



Universidad de Guayaquil

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA-MENCIÓN

FARMACIA CLÍNICA

“TRABAJO DE TITULACIÓN”

PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MAGÍSTER EN

FARMACIA, MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

**“METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS
DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB”**

AUTOR: BQF. MARÍA ELENA ESPINOZA VALLEJO

**DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN: PhD. PATRICIA
MANZANO SANTANA**

GUAYAQUIL, AGOSTO 2021

DEDICATORIA

Este proyecto está dedicada a mis padres Cumandá y Rogelio, pilares fundamentales en mi vida. Sin ellos, jamás hubiese podido conseguir lo que hasta ahora. Su tenacidad y lucha insaciable han hecho de ellos el gran ejemplo a destacar y seguir, no solo para mí, sino para mi familia en general.

También dedico este proyecto a mi Esposo Jhonny, mi compañero inseparable de cada jornada. Él representó gran esfuerzo y tesón en momentos de decline y cansancio, siendo mi apoyo incondicional para culminar mi meta.

AGRADECIMIENTO

El presente trabajo agradezco a Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas.

A mis Padres y mi Esposo por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron.

Mi agradecimiento a la Universidad de Guayaquil, que me brindó la oportunidad para realizar mis estudios de posgrado.

Al finalizar este trabajo quiero agradecer a Dios por todas sus bendiciones, dar las gracias a mi directora de tesis PhD. Patricia Manzano Santana quien con su experiencia, conocimiento y motivación me oriento en la investigación, dedico esta investigación a la memoria de mi Tutora la Dra. Silvia Orellana Manzano, por sus consejos, enseñanzas, su valioso tiempo y fue quién me animó en este campo de estudio. A la Dra. Andrea Orellana por su gran disposición, por sus conocimientos, por su amor a los estudiantes y sobre todo por su amor al conocimiento.

RESUMEN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, cuya característica principal es la de provocar una considerable inflamación en la membrana sinovial que protege y lubrica las articulaciones causando dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de funciones, que en los casos más graves, produce una destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. Desde hace algunos años, los medicamentos biológicos han sido empleados en el tratamiento de las Enfermedades Reumáticas, los cuales, a pesar de los importantes beneficios que aportan, conllevan efectos secundarios negativos. El objetivo de este trabajo es comparar los Eventos Adversos reportados en la base de datos Uppsala VigiAccess y las Revisiones de Literatura Científica que permitan describir los eventos adversas en el uso del fármaco *Tocilizumab*, información que no se reporta en la literatura. Se realizó una revisión sistémica de artículos científicos correspondientes a la administración y efectos adversos de *Tocilizumab*, empleando bases científicas como Google Scholar, ClinicalKey, PubMed, Scopus, y la comparación de eventos adversos reportados en la base de datos VigiAccess. Se identificaron los eventos adversos más relevantes reportados en los Artículos Científicos estableciendo su prevalencia y los problemas relacionados con el medicamento *Tocilizumab*. Los datos obtenidos según la base VigiAccess indican que la población de entre 40 y 64 años es la más propensa a padecer reacciones adversas a *Tocilizumab* con un valor de 11.756 casos reportados, esto difiere de lo observado en las publicaciones científicas, en donde el grupo etario de 65 - 74 años fue el más propenso a reacciones adversas seguido por el grupo de 45 - 64 años (3.881 y 581 casos respectivamente). Se recomienda observar el Análisis de los Reportes, para recabar información necesaria a fin de identificar los eventos adversos a medicamentos más comunes, durante los tratamientos con *Tocilizumab*; desarrollando estrategias informativas y educativas dirigidas al personal de salud y pacientes para su prevención.

Palabras Claves: Artritis Reumatoide, Autoinmune, Evento Adverso, Tocilizumab, VigiAccess.

ABSTRACT

Rheumatoid Arthritis is an autoimmune systemic disease, whose main characteristic is to cause considerable inflammation in the synovial membrane that protects and lubricates the joints causing pain, swelling, stiffness and loss of functions, which in the most serious cases, produces destruction progressive with different degrees of deformity and functional disability. For some years now, biological medicines have been used in the treatment of rheumatic diseases, which, despite the important benefits they provide, carry negative side effects. The objective of this work is to compare the Adverse Events reported in the Uppsala VigAccess database and the Scientific Literature Reviews that allow describing the adverse events in the use of the drug Tocilizumab. A systemic review of scientific articles corresponding to the administration and adverse effects of Tocilizumab was carried out, using scientific bases such as Google Scholar, ClinicalKey, PubMed, Scopus, and the comparison of adverse events reported in the VigAccess database. The most relevant adverse events reported in Scientific Articles were identified, establishing their prevalence and the problems related to the drug Tocilizumab. The data obtained according to the VigAccess database indicates that the population between 40 and 64 years of age is the most prone to suffer adverse reactions to Tocilizumab with a value of 11,756 reported cases, this differs from what is observed in scientific publications, where the age group 65-74 years was the most prone to adverse reactions followed by the 45-64 year group (3,881 and 581 cases respectively). It is recommended to observe the Analysis of the Reports, to gather the necessary information to identify the most common adverse events to medications, during the treatments with Tocilizumab; developing informative and educational strategies aimed at health personnel and patients for their prevention.

Key Words: Rheumatoid Arthritis, Autoimmune, Adverse Event, Tocilizumab, VigAccess.

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA		
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN		
TÍTULO:	“METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB“	
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Espinoza Vallejo María Elena	
DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN: (apellidos/nombres):	Manzano Santana Patricia Isabel, Phd.	
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil	
UNIDAD/FACULTAD:	Ciencias Químicas	
PROGRAMA DE MAESTRÍA:	MAESTRÍA EN FARMACIA-MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA	
GRADO OBTENIDO:	Cuarto Nivel	
FECHA DE PUBLICACIÓN:	Agosto 2021	No. DE PÁGINAS: 78
ÁREAS TEMÁTICAS:	Investigación Descriptiva en bases a revisiones bibliográficas basado en el modelo de Gestión en el sistema de Farmacovigilancia	
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Artritis Reumatoide, Autoinmune, Evento Adverso, Tocilizumab, VigiAccess.	
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):	<p>La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, su característica principal es provocar una inflamación en la membrana sinovial que protege y lubrica las articulaciones causando dolor, hinchazón, rigidez y pérdida de funciones. Desde hace algunos años, los medicamentos biológicos han sido empleados en el tratamiento de las Enfermedades Reumáticas, a pesar de los importantes beneficios que aportan, conllevan efectos secundarios negativos. El objetivo de este trabajo es comparar los Eventos Adversos reportados en la base de datos Uppsala VigiAccess y las Revisiones de Literatura Científica que describan los eventos adversos del fármaco <i>Tocilizumab</i>. Se identificaron los eventos adversos más relevantes reportados en los Artículos Científicos estableciendo su prevalencia y los problemas relacionados con el medicamento <i>Tocilizumab</i>. Los datos obtenidos según la base VigiAccess indican que la población de entre 40 y 64 años es la más propensa a padecer reacciones adversas a <i>Tocilizumab</i> con un valor de 11.756 casos reportados, esto difiere de lo observado en las publicaciones científicas, en donde el grupo etario de 65 - 74 años fue el más propenso a reacciones adversas seguido por el grupo de 45 - 64 años (3.881 y 581 casos respectivamente). Se recomienda observar el Análisis de los Reportes, para recabar información necesaria a fin de identificar los eventos adversos a medicamentos más comunes, durante los tratamientos con <i>Tocilizumab</i>; desarrollando estrategias informativas y educativas dirigidas al personal de salud y pacientes para su prevención.</p>	
ADJUNTO PDF:	SI <input checked="" type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0997050024	E-mail: malenaespinoza@hotmail.es
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: UNIVESIDAD DE GUAYAQUIL	
	Teléfono: 042284505	
	E-mail: secretariafcq@ug.edu.ec	

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE
LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO
EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA
CON FINES NO ACADÉMICOS**

FACULTAD CIENCIAS QUÍMICAS

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN FARMACIA-MENCIÓN FARMACIA
CLÍNICA**

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO COMERCIAL DE LA
OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, María Elena Espinoza Vallejo, con C.I. No. 060404670-6, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB”**, son de mi absoluta propiedad y responsabilidad, en conformidad al Artículo 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo la utilización de una licencia gratuita intransferible, para el uso no comercial de la presente obra a favor de la Universidad de Guayaquil.



Firmado electrónicamente por:
**MARIA ELENA
ESPINOZA
VALLEJO**

ESPINOZA VALLEJO MARÍA ELENA

C.I.No. 060404670-6

RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO

Yo, **PATRICIA ISABEL MANZANO SANTANA**, con cédula de identidad 0604046706, en calidad de tutora de la BQF. **MARÍA ELENA ESPINOZA VALLEJO** con el tema “**METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB**”, certifico que el presente trabajo de titulación ha sido procesado por el programa Anti-plagio URKUND obteniéndose un porcentaje del 1%, el cual cumple con los requisitos establecidos. Adjunto la evidencia del cumplimiento.



Document Information

Analyzed document	Urkund Tocilizumab BQF María Elena Espinoza Vallejo MAYO 6 2021.docx (D108762317)
Submitted	6/13/2021 6:35:00 PM
Submitted by	
Submitter email	maria.jimenezhe@ug.edu.ec
Similarity	1%
Analysis address	maria.jimenezhe.ug@analysis.orkund.com

Sources included in the report



URL: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/871/1/Proyecto%20Tocilizumab%20Final.pdf>
Fetched: 6/7/2020 1:25:03 AM



1

Patricia
Manzano
Santana

Firmado digitalmente
por Patricia Manzano
Santana
Fecha: 2021.08.18
13:47:33 -05'00'

FIRMA DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Patricia Manzano Santana, PhD.

C.I. 0906816889

Guayaquil, Agosto 2021

APROBACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Guayaquil, 23 de Junio del 2021

**WALTER MARISCAL
SANTI, Mgs.**
**Decano de la Facultad
de Ciencias Químicas**
Universidad de Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación denominada **“METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB”** del estudiante **María Elena Espinoza Vallejo**, de la maestría en Farmacia mención Farmacia Clínica indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento (*opcional según la modalidad*)
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud (firmada), la versión aprobada del trabajo de titulación, el registro de tutorías y la rúbrica de evaluación del trabajo de titulación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el/os estudiante está apto para continuar con el proceso.

Atentamente,

Patricia
Manzano
Santana

Firmado digitalmente
por Patricia Manzano
Santana
Fecha: 2021.06.23
17:56:16 -05'00'

DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
C.I. 0906816889

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO	ii
RESUMEN	iii
ABSTRACT.....	iv
FICHA DE REGISTRO DE TRABAJO DE TITULACIÓN	v
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NOACADÉMICOS	vi
RESULTADO PRUEBA SISTEMA ANTIPLAGIO.....	vii
APROBACIÓN DE DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN	viii
ÍNDICE DE CONTENIDO	1
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURAS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
CAPÍTULO I	7
1.1 INTRODUCCIÓN	7
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
1.3 OBJETIVOS	11
1.4 OBJETIVO GENERAL.....	11
1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
CAPÍTULO II.....	13
2.1 MARCO TEÓRICO.....	13
2.1.1 Definiciones	13
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD	14
2.3 SINTOMATOLOGÍA.....	15
2.3.1 Sintomatología Articular.....	15
2.4 TERÁPIA FARMACOLÓGICA.....	15
2.4.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad	16
2.4.2 Medicamentos Biológicos en la Artritis Reumatoide	16
2.4.2.1 Presentaciones y Vías de Administración del Tocilizumab.....	18

2.4.2.2 Farmacocinética del Tocilizumab	18
2.4.2.3 Farmacodinamia del Tocilizumab.....	20
2.4.2.4 Indicadores del Tocilizumab	21
2.4.2.5 Posología y Administración	22
2.4.2.6 Interacción Farmacológica del Tocilizumab	24
2.4.3 Eventos Adversos.....	25
2.4.4 Farmacovigilancia.....	27
2.4.4.1 Objetivos de la Farmacovigilancia.....	27
2.4.4.2 Origen de la Farmacovigilancia	28
2.4.4.3 Implementación de la Farmacovigilancia en Ecuador	29
2.4.4.4 Estructura de la Farmacovigilancia en Ecuador	30
2.4.4.5 Métodos de Farmacovigilancia	34
CAPÍTULO III.....	36
3.1 METODOLOGÍA	36
3.1.1 Enfoque de la Investigación.....	36
3.1.2 Modalidad de la Investigación	36
3.1.3 Tipo de Investigación.....	38
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	38
3.3 VARIABLES	38
3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	39
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	39
3.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS.....	39
3.6 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD	40
3.7 PLAN PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN.....	40
3.8 PLAN PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN	41
CAPÍTULO IV.....	44
4.0 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS	44
4.1 Resultado 1. Comparativa de problemas de medicamentos a TOCILIZUMAB de revisiones bibliográficas vs BASE DE DATOS (Vigi-Access)	44
4.2 Resultados 2: Análisis sistemática de revisiones bibliograficas (Metaanálisis) de problemas de medicamentos a TOCILIZUMAB mediante herramienta Forest Plot.	49

4.3 DATOS DE EDAD SEGÚN EN LA BASE VIGIACCESS VS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS	52
4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA BASE VIGIACCESS VS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS.....	54
CONCLUSIONES	57
RECOMENDACIONES.....	59
ANEXOS	60
ANEXO 1.- PROPUESTA APROBADA POR LA UNIDAD ACADÉMICA	60
BIBLIOGRAFÍA	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los Fármacos AntirreumáticoTabla	16
Tabla 2. Presentaciones y Vías de Administración	18
Tabla 3. Farmacocinética del Tocilizumab	18
Tabla 4. Propiedades Farmacocinéticas del Tocilizumab	19
Tabla 5. Propiedades Farmacodinámicas del Tocilizumab	21
Tabla 6. Dosis de Tocilizumab	22
Tabla 7. Dosis de Tocilizumab comparada con otros medicamentos	23
Tabla 8. Interacción del Tocilizumab con otros medicamentos	25
Tabla 9. Eventos Adversos de Tocilizumab	26
Tabla 10. Clasificación de PRM	33
Tabla 11. Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación..	34
Tabla 12. Lista de comprobación de la declaración PRISMA	43
Tabla 13. Problemas relacionados a medicamentos de los 11 artículos de revisión vs los datos de VigiAccess de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab	44
Tabla 14. Resultado 2. Datos obtenidos del meta-análisis de los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab.....	48
Tabla 15. Forest plot de meta-análisis de los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab	49
Tabla 16. Datos de Edad según la Base VigiAccess vs los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab	52
Tabla 17. Características de los pacientes según el sexo comparando la Base de datos VigiAccess versus los resultados de artículos de revisiones bibliograficas de problemas relacionados a Tocilizumab	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del Tocilizumab	17
Figura 2. Interleucina	20
Figura 3. Etapas del Meta-Análisis realizado por Espinoza V. María Elena, 2021	37
Figura 4. <i>Porcentaje de Edad de los pacientes según la Base VigiAccess vs los 11 artículos de revisión en relación a las problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab</i>	53
Figura 5. Gráfica de barras de pacientes según el sexo, comparando de la Base VigiAccess vs los resultados de las de revisiones bibliograficas de problemas relacionados a Tocilizumab.....	55

