados por Park y Coleman y modificadas por Edwards y Aronson, (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013). Encontrándose clasificadas según su inicial por el tipo de reacción:

- **Reacciones Tipo A, augmented (aumentadas):** son reacciones farmacológicamente predecible y reproducible, es dependiente de la dosis y con frecuencia puede evitarse usando dosis apropiadas más bajas para el paciente individual. Generalmente no revisten gravedad. (Alghabban, 2007)
- **Reacciones Tipo B, bizarre (raras, anómalas):** estas reacciones no siempre pueden ser explicadas por la farmacología y no dependen de la dosis y acción del fármaco. La OMS las

define como aquellas características que se presentan en la minoría de pacientes, son raras e impredecibles. En estas se incluyen reacciones idiosincráticas, debidas a las características del paciente con un componente genético y las alérgicas a un componente inmunológico. (Alghabban, 2007)

- **Reacciones Tipo C, chronic (crónicas):** son reacciones que tienen un inicio retardado y están asociados por el uso prolongado del fármaco, tienen una relación permanente con el órgano diana y tienden a ser graves y frecuentes. (Alghabban, 2007)
- **Reacciones Tipo D, delayed (demoradas, retrasadas):** son reacciones poco frecuentes y están relacionadas con la dosis, se presentan tiempo después de la administración del fármaco y se diferencia en que la exposición puede ser ocasional y no continuada. (Alghabban, 2007)
- **Reacciones Tipo E, o end (end of use, al final del uso):** estas reacciones se deben a la suspensión del fármaco. (Alghabban, 2007).
- **Reacciones Tipo F, o failure (fallo inesperado de la terapia):** estas reacciones hacen referencia al fracaso del tratamiento, se encuentran relacionadas con la dosis, y suele estar relacionado con interacciones medicamentosas. (Alghabban, 2007). En el numeral 4.5.4 Fallo terapéutico se relaciona la metodología de análisis.

#### 4.5.4 Fallo terapéutico

Se define como una falla inesperada para producir un efecto previsto, como lo determino una investigación científica. También se conoce como ineficacia, disminución de la respuesta terapéutica, resistencia, taquifilaxis y tolerancia. Es considerado una reacción adversa puesto que no genera el efecto deseado. Los fallos terapéuticos son una parte importante en el programa de farmacovigilancia y es indispensable contar con una metodología para el análisis. (González, \*, Gutiérrez, & RFigueras, 2012).

**Tabla N°1.** Algoritmo de evaluación del fallo terapéutico. Adaptado de: (González1 et al., 2012)

FACTOR	PREGUNTA	CATEGORIA DE CAUSALIDAD
Farmacocinética	1. ¿FT se refiere a un medicamento de cinética compleja?	Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento. (Esta categoría está relacionada a los factores afirmativos 1, 2, 3 y 4).
Condición clínica del paciente	2. ¿El paciente muestra condiciones clínicas que pueden alterar la farmacocinética?	
Uso de la medicamento	3. ¿Fue recetado el medicamento adecuadamente?	
	4. ¿El medicamento fue usado adecuadamente?	
	5. ¿El medicamento requiere un método de administración específico eso requiere entrenamiento paciente?	
Interacciones	6. ¿Hay alguna interacción potencial del medicamento?	
Competencia comercial	7. ¿El informe se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica?	Notificación posiblemente inducida por intereses comerciales: el reporte se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico, y/o hay reportes similares concernientes al mismo medicamento preguntas 1, 2, 3, 4 son afirmativas
Calidad de manufactura	8. ¿Hay algún producto biofarmacéutico estudiado?	Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad).
	9. ¿Hay deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento?	
Factor idiosincrático u otros no establecidos	10. ¿Hay algún otro factor asociado que podrían explicar el FT?	Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT: si ninguna otra justificación explica el FT y se han descartado problemas biofarmacéuticos.
Información insuficiente		No hay suficiente información para el análisis. Si el informe TF tiene información insuficiente para el análisis

#### 4.5.4. Categorías de causalidad descritas por the Uppsala Monitoring Centre

- **Definitiva:** Un acontecimiento clínico, donde se incluye pruebas de laboratorio y tiene una secuencia temporal plausible con la administración del medicamento, y no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. El acontecimiento es definitivo cuando se realiza un procedimiento de re-exposición concluyente. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Probable:** un acontecimiento clínico, donde se incluyen alteraciones en las pruebas de laboratorio, tiene una secuencia temporal razonable con la administración del medicamento, es improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente, ni a otros fármacos o sustancias, y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. No se requiere re-exposición. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).



- **Posible:** un acontecimiento clínico, donde se incluye pruebas de laboratorio y tiene una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Improbable (Unlikely):** un acontecimiento clínico, donde se incluye pruebas de laboratorio y tiene una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).
- **Inclasificable (Unassessable/Unclassifiable):** una notificación que sugiere una reacción adversa, pero que no puede evaluarse, debido a que la información es insuficiente o contradictoria, y no se puede verificar o completarse. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

#### 4.5.5. Descriptores de WHOART:

Siglas que se deriva de su nombre World Health Organization-Adverse Reaction Terminology. (WHOART), es una terminología que codifica información en relación con la farmacoterapia y es usada mundialmente en el programa de Farmacovigilancia. Esta estructura cubre la mayoría de los términos médicos que son necesarios para el reporte de reacciones adversas que se presentan. La estructura del WHOART se basa en una clasificación inicial de sistema-órgano, presentando una amplia visión del problema para ser reportado. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

**Tabla N° 2.** Clase sistema/órgano WHOART, Tomado Fundamentos de farmacovigilancia. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

Código	Clase Sistema/órgano WHOART
1	Alteraciones endocrinas
2	Alteraciones generales
3	Alteraciones psiquiátricas
4	Alteraciones del sistema gastrointestinal
5	Alteraciones fetales
6	Alteraciones del sistema nervioso central y periférico

7	Alteraciones de la visión
8	Alteraciones reproductivas de la mujer
9	Términos para eventos secundarios
10	Alteraciones de los mecanismos de resistencia
11	Alteraciones del sistema urinario
12	Alteraciones de la piel y anexos
13	Términos para envenenamiento específicos
14	Alteraciones metabólicas y nutricionales
15	Alteraciones del sistema musculo esquelético
16	Alteraciones cardiovasculares generales
17	Términos para envenenamientos específicos
18	Alteraciones en el sitio de administración
19	Alteraciones auditivas y vestibulares
20	Neoplasias
21	Alteraciones de las células blancas
22	Alteraciones del sistema respiratorio
23	Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación
24	Alteraciones del sistema hepato biliar
25	Alteraciones de otros sentidos especiales
26	Alteraciones neonatales y de la infancia
27	Alteraciones vasculares (extra cardiacas)
28	Alteraciones de las células rojas
29	Alteraciones mioendopericárdicas y valvulares
30	Alteraciones reproductivas del hombre
31	Alteraciones del colágeno
32	Alteraciones del ritmo y de la frecuencia cardiacos

#### 4.5.6. Descriptores MedDRA:

Sus siglas significan Medical Dictionary for Regulatory Activities. Es la terminología internacional desarrollada bajo el auspicio de la ICH. El objetivo fue estandarizar la terminología médica para la comunicación regulatoria. MedDRA se halla estructurado en una jerarquía de cinco niveles, en la cual se

encuentran agrupaciones amplias o específicas. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

La terminología que se utiliza no se desarrolla como una clasificación formal: “cada nivel jerárquico puede reflejar un grado de especificidad desde una clasificación de sistema/órgano a otra. Los términos de alto nivel y los términos de grupo de alto nivel facilitan la recuperación y la presentación de diferentes datos. Los términos de grupo son predefinidos. La terminología es estructurada de tal forma que la entrada de datos permite la asignación automática de los términos de grupo que se encuentran más arriba en la jerarquía.” (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

**Tabla N° 3.** Clase sistema/órgano MedDRA, Tomado Fundamentos de farmacovigilancia. (Sabogal Carmona, Díaz Rodríguez, & Espinosa Espinosa, 2013).

<b>Código</b>	<b>Clase Sistema/órgano MedDRA</b>
1	Trastornos del sistema sanguíneo y linfático
2	Trastornos cardiacos
3	Trastornos congénitos, familiares y genéticos
4	Trastornos del oído interno
5	Trastornos del sistema endocrino
6	Trastornos de la visión
7	Trastornos gastrointestinales
8	Trastornos generales
9	Trastornos hepatobiliares
10	Trastornos del sistema inmunológico
11	Infecciones e infestaciones
12	Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales
13	Investigaciones
14	Trastornos del metabolismo y la nutrición
15	Trastornos musculoesqueléticos y de los tejidos conectivos
16	Neoplasias malignas, benignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
17	Trastornos del sistema nervioso

18	Problemas del embarazo, el puerperio y el periodo perinatal
19	Trastornos psiquiátricos
20	Trastornos renales y urinarios
21	Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas
22	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales
23	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
24	Circunstancias sociales
25	Procedimientos quirúrgicos y médicos
26	Trastornos vasculares

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre los años 2008 – 2017 el programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria de salud de Bogotá recibió un total de 346 reportes donde se considera como medicamento sospechoso el RTX. Se excluyeron los reportes en los que se evidencia información duplicada, no correspondían al medicamento en estudio e información insuficiente para realizar el análisis, resultando un total de 332 reportes para la caracterización de los eventos adversos y problemas relacionados con RTX, de los cuales se presentaron 329 SRAM y 3 PRM.

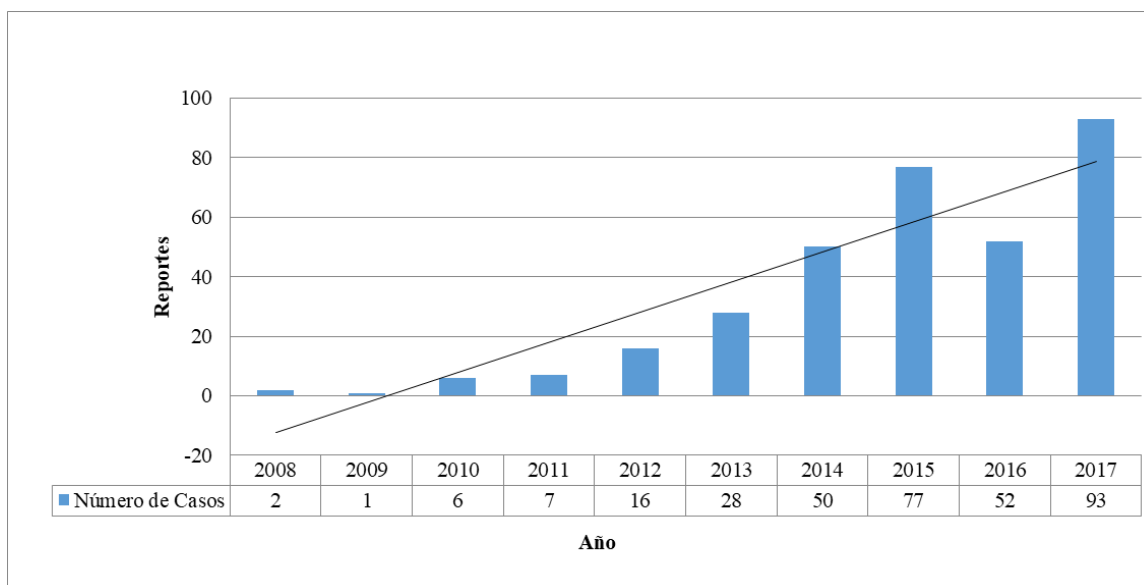
La metodología de estudio se dividió teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

### 5.2. Año:

Según los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de RTX en el periodo comprendido entre los años 2008-2017, se clasificaron los 332 reportes dependiendo del año en el que se presentó. Obteniendo los siguientes datos: **2008:** 2 reportes (0,60%), **2009:** 1 (0,30%), **2010:** 6 (1,81%), **2011:** 7 (2,11%), **2012:** 16 (4,82%), **2013:** 28 reportes (8,43%), **2014:** 50 reportes (15,06%), **2015:** 77 reportes (23,19%), **2016:** 52 reportes (15,66%) y **2017:** 93 reportes (28,01%).

**Grafica N°1** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C.

Clasificación por años.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

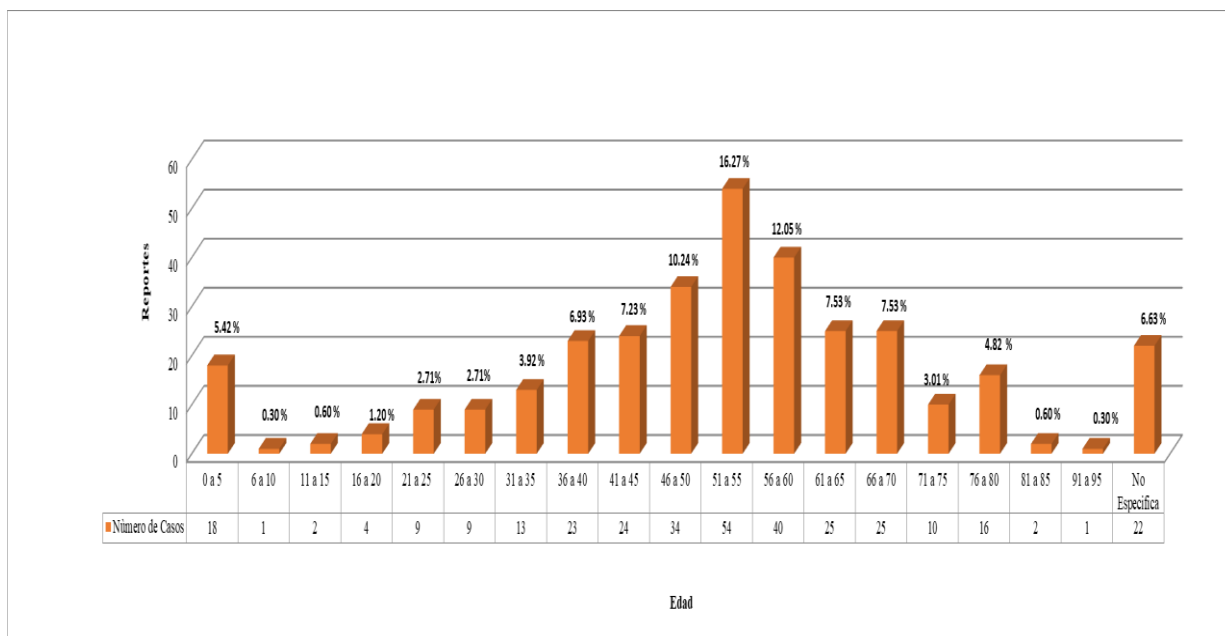
Como se muestra en la **Grafica N°1**, según la cantidad de reportes notificados en el periodo 2008 – 2017 se evidencia un incremento en los casos reportados desde el año 2012 al año 2015, presentando una disminución del 7,53 % en el año 2016 con respecto al 2015 y un incremento del 12,35 % nuevamente en el año 2017.

La tendencia al aumento de reportes de los eventos adversos o problemas que se pueden presentar durante el tratamiento en las diferentes patologías se relaciona con la concientización de los pacientes, profesionales de salud y los diferentes canales de reporte que el INVIMA ofrece a las IPS y usuarios (INVIMA. Grupo de Farmacovigilancia., n.d.), generando así que se pueda llevar una farmacovigilancia completa que brinde información de primera mano sobre todos los medicamentos que se puedan encontrar en el mercado.

### 5.3. Edad:

Según los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de RTX en el periodo comprendido entre los años 2008-2017 los 332 reportes se clasificaron teniendo en cuenta la edad (quinquenios) de los pacientes, observando en la **Grafica N°2** que se presentaron entre las edades de 0 a 5: 18 reportes (5.42%), 6 a10: 1 reporte (0.30%), 11 a 15: 2 reportes (0.60%), 16 a 20: 4 reportes (1.20%), 21 a 25: 9 reportes (2.71%), 26 a 30: 9 reportes (2.71%), 31 a 35 : 13 reportes (3.92%), 36 a 40: 23 reportes (6.93%), 41 a 45: 24 reportes (7.23%), 46 a 50: 34 reportes (10.24%), 51 a 55: 54 reportes (16.27%), 56 a 60: 40 reportes (12.05%), 61 a 65: 25 reportes (7.53%), 66 a 70: 25 reportes (7.53%), 71 a 75: 10 reportes (3.01%), 76 a 80: 16 reportes (4.82%), 81 a 85: 2 reportes (0.60%), 91 a 95: 1 reporte (0.30%) y No especifica: 22 reportes 6.63%).

**Grafica N°2** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación de edad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la caracterización por edad y los resultados presentado de los eventos adversos y problemas relacionados con el RTX, se puede evidenciar en la **Grafica N°2** que se presentan en mayor proporción con un 16.27% en las edades comprendidas entre los 51 a 55 años, seguido de edades entre los 56 a 60

años y 46 a 50 años, cabe resaltar que según los rangos de edad presentados el RTX se administra tanto en niños como en adultos debido a que enfermedades como artritis reumatoide, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática y Lupus eritematoso crónico se pueden presentar en cualquier rango de edad (Feugier & Perrot, 2012), sin embargo es más notorio con mayor proporción en edades un poco más avanzadas. Se debe mencionar que el 30% de las prescripciones generadas son a pacientes de edad avanzada, lo que puede llevar al desenlace de eventos negativos con mayor frecuencia en estas edades. (SALECH, F., PALMA, D., & GARRIDO, P., 2016).