ABREVIATURAS

AINES	Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos
AR	Artritis Reumatoide
ARCSA	Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria
AUC	Área bajo la Curva de Concentración Sérica-Tiempo
C_{máx}	Concentración Sérica máxima
C_{min}	Concentración Sérica mínima
DMARD	Drogas de Enfermedad-Modificación de AntiRheumatic
FDA	Administración de Fármacos y Alimentos
FARME	Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad
EMEA	Agencia Europea de Regulación de Medicamentos
MTX	Metotrexato
PRM	Problemas Relacionados con Medicamentos
RAM	Reacción Adversa a Medicamentos
RNM	Resultados negativos asociados a la Medicación
SFT	Seguimiento Farmacoterapéutico
SNFV:	Sistema Nacional de Farmacovigilancia
TCZ	Tocilizumab

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como “*el estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no sólo la ausencia de la enfermedad*”⁽¹⁾. En base a este contexto la Seguridad del Paciente conlleva a que exista un "continuo riesgo-seguridad " que exige diseñar niveles de estrategias para favorecer al bienestar del paciente⁽²⁾

La seguridad del paciente constituye un importante indicador de la calidad asistencial, y su mejora representa una prioridad para los servicios sanitarios. Para conseguir dicha mejora; es esencial promover, crear y mantener una cultura de seguridad en los pacientes⁽³⁾. En la actualidad , la amplia experiencia clínica ha desarrollado varios estudios que han establecido la eficacia del ***Tocilizumab*** en el tratamiento de pacientes adultos con Artritis Reumatoide ⁽⁴⁾. El ***Tocilizumab***, por ser un Anticuerpo Monoclonal Humanizado que actúa como un Antagonista del Receptor de IL-6, está involucrado en diversos procesos fisiológicos. Se lo ha relacionado con la Patogénesis de la Artritis Reumatoide ⁽⁴⁾. Los tratamientos con Medicamentos Biológicos, no curan la Artritis Reumatoide, sólo mejoran los síntomas y evitan que avance esta enfermedad.

La Artritis Reumatoide es una Enfermedad Sistémica Autoinmune, que se caracteriza por provocar inflamación crónica principalmente de las Articulaciones que produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional ⁽⁵⁾. En América Latina, está presente hasta en el 1% de su población y es mucho más común en mujeres que en hombres⁽⁶⁾.

Es importante tener en cuenta que la Artritis Reumatoide se presenta con mayor frecuencia entre los 30 y 50 años de edad, lo cual conlleva a una discapacidad del paciente, pues al pasar entre 1 y 3 años de enfermedad, el 33% de ellos, presentan

una considerable reducción en su Capacidad Laboral, la que, a su vez, genera una reducción en la calidad de vida⁽⁷⁾.

En Ecuador, hasta ahora no se dispone de un Estudio que evalúe el impacto de la Artritis Reumatoide, ni se han explorado los factores que se relacionan con ella⁽⁸⁾, sin embargo en un estudio descriptivo transversal realizado en pacientes con Artritis Reumatoide pre-diagnosticada, realizado en Clínicas de Reumatología ecuatorianas, públicas y privadas, se pudieron identificar a 400 pacientes, de una edad media de 50 años, de los cuales 353, el 82.25%, eran mujeres⁽⁹⁾. Estos datos son de gran importancia para construir políticas de salud que vayan a mejorar la atención a estos pacientes utilizando un uso menor de Recursos Sanitarios⁽⁸⁾.

El Diagnóstico y el Tratamiento oportunos de la Artritis Reumatoide, se enfoca en la necesidad de optimizar recursos, de incluir Exámenes Complementarios, racionalizando el uso de los medicamentos consiguiendo la pronta reinserción del paciente a la vida social y económicamente más productiva⁽¹⁰⁾.

En base a este escenario, el Análisis y la Caracterización de Eventos Adversos y Problemas relacionados con ***Tocilizumab***, permitirán favorecer a su pronta Identificación, Evaluación y Prevención, con la finalidad de ampliar la información en cuanto al uso seguro y adecuado de este medicamento, puesto que la literatura reporta eventos adversos con una incidencia de al menos 5%. Entre estos Eventos Adversos podemos identificar a las Infecciones del Tracto Respiratorio Superior, Nasofaringitis, Cefalea, e Hipertensión; también suelen ocurrir reacciones en el sitio de la Inyección, Perforación Gastrointestinal y Toxicidad Hepática⁽¹¹⁾.

El aporte de diferentes y variados Ensayos Clínicos ha permitido conocer el perfil de seguridad de este Fármaco. Las poblaciones han sido seleccionadas de manera homogénea con la finalidad de realizar el Seguimiento Epidemiológico sobre el uso de ***Tocilizumab***.

En consecuencia las Actuaciones Farmacéuticas están orientadas a garantizar el mejoramiento de la calidad de vida de los Pacientes, cuyos resultados referidos están de acuerdo con la mayoría de los Programas de Atención Farmacéutica⁽¹²⁾.

El presente trabajo explora las Dificultades, y los Procesos para reducir el riesgo de Eventos Adversos, y pretende aumentar la probabilidad de detectarlos cuando ocurran, por lo que es primordial fortalecer la Farmacia Clínica para asegurar, entre otras cosas, el Uso Racional de los Medicamentos, la Seguridad del Paciente, y la Reducción de sus Costos⁽¹³⁾.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La importancia de ejecutar los Sistemas de Farmacovigilancia reside en detectar oportunamente las Problemas relacionados a medicamentos a los medicamentos, lo cual permitirá mejorar la Seguridad Farmacoterapéutica, y la Adherencia al Tratamiento por parte de los Pacientes, además es importante generar una cultura de identificación y reporte de RAM en el Personal Médico, Enfermería y demás actores del proceso de Atención en Salud, centrándose en capacitaciones continuas y concienciación de la importancia y beneficios del Reporte de Problemas relacionados a medicamentos.

Este proyecto promueve el conocimiento de los eventos adversos de *Tocilizumab* (TCZ) el mismo que al ser un Anticuerpo Monoclonal Humanizado contra el receptor de IL-6 ha demostrado eficacia clínica en varias poblaciones de Artritis Reumatoide Adulta⁽¹⁴⁾.

A través de los años se han realizado diferentes ensayos clínicos para evaluar el *Tocilizumab* y su respuesta al medicamento en pacientes con Artritis Reumatoide, por citar un ejemplo, en España se administraron 8mg/kg de *Tocilizumab* cada 4 semanas en combinación con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad, en la evaluación de la seguridad y eficacia de este medicamento, dentro

de los acontecimientos adversos más frecuentes obtenidos fueron las infecciones con un porcentaje del 25%⁽¹⁵⁾.

En América Latina, Colombia, a través de la Secretaría de Salud ha reportado Eventos Adversos ocasionados por el uso de ***Tocilizumab***, entre los cuales se tienen que cuando se utiliza ***Tocilizumab*** con Antirreumáticos produce Eventos Adversos tales como: Parálisis Lingual, Ahogo, Dolor del Pecho y Edemas⁽¹⁶⁾.

En este contexto, los Eventos Adversos de este fármaco deben ser detectados lo más rápido posible, con la finalidad de tomar las acciones necesarias brindando así eficacia y seguridad al paciente⁽⁷⁾.

El presente trabajo pretende comparar los Eventos Adversos reportados en la base de datos VigiAccess y las Revisiones Bibliográficas de Artículos Científicos que describan aquellas problemas relacionados a medicamentos en el uso de ***Tocilizumab***, convirtiéndose en un trabajo que ayude a cumplir con las exigencias del Sistema de Salud e incorporen al farmacéutico al equipo multidisciplinario de salud.

Durante las últimas décadas se habla del uso racional de medicamentos y el desarrollo de Esquemas Terapéuticos innovadores, ofrecen alternativas de tratamiento para la gran mayoría de afecciones a la salud, sin embargo el uso inadecuado de estos fármacos, conlleva a los denominados “Eventos Adversos a Medicamentos”, los cuales se refieren exclusivamente a las Problemas relacionados a medicamentos y la ineficacia de la Terapia Medicamentosa⁽¹⁷⁾.

El Ecuador y su Sistema de Salud, no evidencian estudios que caractericen los Eventos Adversos de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la AR, por lo cual resulta complicado obtener una comparación estadística de Eventos Adversos relacionados a ***Tocilizumab*** a nivel nacional.

Así mismo, la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) hasta ahora no ha publicado datos estadísticos oficiales relacionados con las RAM

y la Farmacovigilancia, no obstante, varias investigaciones han dado pautas de la problemática actual respecto al tema, por ejemplo, el estudio efectuado sobre las RAM en Anticuerpos Monoclonales *Rituximab* e *Infliximab* en el Hospital “José Carrasco Arteaga” de Cuenca-Ecuador en el año 2014, investigadores determinaron que alrededor del 40% de los pacientes tratados con estos medicamentos presentaron problemas relacionados a medicamentos durante la Infusión, destacándose entre ellas la Cefalea⁽¹⁸⁾.

La práctica habitual del reporte de sospecha de problemas relacionados a medicamentos por parte del personal de salud, es de gran importancia, ya que podría significar un mejoramiento en la adherencia del tratamiento de los pacientes, se podría realizar un Seguimiento Terapéutico más efectivo para establecer indicadores más certeros.

1.3 OBJETIVOS

1.4 OBJETIVO GENERAL

Describir los eventos adversos y los problemas de medicamentos relacionados con *Tocilizumab* mediante análisis sistemática de revisiones bibliográficas (Metaanálisis) para contribuir a la elaboración de medicamentos más eficaces y seguros.

1.5 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Comparar los resultados obtenidos de problemas relacionados a *Tocilizumab* de la base de dato VigiAccess frente a los obtenidos de revisiones bibliográficas.
2. Analizar los problemas de medicamentos relacionados a *Tocilizumab* en el tratamiento de Artritis Reumatoide con otros estudios y referencias bibliográficas a través de la herramienta **FOREST PLOT**.

3. Establecer indicadores de Vigilancia en la Medicación en relación con los problemas predominantes de eventos adversos al *Tocilizumab*, mediante el análisis de diferentes revisiones bibliográficas para informar sobre el perfil de seguridad del Medicamento.

CAPÍTULO II

2.1 MARCO TEÓRICO

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los Productos Biológicos están definidos como Medicamentos que se obtienen a partir de Microorganismos, Sangre u otros Tejidos. Sus métodos de fabricación pueden incluir el Cultivo de Cepas de Microorganismos en distintos tipos de sustratos, el empleo de Células Eucariotas, la Extracción de Sustancias de Tejidos Biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinante o Hibridomas, la Propagación de Microorganismos en Embriones o Animales, entre otros ⁽¹⁹⁾

La Agencia Europea de Regulación de los Medicamentos (EMA) definió como Medicamento Biológico a aquel Principio Activo producido por un Organismo Vivo o que haya provenido de él. Esta definición generalizada y poco concisa, por lo que los Organismos Reguladores y los Gobiernos de cada País especifican y regulan, de la mejor manera, los Productos considerados Biológicos⁽²⁰⁾.

En Ecuador, según la *Norma Técnica Importación Medicamentos, Tratamientos Especializados*, se define como Producto Biológico o Medicamento Biológico a los Medicamentos Biológicos Artificiales, de uso y consumo humano, obtenidos a partir de Microorganismos, Sangre u otros Tejidos y fabricados por medio de Técnicas de Ingeniería Genética. Los Productos Biológicos o Medicamentos Biológicos están estrechamente relacionados con una Proteína, producida por el cuerpo de manera natural. Se las utiliza para suprimir el Sistema Inmunitario en las Enfermedades Autoinmunitarias⁽²¹⁾.

2.1.1 Definiciones

- **Terápias Biológicas:** Se las define como el “Conjunto de medicamentos utilizados para estimular o restaurar la capacidad del Sistema Inmunológico

para tratar enfermedades como el Cáncer, las Infecciones o las Patologías Autoinmunes⁽²²⁾.

- **Anticuerpo:** Son componentes fundamentales del Sistema Inmunológico, junto con el estudio y el descubrimiento de sus funciones, han servido como herramientas biológicas útiles usadas de rutina en las Áreas Diagnósticas, Terapéuticas y de Investigación⁽²³⁾.
- **Anticuerpo Monoclonal:** Son Glicoproteínas especializadas, parte del Sistema Inmune, producidas por las Células B, con la capacidad de reconocer moléculas específicas (Antígenos)⁽²³⁾.
- **Antígeno:** Sustancia, propia o extraña, que desencadena la formación de Anticuerpos en el Sistema Inmunológico⁽²⁴⁾.

Sustancia que, introducida en un Organismo Animal, da lugar a Reacciones de Defensa, tales como la formación de Anticuerpos.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La Artritis Reumatoide (AR) es una Enfermedad Crónica Universal y de Etiología desconocida, no se ha logrado demostrar los factores que determinan su aparición, sin embargo un Estudio de Prevalencia de la AR debe incluir pacientes con enfermedad activa e inactiva, que causen la identificación de un gasto socio-sanitario⁽²⁵⁾.

Los estudios de prevalencia de AR por lo general se realizan en 2 fases:

- **Primera Fase:** Se realiza una encuesta para cribar casos de enfermedad probable, en este contexto los sujetos seleccionados en esta fase son examinados por un Médico, que clasifica a los sujetos sospechosos de enfermedad en casos de AR o casos no identificados.
- **Segunda Fase:** Los Estudios de Prevalencia de la AR deberán ser locales, se generalizan para un país entero, o incluso para toda la Población Mundial, sin ningún tipo de limitación⁽²⁵⁾.