Según datos epidemiológicos mundiales el pico de la enfermedad de la artritis reumatoide es entre los 50 y 75 años de edad y el 80% de los pacientes inician la enfermedad entre los 35 y 50 años de edad (Pablo Marchan de Hierro, 2014), y el pico de la enfermedad lupus eritematoso crónico en pacientes que se encuentren entre la segunda y cuarta década de vida, aunque también se presenta en edades más avanzadas de vida (Lazaro, Richez, & Seneschal, 2015), por lo tanto es coherente que el mayor número de reacciones adversas se presenten en estas edades. Adicionalmente en edades avanzadas los cambios fisiológicos pueden producir modificaciones en la farmacocinética de los medicamentos y son más susceptibles de presentar interacciones medicamentosas y presentación variabilidad entre las concentraciones que requieren para que se produzca un efecto farmacológico. (Homero, 2012). En la población pediátrica se ha encontrado una respuesta favorable al uso del RTX en citopenias autoinmunes, mostrando resultados eficaces y seguros, aún se encuentra en estudio la aplicación de este medicamento para otras enfermedades, por esta razón los eventos adversos reportados en la edades entre 0 y 18 años no es alta. Se requiere de estudios para evaluar la eficacia y seguridad en pacientes con esta edad. (Grajales & Mendez, 2012)

También cabe mencionar que el linfoma puede presentarse prácticamente a cualquier edad, pero es poco frecuente en los niños. La incidencia del LNH aumenta con la edad. En el grupo de 20 a 24 años de edad se dan 2.5 casos por cada 100,000 personas. En las personas de 60 a 64 años de edad, la tasa se multiplica casi por 20, con 44.6 casos por cada 100,000 personas, y después de los 75 años de edad se multiplica por más de 40, con más de 100 casos por cada 100,000 personas. (Genentech, 2014). Los linfomas no Hodgkin son más frecuentes en los varones y se incrementan con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. En niños y jóvenes son más raros y agresivos que en los adultos. (Guerrero, Ron Magaña, Medina Palacios, & López Flores, 2015). La Sociedad Americana de Cáncer reporta que el promedio de edad al diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes es de 65 años, de 60 a 70 años en el caso de los

linfomas foliculares, de 60 años en los sujetos con linfomas de células del manto, de 61 años en el caso de los linfomas, con predominio en las mujeres, el promedio de edad es de 60 años, con relación similar hombre a mujer. El promedio de edad al diagnóstico de estos linfomas es de 62.2 años. Linfomas no Hodgkin también son más frecuentes en los adultos (75%), en comparación con los niños (25%). (Guerrero, Ron Magaña, Medina Palacios , & López Flores, 2015). Teniendo en cuenta todos estos estudios encontrados de las incidencias en las edades es coherente que la mayor parte de los eventos reportados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C este en personas adultas.

También es evidente el reporte de 15 (5.42%) casos de eventos adversos a niños entre los 0 y 5 años de edad. Para la población pediátrica según un informe de la Comisión Revisora Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos Acta No 8 y el catálogo farmacéutico nacional dice que no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia para el tratamiento en niños. (INVIMA C. r., 2017). Por esta razón no es seguro determinar que el tratamiento de diferentes enfermedades con Rituximab en Colombia sea seguro.

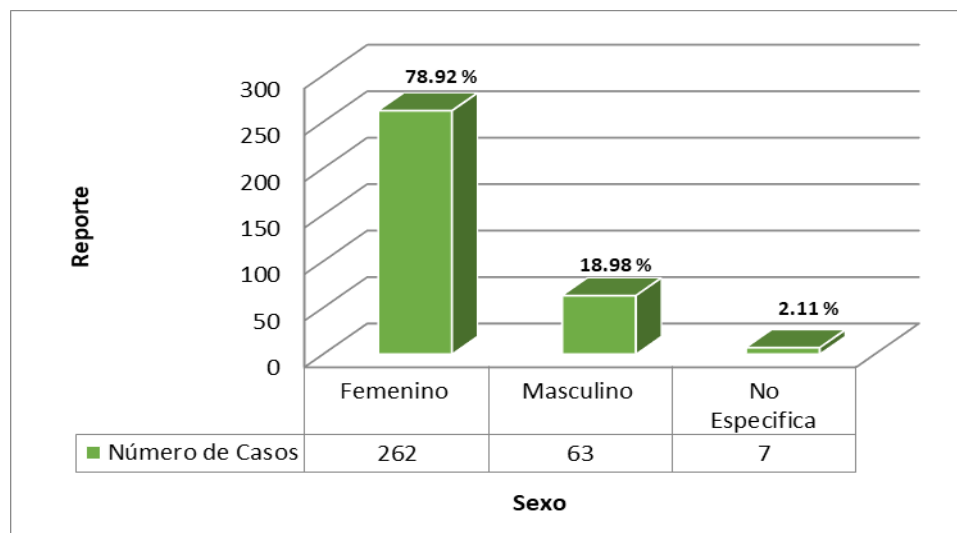
#### **5.4. Sexo:**

Teniendo en cuenta los 332 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C relacionados con RTX en el periodo comprendido entre el 2008 – 2017 se realizó una clasificación por sexo obteniendo los siguientes resultados: **Femenino:** 262 reportes (78.92%), **Masculino:** 63 reportes (18.98%), y No especifica: 7 reportes (2,11%).



**Grafica N°3** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C.

Clasificación de sexo.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

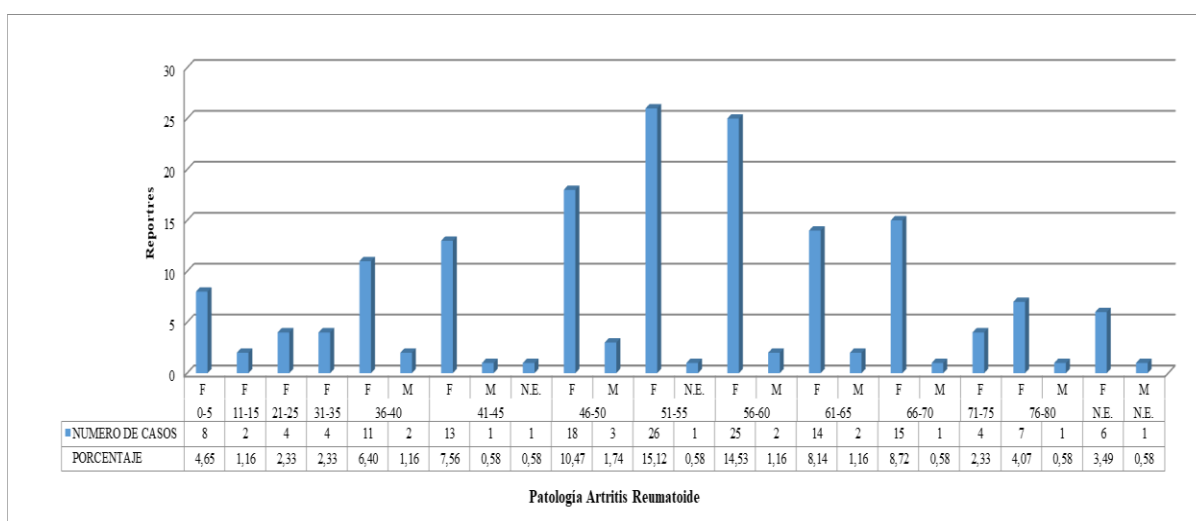
Según la **Grafica N°3** y la caracterización de los reportes por el uso de RTX por sexo, el mayor número de eventos adversos se presentó en pacientes del sexo femenino, según el artículo “reacciones adversas de rituximab e infliximab en pacientes con artritis reumatoide” las mujeres son afectadas dos o tres veces más que los hombres por enfermedades esta enfermedad, (Pablo Marchan de Hierro, 2014). Adicionalmente en enfermedades como la artritis reumatoide en Colombia se evidencian factores como el tabaquismo, el sexo femenino y la presencia del HLA DRB1 (El antígeno de histocompatibilidad HLA clase II). En Latinoamérica hay estudios de prevalencia realizados en Argentina y en Brasil donde esta ha sido reportada en el 0,9 y el 0,45%, respectivamente. ( Muñetón & Quintana, 2015).

Por cada 9 mujeres solo 1 hombre se ve afectado por enfermedades como el lupus eritematoso crónico, el cual aparece con más frecuencia durante la segunda o tercera década de vida (E. Lazaro, 2015). Adicionalmente según un estudio realizado por el fabricante se reporta que el área de superficie corporal y el sexo son variables que pueden explicar algunos de los parámetros farmacocinéticas, teniendo en cuenta que el volumen de distribución y la depuración son más rápidas en los pacientes de sexo masculino. Por lo tanto se puede inferir que los pacientes de sexo femenino son más propensos a sufrir reacciones adversas. En varios artículos de estudio se ha encontrado que la mayoría de pacientes son mujeres (Mena-Vázquez et al., 2016).

- **Relación entre variables de Patología - Sexo y Edad.**

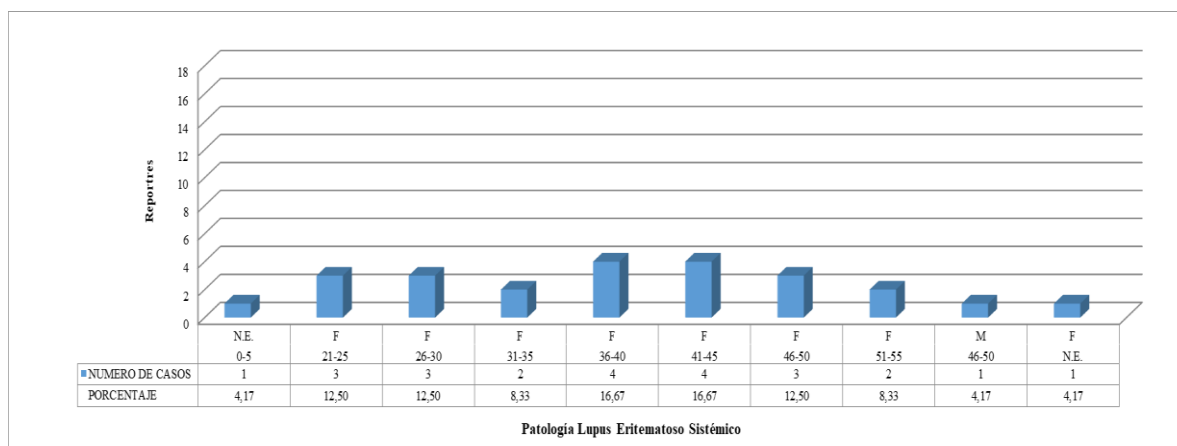
A las variables de edad y sexo descritos en los numerales 5.3 y 5.4 se realizó una clasificación por patologías teniendo en cuenta las indicaciones descritas por el INVIMA para el RTX.

**Grafica N°4** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por artritis reumatoide-sexo y edad.



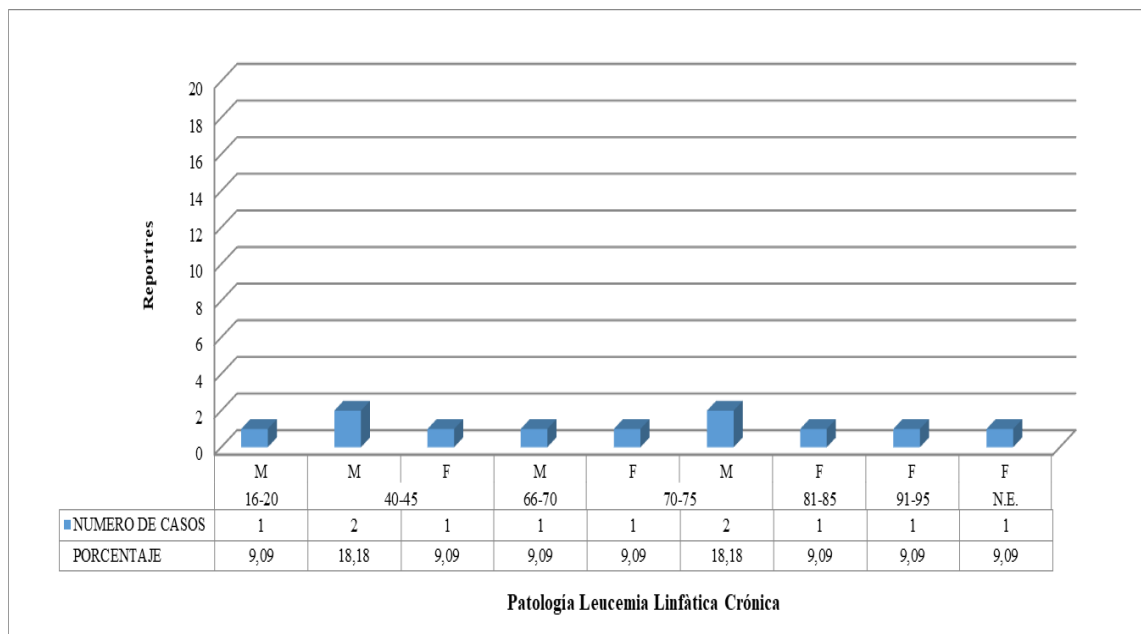
Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

**Grafica N°5** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Lupus Eritematoso sistémico-sexo y edad.



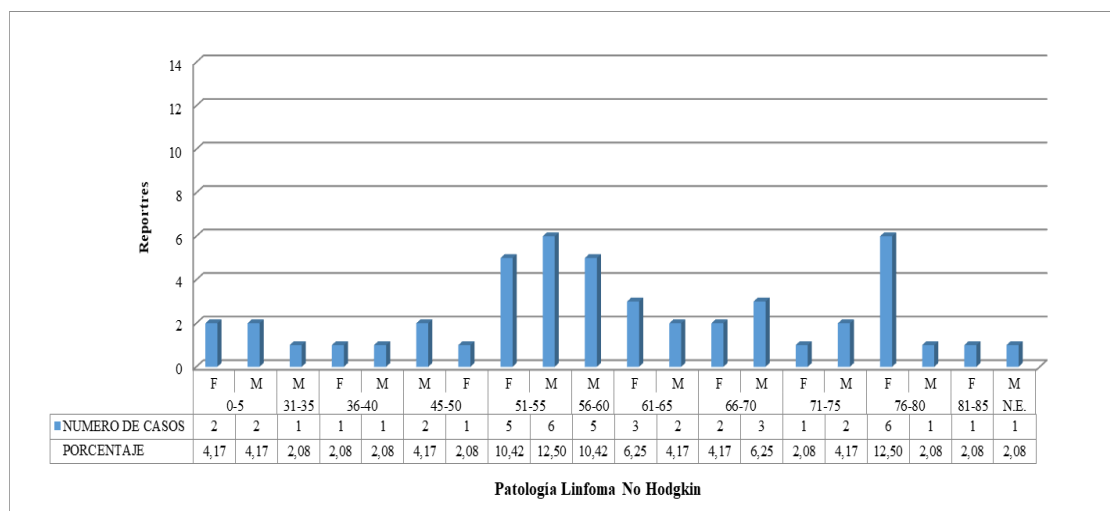
Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

**Grafica N°6** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Leucemia linfática crónica -sexo y edad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

**Grafica N°7** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. clasificación por Linfoma no Hodgkin -sexo y edad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Se evidencia en la **Grafica N°4** en relación con la patología de artritis reumatoide un mayor número de reportes en las edades entre 51 a 55 y 56 a 60 años, con mayor prevalencia en sexo femenino. En la **Grafica N°5** en relación con la patología Lupus Eritematoso sistémico un mayor número de reportes en las edades entre 36 a 45, con mayor prevalencia en sexo femenino. En la **Grafica N°6** en relación con la patología Leucemia linfática crónica con un mayor número de reportes en las edades entre 40 a 45 y 70 a 75, con mayor prevalencia en sexo masculino. Y por último en la **Grafica N°7** en relación con la patología Patología Linfoma No Hodgkin con un mayor número de reportes en las edades entre 51 a 60 y 76 a 80, con mayor prevalencia en sexo masculino.

En pacientes con LNH y LLC se debe considerar la premedicación con glucocorticoides, si RTX no se va a administrar en combinación con quimioterapia que incluya glucocorticoides. (EMA, 2014). El RTX está indicado para LNH en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona). (INVIMA C. r., 2017). No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de RTX con otras quimioterapias en el linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes. (EMA, 2014).

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea  $> 25 \times 10^9/L$  se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la perfusión con RTX para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la perfusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas. (EMA, 2014).

En pacientes con AR se debe administrar premedicación con 100 mg de metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la perfusión de RTX para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión. (EMA, 2014). El uso del metotrexate en combinación con el rituximab y la aplicación de este último en dos dosis separadas por dos semanas. (Reumatología, 2016).

En pacientes con granulomatosis con poliangeítis (Wegener) o con poliangeítis microscópica antes de la primera perfusión de RTX, se recomienda administrar metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días, a una dosis de 1000 mg al día (la última dosis de metilprednisolona se puede administrar el mismo día que la primera perfusión de RTX). Esto se debe continuar con prednisona por vía oral a una dosis de 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, y reducir la dosis tan rápido como sea posible, basándose en la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con RTX. (EMA, 2014)

En pacientes con LLC, la administración concomitante de RTX y fludarabina o ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética del RTX. (EMA, 2014).

Para enfermedades como LES el tratamiento depende del órgano que afecte, por lo que no se puede utilizar una sola terapia, los corticoides se consideran el tratamiento básico, para manifestaciones como la artritis, pleuropericarditis o manifestaciones cutáneas se suelen utilizar antiinflamatorios no esteroideos junto a los corticoides, se utilizan inmunosupresores para controlar la inflamación ante la presencia de un sistema inmunológico hiperactivo.

Se evidencia que en edades entre los 10 y 20 años el número de casos reportados son bajos, y pueden verse relacionados a que los pacientes que recibieron el tratamiento para enfermedades como el LNH no sobrevivieron, debido a que la progresión de esta enfermedad dura aproximadamente tres años y los pacientes no resisten y fallecen. Los picos que se evidencian entre los 51 y 55 años pueden estar relacionados con pacientes enfermedades como AR y que han presentado fallos a tratamientos de primera línea y a biológicos, y se encuentran inmunosuprimidos y presentan reacciones adversas al tratamiento con RTX.

El uso de la medicación que se reportan en el PDFV de la SDS en Bogotá D.C. por el uso de Rituximab no permite realizar análisis seguros de farmacovigilancia para este tipo de medicamentos que son usados en tratamientos de oncología, debido a que se encuentran registrados como monoterapia y la mayoría de tratamientos se realizan en combinación. Normalmente en pediatría tenemos una gran prevalencia de pacientes que padecen la patología de LNH y el manejo con RTX en estos casos se puede usar en los estadios III y IV y en monoterapia cuando me falla ciclofosfamida o algún corticoide que se presenta en un gran número de casos. Por lo tanto se puede sospechar una mezcla de uso del rituximab en las diferentes patologías y cada una de ellas tiene una guía clínica diferente, como se menciona anteriormente, y en cada una de ellas, se pueden exacerbar alguna de las reacciones porque podemos encontrar que pacientes con cáncer diariamente se encuentran expuestos a quimioterapias y se puede presentar inmunosupresión.

Al momento de la administración de monoterapia con el RTX se debe tener en cuenta la premedicación como son corticoides, antihistamínicos y manejo de clínico del dolor, esto con el fin de evitar que se

presenten eventos adversos al momento de la administración del RTX. Los reportes encontrados en el PDFV de la SDS de Bogotá D.C. no es posible evidenciar que en todos los casos se administrara la premedicación establecida para atribuir que todas las reacciones adversas allí reportados se presentaran por el uso del RTX. En estos casos es importante tener en cuenta el programa de seguridad del paciente para promover, gestionar e implementar prácticas seguras a través de metodologías científicamente probadas y minimizar el riesgo en la atención en salud. Por esta razón trabajar en conjunto el programa de seguridad del paciente y la farmacovigilancia, permite identificar si la terapia de premedicación y con los paraclínicos del paciente, se puede mejorar problemas relacionados con la seguridad del paciente. Es importante capacitar al personal que notifica al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. que describa si se le realizó al paciente la premedicación estipulada en las guías terapéuticas antes de iniciar el tratamiento con RTX y evitar el evento adverso.

### **5.5. Tipo de caso:**

Según los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de RTX en el periodo comprendido entre los años 2008-2017 los 332 reportes se clasificaron teniendo en cuenta el tipo de caso presentado obteniendo un total de Eventos: 330 reportes con un (99.40%) e Incidentes: 2 reportes con un (0.60%).

De los 332 reportes analizados, 330 representados con un 99.40% hacen referencia a eventos tanto de SRAM como de PRM, los cuales son el resultados desfavorables y no deseados, que se asocia a un síntoma o enfermedad consecuencia del uso de un medicamento (MSD, 2018), y el 0.60% hace referencia a los incidentes, los cuales se asocian a un potencial daño no intencionado que sucede durante la intervención de un paciente, el cual no genera un daño. (INVIMA, 2013). Por lo tanto es de esperarse que la mayoría de los casos estén asociados a un evento, puesto que son reacciones negativas resultantes de la medicación con RTX, y están estrechamente relacionado con las reacciones esperadas del medicamento en estudio.

Los dos incidentes que reportados que representan el 0.60 % en el PDFV de la SDS de Bogotá D.C. son generados por PRM, el primero por alteración fisicoquímica de RTX al presentar cristalización, afortunadamente se evidencio el problema y no se administró al paciente. El segundo incidente se presenta por error de administración del RTX, al utilizar una ruta equivocada para la administración, por

no tener acceso endovenoso adecuado, sin embargo no se reporta daño al paciente por ende se considera incidente. Se generaron planes de acción para este caso para evitar que se repita, encontramos capacitación del personal y la revisión de órdenes médicas.

Cabe resaltar que el mayor número de reportes se asocia a SRAM, que es cualquier sospecha de respuesta negativa o no deseada que ocurre después de la administración de un medicamento, teniendo en cuenta que la administración del medicamento se llevó a cabo según lo indica el protocolo de administración y en las condiciones adecuadas se descartan los PRM en su mayoría. Se evalúa la eficacia del rituximab disminuyendo la dosis para el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, teniendo en cuenta que los eventos más frecuentes se asocian a la perfusión e infusión del fármaco, con la reducción se puede favorecer a la disminución de los eventos adversos que se presentan al momento de la administración. Esto puede estar acompañado de la probabilidad que una menor dosis puede verse acompañado de una menor efectividad y tratamientos más costosos. (Mena-Vázquez et al., 2016).

#### 5.6. Descriptores WHOART.

Los 332 reportes relacionados con el anticuerpo monoclonal al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de RTX en el periodo comprendido entre los años 2008- 2017, se presentan numerosos descriptores WHOART, debido a la gran cantidad de reacciones adversas que puede generar el RTX. Por lo tanto se realizó un análisis estadístico por los descriptores de mayor incidencia, entre ellos encontramos: **Alteraciones generales:** 154 reportes (22.68%), **Alteraciones de la piel y anexos:** 148 reportes (21.80%), **Alteraciones del sistema respiratorio:** 119 reportes (17.53%), **Alteraciones del sistema nervioso central y periférico:** 73 reportes (10.75%), **Alteraciones del sistema gastrointestinal:** 68 reportes (10.01%), **Alteraciones cardiovasculares generales:** 27 reportes (3.98 %), **Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas:** 16 reportes (2.36 %), **Alteraciones psiquiátricas:** 13 reportes (2.49%), **Alteraciones de los mecanismos de resistencia:** 13 reportes (1.91%), **Alteraciones del sistema musculo-esquelético:** 13 reportes (1.91), **Alteraciones vasculares (extra cardiacas):** 10 reportes (1.47%), **Alteraciones del sistema urinario:** 8 reportes (1.18%), **Alteraciones de la visión:** 4 reportes (0.59%), los demás reportes presentan un resultado inferior al 3%, como se puede observar en la **Tabla N° 4**. Se reportaron 679 descriptores WHOART.

**Tabla N° 4.** Clasificación por Descriptores WHOART de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

<b>Descriptores WHOART</b>	<b>Número de Reportes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Alteraciones generales	154	22,68
Alteraciones de la piel y anexos	148	21,80
Alteraciones del sistema respiratorio	119	17,53
Alteraciones del sistema nervioso central y periférico	73	10,75
Alteraciones del sistema gastrointestinal	68	10,01
Alteraciones cardiovasculares generales	27	3,98
Alteraciones del ritmo y la frecuencia cardiacas	16	2,36
Alteraciones psiquiátricas	15	2,21
Alteraciones de los mecanismos de resistencia	13	1,91
Alteraciones del sistema musculo-esquelético	13	1,91
Alteraciones vasculares (extra cardiacas)	10	1,47
Alteraciones del sistema urinario	8	1,18
Alteraciones de la visión	4	0,59
Alteraciones de las células blancas	3	0,44
Alteraciones de las plaquetas, el sangrado y la coagulación	2	0,29
Alteraciones del colágeno	2	0,29
Términos para eventos secundario	2	0,29
Alteraciones de otros sentidos especiales	1	0,15
Alteraciones metabólicas y nutricionales	1	0,15
<b>Total</b>	<b>679</b>	<b>100</b>

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la caracterización y clasificación de los descriptores WHOART (World Health Organization-Adverse Reaction Terminology.) las alteraciones generales, alteraciones de la piel y anexos y alteraciones del sistema respiratorio son los sistemas más incidentes y frecuentes por el uso de RTX. Los cuales se describen en la Tabla N° 3 más detalladamente. La incidencia de las reacciones adversas varía en función del Anticuerpo monoclonal, se pueden presentar dos tipos de reacciones a la infusión: el síndrome de liberación de citoquinas y una reacción de hipersensibilidad. El síndrome de liberación de citoquinas (reacción aguda a la infusión) (SLC/RAI) esta generalmente caracterizado por un cuadro dinámico que se desarrolla en tres fases: la fase 1 se da en un tiempo de 60 a 90 minuto tras la infusión (mialgias lumbares,



síntomas gastrointestinales, rigidez, eritema, vasodilatación periférica), la fase 2 se da tras pasadas 4 horas: (hipotensión, taquicardia, fiebre, linfopenia, monocitopenia) y la fase 3 se presenta tras pasar de 16 a 20 horas (fallo multiorgánico y CID). El manejo de estas fases está dado por el grado de toxicidad, (Grado 1: reacción moderada, Grado 2: respuesta inmediata tras interrumpir el AcMo, Grado 3: sintomatología prolongada o recurrente, Grado 4: grave y Grado 5: muerte) en que los que se tomaran las medidas necesarias para manejar las SLC/RAI que se presenten. Se describe que para el RTX se ha presentado un 10% de SLC/RAI, esto se debe a la movilización de las células efectoras hacia el lugar de acción del Anticuerpo monoclonal, seguido de la liberación de las citoquinas. (Casanova Estruch, 2013). Los efectos adversos como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, disnea, hipotensión, infecciones, dolor abdominal, mialgia tienen una frecuencia según la respuesta inmune del paciente, se puede presentar en diferentes etapas del tratamiento, tras infusión, a corto plazo y a largo plazo. Los principales efectos adversos encontrados, de tipo general, corresponden con los reportados al programa Distrital de Farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. (Sociedad española de ginecología y obstetricia, 2013).

La administración de RTX está asociada a la liberación de citoquinas durante las primeras horas de infusión, causando en los pacientes síntomas de disnea, broncoespasmos, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y Angioedema. Se han notificado reacciones donde se presentan infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, falla cardíaca, angina de pecho, adicional de reacciones cutáneas graves (VARGAS, 2015). El mecanismo de producción de liberación de citoquinas se ha relacionado con el entrecruzamiento del RTX con las células CD20+, la subsecuente activación y las lisis de las células blanco, y, finalmente, la liberación de citoquinas (como IFN- $\gamma$ , IL 6, IL 8 y TNF  $\alpha$ ), luego de la administración del anticuerpo monoclonal. Además, el reclutamiento de los macrófagos contribuye a la liberación de citoquinas por interacción entre los receptores Fracción cristalizable de los macrófagos y la porción Fracción cristalizable del anticuerpo monoclonal. (Palma, y otros, 2017).

### **5.7. Descriptores WHOART SUB.**

Se toman los WHOART SUB datos de la de los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por el uso de Rituximab en el periodo comprendido entre los años 2008- 2017 a los 332 reportes de objeto de análisis, logrando establecer un total de 679 descriptores WHOART SUB de los cuales se obtienen los

reportes específicos más frecuentes, entre los cuales los que mayor se destacan son: Prurito: 44 reportes (6.48%), Rash: 35 reportes (5.15%), Cefalea: 30 reportes (4.42%), Disnea: 25 reportes (3.68), Dificultad respiratoria: 25 reportes (3.68), Nauseas: 21 reportes (3.09%), Escalofríos: 20 reportes (2.95%), Dolor de pecho: 20 reportes (2.95%), Mareo: 18 reportes (2.65%), Hipertensión: 17 reportes (2.50%), Erupción cutánea: 16 reportes (2.36%), Vomito: 15 reportes (2.21%), Eritema: 14 reportes (2.06%), taquicardia: 13 reportes (1.91%), Fiebre: 12 reportes (1.77%), Edema: 10 reportes (1.47%), Malestar general: 10 reportes (1.47%), Hipotensión: 10 reportes (1.47%), Efecto terapéutico inesperado: 10 reportes (1.47%) y diaforesis: 9 reportes (1.33%) como se puede observar en la **Tabla N° 5**. Los demás Descriptores WHOART SUB se encuentran relacionados en el Anexo N°2 del presente trabajo.

**Tabla N° 5.** Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

<b>Descriptores WHOART SUB</b>	<b>Número de Reportes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Prurito	44	6,48
Rash	35	5,15
Cefalea	30	4,42
Disnea	25	3,68
Dificultad Respiratoria	25	3,68
Nauseas	21	3,09
Escalofríos	20	2,95
Dolor pecho	20	2,95
Mareo	18	2,65
Hipertensión	17	2,50
Erupción cutánea	16	2,36
Vomito	15	2,21
Eritema	14	2,06
Taquicardia	13	1,91
Fiebre	12	1,77
Edema	10	1,47
Malestar general	10	1,47
Hipotensión	10	1,47
Efecto terapéutico inesperado	10	1,47
Diaforesis	9	1,33

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la clasificación de los descriptores WHOART sub por el uso de RTX, los de mayor incidencia y mayor porcentaje reportados al PDFV fueron: disnea, rubefacción, rash, prurito, cefalea, Dolor, erupción cutánea, Náuseas, dificultad respiratoria, fatiga, infección vías urinarias, cansancio, diarrea, escalofríos, somnolencia, diaforesis, edema, hipertensión, mareo y medicamento ineficaz. Según estudios reportados por la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia los eventos adversos más frecuentes observados durante el estudio de seguridad del RTX fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea. (Espinosa Estrada et al., 2010). Adicionalmente se atribuye que el 90 % de los eventos ocurren en la primera parte de la infusión, generalmente durante las primeras dos horas, asociados a otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. (EMA, 2014).

Cabe mencionar que muchos pacientes pueden presentar eventos tales como hipotensión, infarto al miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, broncoespasmo, angioedema y síndrome de distrés respiratorio agudo. La etiología de las complicaciones cardiovasculares y pulmonares aún es incierta, pero se postula que podrían ser secundarias a la llamada “tormenta de citoquinas”, debida a una liberación masiva de IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10. (Palma, y otros, 2017)

Se presentaron cuatro casos en los que el paciente falleció, esto se pudo presentar por las diferentes complicaciones y patologías presentadas por los pacientes, de acuerdo a la revisión en administración de RTX se puede causar cefalea y taquicardia, mareo y reacciones pulmonares severas como disnea, broncoespasmo, hipoxia e infiltrados pulmonares o edema, más frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar y está asociado a la producción de infecciones graves. ( Midaglia, Mora, Mulero, Sastre-Garriga, & Montalban, 2018). Se reporta muerte por neumonía y dificultades respiratorias, sin embargo la causa de muerte no puede ser atribuible al RTX puesto que puede ser explicado por el estado de salud y a los demás medicamentos asociados a la terapia.

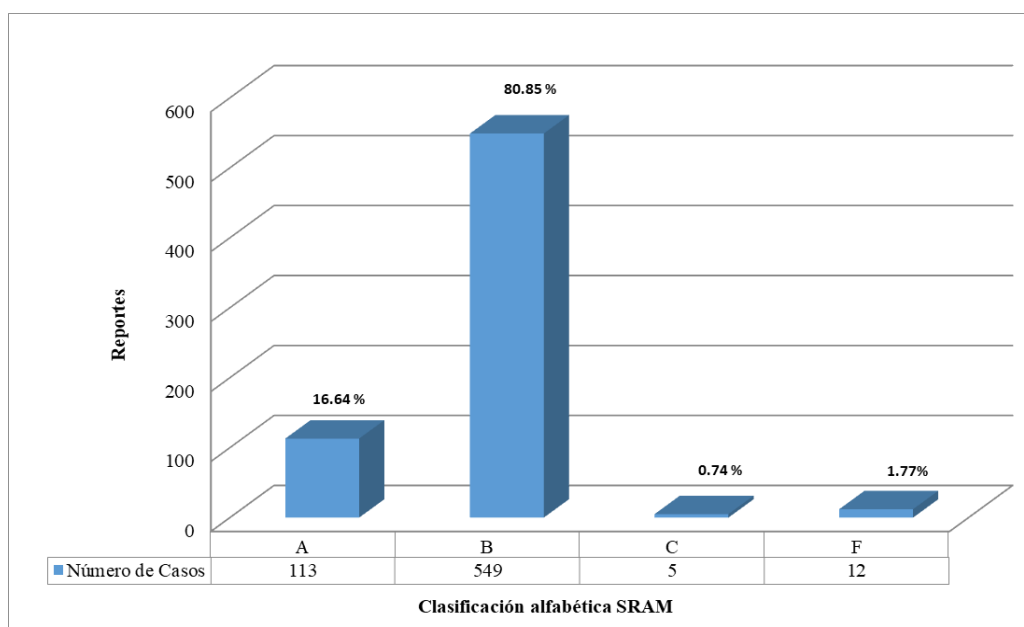
Teniendo en cuenta los Descriptores WHOART SUB, es de vital importancia generar por parte del personal de salud guías o protocolos que ayuden a la administración del medicamento, vigilancia, controles o medidas a tomar en caso de presentarse reacciones adversas a los medicamentos, es decir tener en cuenta los insumos necesarios para poder atender un problema de salud.