2.3 SINTOMATOLOGÍA

La Artritis Reumatoide (AR) tiene como órgano diana principal a las Articulaciones Diartrodiales, en la mayoría de los casos, produce una Destrucción Articular Progresiva con distintos Grados de Deformidad e Incapacidad Funcional⁽²⁶⁾.

2.3.1 Sintomatología Articular

- La AR es una Poli Artritis que afecta a las Extremidades Superiores, produciendo una Artritis Simétrica del Carpo y de las Articulaciones Interfalángicas Proximales; sin embargo, puede afectar a cualquier Articulación Diartrodial. La aparición de dolor y rigidez en las mañanas, son típicos y se prolongan por más de 10 minutos. También está presente tras un reposo prolongado o tras el Descanso Nocturno, con Tumefacción y Sensibilidad anormal de las Articulaciones Enfermas⁽²⁷⁾.
- En ocasiones se observa un Derrame Sinovial Fusiforme, que va a causar que la Articulación un aspecto «en huso» muy característico. Hallaremos también Signos Inflamatorios como Enrojecimiento y un aumento del calor local, característico de una artritis⁽²⁷⁾.
- Aparecen Nódulos en las Interfalángicas Proximales, en el caso de que sea una Artrosis, éstos serán duros (Nódulos de Bouchard). Los Nódulos de la AR suponen una Tumefacción más blanda y más fluctuante. De cualquier modo, siendo la Artrosis extremadamente frecuente, no es rara la coexistencia de ambas⁽²⁷⁾.

2.4 TERÁPIA FARMACOLÓGICA

Actualmente para tratar la AR incorporan a los Fármacos Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES), dirigidos especialmente para el tratamiento del dolor y la inflamación; así también se incluyen a los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), manejados como medicamentos de primera línea para todos los casos de AR recién diagnosticados⁽⁸⁾.

2.4.1 Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

Los Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad o FARME, son denominados también como medicamentos de acción lenta; y es probable que se requieran muchos meses antes de que se manifiesten los efectos, son usados principalmente para tratar la Artritis Reumatoide (AR)⁽²⁸⁾, se conoce que la mayoría de médicos comienzan un tratamiento precoz y agresivo de la AR con los medicamentos antirreumáticos con el fin de retrasar la evolución de la enfermedad y prevenir mayor daño de las zonas afectadas⁽⁷⁾.

FÁRMACO	PRINCIPIO ACTIVO		
FARME	Metotrexato	Ciclosporina	Leflunomida
	Hidrocicloroquina	Azatioprina	Sulfazalazina
ANTAGONISTAS TNF - ALFA	Etanercept	Rituximab	Adalimumab
	Tocilizumab	Abatacept	Anakinra
GLUCOCORTICOIDES NATURALES	Cortisona	Corticosterona	Hidrocortisona
GLUCOCORTICOIDES SINTETICOS	Dexametasona	Triamcinolona	Prednisolona
	Fludrocortisona	Betametasona	
NO ESTEROIDES (AINE)	Aspirina	Naproxeno	Ketoprofeno
	Ibuprofeno	Paracetamol	

Tabla 1. Clasificación de los Fármacos AntirreumáticoTabla(7)

Aparentemente, los FARME modifican el sistema inmunológico, Los FARME se usan principalmente para tratar la Artritis Reumatoide (AR)⁽²⁹⁾.

2.4.2 Medicamentos Biológicos en la Artritis Reumatoide

En la actualidad los tratamientos biológicos son un avance en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Estos tratamientos son específicos y modifican el curso de la enfermedad. Están basados en Proteínas que se producen en los Laboratorios utilizando células de otros seres vivos⁽³⁰⁾.

Los Medicamentos Biológicos para la Artritis Reumatoide funcionan a través de Anticuerpos o Proteínas que inhiben los mecanismos por los que avanza la Artritis Reumatoide. Su elaboración no puede ser en Sólidos Orales debido a que se trata

de Proteínas que al ser digeridas se degradarían, por lo que se administran por vía ‘intravenosa’ o ‘subcutánea’⁽³⁰⁾.

El medicamento de primera línea para la Artritis Reumatoide es el *Abatacept*, que se distingue por ser una Proteína de Fusión desarrollada por medio de un tratamiento tecnológico de ‘ADN Recombinante’, que ejerce su efecto en la actividad de los Linfocitos T, al inhibir su Mecanismo de Estimulación⁽³¹⁾.

Si fuera el caso, de no haber respuesta clínica con un medicamento de primera línea, se considera como una alternativa, el uso de Rituximab, como medicamento de segunda línea. De esta manera, si tampoco se obtuviera una respuesta favorable con los Medicamentos de Segunda Línea, se pasaría a los de Tercera Línea y al no ser efectivos, se optaría por los de la Cuarta Línea como el *Tocilizumab*^(31,32).

TOCILIZUMAB

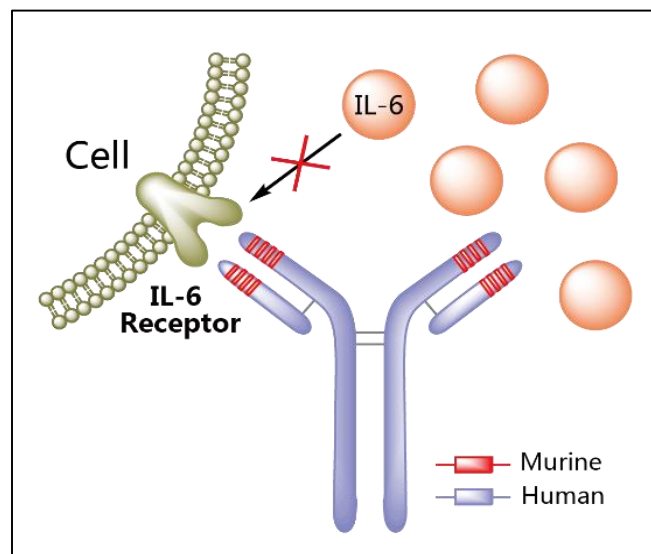


Figura 1. Estructura del Tocilizumab⁽³³⁾

Es un Medicamento Biológico aprobado por la FDA (Administración de Fármacos y Alimentos) para tratar a pacientes con AR moderada o severa que no ha sido bien controlada con otros fármacos. El *Tocilizumab* es el primer medicamento en inhibir una Proteína llamada Interleucina 6 (IL-6), que se produce en exceso en las articulaciones de quienes presentan AR⁽³¹⁾.

2.4.2.1 Presentaciones y Vías de Administración del Tocilizumab

MEDICAMENTO	CONCENTRACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACIÓN
<i>Tocilizumab</i>	solución inyectable 162mg/0.9ml	Subcutánea
	concentrado para infusión 80 mg/4ml	Intravenosa
	concentrado para infusión 400 mg/20ml	Intravenosa
	concentrado para infusión 200 mg/10ml	Intravenosa

Tabla 2. Presentaciones y Vías de Administración(34)

2.4.2.2 Farmacocinética del Tocilizumab

El perfil farmacocinético del *Tocilizumab* es no lineal, en los Ensayos Clínicos, el Agente ha sido administrado por vía intravenosa una vez cada cuatro Semanas y se caracteriza por los Incrementos de la C_{max} cuando aumenta la dosificación, además el área bajo la AUC se incrementa, así, al aumentar la dosificación se observa que el Aclaramiento y la Disminución Constante de la Tasa de Eliminación aparente disminuyen la vida media y los tiempos medios de residencia ^(4,35).

FÁRMACO	EDAD	DOSIS	VIDA MEDIA	VOL. DE DISTRIBUCIÓN	INTERVALO DE DOSIS
TOCILIZUMAB	Adulto	4mg/kg 8mg/kg	11 días 13 días	6,41	4 Semanas (30 días)
	Pediátrico	8mg/kg Peso ≥ 30kg 12mg/kg Peso ≤ 30kg	16 días 23 días	4,081	4 Semanas (30 días)

Tabla 3. Farmacocinética del Tocilizumab⁽³³⁾

4.2.2.1 Distribución: Después de ser administrado por vía intravenosa, el *Tocilizumab* se deposita en la Circulación Sanguínea mediante un Proceso Bifásico. En Pacientes Adultos el *Tocilizumab* presenta un volumen de Distribución Central de 3.51 y un volumen de Distribución Periférica de 2.91 lo que suma un volumen de distribución en equilibrio de 6.42. En Pacientes Pediátricos el volumen de

Distribución Central será de 1,981 y el volumen de Distribución Periférica de 2,11 lo que suma un volumen de distribución en equilibrio de 4,091 ⁽³⁵⁾.

2.4.2.2.2 Eliminación: La Eliminación del *Tocilizumab* de la circulación es bifásica. El aclaramiento total del *Tocilizumab* dependerá de su concentración y será igual a la suma del Aclaramiento Lineal y del No Lineal. Se estima al Aclaramiento No Lineal como un parámetro en el Análisis de la Farmacocinética Poblacional. El Aclaramiento No Lineal dependiente de la concentración desempeña un papel importante en concentraciones bajas de *Tocilizumab* ⁽³⁵⁾.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS	
TCZ intravenosa	C_{max} ↑ dosis proporcional vs. mayor que la dosis proporcional ↑ en AUC y C_{min}
	TCZ 8 mg / kg: C_{max} , AUC y C_{min} en estado estacionario alcanzados después de la primera dosis, 8 semanas y 20 semanas, respectivamente
	Efectivo $t_{1/2}$ ↓ con ↓ concentraciones dentro de un intervalo de dosificación de 18 a 6 días
TCZ subcutánea	C_{max} alcanzada en 2.8 días, con una biodisponibilidad del 79%
	C_{max} , AUC y C_{min} en estado estacionario alcanzados a las 12 semanas con TCZ 162 mg; estos valores respectivos alcanzados a las 10, 12 y 10 semanas con TCZ 162 mg
	La concentración aparente dependiente de $t_{1/2}$ es ≤ 5 a 12 días con TCZ
Posibles interacciones fármaco-fármaco	Citoquinas pro-inflamatorias, como IL-6, ↓ expresión de enzimas CYP; La terapia potente con Citosinas (p. ej., TCZ) puede revertir la expresión de CYP, por lo tanto ↑ el metabolismo de los fármacos que son sustratos de CYP. IL-6 ↓ expresión de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 in vitro, con TCZ normalizando la expresión de estas enzimas

Tabla 4. Propiedades Farmacocinéticas del *Tocilizumab* ⁽³⁶⁾

2.4.2.3 Farmacodinamia del Tocilizumab

2.4.2.3.1 Mecanismo de Acción

El *Tocilizumab* es un Anticuerpo Monoclonal Recombinante Humanizado dirigido contra la Interleucina-6 (IL-6). Se une específicamente a los Receptores de IL-6, tanto a los ‘Solubles’ como a los ‘Unidos a Membranas’ (IL-6Rs e IL-6Rm), bloqueando la Señalización Intercelular mediada por ambos Receptores⁽³⁵⁾.

La IL-6 es una Citocina Proinflamatoria Pleiotrópica producida por las Células T y B, los Monocitos y los Fibroblastos. Participa en varios Procesos Fisiológicos como en la Activación de los Linfocitos T, en la Inducción de Secreción de Inmunoglobulinas, en la Inducción de Síntesis Hepática de Proteínas de la fase aguda y en la Estimulación de la Hemopoyesis. Se ha implicado a la IL-6 en la Patogenia de varias Enfermedades Inflammatorias, Osteoporosis y Neoplasias⁽³⁵⁾.

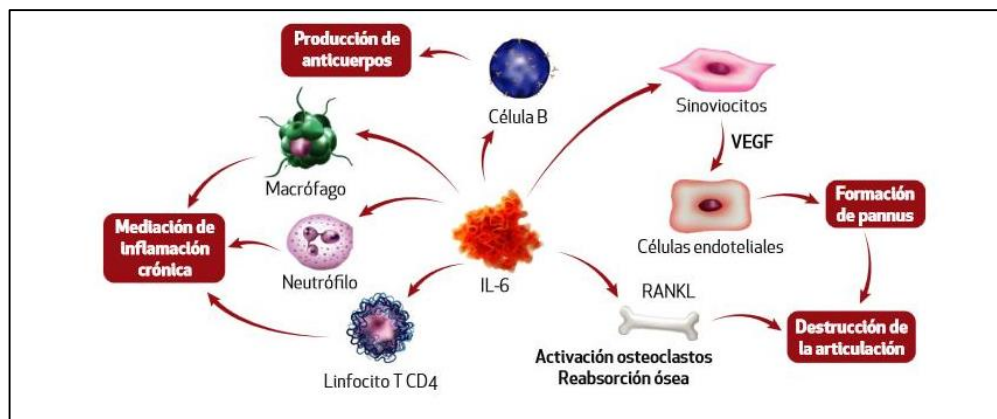


Figura 2. Interleucina⁽³⁷⁾

En ensayos clínicos con *Tocilizumab*, se observaron reducciones rápidas de la Proteína C Reactiva (PCR), la velocidad de Sedimentación Globular y el Amiloide A Sérico. De forma coherente con el efecto sobre los reactantes de la fase aguda, el Tratamiento con *Tocilizumab* fue relacionado con una Reducción del Recuento de Plaquetas dentro del rango normal. Se observaron aumentos de los niveles de hemoglobina, debidos a la reducción por *Tocilizumab* de los efectos impulsados por la IL-6 sobre la producción de Hecpidina para aumentar la disponibilidad del hierro⁽³⁵⁾.

En pacientes tratados con *Tocilizumab*, se han observado disminuciones en los Niveles de PCR dentro de los valores normales ya a la segunda semana y las reducciones se mantuvieron mientras se mantenía el Tratamiento⁽³⁵⁾.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS	
Mecanismo de acción	Antagonista de IL-6R (soluble + unido a membrana), inhibiendo así la señalización mediada por IL-6; Los posibles Efectos Inmunológicos de TCZ incluyen la Inducción / Expansión de células B reguladoras, la expresión ↓ de Citosinas Pro inflamatorias y Genes de Quimosinas, y la expresión ↑ de Genes asociados con la curación en el Líquido Sinovial
Estudios Preclínicos	Efectos beneficiosos sobre el Hueso y las Articulaciones (p. Ej., ↓ dependiente de la dosis en Biomarcadores para Sinovitis, Resorción Ósea y degradación del Cartílago, y ↑ en Biomarcadores de Formación Ósea)
Estudios en Pacientes de AR	↓ Niveles de reactivos de fase aguda (Biomarcadores de AR).