### 5.8. Clasificación alfabética de las SRAM:

Para el total de reportes emitidos al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Rituximab se realizó una clasificación por tipo de SRAM que se presentaron, teniendo los siguientes resultados: **RAM tipo A:** 113 reportes (16,64%), **tipo B:** 549 reportes (80,85%), **tipo C:** 5 reportes (0,74%) y **tipo F:** 12 reportes (1,77%), para un total de 679 SRAM reportados por el uso de RTX.

**Grafica N°8.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C.

Clasificación alfabética de las SRAM.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la caracterización por tipo de SRAM y como se muestra en la **Grafica N°8** se evidencia una prevalencia de las reacciones adversas tipo B o bizarras (raras, anómalas), que son aquellas reacciones que no dependen de la dosis y se pueden asociar a reacciones idiosincráticas del paciente (Alghabban, 2007), entre este tipo de reacciones se encontraron para el análisis del RTX tipo de urticaria, prurito, agotamiento, dolor lumbar, taquicardia, mareo, rash, mareo, alergias, eritemas, nauseas, malestar, cefalea entre otras, descritas en la Tabla N°4. Este tipo de reacciones se presentaron durante la administración del

medicamento, es decir durante los primeros minutos de infusión, es decir no dependen de la dosis y son asociadas a respuestas del paciente.

Posteriormente encontramos las reacciones tipo A o aumentadas, reacciones dependientes de la dosis y predecibles durante el tratamiento (Alghabban, 2007), entre este tipo de reacciones encontramos reacciones infecciosas como neumonía, bronquitis, caída del cabello e infecciones de las vías urinarias. Se debe mencionar que RTX se le atribuyen reacciones propias como infecciones pulmonares, lisis tumoral, escalofríos, rigidez, hipotensión urticaria entre otros. (EMA, 2014)

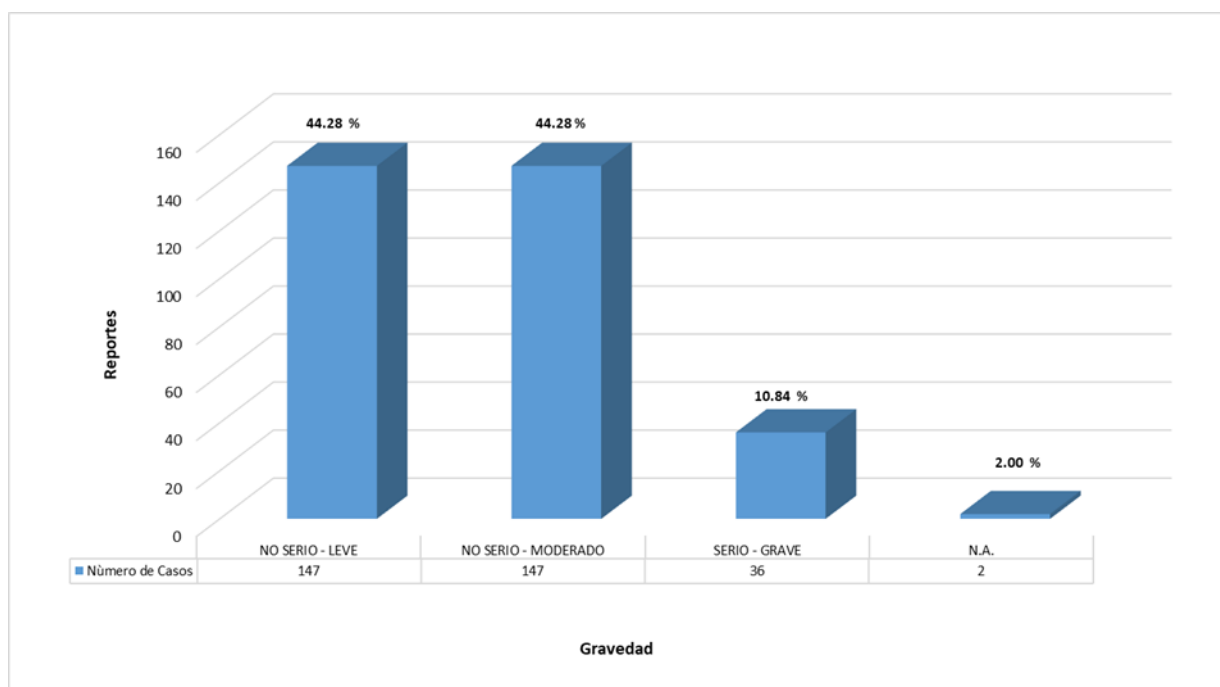
Las tipos de SRAM seguidas son las tipo F o fallo terapéutico, haciendo referencia a la pérdida de efectividad del tratamiento (Alghabban, 2007), en estos casos los reportes refieren una pérdida de efectividad del medicamento, reportando que se reactiva la enfermedad tratada y no se presenta al tratamiento. Este tipo de reacciones adversas se relacionan con la dosis o interacciones medicamentosas que pueden estar llevando a la inefectividad del tratamiento. (Secretaria Distrital de Salud, 2013).

Posteriormente encontramos la tipo C o Crónicas, que son aquellas reacciones que se presentan a consecuencia de tratamientos prolongados y tienen una relación permanente con el órgano diana y tienden a ser graves y frecuentes (Alghabban, 2007), (Secretaria Distrital de Salud, 2013), encontrando en la caracterización casos de varicela, neumonía secundaria, sepsis severa, encefalitis herpética, forunculosis, alteraciones psíquicas e infecciones de las vías urinarias posterior a iniciar el tratamiento con RTX.

### **5.9. Seriedad.**

Teniendo en cuenta los 332 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Rituximab, se clasificaron según la seriedad presentada, encontrando 147 reportes como No serio-leve correspondientes al 44,28 % del total de casos, 147 reportes como No serio-moderado correspondientes al 44,28 % del total de casos, 36 reportes Serio-grave correspondientes al 10,84 % del total de casos y 2 reportes No Aplica correspondientes al 2,00% del total reportes analizados, como se describe en la **Grafica N°9.**

**Grafica N°9** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C.  
Clasificación de seriedad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la clasificación y caracterización por seriedad, se evidencia que los reportes son no serios - leves y no serio - moderado presentan igual número de casos. En los eventos de no serio-moderados se deben a que aunque los eventos o incidentes son de importancia clínica, no representan un peligro para la vida del paciente, sin embargo se deben tomar medidas de suspender el medicamento o utilizar medicación para detener el evento adverso presentado. (Secretaria Distrital de Salud, 2013). Para los reportes no serios – leve están relacionados con los eventos adversos de poca intensidad, los cuales no necesitan una intervención terapéutica y se puede continuar con el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas del paciente. (EMA, 2014).

Posteriormente encontramos aquellos reportes clasificados como serio – grave los cuales hacen alusión a aquellos reportes donde se presentó muerte del paciente y aquellos en los que la vida del paciente se ve comprometida generando o prolongando una hospitalización. En último lugar encontramos los reportes que No Aplican los cuales hacen alusión a los reportes clasificados como PRM. En la **Tabla N° 6** se relacionan el número de casos y la seriedad de cada uno de ellos.

**Tabla N° 6.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de seriedad, serio- grave.

<b>Seriedad (Serio-grave)</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Es un evento o reacción de importancia médica	21	58,33
Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización	11	30,56
Resulta en la muerte	4	11,11
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Con la información de la tabla se puede evidenciar que se encuentra que un gran número de casos se relacionan en “Es un evento o reacción de importancia médica” donde se evidencian eventos que generaron infecciones graves, problemas respiratorios, espasmo laríngeo o dificultad respiratoria, entre otras reacciones que son de esperar a la administración del RTX, para estos casos es recomendable especial precaución, ya que pacientes que presenten predisposición a estos eventos pueden provocar empeoramiento de los eventos adversos reportados por el medicamento. Los casos en los que se reportan “Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización” son eventos que se presentan generalmente por manifestaciones clínicas propias de la enfermedad o no relacionadas con el diagnóstico principal. Los sobre costos que pueden generar enfermedades crónicas y se ven reflejados en la complejidad del tratamiento, diagnóstico, exámenes y la cobertura de situaciones extremas que se puedan presentar como eventos adversos o problemas relacionados con los medicamentos afectando a la población económicamente activa. Las enfermedades crónicas no transmisibles representan un gasto muy

alto para el sistema de salud por costos altos y tratamiento tardíos cuando no se puede obtener un beneficio y calidad de vida para el paciente. (Gallardo Solarte Karina, 2015)

En el PDFV de la SDS de Bogotá D.C. se presentaron 4 casos de muerte en los que se reportan como:

- Paciente de 62 años, de sexo femenino, diagnosticada desde 1995 con artritis de grandes y pequeñas articulaciones, síndrome sjogren primario, diabetes mellitus, EPOC tipo enfisema, osteoporosis, TBC latente, nódulo pulmonar en estudio y anemia ferropénica crónica. Fue hospitalizada en el año 2012 por neumonía, después de dos meses se permite tratamiento con RTX. Con la información se evidencia una aparición de los efectos adversos, con la administración de rituximab. En noviembre de 2012 la paciente presenta condiciones regulares respiratorias y signos de problemas cardiacos. Presentó paro cardiorrespiratorio, se inició reanimación cardiopulmonar avanzada sin obtener respuesta, por lo que se declaró fallecida por neumonía. Todos estos eventos pueden estar explicados por los medicamentos que se le administraban a la paciente y las enfermedades que presentaba. En el caso de este paciente que presentaba un estado de salud muy comprometido y condujo a la muerte.
- Reporte de febrero de 2016. Paciente de sexo masculino, no se reporta la edad, no presenta diagnóstico, pero se informa que fallece por dificultad respiratoria, se hace referencia al uso del medicamento RTX, pero no indica cuando inicio o finaliza, no permite un análisis más profundo, por esta razón queda reportada como inclasificada.
- Reporte de enero de 2107. Paciente, de sexo femenino de 55 años de edad, con diagnóstico de LES, su última consulta fue en diciembre de 2016 y acorde a la dispensación del medicamento RTX fue en febrero de 2016. La información que se reporta no es suficiente para establecer una relación temporal entre la aparición y el uso del medicamento. Por esta razón se considera una reacción adversa improbable y se desconoce los motivos del fallecimiento.
- Reporte de mayo de 2017. Paciente de sexo femenino de 66 años de edad, con diagnóstico de Artritis reumatoide seropositiva. En el análisis del caso se reporta que el paciente se le administro RTX en abril de 2016 y continuo con terapia con metrotexano. Se reporta RAM B, con causalidad posible, y multiples comorbilidades del paciente que conlleva al fallecimiento.



**Tabla N° 7.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por serio- grave que resultan en la muerte.

Sexo	Edad	Descriptor WHOART SUB	Causalidad
Femenino	62	Neumonía, Dolor articular, Cefalea, Mareo, Debilidad generalizada, Muerte.	Probable
Masculino	N.E.	Dificultad Respiratoria, Muerte	Inclasificable
Femenino	55	Muerte	Improbable
Femenino	66	Ineffectiveness, Muerte	Posible

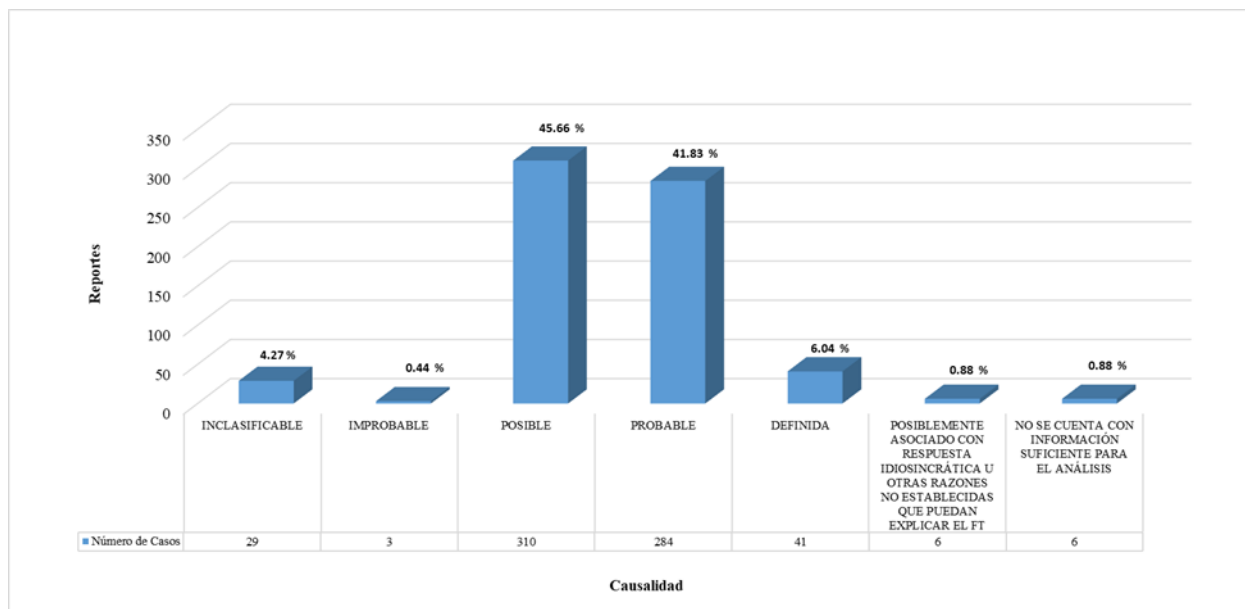
Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Los reportes relacionados por muerte se pueden asociar principalmente a enfermedades degenerativas adquiridas tiempo atrás y que el tratamiento determinado para cada paciente no puede satisfacer las necesidades para cada uno de los pacientes y que las enfermedades autoinmunes generan complicaciones que más adelante aumentan el riesgo de muerte. Todas estas complicaciones en la salud del paciente generan costos indirectos debido a la mortalidad y a la discapacidad parcial o permanente o muerte generada por la enfermedad misma. (Gallardo Solarte Karina, 2015).

#### 5.10. Causalidad:

La clasificación por Causalidad de los 329 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C en los periodos 2008 - 2017, arrojo los siguientes resultados: **inclasificable:** 29 reportes (4,27%), **improbable:** 3 reportes (0,44%), **posible:** 310 reportes (45,66 %), **probable:** 284 reportes (41,83 %), **definida:** 41 reportes (6,04%), **posiblemente asociado con una respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que puedan explicar el fallo terapéutico:** 6 reportes (0,88%) y **no se cuenta con información suficiente para el análisis:** 6 reportes (0,88%). Ver **Gráfica N°10.**

**Gráfica N°10.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de Causalidad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, y realizando una clasificación por el método descrito por el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala se puede evidenciar una gran prevalencia en la causalidad “Posible”, categorizadas así por lo que pueden ser explicadas por la enfermedad concomitante como lo son la artritis reumatoide, lupus eritematoso crónico, linfoma no hodgkin entre otras, adicionalmente pueden ser causada por la medicación adicional que tenga el paciente (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015). Adicionalmente la mayoría de los casos ocurrieron durante la infusión del medicamento, por lo tanto no depende de la dosis como tal si no de otros factores inherentes al paciente. (Mena-Vázquez et al., 2016). Posteriormente encontramos la causalidad “Probable” situaciones en las que los eventos presentados son improbables de atribuir a la enfermedad o administración de otros fármacos y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015).

Las SRAM que se tomaron como “definitivas” son aquellas en las que los pacientes fueron expuestos al RTX y que sufrieron un evento adverso que a la retirada del mismo sufrieron una respuesta satisfactoria pero que al ser expuestos nuevamente a las dosis recomendadas se presenta de nuevo el evento. (Secretaría Distrital de Salud, 2013), posteriormente en porcentaje se encuentra la categoría inclasificable donde la información es contradictoria y no puede ser clasificada en una de las categorías utilizadas y se requiere información para poder otorgar una causalidad al evento presentado. Por último encontramos la categoría “Improbable” donde no existe una temporalidad razonable con la administración del medicamento y la aparición del evento (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015),(Secretaría Distrital de Salud, 2013).

Por otro lado se recomienda que los pacientes que son tratados con RTX deben estar bajo supervisión de un profesional de la salud, debido a que durante la aplicación del medicamento pueden sufrir el síndrome de liberación de citoquinas presentando reacciones graves como disnea, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, sarpullidos, latidos cardíacos rápidos, presión arterial baja y dificultad para respirar por lo tanto se debe actuar inmediatamente suspendiendo la perfusión y evaluar los posibles daños que sufre en paciente. (EMA, 2014).