Tabla 5. Propiedades Farmacodinámicas del Tocilizumab⁽³⁶⁾

2.4.2.4 Indicadores del Tocilizumab

El *Tocilizumab* se utiliza solo y en combinación con otros medicamentos para aliviar los síntomas de ciertos tipos de Artritis.

- **Artritis Reumatoide:** En pacientes adultos que no respondieron en forma adecuada a la terapia previa con uno o más Modificadores de la Enfermedad El *Tocilizumab* en estos pacientes pueden ser tratados como monoterapia en caso de intolerancia al Metotrexato⁽³⁶⁾
- **Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular:** En pacientes de 2 o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metotrexato⁽³⁶⁾
- **Artritis Idiopática Juvenil Sistémica:** En Pacientes de 2 años o más, como Monoterapia o en combinación con Metotrexato⁽³⁶⁾

2.4.2.5 Posología y Administración

Tocilizumab puede ser usado como Monoterapia o concomitantemente con Metotrexato u otros medicamentos biológicos como Infusión Intravenosa o como Inyección Subcutánea.

- Dosificación Intravenosa recomendada (IV): la dosis de *Tocilizumab* para pacientes adultos administrada como infusión por goteo intravenoso único en 60 minutos es de 4 mg por kg cada 4 semanas seguida por un aumento a 8 mg por kg cada 4 semanas basada en la respuesta clínica⁽³⁴⁾.
- Se recomienda la reducción de la dosis de 8 mg por kg a 4 mg por kg para el manejo de ciertos cambios de laboratorio relacionados con la dosis incluyendo Enzimas Hepáticas elevadas, Neutropenia y Trombocitopenia. No se recomiendan las dosis que excedan los 800 mg por infusión en los pacientes con AR⁽³⁴⁾.
- Dosificación Subcutánea recomendada (SC): Pacientes de menos de 100 kg de peso 162 mg administrados por vía subcutánea semana por medio, seguidos por un aumento a cada semana basado en la respuesta clínica⁽³⁴⁾.

PESO	DOSIS
Pacientes de 100 kg de peso	162 mg administrados por vía subcutánea semana por medio, seguidos por un aumento a cada semana basado en la respuesta clínica
Pacientes de 100 kg de peso o más	162 mg administrados por vía subcutánea cada semana

Tabla 6. Dosis de *Tocilizumab*⁽³⁴⁾

2.4.2.5.2. Características de la dosificación comparada con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

Nombre	Tocilizumab	Infliximab	Adalimumab	Etanercept	Rituximab	Abatacept
Presentación	Vial 80-200mg	Vial 100mg	Pluma precargada 40mg	Jeringa 25- 50mg	Vial 500mg	Vial 250mg
Posología	8 mg/Kg iv (no menos de 480mg) c/4 semanas	3 mg/Kg iv semanas 0, 2 y 6, luego c/8 semanas	40 mg sc c/2 semanas	25 mg sc/2 veces semana ó 50 mg sc/semana	1000 mg iv días 1 y 15	10 mg/Kg: <60Kg → 500 mg 60-100Kg → 750 mg >100Kg → 1000 mg Semana 0, 2 y 4, luego c/4 semanas
Características diferenciales	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado Recombinante anti- IL-6.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME o anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p> <p>Experiencia clínica limitada.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal Quimérico (murinohumano) anti-TNF.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal humanizado Recombinante anti-TNF.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Autoadministrado sc.</p>	<p>Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ receptor p75 del TNF).</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a FAME.</p> <p>Autoadministrado sc.</p> <p>Debe ser reconstituido por el paciente.</p>	<p>Anticuerpo monoclonal Quimérico (murinohumano) anti-CD20.</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p>	<p>Proteína humana de fusión (fragmento Fc de IgG humana+ dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al Linfocito-T Citotóxico).</p> <p>Indicado en AR tras fracaso a anti-TNF.</p> <p>Requiere infusión iv en unidades de hospital de día.</p> <p>Experiencia clínica limitada.</p>

Tabla 7. Dosis de Tocilizumab comparada con otros medicamentos ⁽³⁵⁾

2.4.2.6 Interacción Farmacológica del Tocilizumab

2.4.2.6.1 Interacción con Metrotrexato

La administración concomitante de una dosis intravenosa única de 10 mg por kg de **Tocilizumab** con 10-25 mg de MTX, una vez por semana no evidencia un efecto significativo sobre la exposición al MTX ⁽¹¹⁾.

2.4.2.6.2 Interacción con los Sustratos de CYP450

Los Citocromos P450 en el Hígado se ven disminuidos por estímulos de Infección e Inflamación incluyendo a las Citosinas tales como la IL-6. La inhibición de la señalización de IL-6 es mayor en Pacientes con AR, tratados con **Tocilizumab**, pudiendo restaurar las actividades de CYP450 en niveles más altos que en aquellos que no lo usaron, llevando a un aumento del Metabolismo de Medicamentos que son Sustratos de CYP450⁽³⁵⁾.

- Estudios *in vitro* han demostrado que **Tocilizumab** tiene el potencial de afectar la expresión de múltiples enzimas de CYP incluyendo a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, YP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, se desconocen sus efectos sobre CYP2C8 o los Transportadores⁽³⁵⁾.
- Estudios *in vitro* con Omeprazol, metabolizado por CYP2C19 y CYP3A4, y Simvastatina, metabolizada por CYP3A4, mostraron hasta 28% y 57% respectivamente, de disminución en la exposición una semana después de una dosis única de **Tocilizumab**, respectivamente⁽³⁵⁾.

El efecto de **Tocilizumab** sobre las enzimas de CYP puede ser clínicamente relevante para los sustratos de CYP450 con índice terapéutico estrecho, donde la dosis se ajusta individualmente⁽³⁵⁾.

La inhibición de la señalización de IL-6 en los Pacientes con AR tratados con **Tocilizumab** puede restaurar las actividades de la CYP450 en niveles más altos que

en ausencia del **Tocilizumab**, lo que conduce a un aumento del metabolismo de fármacos que son sustratos de la CYP450, de esta manera cuando la dosis es ajustada manualmente se debe monitorear a los pacientes que reciben **Tocilizumab** y el efecto terapéutico por ejemplo de la Warfarina, Ciclosporina o Teofilina⁽³⁵⁾.

Es así que las Citosinas que estimulan las Inflammaciones Crónicas como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450. Por tanto, la administración de un potente Inhibidor de las Citosinas, como el **Tocilizumab**, puede invertir la expresión del CYP450⁽³⁵⁾.

Tocilizumab	Medicamento	Interacción
	Metotrexato	Sin interacción
	Simvastatina Antagonistas del canal Ca, Teofilina, Warfarina, Fenitoína Ciclosporina Benzodiazepinas Atorvastatina.	Las concentraciones bajan en el AUC; se debe realizar un ajuste en la dosis del medicamento para garantizar su efectividad
	Omeprazol	El efecto es revertido por el Tocilizumab , ya que el AUC del Omeprazol disminuye en un 12% para los Metabolizadores pobres y un 28% para los Metabolizadores rápidos

Tabla 8. Interacción del Tocilizumab con otros medicamentos⁽³⁵⁾

2.4.3 Eventos Adversos

La seguridad del **Tocilizumab** fue lograda mediante cinco Estudios de Fase Tres controlados con Doble Ciego y en sus Periodos de Extensión. Los eventos más frecuentes fueron presentados en Infecciones de las Vías Respiratorias Superiores y Nasofaringitis, Enfermedad Pulmonar Intersticial aumentando el riesgo de infecciones como Neumonía y Fibrosis Pulmonar, Perforación Gastrointestinal con complicaciones de Diverticulitis tales como Peritonitis Purulenta Generalizada, Perforación Gastrointestinal Inferior, Fistulas y Abscesos, Reacciones a la Infusión episodios de Hipertensión, cefalea y reacciones cutáneas (Erupción, Urticaria), Anomalías Hematológicas (Neutrófilos) Plaquetas. Elevación de las transaminasa Hepáticas, Parámetros Lipídicos, Neoplasias Malignas, Reacciones Cutáneas⁽³⁵⁾.

CLASIFICACIÓN POR ÓRGANOS	MUY FRECUENTE	FRECUENTE	POCO FRECUENTE
Infecciones e Infestaciones	Infección de las Vías Respiratorias Superiores	Celulitis Neumonía, Herpes Simple Oral, Herpes Zóster	Diverticulitis
Trastornos Gastrointestinales		Dolor Abdominal Ulceración Bucal, Gastritis.	Estomatitis Úlcera Gástrica
Trastorno de la Piel y del Tejido Subcutáneo		Erupción, Prurito, Urticaria.	
Trastorno del Sistema Nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones complementarias		Elevación Bilirrubina Total y Aminotransferasas Hepáticas, Aumento del Peso	Elevación de la Bilirrubina Total
Trastornos Vasculares		Hipertensión	
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático		Leucocitopenia, Neutropenia	
Trastorno del Metabolismo y de la Nutrición		Hipercolesterolemia	Hipercolesterolemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración.		Edema Periférico, Reacciones de Hipersensibilidad.	
Trastornos Oculares		Conjuntivitis	
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos Renales y Urinarios			Nefrolitiasis
Trastornos Endócrinos			Hipotiroidismo

Tabla 9. *Eventos Adversos de Tocilizumab*⁽³⁵⁾

2.4.4 Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud define a la ‘Farmacovigilancia’ 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”⁽³⁸⁾.

La ‘Farmacovigilancia’ tiene como objetivos vigilar y garantizar el buen uso de los medicamentos en pacientes y así mismo brindarles seguridad al ser usados por profesionales de la salud en cualquier intervención médica. Mediante la Vigilancia Profesional, mejorar los Índices de Salud y Seguridad Pública al dar un buen uso a los medicamentos. Fomentar el Conocimiento y la Cultura en temas relacionados a la ‘Farmacovigilancia’, además comprometer al Profesional de la Salud en la formación de la materia para que así mismo esté en la capacidad de comunicar de una manera clara, precisa y concisa a otros Profesionales de la Salud y la Comunidad⁽³⁹⁾.

Aportar información y estudios soportados que ayuden a mejorar la selección de los tratamientos más adecuados para evaluar todos los beneficios, daños, efectividad y riesgos que puedan ocasionar los medicamentos con el fin de prevenir muchísimos Eventos Adversos y aumentar los beneficios de éste, sobre el Paciente^(40,2).

2.4.4.1 Objetivos de la Farmacovigilancia

El principal objetivo de la Farmacovigilancia es el uso racional y seguro de los medicamentos, la evaluación y la comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos comercializados; y, la formación y suministro de información a los usuarios acerca de los medicamentos, además es importante tener en cuenta que la automedicación, puede experimentar una posible RAM⁽³⁸⁾.

La Farmacovigilancia debe perseguir los siguientes Objetivos⁽³⁸⁾.

- Identificar los Efectos Adversos no descritos o desconocidos de un medicamento determinado
- Cuantificar el Riesgo
- Proponer Medidas de Salud Pública para reducir su incidencia.
- Informar a los Prescriptores, otros Profesionales de la Salud, las Autoridades Sanitarias y al público en general sobre la seguridad de los medicamentos
- Mejorar la Atención al Paciente y su Seguridad en relación con el uso de medicamentos, así como todas las intervenciones médicas y paramédicas
- Mejorar la Salud y Seguridad Pública en lo referente al uso de medicamentos
- Contribuir a la Evaluación de las Ventajas, la Nocividad, la Eficacia y los Riesgos que puedan presentar los Medicamentos, alentando una utilización segura, racional y más eficaz (lo que incluye consideraciones de rentabilidad)
- Fomentar la comprensión y la enseñanza de la FV, así como la Formación Clínica en la materia y una comunicación eficaz dirigida a los Profesionales de la Salud y a la Opinión Pública

2.4.4.2 Origen de la Farmacovigilancia

En 1864, por primera vez, se dio una Prescripción sobre Problemas relacionados con Medicamentos, en el Documento se describieron 109 Muertes Súbitas asociadas con el uso del Anestésico Cloroformo, ocasionando que en Reino Unido, en 1867, se creara un Comité para el estudio de este suceso⁽⁴¹⁾. A pesar de ello, no fue sino hasta el año 1937 cuando, en los Estados Unidos se lanzó la primera advertencia seria sobre los Riesgos de los Medicamentos, luego de que un Elixir de Sulfonamida produjera la muerte de 107 personas, en su mayoría niños, debido al *Dietilenglicol*, un Excipiente de la preparación. Se creó entonces la *Food and Drug*

Administration (FDA) siendo la primera Agencia Reguladora de Medicamentos del mundo⁽⁴¹⁾.

En Europa, a inicios de la década de los 60, apareció un Problema Congénito, causado por el fármaco *talidomida*, que originó una Malformación en los Neo-natos de la época, alrededor de 10.000 a nivel mundial. La mitad de ellos murieron por malformaciones incompatibles con la vida. Esto hizo que los Gobiernos exigieran a las Compañías Farmacéuticas que realicen Pruebas de Toxicidad más exhaustivas en los medicamentos; además los Ensayos Clínicos Controlados fueron supervisados, lo que hoy se conoce como Farmacovigilancia. La vigésima Asamblea Mundial de la Salud en 1968 emitió una Resolución para iniciar un proyecto de viabilidad de un sistema internacional de seguimiento de las Problemas relacionados a medicamentos a los Medicamentos (RAM) iniciando el programa de Farmacovigilancia, que fue la base del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, al inicio considerado como un Proyecto Piloto en 10 Países y ahora ampliado a casi todo el mundo⁽⁴¹⁾.

En América Latina y el Caribe la Farmacovigilancia presenta las mismas deficiencias que en los países desarrollados: Sub-Notificación, Falta de Educación y de Motivación por parte de los Profesionales de la Salud para cumplir con las Notificaciones. Adicionalmente, se tienen Sistemas de Salud injustos, parciales y poco solidarios. Un elevado porcentaje de población sin acceso al Sistema de Salud ni a la Asistencia Sanitaria; escasa interacción directa entre pacientes y profesionales de la salud⁽⁴²⁾.