Durante el estudio de los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por uso de RTX, se encontraron 12 reportes por causalidad de fallo terapéutico. Se trabajó con Algoritmo de evaluación del fallo terapéutico propuesto por *Vaca* que permite posteriormente determinar la categoría de la causalidad del fallo. Del total de casos reportados como Fallo terapéutico se encontró 6 como “posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el fallo terapéutico” correspondientes al 50% y 6 como “no hay suficiente información para el análisis” correspondiente al 50%, del total de fallos terapéuticos reportados.

Los fallos terapéuticos pueden presentar diferentes orígenes en este caso se debe a una posible respuesta idiosincrática u otras razones que no tiene una justificación que explique la falla del medicamento, en este caso puede estar explicado a uso frecuente e irracional del medicamento causando resistencia al tratamiento, por otro lado en algunas enfermedades como la artritis reumatoide las citoquinas inflamatorias producidas por el sistema inmune se asocian a un síndrome metabólico con estados de inflamación crónica generando una resistencia en los tejidos adiposos y musculares generalmente en pacientes obesos. (Cruz, 2014). El uso de RTX en las enfermedades glomerulares y autoinmunes presenta

un aumento en su uso, sin embargo la biología de las células B en estas enfermedades son diferentes y no todos los tratamientos que se administren a los pacientes presentan la misma respuesta al tratamiento, generando resistencia parcial, natural o total. (Sociedad española de ginecología y obstetricia, 2013). En el caso de la causalidad de fallos terapéuticos con categorización “no hay suficiente información para el análisis correspondiente” se debe generalmente a que se presentan limitaciones en la información que se encuentra suministrada en la base de datos PDFV de la SDS de Bogotá D.C. limitándose a establecer el tipo de reporte que se presentó.

### 5.11. Tipo de PRM

En cuanto a la clasificación de los reportes según Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento (PRM), se toma como dato inicial los 3 reportes obtenidos en la clasificación de Tipo de reporte correspondientes a la categoría PRM, generando como resultado 1 reporte que corresponden al 33,33 % del total de los reportes, clasificado en la categoría “Calidad del Medicamento” y 2 reportes que corresponden al 66,66 %, clasificado en la categoría “Administración Errónea, como puede apreciarse en la **Tabla N° 8**.

**Tabla N°8.** Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

<b>Tipo de PRM</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Calidad del medicamento	1	33.33
Administración Errónea	2	66.66
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>

Realizando un clasificación de los 3 tipos de PRM como lo describe el tercer Congreso de Granada, se encontró que 2 son incidentes y 1 eventos, reportando 1 PRM de calidad del medicamento, sufriendo el RTX una alteración de las características fisicoquímicas, esto debe conllevar a la revisión de los productos recibidos bajo el mismo número de lote, debido a que se puede identificar más unidades con los mismo problemas, sin embargo en los reportes no se identificaron más casos. Se debe tener en cuenta que para garantizar una terapia con buenos resultados farmacoterapeuticos se debe contar con medicamentos

desarrollados, investigados, fabricados con las buenas prácticas de manufactura, transportados y almacenados de acuerdo a su cadena de abastecimiento (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). En este caso la calidad del medicamento se puede asociar con el almacenamiento, manipulación, fabricación y/o estabilidad del RTX.

Posteriormente se encuentran 2 PRM relacionados con administración errónea 1 debido a que no se registran datos de velocidad de infusión ocasionando un RNM de Seguridad, es decir, Inseguridad cuantitativa que ocasiono un cuadro clínico con síntomas, y 1 notificando vía de administración inequívoca la cual no ocasionó daños al paciente. (Secretaria Distrital de Salud, 2013). Los errores ocasionados por prescripción, dispensación, administración, uso por parte paciente, incluyendo los fallos en el sistema de suministro del medicamento, están asociados a la ausencia de servicios técnicos que soporten y garanticen que los medicamentos que se dispongan para un tratamiento sean efectivos, seguros, confiables y con altos estándares de calidad. (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). Este tipo de PRM son prevenibles puesto que son errores asociados al personal cuidador, a la falta de información por parte del médico tratante o farmacéutico encargado de la dispensación. (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). Para tomar acciones sobre la prevención de lo PRM se deben implementar los seguimientos farmacoterapéuticos por parte de los químicos farmacéuticos (personal calificado), desde la revisión de una prescripción racional, dispensación, vigilancia de la administración y resultado de la terapia, para que el tratamiento que se administre cumpla con su objetivo. (Chávez, 2016). Las consecuencias de los PRM en los pacientes pueden verse reflejadas en fallos terapéuticos, aparición de nuevos síntomas que compliquen la salud de paciente y generen tratamiento adicional, prolongación de la hospitalización, entre otras, ocasionando así disminución en la calidad de vida y un aumento en el costo del sistema de salud.

## 6. CONCLUSIONES

- Se recibieron 346 reportes al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por el uso del medicamento RTX en un periodo de estudio de 2008 – 2017, de los cuales se clasificaron 329 SRAM y 3 PRM. Se puede evidenciar un aumento de reportes en los últimos 5 años en el PDFV de SDS de Bogotá. Igualmente el rango de edad entre los 51 y 55 años con un porcentaje de 16.27 % (54 casos) del sexo femenino, presenta mayor ocurrencia de eventos adversos con el rituximab.
- Se evidenció reportes de no serio - leve y no serio – moderado con un número igual de casos reportados 44.28% (147 casos). Se reportaron en un 10.84 % (36 casos) serio – grave en los 4 (11.11 %) casos resultan en muerte del paciente.
- La causalidad “Posible” con un 45,66% (310 reportes) representa uno de los factores de mayor incidencia en la presentación de SRAM debido a que tiene una secuencia temporal razonable en relación con la administración del RTX, pero que puede ser explicado por la enfermedad concurrente o la medicación concomitante que tiene el paciente. El fallo terapéutico representa uno de los factores con menor incidencia en los eventos adversos reportados.
- Los altos costos que presenta el diagnóstico, los cuidados, los tratamientos, la calidad de vida del paciente se caracterizan por ser largos y complejos generando impactos económicos altos en el sistema de salud y que no toda la población que los padece, puede adquirir aumentando la morbilidad y mortalidad.
- La presentación y socialización de la pieza comunicativa audiovisual dirigida a pacientes en entornos académicos y laborales, favorece a las entidades sanitarias porque permite que se identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de RTX.
- Los resultados obtenidos de la investigación sobre Eventos Adversos y Problemas Relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 serán sometidos a publicación mediante la presentación del artículo anexo, para punto de partida de futuras investigaciones.

## **7. IMPACTO ESPERADO**

El desarrollo e investigación que se realizó en este trabajo de los posibles eventos adversos y problemas relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017, permitirá brindar una fuente de información para los profesionales de la salud interesados en consultar y ampliar sus conocimientos al momento de prescribir, administrar, vigilar y promover estrategias que permitan mejorar la terapia farmacológica del paciente, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de la administración del RTX para el tratamiento de artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. A. Arnaiz-Villena, J. R. (1995). *INMUNOLOGÍA*. Madrid, España: Editorial Complutense.
2. Alghabban, A. (2007). *Diccionario de Farmacovigilancia*. Barcelona, España: Pharma Editores.
3. Álvarez, J. M. (2005). *Hematología Clínica Temas de Patología Médica*. España: Universidad de Oviedo.
4. Alonso Castellanos, S., Soto Céliz, M., Alonso Galarreta, J., Valledor, A., & Miján de la Torre, A. (2014). Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*.
5. Alpízar Campos, R., Díaz Coto, J. F., & Vega-Ortiz, J. M. (2016). *Guías de manejo de artritis reumatoide Consenso 2016*. Costa Rica: Acta Médica Costarricense.
6. Álvarez L., B. B. (2004). *Anticuerpo Monoclonales Reales y Perspectivas*. Obtenido de <https://books.google.com.co/books?id=XqaOqAj0kMEC&pg=PA24&dq=clases+de+inmunoglobulinas+y+su+funcion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiun5TG8dvbAhUtlkKHT8mBtAQ6AEILjAB#v=onepage&q=clases%20de%20inmunoglobulinas%20y%20su%20funcion&f=false>
7. Alvarez Luis, B. B. (2004). *Anticuerpos Monoclonales, Realidades y Perspectivas*. España: COMPLUTENSE.
8. Arthritis Foundation. (2107). *Arthritis Foundation*. Obtenido de <http://espanol.arthritis.org/espanol/disease-center/imprimia-un-folleto/dc-ar/>
9. Aparicio Aleix, B. J. (2007). *ONCOQUEST*. Madrid, España: ELSERVIER, España, S.A.
10. Autoinmunes, G. d. (2009). *Guías de Práctica Clínica SEMI*. España: SEMI.
11. Avila M., E. E. (26 de 06 de 2010). *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. La Habana, Cuba.2010; 26(1)186-197*. Recuperado el 19 de Octubre de 2017, de Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. I Instituto de Hematología e Inmunología.: <https://www.google.com.co/search?q=mecanismo+de+accion+del+rituximab&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwjCouDLvPbWAhXCOSYKHUCHDOQQvwUIISgA&biw=1366&bih=637>
12. Bezares R., B. A. (2006). Leucemia Linfática Crónica. *SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA*, 183 - 201.
13. Biclet Philippe, H. D. (1992). *Diccionario de Enfermedades y Elecciones de Exploraciones Complementarias*. Barcelona España: Ediciones DOYMA S.A.



14. Boletín de Farmacovigilancia. (Mayo de 2006). *Conceptos Básicos de Farmacovigilancia* . Recuperado el 15 de Octubre de 2017, de Boletín 12, año 4: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19005es/s19005es.pdf>
15. Burtos D., D. P. (2006). *Inmunología Fundamentos*. Obtenido de <https://books.google.com.co/books?id=TGxGADaoZwEC&pg=PA40&dq=clases+de+inmunoglobulinas+y+su+funcion&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiun5TG8dvbAhUttkKHT8mBtAQ6AEIKDAA#v=onepage&q=clases%20de%20inmunoglobulinas%20y%20su%20funcion&f=false>
16. Burgos Bernal, G. A. (Noviembre de 2014). Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Recuperado el 16 de Octubre de 2018, de [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_art\\_reumatoide/GPC\\_AR\\_COMPLETA.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_art_reumatoide/GPC_AR_COMPLETA.pdf)
17. Cáncer, E. d. (31 de mayo de 2016). American Cancer Society . Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/acerca/que-es-linfoma-no-hodgkin.html>
18. Carretero, M. (2007). Rituximab Tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF. *Actualidad científica Medicamentos de vanguardia*, 107 - 109.
19. Carretero, M. (Mayo, 2007). Rituxiab, Tratamiento de artritis reumatoide en pacientes que no responden a los tratamientos biológicos actuales con anti-TNF. *Actualidad científica, Medicamentos de Vanguardia, Volumen 26*, 107-109.
20. Casanova Estruch, B. (2013). Perfil de seguridad y aspectos prácticos a tener en cuenta en la administración de anticuerpos monoclonales. *Neurologia*, 28(3), 169–178. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.02.004>
21. Castaño J., M. N. (06 de Julio de 2006). *Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas*. Recuperado el 04 de Octubre de 2017, de ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA: [http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/AcMo\\_desarrollo.pdf](http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/AcMo_desarrollo.pdf)
22. Chávez, H. M. (2016). El Químico Farmacéutico al Servicio de la ciencia y la sociedad. *colegio quimico farmaceutico del Perú*, 1-10.
23. Centre, U. M. (2108). *VigiAccess*. Obtenido de <http://www.vigiaccess.org/>
24. COLOMER, M. C. (2007). RITUXIMAB . *ACTUALIDAD CIENTÍFICA* , 107-109.

25. Comunicado del INVIMA 013. (2011). *INVIMA*. Recuperado el 16 de Octubre de 2017, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/comunicados/06\\_de\\_Julio\\_de\\_2011\\_-\\_RIESGOS\\_GRAVES\\_RITUXIMAB.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/comunicados/06_de_Julio_de_2011_-_RIESGOS_GRAVES_RITUXIMAB.pdf)
26. CORTES, L. A. (2015). EVALUACION ECONOMICA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE TERCERA LINEA PARA ARTRITIS REUMATOIDE EN COLOMBIA. Bogotá D.C., Colombia.
27. COMISIÓN REVISORA SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS. (2016). PRODUCTOS BIOLÓGICOS. BOGOTA.
28. Delgado, J. M., & Vasquez, L. E. (2018). Factores que alteran la biodisponibilidad y eficacia de los medicamentos biológicos. *SINAPSIS UJMD*, 59-67.
29. Cruz, A. D. la. (2014). Síndrome metabólico en artritis reumatoide. *Medigraphic.Com*, (2192), 106–115.
30. EMA. (2014). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–33. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
31. Espinosa Estrada, E. E., Ramírez Rodríguez, L. G., Izquierdo Cano, L., Sevilla Cabrera, O. M., Hernández Padrón, C., & Espinosa Martínez, E. (2010). Rituximab: Historia, farmacología y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(3), 186–197.
32. Federal, G. (2008). *Guía de Práctica Clínica*. Recuperado el Junio de 2018, de Consejo de Salubridad General: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174\\_GPC\\_LINFOMA\\_NO\\_HODGKIN/Imss\\_174RR.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/174_GPC_LINFOMA_NO_HODGKIN/Imss_174RR.pdf)
33. Fundacion Española de Reumatología ; Sociedad Española de Reumatología. (s.f.). Fundacion Española de Reumatología. Obtenido de [https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/04/50\\_Artritis-Reumatoide\\_ENFERMEDADES-A4-v03.pdf](https://inforeuma.com/wp-content/uploads/2017/04/50_Artritis-Reumatoide_ENFERMEDADES-A4-v03.pdf)
34. Gallardo Solarte Karina, B. A. (21 de Julio de 2015). Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. *Revista Ciencia Salud* 14(1):103:114. Nariño, Pasto, Colombia: Revista Ciencia Salud.
35. Genentech. (2014). *Linfoma no Hodgkin*. Biogen idec.
36. Guerra-Soto, A. d., Reboloso-Zúñiga, E., & González-Sánchez, A. G. (Enero de 2013). *Linfoma No Hodgkin*. Obtenido de <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2013/rr131d.pdf>
37. Guerrero, C., Ron Magaña, A., Medina Palacios, C., & López Flores, f. (2015). Epidemiología de los linfomas del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. *Revista Hematol Mex*, 109-11

38. Fundación Jose Carreras. (05 de Septiembre de 2018). Obtenido de <https://www.fcarreras.org/es/LLC>
39. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. (2015). Guía para determinar la causalidad de RAMS, 1. Retrieved from [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf)
40. INVIMA. (2018). *INVIMA*. Recuperado el 29 de Seotiembre de 2018, de [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
41. Genentech. (2014). *Linfoma no Hodgkin*. Biogen idec.
42. González1, C. P. V., \* R. P. D. las salas M., Gutiérrez1, J. J. L., & RFigueras, icardo S. P. and A. (2012). Algorithm for the evaluation of therapeutic failure reports—proposal and pilot analysis. *Clinical Neuropsychiatry*, 10(5), 188–191. <https://doi.org/10.1002/pds>
43. Grajales, C. M., & Mendez, M. P. V. (2012). Rituximab en población pediátrica : experiencia en el tratamiento de enfermedades reumatológicas , en un hospital infantil de Medellín , Colombia. *Scielo*, 19, 201–207. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/rcrc/v19n4/v19n4a02.pdf>
44. Gutierrez, H. d. (2018). Linfoma no Hodgkin en niños. Experiencia y actualización de una institución. . *Hematologia*, 206-210.
45. INVIMA. Grupo de Farmacovigilancia. (n.d.). Reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos Grupo de Farmacovigilancia.
46. INVIMA. (26 de Febrero de 2002). Recuperado el 24 de Septiembre de 2017, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/info-seguridad/RITUXIMAB\\_PROFESIONALES.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/info-seguridad/RITUXIMAB_PROFESIONALES.pdf)
47. INVIMA. (03 de Enero de 2012). Recuperado el 16 de Julio de 2018, de <https://www.invima.gov.co/farmacovigilancia-invima.html>
48. INVIMA, C. r. (21, 22, 23 y 24 de Marzo de 2017). Recuperado el 15 de Octubre de 2018, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala\\_Especializada\\_de\\_Medicamentos/2017/Acta-No-08-de-2017-SEMPB.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/salas-especializadas/Sala_Especializada_de_Medicamentos/2017/Acta-No-08-de-2017-SEMPB.pdf)
49. INVIMA. (2018). *INVIMA*. Recuperado el 29 de Seotiembre de 2018, de [http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
50. Sabogal Carmona, J. S., Díaz Rodríguez, E. A., & Espinosa Espinosa, I. I. (2013). *Fundamentos de farmacovigilancia*. Bogotá: ISBN.

51. MABTHERA, F. T. (28 de Julio de 2018). *Europea de Medicamentos*:. Obtenido de [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx\\_3208\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx_3208_es.pdf)
52. Machado Nina, G. A. (2006). ANTICUERPOS MONOCLONALES: DESARROLLO FÍSICO Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS. *REVISTA DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE INFECTOLOGIA*, 186 - 197.
53. Marco. (Mayo de 2017). El Rituximab como tratamiento en las enfermedades autoinmunes. *Programa de Doctorado en Medicina - Departamento de Medicina - Universidad Autónoma de Barcelona*. Barcelona, España.
54. Maluje, V., Goecke, A., & Goecke, A. (2018). *Tratamiento con Etanercept o Abatacept o Adalimumab o Rituximab en adultos con Artritis Reumatoide Activa Refractaria al Tratamiento Habitual*. Chile: Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia .
55. Mena-Vázquez, N., Manrique-Arija, S., Ureña-Garnica, I., Romero-Barco, C. M., Jiménez-Núñez, F. G., Coret, V., ... Fernández-Nebro, A. (2016). Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica*, 12(3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.07.003>
56. Merchan, P. O. (9 de Octubre de 2014). *REACCIONES ADEVERSAS DE RITUXIMAB Y INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ARTRITIS REMAUTIDEA*. Recuperado el 02 de Octubre de 2017, de CUENCA, ECUADOR.: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/3941/1/10545.pdf>
57. Midaglia, L., Mora, L., Mulero, P., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2018). Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista de neurologia*, 25-32.
58. Ministerio de salud, G. C. (2016). Protocolo 2016, Tratamiento con Medicamentos Biológicos, Etanercept Oabatacept o Adalimumab o Rituximab en Adulos con Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento habitual. *Protocolo 2016, Tratamiento con Medicamentos Biológicos, Etanercept Oabatacept o Adalimumab o Rituximab en Adulos con Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento habitua*. Chile , Chile.
59. Muñetón, G., & Quintana, G. (2015). La epidemiología de la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*, 145-188.
60. OPS, O. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas*. Obtenido de Documento técnico N°5: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>

61. ospina, a., Benjumea , D., & Amariles , P. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolucion historica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública Vol. 29 N.º 3*, 329 - 340.
62. Palma, E., González, V., Grünholz, D., Landaeta, M., Mallea, M., Pérez, J., & Armstrong, T. (2017). Tormenta de citoquinas: reacción adversa inhabitual por rituximab. Caso clínico. *Revista médica de Chile*.
63. Pablo Marchan de Hierro, C. O. (09 de Octubre de 2014). Reacciones adversas del rituximab e infliximab en pacientes con artritis reumatoide. Cuenca, Ecuador.
64. Pereira L., P. A. (2018). *Diagnostico y Monitorización de las Enfermedades*. Barcelona: ELSEVIER.
65. Prada Hernández, D. M., Hernández Torres, C., Gómez Morejón, J. A., Gil Armenteros, R., Reyes Pineda, Y., Solís Carta, U., & Molinero Rodríguez , C. (2015). Evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología. *Revista Cubana de Reumatología*.
66. ospina, a., Benjumea , D., & Amariles , P. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolucion historica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública Vol. 29 N.º 3*, 329 - 340.
67. Ramírez, C. F., Rojas-Perdomo, J. D., Vanegas Torres , S. V., Villalba Cerquera , Y., Puentes Ninco, N., Iarcón , C., . . . Galindo-Dávila, J. D. (2017). Caracterización clínica paraclínica y epidemiológica de los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva . *Rev. Méd. Risaralda*, 23-28.
68. Reumatología, A. C. (2016). *Guia para el tratamiento de Artritis Reumatoide*. Bogotá D.C: Mavarac .
69. Ruiz, M. Á. (2009). Evaluación e Impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes Diagnosticados de Artritis Reumatoide en Tratamiento con Terapia Biológica. *TESIS DOCTORAL, Facultad de Farmacia Universidad de Granada*. Granada: UNIVERSIDAD DE GRANADA DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA FACULTAD DE FARMACIA.
70. Rusiñol, H. M. (Mayo de 2017). El rituximab como tratamiento en las enfermedades autoinmunes. *Programa de Doctorado en Medicina Departamento de Medicina - Facultad de Medicina, Universidad Autonoma de Barcelona*. Barcelona, España.

71. Salech, F., Palma , D., & Garrido, P. (2016). Epidemiología Del Uso De Medicamentos En El Adulto Mayor. *Revista Medica Clinica Condes*, 660 - 670.
72. Secretaria Distrital de Salud. (2013). Fundamentos de Farmacovigilancia. Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia, 72. Retrieved from [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)
73. Sociedad española de ginecología y obstetricia. (2013). Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 17/03/2015. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. 36. *Elsevier*, 8(1), 2015. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.pbj.2017.07.012>
74. Sociedad Americana Contra el Cáncer . (31 de Mayo de 2016). *American Cancer Society*. Obtenido de <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-no-hodgkin/tratamiento/linfoma-de-celulas-b.html>
75. VARGAS, V. C. (2015). *Asociación de los eventos adversos con medicamentos biológicos registrados en el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA 2014*. Universidad CES.
76. Walter, J. (2012). *Linfoma no Hodgkin*. Obtenido de [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_nhl.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf)
77. Wolff K, G. K. (2009). *DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL*. Recuperado el 02 de Octubre de 2017, de BUENOS AIRES, ARGENTINA: PANAMERICANA: <https://books.google.com.co/books?id=1Osiphav6GMC&pg=PA2229&dq=incidencia+de+reacciones+adversas+con+rituximab&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwjR0-LT-IfXAhWFNiYKHVtsAoEQ6AEIJDA#v=onepage&q=incidencia%20de%20reacciones%20adversas%20con%20rituximab&f=false>

**Anexo 1. Pieza comunicativa audiovisual dirigida a pacientes con el fin de que identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de Rituximab.**

Según los resultados mencionados, se propone una pieza comunicativa que está dirigido a todas las personas para que se identifiquen, prevengan, traten y reporten eventos adversos y problemas relacionados al uso de Rituximab. Puede ser consultado en el siguiente link:

<https://youtu.be/CoIX2wpmgxA>

**Anexo 2. Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.**

Descriptores WHOART SUB	Número de Reportes	Porcentaje (%)	Descriptores WHOART SUB	Número de Reportes	Porcentaje (%)
Prurito	44	6,48	Malestar estomacal	2	0,29
Rash	35	5,15	mialgia	2	0,29
Cefalea	30	4,42	Hormigueo	2	0,29
Disnea	25	3,68	Edema facial	2	0,29
Dificultad Respiratoria	25	3,68	Flushing	2	0,29
Nauseas	21	3,09	Habones	2	0,29
Escalofríos	20	2,95	Hipoxemia	2	0,29
Dolor pecho	20	2,95	Neutropenia	2	0,29
Mareo	18	2,65	Opresión pecho	2	0,29
Hipertensión	17	2,50	Disfonía	2	0,29
Erupción cutánea	16	2,36	Inflamación articular	2	0,29
Vomito	15	2,21	Irritación de garganta	2	0,29
Eritema	14	2,06	Dolor de ojos	2	0,29
Taquicardia	13	1,91	Perdida memoria	2	0,29
Fiebre	12	1,77	Angioedema	2	0,29
Edema	10	1,47	Lesiones purpurica	1	0,15
Malestar general	10	1,47	Pápula	1	0,15
Hipotensión	10	1,47	Picor	1	0,15
Efecto terapéutico inesperado	10	1,47	Psoriasis	1	0,15
Diaforesis	9	1,33	Rosácea	1	0,15
Infección	9	1,33	Trastorno de uña	1	0,15
Dolor de espalda	9	1,33	Disminución de la visión	1	0,15
Somnolencia	8	1,18	Tromboembolismo	1	0,15
Neumonía	8	1,18	Eritema malar, tipo lupus	1	0,15
Tos	8	1,18	Artritis reumatoide empeorada	1	0,15
Parestesia	8	1,18	Dolor corporal	1	0,15
Infección vías urinarias	7	1,03	Agitación psicomotora	1	0,15
Diarrea	7	1,03	Escozor	1	0,15
Dolor	6	0,88	Vértigo	1	0,15
Reacción alérgica	6	0,88	Hiporexia	1	0,15
Hipersensibilidad	6	0,88	Taquipnea	1	0,15
Disminución saturación oxígeno	6	0,88	Tenesmo Vesical	1	0,15
Dolor de garganta	6	0,88	Dolor costado	1	0,15
Sensación de ahogo	6	0,88	Distensión abdominal	1	0,15
Faringitis	5	0,74	Edema de extremidades	1	0,15
Alergia	5	0,74	Enfermedad exacerbada	1	0,15
Alopecia	5	0,74	Síntomas de gripa	1	0,15
Dolor torácico	5	0,74	Ojos secos	1	0,15
Temblor	5	0,74	Depresión	1	0,15
Sensación de calor	5	0,74	Irritabilidad	1	0,15



Fatiga	4	0,59	Trombosis venosa profunda	1	0,15
Debilidad	4	0,59	Vasodilatación	1	0,15
Dolor abdomen	4	0,59	Surgical intervención	1	0,15
Infección respiratoria alta	4	0,59	Agotamiento	1	0,15
Bronquitis	4	0,59	Acné	1	0,15
Urticaria	4	0,59	Ampollas	1	0,15
Artralgia	4	0,59	Ansiedad	1	0,15
Deglución dificultada	4	0,59	Broncoespasmo	1	0,15
Adinamia	4	0,59	Congestión nasal	1	0,15
Edema de laringe	4	0,59	Convulsiones	1	0,15
Exantema	4	0,59	Disgeusia	1	0,15
Garganta Seca	4	0,59	Hipotermia	1	0,15
Muerte	4	0,59	Edema faríngeo	1	0,15
Bradycardia	3	0,44	Forunculosis	1	0,15
Astenia	3	0,44	Herpes zoster	1	0,15
Acidez	3	0,44	Impactación fecal	1	0,15
Sequedad en la boca	3	0,44	Infección Gastrointestinal	1	0,15
Enrojecimiento	3	0,44	Laringoespasma	1	0,15
Dolor articular	3	0,44	Lengua inflamada	1	0,15
Sepsis	3	0,44	Leucopenia	1	0,15
Sinusitis	3	0,44	Onychomycosis	1	0,15
Rubefacción	2	0,29	Osteonecrosis	1	0,15
Respuesta terapéutica disminuida	2	0,29	Relajación de esfínteres	1	0,15
Cansancio	2	0,29	Rigidez muscular	1	0,15
Medicamento ineficaz	2	0,29	Trastorno aparato respiratorio	1	0,15
Erupción eritematosa	2	0,29	Trombocitopenia	1	0,15
Encefalitis	2	0,29	Varicela	1	0,15
Adormecimiento	2	0,29	Vasculitis	1	0,15
Dolor epigastrio	2	0,29	<b>Total</b>	<b>679</b>	<b>100</b>

### **Anexo3. Artículo de Eventos Adversos y Problemas Relacionados Con Rituximab Reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017**

#### **EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON RITUXIMAB REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. 2008 – 2017**

#### **ADVERSE EVENTS AND PROBLEMS RELATED TO RITUXIMAB BROUGHT IN BOGOTA D.C. 2008 - 2017**

**Autores:** Moreno Donado Kizzy Esther, Tecnólogo en Regencia de Farmacia; Vergara Tobón Paula Andrea, Tecnólogo en Regencia de Farmacia; Sabogal Carmona Juan Sebastián, Químico Farmacéutico Magister en Toxicología.

*Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, UDCA, Facultad de Ciencias.*

*Química Farmacéutica, Avenida Boyacá N°66 A – 61, Teléfono: 668 4700*

*Bogotá D.C., Colombia.*

*Correo electrónico: kimoreno@udca.edu.co, pvergara@udca.edu.c.*

#### **RESUMEN**

**Introducción:** Actualmente los anticuerpos monoclonales son alternativas terapéuticas importantes en el ámbito clínico siendo muy útiles para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas, estudios de interacciones patógenos-hospedero. RTX (Rituximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética, específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos produciendo lisis en las células tumorales, este medicamento es utilizado en Colombia para el manejo de la artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves.

**Objetivo** es caracterizar los eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017.

**Metodología** que se utilizó fue realizar una investigación de tipo no experimental, descriptivo retrospectivo, con variables independientes, contando con herramientas y bases de datos donde se analiza y se evalúan los criterios de exclusión e inclusión para el tratamiento de los datos.

**Resultados:** En el periodo comprendido del estudio entre los años 2008 – 2017 el programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria de salud de Bogotá recibió un total de 346 reportes donde se considera como medicamento sospechoso el RTX. Se excluyeron reportes en los que se evidencia información duplicada, no correspondían al medicamento en estudio e información insuficiente para realizar el análisis.

**Conclusión:** la relación estrecha entre las manifestaciones clínicas de los reportes y las posibles reacciones adversas documentadas con el RTX determino las causalidades con mayor incidencia en los reportes generados al PDFV de las SDS de Bogotá D.C por uso del RTX en el periodo objeto de estudio.

**Palabras clave:** Rituximab, farmacovigilancia, Eventos Adversos, Problemas Relacionados con el Medicamento, Artritis Reumatoide.

## SUMMARY

**Introduction:** Currently, monoclonal antibodies are important therapeutic alternatives in the clinical field, being very useful for the diagnosis and treatment of infectious diseases, immunological, pathogen-host interaction studies. RTX (Rituximab) is a murine / human chimeric monoclonal antibody obtained by genetic engineering, specific for CD20 surface receptors of human B lymphocytes producing lysis in tumor cells, this drug is used in Colombia for the management of rheumatoid arthritis, different lymphomas and serious active vasculitis.

**Objective:** is to characterize the adverse events and problems related to Rituximab reported in Bogotá D.C. 2008 - 2017.

**Methodology:** used was to carry out a non-experimental, retrospective, descriptive research with independent variables, with tools and databases where the exclusion and inclusion criteria for data processing are analyzed and evaluated.

**Results:** In the period covered by the study between the years 2008 - 2017, the district pharmacovigilance program of the health secretary of Bogotá received a total of 346 reports where RTX is considered suspicious medicine. We excluded reports in which duplicate information was evidenced, did not correspond to the study medication and insufficient information to perform the analysis.

**Conclusion:** the close relationship between the clinical manifestations of the reports and the possible adverse reactions documented with the RTX determined the causalities with greater incidence in the reports generated to the PDFV of the SDS of Bogotá D.C by use of the RTX in the period under study.

**Key words:** Rituximab, pharmacovigilance, Adverse Events, Drug Related Problems, Rheumatoid Arthritis.

---

## INTRODUCCIÓN

Actualmente los anticuerpos monoclonales son alternativas terapéuticas importantes en el ámbito clínico siendo muy útiles para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, inmunológicas, estudios de interacciones patógenos-hospedero, entre otras, que permiten brindar a los pacientes opciones eficaces para la salud. (Castaño J., 2006).

Los anticuerpos monoclonales son glucoproteínas, también denominadas inmunoglobulinas (Ig), son glucoproteínas que están presentes en el sistema inmune, originadas por las células B, con la función y/o capacidad de identificar moléculas como los antígenos. Actualmente se encuentran cerca de 29 anticuerpos monoclonales admitidos por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para uso en humanos. (Machado Nina, 2006)

RTX (Rituximab) es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano obtenido por ingeniería genética (Avila M., 2010), específico para los receptores de superficie CD20 de los linfocitos B humanos produciendo lisis en las células tumorales, este medicamento es utilizado en Colombia

para el manejo de la artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves (INVIMA, 2002). Este anticuerpo monoclonal se produce por “ingeniería genética a partir de un cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino y se purifica por cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo procesos específicos de inactivación y eliminación viral”. (Ruiz, 2009)

Sin embargo, este medicamento puede generar reacciones adversas que podrían empeorar la situación actual del paciente, provocando hasta la muerte. Por medio de un comunicado al INVIMA por el laboratorio que importa el RTX a Colombia, Laboratorios Roche, el medicamento puede "producir reacciones adversas fatales en pacientes con artritis reumatoide, las cuales son respuestas inmunológicas que ocasionan manifestaciones alérgicas como hipersensibilidad y anafilaxia" (Comunicado del INVIMA 013, 2011).

Otras reacciones graves y/o letales que pueden presentar los pacientes durante el tratamiento con el RTX son el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica. Debido a estas reacciones adversas es muy importante hacer un seguimiento a los signos y síntomas que se podrían presentar durante el tratamiento, algunos pueden ser: fiebre, prurito en la piel, rash doloroso rojo o púrpura, ulceraciones en la cavidad bucal, e irritación ocular con prurito. (INVIMA, 2002)

Todas las reacciones adversas y problemas relacionados con los medicamentos generan a la sociedad costos muy altos en salud; todas las actividades que se realicen para mitigar los riesgos en los pacientes pueden verse recompensados inicialmente con vidas humanas, mejorando la calidad de vida y los costos que pueda llegar a ocasionar los tratamientos farmacéuticos, especialmente con anticuerpos monoclonales.

El presente artículo busca documentar y caracterizar todos los posibles eventos adversos y problemas relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 como fuente de información para que los profesionales de la salud interesados en consultar y ampliar sus conocimientos los tengan en cuenta al momento de prescribir, administrar y vigilar al paciente, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio de la administración del RTX para el tratamiento de artritis reumatoide, diferentes linfomas y vasculitis activas graves.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una investigación de tipo no experimental, descriptivo retrospectivo, con variables independientes, contando con herramientas y bases de datos donde se analiza y se evalúan los criterios de exclusión e inclusión para el tratamiento de los datos.