2.4.4.3 Implementación de la Farmacovigilancia en Ecuador

En Ecuador, con la finalidad de ajustarse a normativas internacionales y dar cumplimiento a lo establecido en el Art. 157 de la Ley Orgánica de Salud vigente y publicada en el Suplemento del Registro Oficial N° 423 del 22 de diciembre de 2006 y en el Art. 1 del Sistema Nacional de Atención Farmacoterapéutica, expedido mediante Decreto Ejecutivo 2007 y publicado en el Registro Oficial N° 570 del 26

de noviembre de 1990, los cuales mencionan la importancia y necesidad de implementar la Farmacovigilancia a nivel nacional, el equipo de Vigilancia y Control Sanitario ARCSA ha elaborado el Reglamento para el Funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) que fuera expedido mediante Acuerdo Ministerial N° 705 del 16 de agosto del 2011 y publicado en el Registro Oficial N° 540 del 22 de septiembre del 2011, que dispone entre otros puntos la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia que actuará como núcleo del Sistema Nacional de Farmacovigilancia y referencia a nivel local e internacional⁽⁴³⁾.

2.4.4.4 Estructura de la Farmacovigilancia en Ecuador

En la Ley Orgánica de Salud vigente y sus respectivos reglamentos, se regulan los procedimientos pertinentes para contribuir a que en Ecuador se comercialicen medicamentos seguros, eficaces y de calidad, correctamente identificados y con información apropiada⁽⁴³⁾.

La intervención de la Autoridad Sanitaria Nacional prosigue una vez que el medicamento es puesto a disposición de los profesionales de la salud y del público en general. Con la intención de alcanzar este objetivo, en la Ley Orgánica de Salud y el Reglamento del Funcionamiento del Sistema Nacional se regula la vigilancia de las problemas relacionados a medicamentos, ratificando el deber de declararlas y dando las normas básicas de funcionamiento del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV) ⁽⁴³⁾.

El SNFV tiene como objetivo recoger, evaluar y registrar las sospechas de problemas relacionados a medicamentos a medicamentos notificadas por el profesional de la salud y tratar de identificar en, forma precoz, posibles riesgos asociados con el uso de medicamentos, por reglamento se plantea la siguiente estructura⁽⁴³⁾ :

- **Farmacovigilancia (FV):** actividad relacionada a la Identificación, Evaluación y Prevención de Riesgos asociados al consumo de ciertos

medicamentos, una vez que han sido comercializados. Los Riesgos Asociados, según las posibilidades de prevención, se pueden clasificar de prevenibles y no prevenibles, los primeros son causados por errores de medicación y los segundos corresponden a las reacciones que pueden producir los medicamentos por sí mismos⁽⁴³⁾.

- **Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** Respuesta a un medicamento, nociva y no intencionada, que se produce al usar la dosis utilizada normalmente en Seres Humanos⁽⁴³⁾.
- **Falla Terapéutica (FT):** Falla inesperada de un medicamento al producir el efecto previsto, como, previamente, lo ha determinado una investigación científica. Toda falla terapéutica es catalogada como Evento Adverso Grave⁽⁴³⁾.
- **Error de Medicación (EM):** Evento prevenible que puede causar daño al Paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, tanto generales, como biológicos, y/o de los que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización. También de productos naturales procesados de uso medicinal cuando se encuentran bajo el control de un profesional de la salud o del paciente que los usa⁽⁴³⁾.
- **Informe de Seguridad del Medicamento:** Es un documento elaborado por el Laboratorio Fabricante o por el Titular del Registro Sanitario Ecuatoriano. Su objetivo es actualizar la Información de Seguridad del Medicamento, el mismo que contiene información sobre sospechas de problemas relacionados a medicamentos conocidas en el período de referencia y una evaluación científica del balance beneficio-riesgo del medicamento⁽⁴³⁾.

- **Farmacoepidemiología:** Es la Aplicación de Métodos y Razonamientos Epidemiológicos para el estudio de los beneficios y efectos adversos de los medicamentos en el ser humano⁽⁴⁴⁾
- **Reacción Adversa grave:** Reacción nociva a dosis habituales que concluye en la Muerte, Hospitalización o Discapacidad del Paciente⁽⁴⁵⁾
- **Reacción Adversa Moderada:** La reacción del Paciente interfiere con sus actividades normales, pero no amenaza su vida⁽⁴⁵⁾
- **Reacción Adversa Leve:** los síntomas son fácilmente tolerados por el Paciente, tienen una corta duración y no interfieren mayormente con sus actividades normales⁽⁴⁵⁾
- **Reacción Adversa Inesperada:** Reacción adversa no descrita en los Estudios Clínicos de Laboratorio o en el Informe Farmacológico mediante el cual fue aprobado⁽⁴⁵⁾
- **Reacción Adversa Esperada:** reacción adversa descrita en los estudios clínicos del laboratorio o en el informe farmacológico mediante el cual fue aprobado⁽⁴⁵⁾
- **Riesgo Asociado a Medicamentos:** Daño leve o grave causado por el uso de un Medicamento. Se clasifica en prevenible (causados por errores de medicación) y no prevenible (producidos a pesar del uso apropiado del medicamento, se denominan RAM)⁽⁴⁵⁾
- **Señales o Alertas:** Información de una posible relación causa-efecto entre la aparición de la RAM y un Medicamento, cuando dicha relación no era conocida. Se requiere de 3 notificaciones para provocar una señal⁽⁴⁵⁾
- **Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFV):** Sistema que integra las actividades realizadas por los Comités de Farmacovigilancia, que tienen

como objetivo recoger y procesar la información del Seguimiento Farmacológico, y en especial de las problemas relacionados a medicamentos, a fin de minimizar sus riesgos⁽⁴⁵⁾

- **Tarjeta o Ficha Amarilla:** Documento Oficial utilizado por los profesionales de la salud para la notificación de sospechas de RAM⁽⁴⁵⁾
- **Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM):** Son Problemas de Salud, entendidos como Resultados Clínicos Negativos, derivados de la Farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del Objetivo Terapéutico o a la aparición de Efectos no Deseados, también definidos como ‘Sospecha de RNM’. Puede decirse también que es la posibilidad de que el paciente llegue a sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM, a los que podemos considerar como factores de riesgo de este RNM⁽⁴⁶⁾

Necesidad	Necesidad de medicamento (problema de salud no tratado)	El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir un medicamento que necesita
	Necesidad de medicamento (efecto de medicamento innecesario)	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
Inefectividad	Inefectividad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
	Inefectividad cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
Inseguridad	Inseguridad no cuantitativa	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
	Inseguridad Cuantitativa	El Paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Tabla 10. Clasificación de PRM ⁽⁴⁷⁾

- **Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM):** Son resultados perniciosos para la salud del paciente, inadecuados al objetivo de la Farmacoterapia y asociados al uso de medicamentos, acertado o fallido⁽⁴⁸⁾

Necesidad
Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
Efectividad
Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
Seguridad
Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Tabla 11. Clasificación de resultados negativos asociados a la medicación⁽⁴⁸⁾.

2.4.4.5 Métodos de Farmacovigilancia

El método ideal no existe, es imposible hacer seguimiento a toda la población y valorar en cada paciente cada uno de los medicamentos fármacos que se administra habitualmente o esporádicamente, así como su historia clínica o las enfermedades que tiene o que tendrá, se pueden mencionar los siguientes métodos⁽³⁸⁾:

Programas de Notificación Voluntaria: Están basados en la notificación espontánea a los profesionales de la salud cuando ocurren Problemas relacionados a medicamentos a los Medicamentos, en el ámbito hospitalario y extra-hospitalario⁽¹²⁾.

Vigilancia Intensiva: Son programas basados en la recolección sistemática y detallada de datos relacionados con los efectos inducidos por los medicamentos, en grupos definidos de la población.

- a) Centrados en el Medicamento.- Puede ser a través del monitoreo de un grupo de pacientes con un diagnóstico hospitalario.
- b) Centrados en el paciente a través de la monitorización intensiva de pacientes hospitalizados⁽¹²⁾.

Estudios Epidemiológicos: Establecer o confirmar la asociación entre la administración de un medicamento y la aparición de una determinada enfermedad o de un efecto perjudicial grave. Reporte de casos Estudios de cohortes Estudios de casos y controles Ensayos clínicos controlados ⁽¹²⁾.

CAPÍTULO III

3.1 METODOLOGÍA

3.1.1 Enfoque de la Investigación

El presente trabajo logra identificar el análisis y el manejo adecuado de los eventos adversos relacionados con *Tocilizumab* mejorando la calidad, seguridad y eficiencia de los tratamientos suministrados a los pacientes con la finalidad de determinar la incidencia de las problemas relacionados a medicamentos ampliando la información en cuanto al perfil de seguridad y el uso adecuado de este medicamento.

La interpretación de los reportes de eventos adversos por *Tocilizumab* hace un efecto positivo en los modelos de farmacovigilancia que se siguen a nivel mundial correspondiente con cualquier síntoma o efecto no deseado que se desarrolle por administración del medicamento y la importancia de seguir informando a pacientes y profesionales de la salud de los posibles eventos adversos que se encuentren con la administración del medicamento.

3.1.2 Modalidad de la Investigación

Se realizó una revisión sistemática y posteriormente meta-análisis convencional y de datos individuales con los estudios seleccionados según los requisitos metodológicos establecidos, de acuerdo a las siguientes etapas.

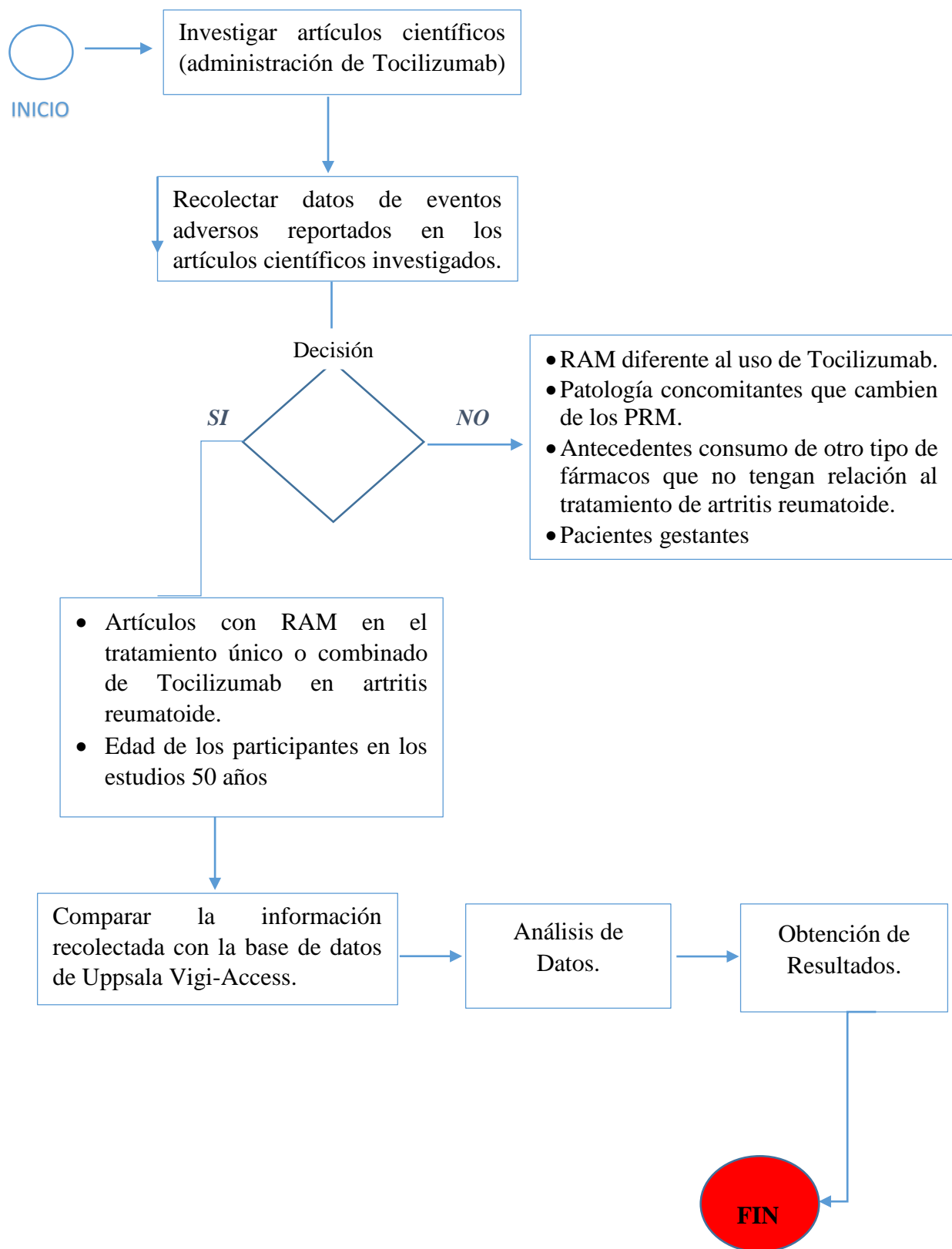


Figura 3. Etapas del Meta-Análisis realizado por Espinoza V. María Elena, 2021

3.1.3 Tipo de Investigación

El presente Trabajo de Investigación es un diseño de Estudio Descriptivo de tipo Longitudinal- Retrospectivo. Por su alcance, la Investigación Descriptiva es llamada también Investigación Diagnóstica, que consiste en caracterizar un Fenómeno, indicando sus características más importantes o diferenciadoras, su objetivo no se limita a recolectar datos, pues también identifica las relaciones existentes entre dos o más variables, a fin de emitir generalizaciones que contribuyan al conocimiento⁽⁴⁹⁾.

La Investigación desarrolla Estrategias de Búsqueda Sistemática y Exhaustiva de los artículos potencialmente relevantes, las de selección mediante criterios explícitos de los artículos a incluir y, finalmente, se aborda la Descripción del Diseño de los estudios originales, la Síntesis de los Datos y la Interpretación de los Resultados⁽⁵⁰⁾.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Se tomaran los datos bibliográficos de N=20 Artículos Científicos Reportados de revistas indexadas como Google Scholar, ClinicalKey, PubMed, Scopus.

3.3 VARIABLES

- **VARIABLE DEPENDIENTE:** Clasificación de RAMs según la base de Datos VigiAccess.
- **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Número de casos reportados en los artículos investigados y la base de datos VigiAccess.

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Problemas relacionados a medicamentos a medicamentos con el tratamiento único o combinado de *Tocilizumab* en Artritis Reumatoide.
- Edad de los participantes en los estudios mínimo 60 años.