La selección de la muestra se tomará de los reportes con eventos adversos y problemas relacionados con RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017 obtenidos del programa de farmacovigilancia de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, en el cual se obtuvo una serie de reportes que fueron

diligenciados en el FOREAM (Formato sospecha de eventos adversos a medicamentos) realizado por profesionales de la salud. Los parámetros que se tuvieron en cuenta ya determinadas en el formato de la Secretaría Distrital de Salud fueron: descriptores WHOART SUB, tipo de RAM, causalidad, gravedad y tipo de PRM y RNM.

Los criterios de inclusión fueron todos los reportes de los eventos adversos y problemas relacionados con el RTX reportados en Bogotá D.C. 2008 – 2017.

Los criterios de exclusión fueron los que no correspondan a de los eventos adversos y problemas relacionados con el RTX y no estén reportados en este periodo de tiempo (2008 – 2017) en Bogotá D.C. igualmente se excluyeron reportes que no se encontraban en su totalidad diligenciados y los datos que fueran insuficientes para realizar el análisis.

Durante la investigación se tuvo un control en la información, enfocándose en los datos de la Secretaría Distrital de Salud, teniendo en cuenta los sesgos que puedan intervenir en el análisis; estos datos se encuentran representados por medio de gráficas que permiten observar de manera clara y sencilla los resultados obtenidos.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En el periodo comprendido entre los años 2008 – 2017 el programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria de salud de Bogotá recibió un total de 346 reportes donde se considera como medicamento sospechoso el RTX. Se excluyeron los reportes en los que se evidencia información duplicada, no correspondían al medicamento en estudio e información insuficiente para realizar el análisis, resultando un total de 332 reportes para la caracterización de los eventos adversos y problemas relacionados con RTX, de los cuales se presentaron 329 SRAM y 3 PRM.

La metodología de estudio se dividió teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

### **Descriptores WHOART SUB.**

Se toman los WHOART SUB datos de la de los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por el uso de Rituximab en el periodo comprendido entre los años 2008- 2017 a los 336 reportes de objeto de análisis, logrando establecer un total de 522 descriptores WHOART SUB de los cuales se obtienen los reportes específicos más frecuentes, entre los cuales los que mayor se destacan son: Prurito: 44 reportes (6.48%), Rash: 35 reportes (5.15%), Cefalea: 30 reportes (4.42%), Disnea: 25 reportes (3.68), Dificultad respiratoria: 25 reportes (3.68), Nauseas: 21 reportes (3.09%), Escalofríos: 20 reportes (2.95%), Dolor de pecho: 20 reportes (2.95%), Mareo: 18 reportes (2.65%), Hipertensión: 17 reportes (2.50%), Erupción cutánea: 16 reportes (2.36%), Vómito: 15 reportes (2.21%), Eritema: 14 reportes (2.06%), taquicardia: 13 reportes (1.91%), Fiebre: 12 reportes

(1.77%), Edema: 10 reportes (1.47%), Malestar general: 10 reportes (1.47%), Hipotensión: 10 reportes (1.47%), Efecto terapéutico inesperado: 10 reportes (1.47%) y diaforesis: 9 reportes (1.33%). Los demás reportes presentan un porcentaje menor o igual a 1,33%, como se puede observar en la **Tabla N° 1**.

**Tabla N° 1.** Clasificación por Descriptores WHOART SUB de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

Descriptores WHOART SUB	Número de Reportes	Porcentaje (%)
Prurito	44	6,48
Rash	35	5,15
Cefalea	30	4,42
Disnea	25	3,68
Dificultad Respiratoria	25	3,68
Nauseas	21	3,09
Escalofríos	20	2,95
Dolor pecho	20	2,95
Mareo	18	2,65
Hipertensión	17	2,50
Erupción cutánea	16	2,36
Vomito	15	2,21
Eritema	14	2,06
Taquicardia	13	1,91
Fiebre	12	1,77
Edema	10	1,47
Malestar general	10	1,47
Hipotensión	10	1,47
Efecto terapéutico inesperado	10	1,47
Diaforesis	9	1,33

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la clasificación de los descriptores WHOART sub por el uso de RTX, los de mayor incidencia y mayor porcentaje reportados al PDFV fueron: disnea, rubefacción, rash, prurito, cefalea, Dolor, erupción cutánea, Nauseas, dificultad respiratoria, fatiga, infección vías urinarias, cansancio, diarrea, escalofríos, somnolencia, diaforesis, edema, hipertensión, mareo y medicamento ineficaz. Según estudios reportados por la Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia los eventos adversos más frecuentes observados durante el estudio de seguridad del RTX fueron fiebre, escalofríos, nauseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea.(Espinosa Estrada et al., 2010). Adicionalmente se atribuye que el 90 % de los eventos ocurren en la primera parte de la infusión, generalmente durante las primeras dos horas, asociados a

otros síntomas incluyeron rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. (EMA, 2014).

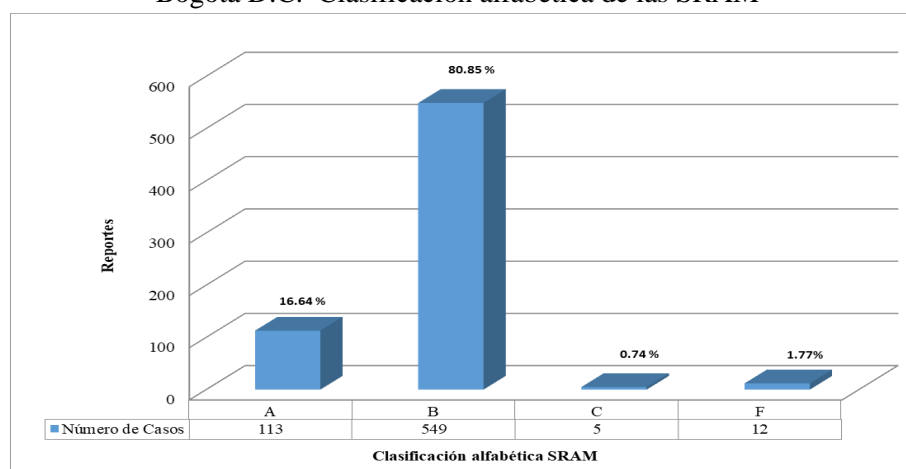
Cabe mencionar que muchos pacientes pueden presentar eventos tales como hipotensión, infarto al miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, broncoespasmo, angioedema y síndrome de distrés respiratorio agudo. La etiología de las complicaciones cardiovasculares y pulmonares aún es incierta, pero se postula que podrían ser secundarias a la llamada “tormenta de citoquinas”, debida a una liberación masiva de IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-10. (Palma, y otros, 2017)

Se presentaron tres casos en los que el paciente falleció, esto se pudo presentar por las diferentes complicaciones y patologías presentadas por los pacientes, De acuerdo a la revisión en administración de RTX se puede causar cefalea y taquicardia, mareo y reacciones pulmonares severas como disnea, broncoespasmo, hipoxia e infiltrados pulmonares o edema, más frecuentes en pacientes con enfermedad pulmonar y está asociado a la producción de infecciones graves. (Midaglia, Mora, Mulero, Sastre-Garriga, & Montalban, 2018). Se reporta muerte por neumonía y dificultades respiratorias, sin embargo la causa de muerte no puede ser atribuible al RTX puesto que puede ser explicado por el estado de salud y a los demás medicamentos asociados a la terapia.

### Clasificación alfabética de las SRAM:

Para el total de reportes emitidos al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Rituximab se realizó una clasificación por tipo de SRAM que se presentaron, teniendo los siguientes resultados: **RAM tipo A:** 113 reportes (16,64%), **tipo B:** 549 reportes (80,85%), **tipo C:** 5 reportes (0,74%) y **tipo F:** 12 reportes (1,77%), para un total de 679 SRAM reportados por el uso de RTX.

**Grafica N°1.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación alfabética de las SRAM



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la caracterización por tipo de SRAM y como se muestra en la **Grafica N°1** se evidencia una prevalencia de las reacciones adversas tipo B o bizarras (raras, anómalas), que son aquellas reacciones que no dependen de la dosis y se pueden asociar a reacciones idiosincráticas del paciente (Alghabban, 2007), entre este tipo de reacciones se encontraron para el análisis del RTX tipo de urticaria, prurito, agotamiento, dolor lumbar, taquicardia, mareo, rash, mareo, alergias, eritemas, náuseas, malestar, cefalea entre otras, descritas en la Tabla N°4. Este tipo de reacciones se presentaron durante la administración del medicamento, es decir durante los primeros minutos de infusión, es decir no dependen de la dosis y son asociadas a respuestas del paciente.

Posteriormente encontramos las reacciones tipo A o aumentadas, reacciones dependientes de la dosis y predecibles durante el tratamiento (Alghabban, 2007), entre este tipo de reacciones encontramos reacciones infecciosas como neumonía, bronquitis, caída del cabello e infecciones de las vías urinarias. Se debe mencionar que RTX se le atribuyen reacciones propias como infecciones pulmonares, lisis tumoral, escalofríos, rigidez, hipotensión urticaria entre otros. (EMA, 2014)

Las tipos de SRAM seguidas son las tipo F o fallo terapéutico, haciendo referencia a la pérdida de efectividad del tratamiento (Alghabban, 2007), en estos casos los reportes refieren una pérdida de efectividad del medicamento, reportando que se reactiva la enfermedad tratada y no se presenta al tratamiento. Este tipo de reacciones adversas se relacionan con la dosis o interacciones medicamentosas que pueden estar llevando a la ineffectividad del tratamiento. (Secretaría Distrital de Salud, 2013).

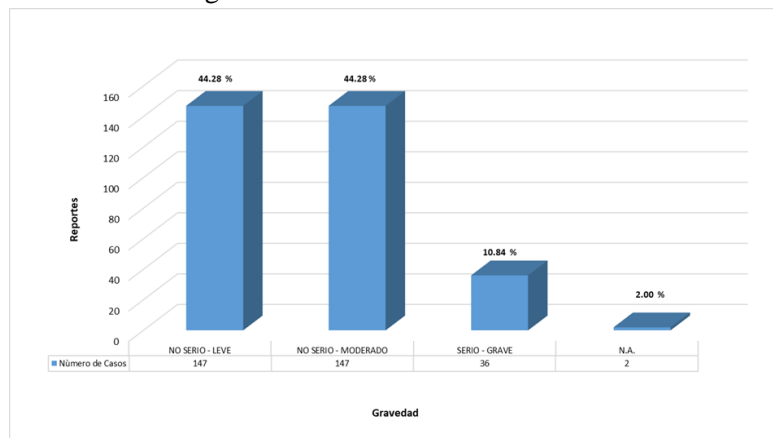
Posteriormente encontramos la tipo C o Crónicas, que son aquellas reacciones que se presentan a consecuencia de tratamientos prolongados y tienen una relación permanente con el órgano diana y tienden a ser graves y frecuentes (Alghabban, 2007), (Secretaría Distrital de Salud, 2013), encontrando en la caracterización casos de varicela, neumonía secundaria, sepsis severa, encefalitis herpética, forunculosis, alteraciones psíquicas e infecciones de las vías urinarias posterior a iniciar el tratamiento con RTX.

### **Seriedad.**

Teniendo en cuenta los 332 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C por uso de Rituximab, se clasificaron según la seriedad presentada, encontrando 147 reportes como No serio-leve correspondientes al 44,28 % del total de casos, 147 reportes como No serio-moderado correspondientes al 44,28 % del total de casos, 36 reportes Serio-grave correspondientes al 10,84 % del total de casos y 2 reportes No Aplica correspondientes al 2,00% del total reportes analizados, como se describe en la **Grafica N°2**.



**Grafica N°2** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. Clasificación de seriedad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según la clasificación y caracterización por seriedad, se evidencia que los reportes son no serios - leves y no serio - moderado presentan igual número de casos. En los eventos de no serio-moderados se deben a que aunque los eventos o incidentes son de importancia clínica, no representan un peligro para la vida del paciente, sin embargo se deben tomar medidas de suspender el medicamento o utilizar medicación para detener el evento adverso presentado. (Secretaria Distrital de Salud, 2013). Para los reportes no serios – leve están relacionados con los eventos adversos de poca intensidad, los cuales no necesitan una intervención terapéutica y se puede continuar con el tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión se puede incrementar cuando mejoren los síntomas del paciente. (EMA, 2014).

Posteriormente encontramos aquellos reportes clasificados como serio – grave los cuales hacen alusión a aquellos reportes donde se presentó muerte del paciente y aquellos en los que la vida del paciente se ve comprometida generando o prolongando una hospitalización. En último lugar encontramos los reportes que No Aplican los cuales hacen alusión a los reportes clasificados como PRM. En la **Tabla N° 2** se relacionan el número de casos y la seriedad de cada uno de ellos.

**Tabla N° 2.** Reportes por uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de seriedad, serio- grave.

<b>Seriedad (Serio-grave)</b>	<b>Número de Casos</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Es un evento o reacción de importancia médica	21	58,33
Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización	11	30,56
Resulta en la muerte	4	11,11
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Con la información de la tabla se puede evidenciar que se encuentra que un gran número de casos se relacionan en “Es un evento o reacción de importancia médica” donde se evidencian eventos que generaron infecciones graves, problemas respiratorios, espasmo laríngeo o dificultad respiratoria, entre otras reacciones que son de esperar a la administración del RTX, para estos casos es recomendable especial precaución, ya que pacientes que presenten predisposición a estos eventos pueden provocar empeoramiento de los eventos adversos reportados por el medicamento. Los casos en los que se reportan “Requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización” son eventos que se presentan generalmente por manifestaciones clínicas propias de la enfermedad o no relacionadas con el diagnóstico principal. Los sobre costos que pueden generar enfermedades crónicas y se ven reflejados en la complejidad del tratamiento, diagnóstico, exámenes y la cobertura de situaciones extremas que se puedan presentar como eventos adversos o problemas relacionados con los medicamentos afectando a la población económicamente activa. Las enfermedades crónicas no transmisibles representan un gasto muy alto para el sistema de salud por costos altos y tratamiento tardío cuando no se puede obtener un beneficio y calidad de vida para el paciente. (Gallardo Solarte Karina, 2015)

En el PDFV de la SDS de Bogotá D.C. se presentaron 4 casos de muerte en los que se reportan como:

- Paciente de 62 años, de sexo femenino, diagnosticada desde 1995 con artritis de grandes y pequeñas articulaciones, síndrome de Sjögren primario, diabetes mellitus, EPOC tipo enfisema, osteoporosis, TBC latente, nódulo pulmonar en estudio y anemia ferropénica crónica. Fue hospitalizada en el año 2012 por neumonía, después de dos meses se permite tratamiento con RTX. Con la información se evidencia una aparición de los efectos adversos, con la administración de rituximab. En noviembre de 2012 la paciente presenta condiciones regulares respiratorias y signos de problemas cardíacos. Presentó paro cardiorrespiratorio, se inició reanimación cardiopulmonar avanzada sin obtener respuesta, por lo que se declaró fallecida por neumonía. Todos estos eventos pueden estar explicados por los medicamentos que se le administraban a la paciente y las enfermedades que presentaba. En el caso de este

paciente que presentaba un estado de salud muy comprometido y condujo a la muerte.

- Reporte de febrero de 2016. Paciente de sexo masculino, no se reporta la edad, no presenta diagnóstico, pero se informa que fallece por dificultad respiratoria, se hace referencia al uso del medicamento RTX, pero no indica cuando inicio o finaliza, no permite un análisis más profundo, por esta razón queda reportada como inclasificada.
- Reporte de enero de 2107. Paciente, de sexo femenino de 55 años de edad, con diagnóstico de LES, su última consulta fue en diciembre de 2016 y acorde a la dispensación del medicamento RTX fue en febrero de 2016. La información que se reporta no es suficiente para establecer una relación temporal entre la aparición y el uso del medicamento. Por esta razón se considera una reacción adversa inclasificable y se desconoce los motivos del fallecimiento.
- Reporte de mayo de 2017. Paciente de sexo femenino de 66 años de edad, con diagnóstico de Artritis reumatoide seropositiva. En el análisis del caso se reporta que el paciente se le administro RTX en abril de 2016 y continuo con terapia con metrotexano. Se reporta RAM B, con causalidad posible, y multiples comorbilidades del paciente que conlleva al fallecimiento.

**Tabla N° 3.** Reportes por uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al programa de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. serio- grave que resulta en la muerte.

Sexo	Edad	Descriptor WHOART SUB	Causalidad
Femenino	62	Neumonía, Dolor articular, Cefalea, Mareo, Debilidad generalizada, Muerte.	Probable
Masculino	N.E.	Dificultad Respiratoria, Muerte	Inclasificable
Femenino	55	Muerte	Improbable
Femenino	66	Ineffectiveness, Muerte	Posible

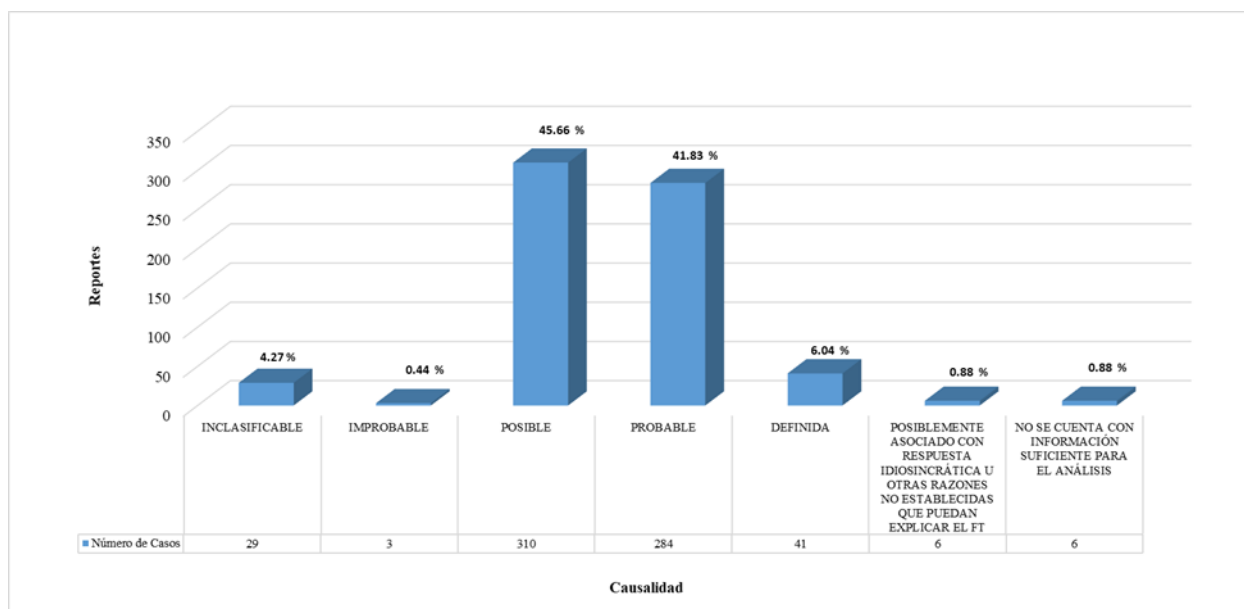
Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Los reportes relacionados por muerte se pueden asociar principalmente a enfermedades degenerativas adquiridas tiempo atrás y que el tratamiento determinado para cada paciente no puede satisfacer las necesidades para cada uno de los pacientes y que las enfermedades autoinmunes generan complicaciones que más adelante aumentan el riesgo de muerte. Todas estas complicaciones en la salud del paciente generan costos indirectos debido a la mortalidad y a la discapacidad parcial o permanente o muerte generada por la enfermedad misma. (Gallardo Solarte Karina, 2015).

### Causalidad:

La clasificación por Causalidad de los 329 reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C en los periodos 2008 - 2017, arrojó los siguientes resultados: **inclasificable:** 29 reportes (4,27%), **improbable:** 3 reportes (0,44%), **posible:** 310 reportes (45,66 %), **probable:** 284 reportes (41,83 %), **definida:** 41 reportes (6,04%), **posiblemente asociado con una respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que puedan explicar el fallo terapéutico:** 6 reportes (0,88%) y **no se cuenta con información suficiente para el análisis:** 6 reportes (0,88%). Ver **Gráfica N°3**.

**Gráfica N°3.** Reportes de eventos adversos y problemas relacionados por el uso de Rituximab entre el 2008 – 2017 al Programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C. por clasificación de Causalidad.



Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Según los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C, y realizando una clasificación por el método descrito por el Centro de Monitoreo Mundial de Uppsala se puede evidenciar una gran prevalencia en la causalidad “Posible”, categorizadas así por lo que pueden ser explicadas por la enfermedad concomitante como lo son la artritis reumatoide, lupus eritematoso crónico, linfoma no hodgkin entre otras, adicionalmente pueden ser causada por la medicación adicional que tenga el paciente (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015). Adicionalmente la mayoría de los casos ocurrieron durante la infusión del medicamento, por lo

tanto no depende de la dosis como tal si no de otros factores inherentes al paciente. (Mena-Vázquez et al., 2016). Posteriormente encontramos la causalidad “Probable” situaciones en las que los eventos presentados son improbables de atribuir a la enfermedad o administración de otros fármacos y que al retirar el fármaco se presenta una respuesta clínicamente razonable. (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015).

Las SRAM que se tomaron como “definitivas” son aquellas en las que los pacientes fueron expuestos al RTX y que sufrieron un evento adverso que a la retirada del mismo sufrieron una respuesta satisfactoria pero que al ser expuestos nuevamente a las dosis recomendadas se presenta de nuevo el evento. (Secretaría Distrital de Salud, 2013), posteriormente en porcentaje se encuentra la categoría no evaluable donde la información es contradictoria y no puede ser clasificada en una de las categorías utilizadas. En seguida se encuentran los reportes clasificados como condicionales donde se requería de información para poder otorgar una causalidad al evento presentado. Por último encontramos la categoría “Improbable” donde no existe una temporalidad razonable con la administración del medicamento y la aparición del evento (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, 2015),(Secretaría Distrital de Salud, 2013).

Por otro lado se recomienda que los pacientes que sin tratados con RTX deben estar bajo supervisión de un profesional de la salud, debido a que durante la aplicación del medicamento pueden sufrir el síndrome de liberación de citoquinas presentando reacciones graves como disnea, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, sarpullidos, latidos cardíacos rápidos, presión arterial baja y dificultad para respirar por lo tanto se debe actuar inmediatamente suspendiendo la perfusión y evaluar los posibles daños que sufre en paciente. (EMA, 2014).

Durante el estudio de los reportes notificados al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por uso de RTX, se encontraron 12 reportes por causalidad de fallo terapéutico. Se trabajó con Algoritmo de evaluación del fallo terapéutico propuesto por *Vaca* que permite posteriormente determinar la categoría de la causalidad del fallo. Del total de casos reportados como Fallo terapéutico se encontró 6 como “posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el fallo terapéutico” correspondientes al 50% y 6 como “no hay suficiente información para el análisis” correspondiente al 50%, del total de fallos terapéuticos reportados.

Los fallos terapéuticos pueden presentar diferentes orígenes en este caso se debe a una posible respuesta idiosincrática u otras razones que no tiene una justificación que explique la falla del medicamento, en este caso puede estar explicado a uso frecuente e irracional del medicamento causando resistencia al tratamiento, por otro lado en algunas enfermedades como la artritis reumatoide las citoquinas inflamatorias producidas por el sistema inmune se asocian a un síndrome metabólico con estados de inflamación crónica generando una resistencia en los tejidos adiposos y musculares generalmente en pacientes obesos. (Cruz, 2014). El uso de RTX en las enfermedades glomerulares y autoinmunes presenta un aumento en su uso, sin embargo la biología de las células B en estas enfermedades son diferentes y no todos los tratamientos que se administren a los pacientes

presentan la misma respuesta al tratamiento, generando resistencia parcial, natural o total. (Sociedad española de ginecología y obstetricia, 2013). En el caso de la causalidad de fallos terapéuticos con categorización “no hay suficiente información para el análisis correspondiente” se debe generalmente a que se presentan limitaciones en la información que se encuentra suministrada en la base de datos PDFV de la SDS de Bogotá D.C. limitándose a establecer el tipo de reporte que se presentó.

### Tipo de PRM

En cuanto a la clasificación de los reportes según Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento (PRM), se toma como dato inicial los 3 reportes obtenidos en la clasificación de Tipo de reporte correspondientes a la categoría PRM, generando como resultado 1 reporte que corresponden al 33,33 % del total de los reportes, clasificado en la categoría “Calidad del Medicamento” y 2 reportes que corresponden al 66,66 %, clasificado en la categoría “Administración Errónea, como puede apreciarse en la **Tabla N° 4**.

**Tabla N°4.** Clasificación por Tipo de Problema Relacionado con el Medicamento PRM de los reportes notificados al programa distrital de farmacovigilancia de la secretaria distrital de salud de Bogotá D.C por uso de Rituximab entre 2008-2017.

Tipo de PRM	Número de Casos	Porcentaje (%)
Calidad del medicamento	1	33.33
Administración Errónea	2	66.66
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>

Fuente: PDFV de la SDS de Bogotá D.C

Realizando un clasificación de los 3 tipos de PRM como lo describe el tercer Congreso de Granada, se encontró que 2 son incidentes y 1 eventos, reportando 1 PRM de calidad del medicamento, sufriendo el RTX una alteración de las características fisicoquímicas, esto debe conllevar a la revisión de los productos recibidos bajo el mismo número de lote, debido a que se puede identificar más unidades con los mismo problemas, sin embargo en los reportes no se identificaron más casos. Se debe tener en cuenta que para garantizar una terapia con buenos resultados farmacoterapeuticos se debe contar con medicamentos desarrollados, investigados, fabricados con las buenas prácticas de manufactura, transportados y almacenados de acuerdo a su cadena de abastecimiento (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). En este caso la calidad del medicamento se puede asociar con el almacenamiento, manipulación, fabricación y/o estabilidad del RTX.

Posteriormente se encuentran 2 PRM relacionados con administración errónea 1 debido a que no se registran datos de velocidad de infusión ocasionando un RNM de Seguridad, es decir, Inseguridad

cuantitativa que ocasiono un cuadro clínico con síntomas, y 1 notificando vía de administración inequívoca la cual no ocasionó daños al paciente. (Secretaría Distrital de Salud, 2013). Los errores ocasionados por prescripción, dispensación, administración, uso por parte paciente, incluyendo los fallos en el sistema de suministro del medicamento, están asociados a la ausencia de servicios técnicos que soporten y garanticen que los medicamentos que se dispongan para un tratamiento sean efectivos, seguros, confiables y con altos estándares de calidad. (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). Este tipo de PRM son prevenibles puesto que son errores asociados al personal cuidador, a la falta de información por parte del médico tratante o farmacéutico encargado de la dispensación. (ospina, Benjumea , & Amariles , 2011). Para tomar acciones sobre la prevención de lo PRM se deben implementar los seguimientos farmacoterapéuticos por parte de los químicos farmacéuticos (personal calificado), desde la revisión de una prescripción racional, dispensación, vigilancia de la administración y resultado de la terapia, para que el tratamiento que se administre cumpla con su objetivo. (Chávez, 2016). Las consecuencias de los PRM en los pacientes pueden verse reflejadas en fallos terapéuticos, aparición de nuevos síntomas que compliquen la salud de paciente y generen tratamiento adicional, prolongación de la hospitalización, entre otras, ocasionando así disminución en la calidad de vida y un aumento en el costo del sistema de salud.

## CONCLUSIONES

- Se recibieron 346 reportes al PDFV de la SDS de Bogotá D.C. por el uso del medicamento RTX en un periodo de estudio de 2008 – 2017, de los cuales se clasificaron 329 SRAM y 3 PRM. Se puede evidenciar un aumento de reportes en los últimos 5 años en el PDFV de SDS de Bogotá. Igualmente el rango de edad entre los 51 y 55 años con un porcentaje de 16.27 % (54 casos) del sexo femenino, presenta mayor ocurrencia de eventos adversos con el rituximab.
- Se evidenció reportes de no serio - leve y no serio – moderado con un número igual de casos reportados 44.28% (147 casos). Se reportaron en un 10.84 % (36 casos) serio – grave en los 4 (11.11 %) casos resultan en muerte del paciente.
- La causalidad “Posible” con un 45,66% (310 reportes) representa uno de los factores de mayor incidencia en la presentación de SRAM debido a que tiene una secuencia temporal razonable en relación con la administración del RTX, pero que puede ser explicado por la enfermedad concurrente o la medicación concomitante que tiene el paciente. El fallo terapéutico representa uno de los factores con menor incidencia en los eventos adversos reportados.
- Los altos costos que presenta el diagnostico, los cuidados, los tratamientos, la calidad de vida del paciente se caracterizan por ser largos y complejos generando impactos económicos altos en el sistema de salud y que no toda la población que los padece, puede adquirir aumentando la morbilidad y mortalidad.

**DECLARACIONES DE INTERÉS:** ninguna.

## BIBLIOGRAFIA.

- Alghabban, A. (2007). *Diccionario de Farmacovigilancia*. Barcelona, España: Pharma Editores.
- Avila M., E. E. (26 de 06 de 2010). *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. La Habana, Cuba.2010; 26(1)186-197*. Recuperado el 19 de Octubre de 2017, de Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. I Instituto de Hematología e Inmunología.:  
<https://www.google.com.co/search?q=mecanismo+de+accion+del+rituximab&spell=1&sa=X&ved=0ahUKEwjCouDLvPbWAhXCOSYKHUCHDOQQvwUIISgA&biw=1366&bih=637>
- Castaño J., M. N. (06 de Julio de 2006). *Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas*. Recuperado el 04 de Octubre de 2017, de ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA:  
[http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/AcMo\\_desarrollo.pdf](http://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/AcMo_desarrollo.pdf)
- Chávez, H. M. (2016). El Químico Farmacéutico al Servicio de la ciencia y la sociedad. *colegio quimico farmaceutico del Perú*, 1-10.
- Ospina, A., Benjumea, D., & Amariles, P. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública Vol. 29 N.º 3*, 329 - 340.
- Comunicado del INVIMA 013. (2011). *INVIMA*. Recuperado el 16 de Octubre de 2017, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/comunicados/06\\_de\\_Julio\\_de\\_2011\\_-\\_RIESGOS\\_GRAVES\\_RITUXIMAB.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/comunicados/06_de_Julio_de_2011_-_RIESGOS_GRAVES_RITUXIMAB.pdf)
- Cruz, A. D. la. (2014). Síndrome metabólico en artritis reumatoide. *Medigraphic.Com*, (2192), 106–115.
- EMA. (2014). Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. *Agencia Europea de Medicamentos*, 1–33. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.SABCS12-S5-3>
- Espinosa Estrada, E. E., Ramírez Rodríguez, L. G., Izquierdo Cano, L., Cártila Cabrera, O. M., Hernández Padrón, C., & Espinosa Martínez, E. (2010). Rituximab: Historia, farmacología y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 26(3), 186–197.
- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima. (2015). Guía para determinar la causalidad de RAMS, 1. Retrieved from [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/reporte-reacciones/IVC-VIG-GU001.pdf)
- Gallardo Solarte Karina, B. A. (21 de Julio de 2015). Costos de la enfermedad crónica no transmisible: la realidad colombiana. *Revista Ciencia Salud* 14(1):103:114. Nariño, Pasto, Colombia: Revista Ciencia Salud.



- INVIMA. Grupo de Farmacovigilancia. (n.d.). Reporte de eventos adversos asociados al uso de medicamentos Grupo de Farmacovigilancia.
- INVIMA. (26 de Febrero de 2002). Recuperado el 24 de Septiembre de 2017, de [https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia\\_alertas/info-seguridad/RITUXIMAB\\_PROFESIONALES.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia_alertas/info-seguridad/RITUXIMAB_PROFESIONALES.pdf)
- MABTHERA, F. T. (28 de Julio de 2018). *Europea de Medicamentos*:. Obtenido de [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx\\_3208\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/1998/199806023208/anx_3208_es.pdf)
- Machado Nina, G. A. (2006). ANTICUERPOS MONOCLONALES: DESARROLLO FÍSICO Y PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS. *REVISTA DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE INFECTOLOGIA*, 186 - 197.
- Mena-Vázquez, N., Manrique-Arija, S., Ureña-Garnica, I., Romero-Barco, C. M., Jiménez-Núñez, F. G., Coret, V., ... Fernández-Nebro, A. (2016). Eficiencia de diferentes dosis de rituximab en la artritis reumatoide. *Reumatologia Clinica*, 12(3), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.07.003>
- Midaglia, L., Mora, L., Mulero, P., Sastre-Garriga, J., & Montalban, X. (2018). Rituximab: eficacia, efectividad y seguridad en el tratamiento de la esclerosis múltiple. *Revista de neurologia* , 25-32.
- ospina, a., Benjumea , D., & Amariles , P. (2011). Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolucion historica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública Vol. 29 N.º 3*, 329 - 340.
- Palma, E., González, V., Grünholz, D., Landaeta, M., Mallea, M., Pérez, J., & Armstrong, T. (2017). Tormenta de citoquinas: reacción adversa inhabitual por rituximab. Caso clínico. *Revista médica de Chile*.
- Ruiz, M. Á. (2009). Evaluación e Impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes Diagnosticados de Artritis Reumatoide en Tratamiento con Terapia Biológica. *TESIS DOCTORAL, Facultad de Farmacia Universidad de Granada*. Granada: UNIVERSIDAD DE GRANADA DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA FACULTAD DE FARMACIA.
- Secretaria Distrital de Salud. (2013). Fundamentos de Farmacovigilancia. Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia, 72. Retrieved from [http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img\\_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS\\_FARMACOVIG.pdf](http://biblioteca.saludcapital.gov.co/img_upload/57c59a889ca266ee6533c26f970cb14a/documentos/FUNDAMENTOS_FARMACOVIG.pdf)
- Sociedad española de ginecología y obstetricia. (2013). Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 17/03/2015. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited. 36. *Elsevier*, 8(1), 2015.