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Otras problemas relacionados a medicamentos que no tengan relación al uso de *Tocilizumab*
- Patologías concomitantes que cambien el curso de los problemas relacionados a medicamentos
- Pacientes gestantes
- Antecedentes de consumo de otro tipo de fármacos que no tengan relación al tratamiento de Artritis Reumatoide

3.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

La estrategia de búsqueda para la identificación de la literatura se basa en varios artículos científicos que guarden relación en estudios realizados con el medicamento *Tocilizumab*, de esta manera para llevar a cabo el análisis de los datos se realizó una clasificación de los artículos científicos, y el proceso de los datos se lo hizo utilizando herramientas como el **software Microsoft Excel** y el programa **Forest Plot Generator**.

Así mismo, con la intención de disminuir el sesgo de publicación se definieron diferentes estrategias captar estudios publicados relacionados con el área farmacológica correspondientes a la administración de *Tocilizumab*, de esta manera acogidos a buscadores web y páginas de investigación científica como Google Scholar, ClinicalKey, PubMed, Scopus, se procedió con los siguientes pasos:

1. Recolección de datos de eventos adversos reportados en los Artículos Científicos Investigados.
2. Comparación de los eventos adversos reportados en la Base de Datos VigiAccess y las revisiones bibliográficas de Artículos Científicos que describan aquellas problemas relacionados a medicamentos en el uso de *Tocilizumab*.
3. Creación de una identificación para los eventos adversos más relevantes reportados en los Artículos Científicos y la información soportada por la base de datos de Uppsala VigiAccess para de esta manera establecer su prevalencia y los problemas relacionados con el medicamento *Tocilizumab*.
4. Procesar la información obtenida mediante **software Microsoft Excel** y el programa **Forest Plot Generator** para obtener las tablas comparativas de los datos en estudio vs la base de Datos VigiAccess.

3.6 VALIDEZ Y CONFIABILIDAD

Con la finalidad de garantizar la validez, la integridad de la aleatorización y la exhaustividad en el seguimiento, se ha hecho una revisión de los datos recopilados, verificando que el análisis correspondía a todas las variables en los diferentes artículos investigados.

Los problemas detectados (datos no disponibles, inconsistencias entre variables o valores extremos) se resolvieron con las directrices de los Tutores de esta Investigación.

3.7 PLAN PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN

Los Artículos Científicos a ser incluidos y que han permitido la recolección de los datos, fueron obtenidos mediante discusión o consulta con los Tutores y Co-Tutores del presente Trabajo de Investigación.

Los datos de los estudios fueron extraídos de forma estandarizada siguiendo una Metodología Sistemática, así mismo se recogieron las siguientes características y valores para cada estudio:

- Autor
- Año de su Publicación
- País
- Lenguaje
- Número de Sujetos
- Cumplimiento de los Criterios de Inclusión
- Duración del Seguimiento
- Variables Resultantes
- Calidad Metodológica

3.8 PLAN PARA PROCESAR LA INFORMACIÓN

La calidad de los Ensayos Clínicos Aleatorizados Localizados fue valorada mediante el uso de Plantillas de Lectura Crítica que permitieron evaluar su Validez Interna, Resultados y Aplicabilidad, cuyo listado de comprobación se presenta en la tabla 12 .

Sección	Tema	Nº	Ítem
Título	Título	1	Identificar la publicación como una Revisión Sistemática, como un Meta-Análisis.
Resumen	Resumen Estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: Antecedentes; Objetivos; Fuente de Datos; Criterios de Elegibilidad de los Estudios, Participantes e Intervenciones; Evaluación de los Estudios y Métodos de Síntesis; Resultados; Limitaciones; Conclusiones e Implicaciones; Número de Registro
Introducción	Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
	Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)

Métodos	Protocolo y Registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder, información de registro y número
	Criterios de Elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios y criterios de elegibilidad y su justificación
	Fuentes de Información	7	Describir todas las fuentes de información (en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada)
	Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo límites
	Selección de los Estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios
	Proceso de Extracción de Datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos y cualquier proceso para obtener y confirmar datos
	Lista de Datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos y cualquier asunción y simplificación
	Riesgo de Sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales
	Medidas de Resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
	Síntesis de Resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados, incluyendo medidas de consistencia
	Riesgo de Sesgo entre los Estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis	
Resultados	Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo

	Características de los Estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos y proporcionar las citas bibliográficas
	Riesgo de Sesgo en los Estudios	19	Presentar datos sobre el Riesgo de Sesgo en cada estudio y cualquier evaluación del sesgo en los resultados
	Resultados de los Estudios Individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el Dato Resumen para cada Grupo de Intervención y b) la Estimación del Efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un Diagrama de Bosque (Forest Plot)
	Síntesis de los Resultados	21	Presentar los resultados de todos los Meta-Análisis realizados, incluyendo los Intervalos de Confianza y las Medidas de Consistencia
	Riesgo de Sesgo entre los Estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del Riesgo de Sesgo
	Análisis Adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional
Discusión	Resumen de la Evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave
	Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios, los resultados y la revisión
	Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación	Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la Revisión Sistemática y otro tipo de apoyos, así como el rol de los Financiadores

Tabla 12. Lista de comprobación de la declaración PRISMA⁽⁵¹⁾

CAPÍTULO IV

4.0 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Resultado 1. Comparativa de problemas de medicamentos a TOCILIZUMAB de revisiones bibliográficas vs BASE DE DATOS (Vigi-Access)

BASE DE DATOS (Vigi-Access)			PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS ENCONTRADAS DE REVISIONES BIBLIOGRAFICAS	
CLASIFICACIÓN DE RAM SEGÚN LA BASE DE DATOS}	CASOS REPORTADOS EN LA BASE DE DATOS SEGÚN LAS PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS	NÚMERO DE CASOS REPORTADOS	CLASIFICACIÓN RAM DE PAPERS	NÚMERO DE CASOS REPORTADOS
Trastornos de la sangre y del sistema linfático (2383)	Leucopenia	429	Leucopenia	5
Trastornos cardíacos (1548)	Insuficiencia cardíaca	121	Disfunción Cardíaca grave	34
Trastornos gastrointestinales (6561)	Perforación gastrointestinal	128	Perforación gastrointestinal	10
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración (15939)	Reacción en el lugar de inyección	303	Reacción en el lugar de inyección	8
Infecciones e infestaciones (13092)	Neumonía	1779	Neumonía	161
	Nasofaringitis	1764	Nasofaringitis	50
	Infección del tracto respiratorio	181	Infección del tracto respiratorio	122
	Tuberculosis	78	Tuberculosis	9
	Sepsis	466	Sepsis	5
	Infección	1197	Infecciones graves	349
	Celulitis	793	Celulitis	2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición (1202)	Hipercolesterolemia	138	Hipercolesterolemia	119
	Bronquitis	659	Bronquitis	2

Tabla 13. Problemas relacionados a medicamentos de los 11 artículos de revisión vs los datos de VigiAccess de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab

En la tabla N°13 se observa que según la clasificación de la base de datos VigiAccess el total de reportes de problemas relacionados a medicamentos con mayor frecuencia fueron Infecciones e Infestaciones, entre las que se destacan problemas respiratorios como Neumonía, Nasofaringitis Infecciones del tracto Respiratorio e Infección, a partir de este escenario según los artículos científicos investigados, como lo menciona en su estudio **Koike et al (2011), el EA más frecuente y grave fueron las infecciones**, el análisis identificó los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de infección grave obteniéndose como antecedentes concurrentes trastornos respiratorios; la dosis de prednisolona utilizada ≥ 5 mg / día y la edad ≥ 65 años para pacientes con AR, indica que Tocilizumab es aceptablemente seguro en el entorno clínico, se lo debe usar teniendo en cuenta el equilibrio riesgo-beneficio para evitar infecciones graves en pacientes de edad avanzada y aquellos que reciben altas dosis de corticosteroides, con antecedentes médicos o concurrentes de trastornos respiratorios⁽⁵⁷⁾.

En el diseño de estudio realizado por **Col, Takeuchi T. (Japon 2011) sobre la Eficacia clínica, radiográfica y funcional de Tocilizumab para pacientes con artritis reumatoide** se observaron problemas relacionados a medicamentos al fármaco que condujeron a la interrupción del Tocilizumab en el 15,5% de los pacientes, siendo la reacción adversa más frecuente la neumonía en ocho casos, por tal razón en la práctica clínica diaria Tocilizumab exhibió una excelente efectividad en pacientes con AR establecidos aunque se requieren hallazgos de seguridad más detallados sobre el manejo de la AR con Tocilizumab⁽⁵⁸⁾.

Un análisis realizado por **Shi et al. (2013), “La eficacia y seguridad del Tocilizumab combinado con medicamentos antireumatoides modificadores de la enfermedad en el tratamiento de la artritis reumatoide activa”**, la metodología utilizada identificó que el EA más común fue la infección, y el aumento de los siguientes parámetros como el colesterol total, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad y triacilglicerol, este estudio mostró que Tocilizumab fue seguro y efectivo para reducir los síntomas articulares y sistémicos en pacientes con una respuesta inadecuada a los DMARD sintéticas⁽⁵⁹⁾.

En consecuencia, hay que tomar en consideración que el desarrollo de guías terapéuticas sobre el perfil de seguridad de TCZ, es de gran importancia, con la finalidad de obtener bases consistentes en el tiempo con respecto a los eventos adversos que pueden presentar Tocilizumab como bien ya lo menciona **Yamamoto et al (2015)**, estos datos confirman la seguridad a largo plazo del uso de TCZ en pacientes con AR en un entorno clínico del mundo real⁽⁶⁰⁾.

Después de la búsqueda exhaustiva de varios artículos científicos relacionados con eventos adversos de Tocilizumab (Google Scholar, ClinicalKey, PubMed, Scopus), se evidenciaron en total 20 artículos, de los cuales 9 estudios no cumplieron con los criterios de inclusión, de esta manera solo 11 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo y cuantitativo.

Los artículos analizados muestran los efectos beneficiosos de la monoterapia con Tocilizumab a largo plazo es decir ≤ 5 años o la terapia combinada sobre los signos y síntomas clínicos de la AR. La eficacia a corto plazo de la terapia combinada de Tocilizumab se confirmó en los análisis, de **Bijlsma et al (2016)**, quien menciona que las mejoras en los signos y síntomas clínicos de la AR en los pacientes que recibieron tratamiento con Tocilizumab obtuvo un rango de 72-78%, de esta manera se compara la eficacia y la seguridad para reducir la actividad de la enfermedad ⁽⁵²⁾.

Para los pacientes con artritis reumatoide recién diagnosticada, las estrategias dirigidas a la remisión sostenida mediante el inicio inmediato de Tocilizumab con o sin metotrexato son más efectivas y con un perfil de seguridad más eficaz ⁽⁵²⁾.

Los Análisis fueron hechos entre los años 2011 y 2019 en grupos Étnicos de tamaño variado, sin distinción alguna, ni de razas ni de edades ni de sexo, en la **Tabla 14** se detallan los resultados obtenidos.

Referencias	Cociente de Probabilidad (Odds Ratio)	Bajo Límite de Confianza	Alto Límite de Confianza	Población de Pacientes	Eventos Adversos	Casos	%
Mena-Vázquez et al,2019	1,3	1,100	1,600	53	Reacciones en el sitio de inyección	8	15,09
					Infecciones respiratorias	2	3,77
					Leucopenia	5	9,43
Chopin, Clément et al, 2018	0,85	0,275	1,269	88	Infecciones graves	10	11,36
Atsumi et al, 2018	2,645	1,750	2,800	1987	Nasofaringitis	12	0,60
Bijlsma et al, 2016	2,0	1,590	2,510	106	Nasofaringitis	38	35,85
Brunner et al, 2015	2,38	1,890	2,570	188	Neumonía	16	8,51
					Bronquitis	2	1,06
					Celulitis	2	1,06
Yamamoto et al, 2015	1,28	1,080	1,500	4527	Infecciones graves	291	6,43
					Infecciones respiratorias	120	2,65
					Perforación Gastrointestinal	4	0,09
					Disfunción Cardíaca grave	34	0,75

Referencias	Cociente de Probabilidad (Odds Ratio)	Bajo Límite de Confianza	Alto Límite de Confianza	Población de Pacientes	Eventos Adversos	Casos	%
Koike, Takao et al, 2014	1,93	1,275	2,926	7901	Neumonía	90	1,14
					Tuberculosis	5	0,06
Shi et al, 2013	1,1	0,780	1,900	208	Infecciones graves	48	27,88
					Hipercolesterolemia	10	
Singh et al, 2011	3,2	2,700	3,700	2233	Hipercolesterolemia	109	4,88
Col,Takeu-chi Ty, 2011	2,2	1,190	2,695	232	Neumonía	8	3,45
Koike et al, 2011	1,2	1,080	1,500	3881	Neumonía	47	1,21
					Tuberculosis	4	0,10
					Sepsis	5	0,13
					Perforaciones Gastrointestinales	6	0,15

Tabla 14. Resultado 2. Datos obtenidos del meta-análisis de los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab

4.2 Resultados 2: Análisis sistemática de revisiones bibliograficas (Metaanálisis) de problemas de medicamentos a TOCILIZUMAB mediante herramienta Forest Plot.

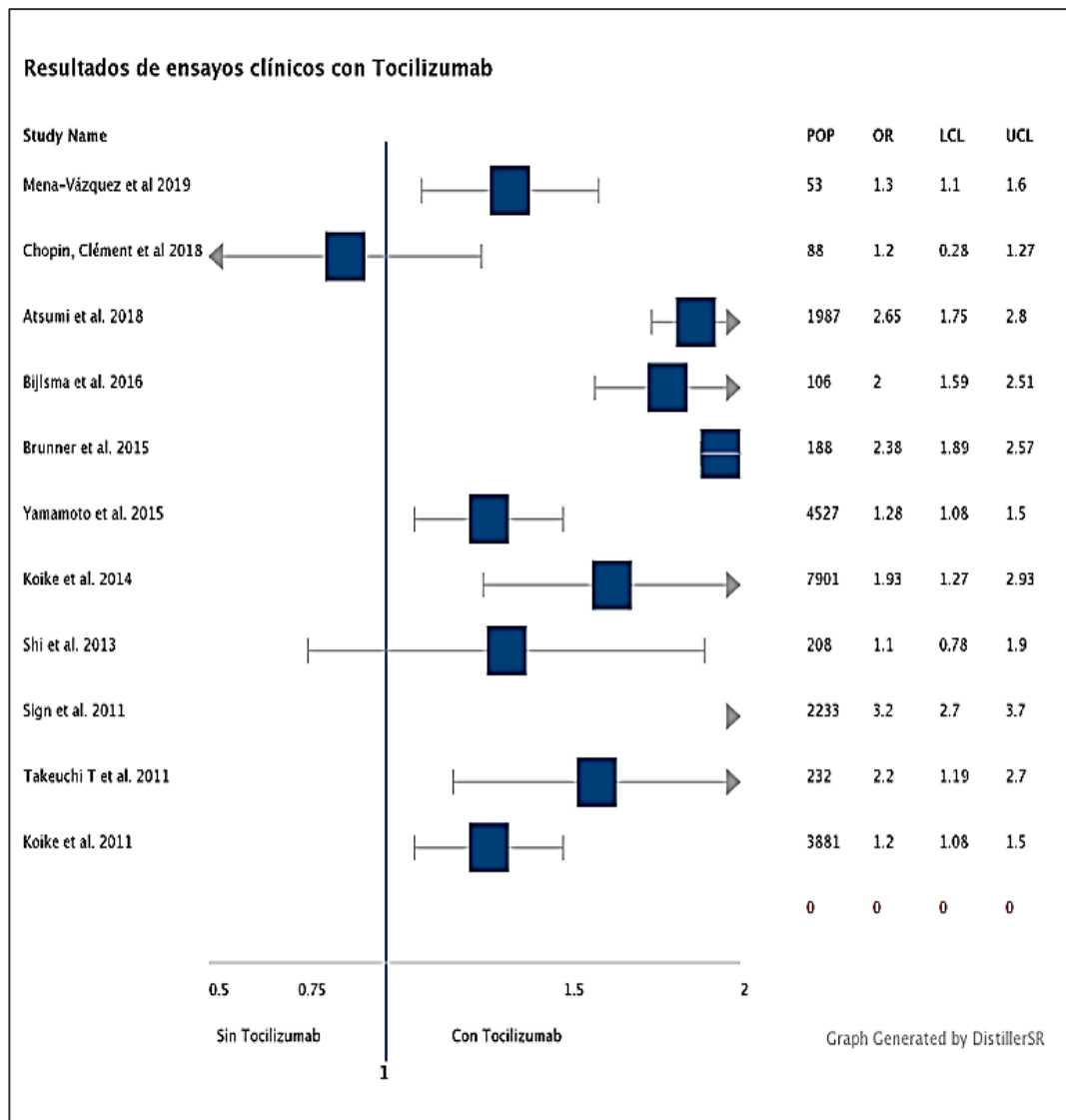


Tabla 15. Forest plot de meta-análisis de los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab

Se han considerado tres parámetros: El Cociente de Probabilidad (OR = Odds Ratio), el Bajo Límite de Confianza (LCL = Lower Confidence Limit) y el Alto Límite de Confianza (UCL = Upper Confidence Limit). El Cociente de Probabilidad (OR) siempre será un Promedio obtenido luego de relacionar los dos Límites de Confianza (LCL-UCL).

La Población, objeto del Análisis, no tiene preferencias ni condiciones, ni en la edad ni en el sexo de los Pacientes. Las problemas relacionados a medicamentos al **Tocilizumab** que han sido evidenciadas en los diferentes estudios, muestran que los eventos adversos más predominantes son las afecciones al tracto respiratorio dentro de las cuales se encuentran Nasofaringitis, Neumonía, Infecciones Respiratorias y Bronquitis.

De los resultados obtenidos en la Tabla N° 15, tenemos que el estudio descrito por **SINGH, BEG and LOPEZ et al en el año 2011** ⁽⁵³⁾, ha conseguido un cociente de probabilidad del 3,2 y un Alto Límite de Confianza de 3,7; siendo la población total 2.233 Pacientes tratados, de los cuales 109 que corresponden al 4,88% , manifestaron tener Síntomas de Hipercolesterolemia, este estudio indica que la dosis de Tocilizumab de 8 mg / kg aplicada cada 4 semanas en combinación con metotrexato / DMARD es beneficioso para disminuir la actividad de la enfermedad de AR y mejorar la función, es así que el tratamiento con Tocilizumab se asoció a un aumento significativo en los niveles de colesterol y la aparición de cualquier eventos adversos no graves. Se necesitan estudios de seguridad más grandes para abordar estos problemas de seguridad ⁽⁵³⁾ .

El estudio delineado por **Atsumi et al en el año 2018** ⁽⁵⁴⁾, de los 1987 Pacientes tratados con Tocilizumab ha conseguido un Cociente de Probabilidad siendo el 2,645 en cuanto a mejoría, de los cuales solo 12 pacientes siendo el 0,6%, el mismo que equivale a 6 de cada 1.000 pacientes presentando Síntomas de Nasofaringitis, esto se atribuye según la recopilación de datos en sus historias clínicas a que los pacientes en estudio tuvieron antecedentes de resfriados antes de ser incluidos en el estudio, por lo cual esta investigación no manifestó señales de seguridad inesperadas con Tocilizumab y fue eficaz para reducir la actividad de la enfermedad⁽⁵⁴⁾, se pudo evidenciar que el Evento Adverso producido Nasofaringitis se encuentra reportado en la base VigiAccess, este estudio evidencia eventos adversos reportados en la base de Datos VigiAccess los cuales no se han catalogado como graves.

Así mismo la investigación por **Brunner et al en el año 2015** ⁽⁵⁵⁾, indica un Cociente de Probabilidad de Mejoría de 2,38 y una tasa de 10,63% de Pacientes que presentaron Problemas relacionados a medicamentos, entre ellas la Neumonía con 16 casos, el patrón de EA observado el 8,51%, en este estudio de pacientes es consistente con el perfil de seguridad conocido de Tocilizumab reportado en otros estudios, adicionalmente proporcionó una mejoría sostenida y clínicamente significativa para los pacientes con una dosis mensual de 8 mg / kg en pacientes que pesan 30 kg o más y la dosis de 10 mg / kg en pacientes que pesan menos de 30 kg.

Sin embargo el modelo de estudio **Chopin et al (2018)**, al tener una población muy reducida, muestra que no hay evidencias grandes sobre hallazgos de eventos adversos, con un intervalo de confianza de 0,85; este modelo indica la revisión de datos de datos de 88 pacientes diagnosticados con AR, recibieron infusión de TCZ desde enero del 2009 hasta diciembre del 2015. Las características demográficas de los pacientes fueron un 83% de sexo femenino y un 17% de sexo masculino y una edad promedio de 54 ± 12.5 años, la media del seguimiento fue de 31 semanas. TCZ fue usado como monoterapia en 24 pacientes (27%). La respuesta a 1 año de tratamiento se obtuvo en 59 pacientes (93.7%), de los cuales 46 obtuvieron buena respuesta y 13 una respuesta moderada. El mantenimiento terapéutico fue 82.9%, 72.5%, 68.7% y 57.2% a las 12, 24, 36 y 54 semanas, respectivamente.

Fueron 28 pacientes (32%) los que no continuaron con TCZ, 10 debido a problemas relacionados a medicamentos (Infecciones graves) y 14 por no presentar respuesta al tratamiento, los otros 4 pacientes se desconoce la causa de no seguir con el tratamiento. Finalmente concluyeron que el mantenimiento terapéutico de TCZ fue similar comparado a otros estudios revisados ⁽⁵⁶⁾.

4.3 DATOS DE EDAD SEGÚN EN LA BASE VIGIACCESS VS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Base de datos (VigiAccess)			Reacciones adversas encontradas en los artículos		
Grupo de edad	Población	Porcentaje	Edad	Población	Porcentaje
12-17 años	464	2	17 años	188	4
18 - 44 años	3879	18	18 – 44 años	106	2
45 - 64 años	11756	54	45 - 64 años	581	12
65 - 74 años	5852	27	65 - 74 años	3881	82
Total	21951	100	Total	4756	100

Tabla 16. Datos de Edad según la Base VigiAccess vs los 11 artículos de revisión de problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab

Los datos obtenidos según la base VigiAccess indican que la población de entre 45 y 64 años es la más propensa a padecer reacciones adversas a **Tocilizumab** siendo el 54% (11756 casos reportados, Tabla 16). A este grupo le sigue el grupo de 65 - 74 años con 5852 casos representado el 27%. Los grupos de menor edad, 18 - 44 y 12 - 17 años, tuvieron reducido número de casos (3879 y 464 casos respectivamente)

Esto difiere de lo observado en las publicaciones científicas, en donde el 82% del grupo etario entre 65 - 74 años fue el más propenso a reacciones adversas seguido por el 12% del grupo de 45 - 64 años (3881 y 581 casos respectivamente). Los grupos de 18 - 44 y 12 - 17 años, tuvieron menos casos (106 y 188 casos respectivamente, Tabla 16).

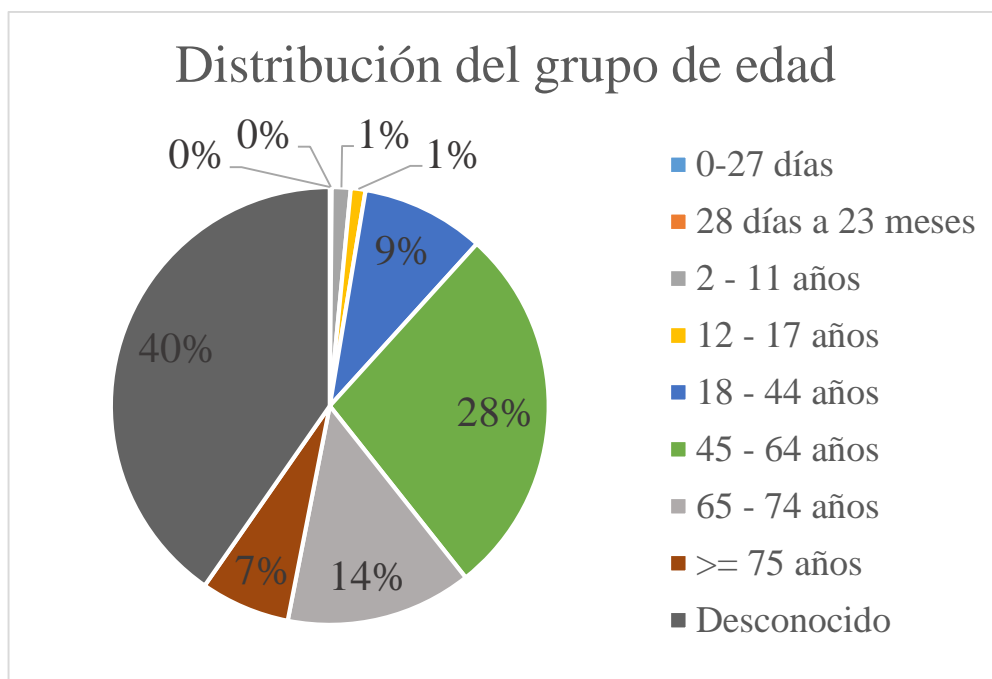


Figura 4. Porcentaje de Edad de los pacientes según la Base VigiAccess vs los 11 artículos de revisión en relación a las problemas relacionados a medicamentos a Tocilizumab

La **Figura 4.**, permite observar que el 40% de los pacientes entre 65-74 años padecen de Artritis reumatoide, así mismo el 28% de la población entre los 45 a 64 años de edad se encuentran dentro del grupo que padecen esta enfermedad, el tratamiento en este tipo de pacientes resulta complejo, ya que se debe tomar en consideración la polifarmacia, las comorbilidades y la función de ciertos órganos como el hepático y renal. La artritis reumatoide, por ejemplo, tiene más incidencia después del parto o en la menopausia, las hormonas femeninas, en especial los **estrógenos, que actúan como factor protector contra la artritis reumatoide**, se ha comprobado que cuando bajan los niveles de esta hormona, aumenta el riesgo de padecer la enfermedad ⁽⁶¹⁾, en base a este contexto, el estudio realizado por **Koike et al (2014)**, describe la evaluación del equilibrio beneficio-riesgo del tratamiento con TCZ durante 28 semanas de tratamiento, los pacientes en estudio fueron de 40 a 60 años, el evento adverso más frecuente fue la neumonía en 90 pacientes y 5 pacientes desarrollaron tuberculosis, lo cual significa un valor muy ínfimo en relación a la población total de 7901 pacientes, de esta manera se comprueba la efectividad de Tocilizumab siempre y cuando haya una estricta vigilancia en su administración ⁽⁶²⁾.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES SEGÚN LA BASE VIGIACCESS VS ARTÍCULOS CIENTÍFICOS DE REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

Pacientes	Base de datos (VigiAccess)	Artículos científicos
Sexo	%	%
Mujeres	73	65
Varones	20	11
Desconocidos	7	24

Tabla 17. Características de los pacientes según el sexo comparando la Base de datos VigiAccess versus los resultados de artículos de revisiones bibliográficas de problemas relacionados a Tocilizumab

Los datos obtenidos en la Tabla 17., según la Base VigiAccess vs los Artículos Científicos indican que la población de pacientes en su mayoría mujeres son las más propensa a padecer Artritis Reumatoide, se relaciona la calidad de vida con la salud, esta enfermedad provoca gradualmente la disminución de la función articular, así como atrofia muscular, limitación de la vida laboral, así también otro elemento se refiere con el envejecimiento patológico y la resultante fragilidad y deterioro de la independencia funcional de los adultos mayores con consecuencias desfavorables para su salud.

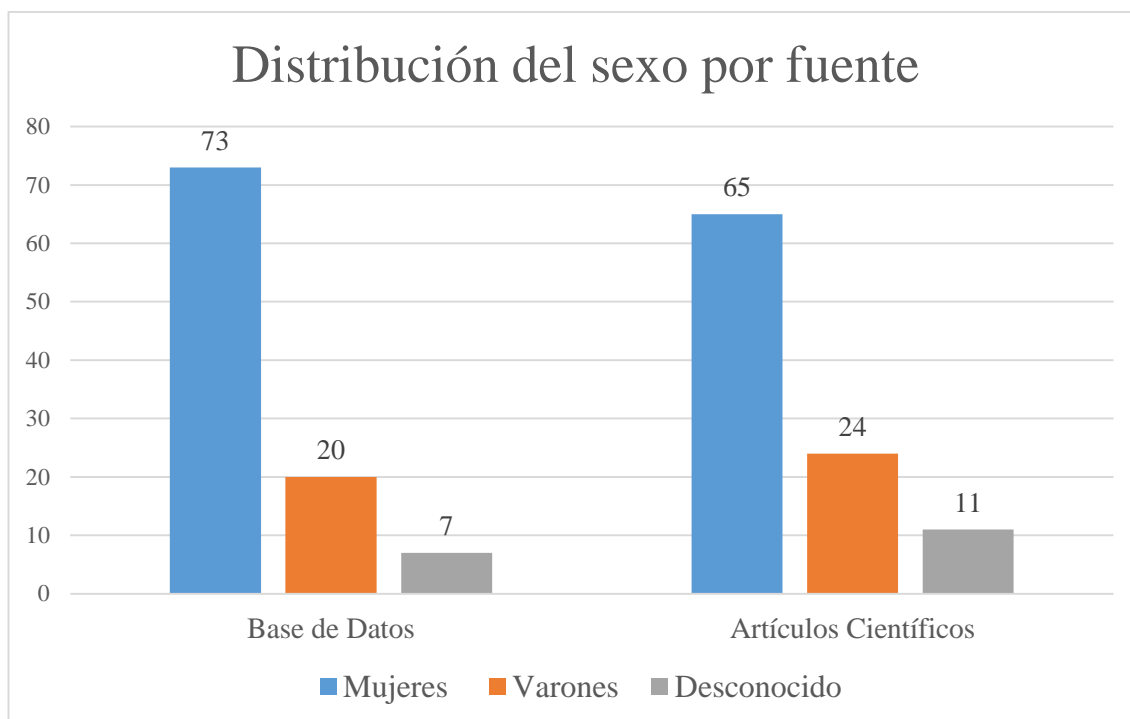


Figura 5. Gráfica de barras de pacientes según el sexo, comparando de la Base VigiAccess vs los resultados de las de revisiones bibliograficas de problemas relacionados a Tocilizumab.

Las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar Artritis Reumatoide, se evidencia que los valores de VigiAccess vs los artículos científicos identifican en su gran porcentaje al sexo femenino y al ser ecuánime en el estudio de **Chopin et al (2018)** quien menciona que las mujeres representan el 80 por ciento de pacientes con **enfermedades autoinmunes** y son especialmente vulnerables a esta patología entre los 20 y los 40 años, de esta manera en su estudio se evidencio que la terapia con Tocilizumab + metotrexato mejoró significativamente los resultados en comparación con la monoterapia de metotrexato durante las 52 semanas ⁽⁵⁶⁾.

Las principales características de los pacientes se describen en la **Figura 5.**, siendo la mayor población mujeres, esto se debe a que el sexo femenino tiene un sistema inmune más fuerte que los hombres, combate mejor las infecciones, sin embargo esto no puede ser tan favorable, debido a que existe mayor riesgo de que el sistema inmune se desequilibre y se ataque a sí mismo, como bien ya lo menciona **Mena Vásquez et al (2019)**, en su estudio según los resultados obtenidos la mayor

población analizada fueron mujeres, por tal motivo en este tipo de población Tocilizumab consiguió un buen control de la actividad clínica de los pacientes a las 24 semanas y se mantuvo estable hasta la semana 52, estos resultados ponen de manifiesto la efectividad de Tocilizumab en el control de los signos y síntomas de los pacientes con AR de forma segura en práctica clínica⁽⁶³⁾.

En base a este escenario TCZ mejoró la actividad de la enfermedad, los parámetros clínicos y los perfiles lipídico y autoinmune tras 6 meses de tratamiento. TCZ mejoró la disfunción endotelial y redujo el estrés oxidativo de monocitos y neutrófilos de pacientes AR. En cuanto al monocito, el tratamiento con TCZ moduló su actividad proinflamatoria y protrombótica mediante la reducción de genes implicados en la inflamación, migración y la fosforilación de vías intracelulares específicas. TCZ es un fármaco que mejora el perfil proaterotrombótico en pacientes con AR mediante la regulación simultánea de la dislipidemia, la disfunción endotelial y la actividad inflamatoria de monocitos y neutrófilos, a través de mecanismos implicados en la modulación del estrés oxidativo, y vías de señalización intracelular.

CONCLUSIONES

- Se concluye que en los Reportes de VigiAcces vs la Revisión de Artículos Científicos relacionados a los eventos adversos al Tocilizumab, presenta una gran variedad de problemas relacionados a medicamentos, dentro de los cuales los más relevantes y más frecuentes son: Neumonía, Leucopenia, Infecciones al Tracto Respiratorio, Hipercolesterolemia y una Respuesta Terapéutica disminuida, es por ello que los reportes han sido catalogados como un posible acontecimiento de estas RAM., siendo características propias del medicamento, encontradas en su ficha técnica y reportadas en la base de datos VigiAccess.
- Se observa que los Rangos de Edades, la investigación nos evidencia que los Eventos Adversos con ***Tocilizumab*** se presentan con mayor frecuencia en pacientes de Sexo Femenino mayores a 50 años, todo esto puede deberse a cambios asociados al Envejecimiento en la Función y Composición corporal, este patrón requieren ser considerados para la selección del Fármaco y la Dosis a utilizarse. A su vez, en su gran mayoría, los miembros del sexo femenino son quienes presentan el mayor número de Eventos Adversos, por ser más propensas a padecer Artritis Reumatoide.
- El Análisis de los Reportes permitieron recabar información identificando los EAM y los RAM más comunes presentes durante los tratamientos con ***Tocilizumab***; permitiendo así desarrollar estrategias informativas y educativas dirigidas al personal de salud y pacientes para su prevención. Es importante instruir al Paciente mediante charlas didácticas donde se le expliquen los problemas que puede traer la administración de algunos medicamentos y los controles que se deben tener en cuenta para evitar complicaciones más graves en su salud. Se deberá entregar un folleto que hable del medicamento, de la Patología para la cual está indicado y de sus principales Eventos Adversos, de esta manera se determinarán los pasos



pertinentes para una mejor supervisión de los EAM y de los RAM llevando un mejor control de ellos.

RECOMENDACIONES

- Tocilizumab es un medicamento que debe tener importantes estrategias de pos-comercialización, seguido de planes de farmacovigilancia, es de vital importancia contribuir con un trabajo activo en la realización de programas de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico.

ANEXOS

ANEXO 1.- PROPUESTA APROBADA POR LA UNIDAD ACADÉMICA

ANEXO II.- FORMATO DE EVALUACIÓN DE LA APROBACIÓN DEL TEMA/PROBLEMA PROPUESTO DEL TRABAJO DE TITULACION

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
PROGRAMA: MAESTRÍA EN FARMACIA CON MENCIÓN EN FARMACIA CLÍNICA

TRABAJO DE TITULACIÓN

Nombre de la propuesta de trabajo de la titulación:	METAANÁLISIS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS DE MEDICAMENTOS RELACIONADOS A TOCILIZUMAB		
Nombre del estudiante (s):	BQF. MARÍA ELENA ESPINOZA VALLEJO		
Programa:	MAESTRÍA EN FARMACIA-MENCIÓN FARMACIA CLÍNICA		
Línea de Investigación:	ESTUDIO DESCRIPTIVO EN BASE A REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS		
Fecha de presentación de la propuesta de trabajo de Titulación:	10 de Mayo del 2021	Fecha de evaluación de la propuesta de trabajo de Titulación:	10 de Mayo del 2021

ASPECTO A CONSIDERAR	CUMPLIMIENTO		OBSERVACIONES
	SI	NO	
Título de la propuesta de trabajo de Titulación:	X		
Línea de Investigación:	X		
Objetivo de la Investigación:	X		
Modalidad de Titulación:	X		


X

APROBADO

APROBADO CON OBSERVACIONES


NO APROBADO

Director de Trabajo de Titulación: Phd. Patricia Manzano Santana




Firmado electrónicamente por:
MARIA ELENA JIMENEZ HEINERT

Presidente del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
FRELLA SORAYA GARCIA LARRETA

Miembro del Comité Académico



Firmado electrónicamente por:
MARIA DEL CARMEN VILLACRES CEVALLOS

Miembro del Comité Académico

BIBLIOGRAFÍA

1. Programmes W| T safety of medicines in public health. WHO | The safety of medicines in public health programmes. WHO [Internet]. 2013 [cited 2020 Feb 9]; Available from: <https://www.who.int/hiv/pub/pharmacovigilance/safety/en/>
2. Rocco C, Garrido A. Seguridad del paciente y cultura de seguridad. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Feb 9];28(5):785–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864017301268>
3. Giménez-Júlvez T, Hernández-García I, Aibar-Remón C, Gutiérrez-Cía I, Febrel-Bordejé M. Cultura de la seguridad del paciente en directivos y gestores de un servicio de salud. *Gac Sanit* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Feb 9];31(5):423–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911117300687>
4. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 May 28];77(17):1865–79. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40265-017-0829-7>
5. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2020 May 14];6(SUPPL. 3):33–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X1100026X>
6. Massardo L. Artritis reumatoide temprana. *Rev Med Chil* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 May 14];136(11):1468–75. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001100015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Maese J, Díaz del Campo P, Seoane-Mato D, Guerra M, Cañete JD. Eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos en artritis psoriásica: una revisión sistemática. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 May 14];14(2):81–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X16301358>
8. Cruz-Castillo Y, Montero N, Salazar-Ponce R, Villacís-Tamayo R. Calidad de vida en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide: un estudio

- transversal. Reumatol Clínica [Internet]. 2017 [cited 2020 Jun 18]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.08.012>
9. Ríos Acosta C, Maldonado Vélez G, Paredes Ponce C, Ferro Gutierrez C, Moreno Alvarez M, Vera C, et al. Clinical and serological characteristics of Ecuadorian patients with rheumatoid arthritis. Open Access Rheumatol Res Rev [Internet]. 2017 Jun 13 [cited 2020 May 28];Volume 9:117–22. Available from: <https://www.dovepress.com/clinical-and-serological-characteristics-of-ecuadorian-patients-with-r-peer-reviewed-article-OARRR>
 10. Maranon G. Artritis reumatoide. Clin Lab (Zaragoza) [Internet]. 1951 [cited 2020 Jun 18];52(308):321–35. Available from: www.salud.gob.ec
 11. Genentech I. Guía de medicamentos Actemra® (AC-TEM-RA) (tocilizumab) Solución para infusión intravenosa ACTEMRA® (AC-TEM-RA) (tocilizumab) [Internet]. 2013 [cited 2020 May 18]. Available from: https://www.actemra.com/content/dam/gene/actemra/Spanish/pdfs/Spanish_Materials_In_Order_Med_Guide_PI_IFU.pdf
 12. Climente Martí M, Jiménez Torres V. Manual para la Atención Farmacéutica. AFAHPE Hosp Univ Dr Peset Val [Internet]. 2005;(3ra):174. Available from: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/manual_AF/Manual_AF05_3edHpset.pdf
 13. Ruíz AAB. El papel del farmacéutico en la seguridad del paciente [Internet]. Vol. 3. 2015 [cited 2020 May 29]. p. 54–67. Available from: https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/categorias/Documents/Documentos-Publica/2010_Informe_Tecnico_Seguridad_del_paciente.pdf
 14. Sanmartí R, Ruiz-Esquide V, Bastida C, Soy D. Tocilizumab in the treatment of adult rheumatoid arthritis. Immunotherapy [Internet]. 2018 May [cited 2020 May 28];10(6):447–64. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2017-0173>
 15. Álvaro-Gracia JM, Fernández-Nebro A, García-López A, Guzmán M, Blanco FJ, Navarro FJ, et al. Tocilizumab en pacientes con artritis

- reumatoide activa y respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral: subanálisis de los datos españoles de un estudio abierto cercano a la p. *Reumatol Clínica* [Internet]. 2014 Mar [cited 2020 May 14];10(2):94–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X13001496>
16. Cháves M. Caracterización de problemas relacionados a medicamentos a medicamentos en adultos mayores de 44 años en Bogotá, D.C., enero - diciembre de 2012. *Biomédica* [Internet]. 2014 Sep 17 [cited 2020 May 28];35(1):34–42. Available from: <http://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2194>
 17. Trabajo G de, SemFYC de U de F de la. Recomendaciones sobre el uso de los medicamentos [Internet]. 0572016. [cited 2020 Feb 16]. Available from: https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/05/Recomendaciones_uso_medicamentos.pdf
 18. De Magister En A, Clínica F, Hospitalaria Y. Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES Facultad de Ciencias Médicas Programa de Maestría en Farmacia Clínica y Hospitalaria Proyecto de Investigación previo a la obtención del grado.
 19. Farmacología B. Generalidades de los Medicamentos Biológicos. *Вестник КазНМУ* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 18];№3:c.30. Available from: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy>
 20. María Angélica M, Jaime Andrés P, Juan Camilo S, Ana María V, Alirio Rodrigo B, Luis Fernando G. 82 rev. fac. med. *REVISTA* [Internet]. 2012 [cited 2020 Jun 18];20(2):82–100. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v20n2/v20n2a09.pdf>
 21. ARCSA. Norma Técnica Importacion Medicamentos, Tratamientos Especializados la Direccion Ejecutiva de la Agencia Nacional De Regulacion, Control Y Vigilancia Sanitaria-ARCSA [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: www.lexis.com.ec
 22. Aguillón G JC, Contreras L J, Dotte G A, Cruzat C A, Catalán M D, Salazar A L, et al. Nuevas armas inmunológicas para la medicina del siglo XXI:

- Terapia biológica basada en el uso de anticuerpos monoclonales de última generación. Vol. 131, Revista Medica de Chile. Sociedad Médica de Santiago; 2003. p. 1445–53.
23. Machado NP, Al ET, Téllez GA, Castaño JC. 86 Asociación Colombiana De Infectología Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas Monoclonal antibodies: physical development and therapeutic perspectives. Vol. 10, Infectio. 2006.
 24. Salud. E. Enciclopedia Salud: Definición de Antígeno [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.encyclopediasalud.com/definiciones/antigeno>
 25. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide | Revista Española de Reumatología [Internet]. Revista española de Reumatología. 2002 [cited 2020 Jun 19]. p. Vol.29. Núm 3. pags 86-90. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-epidemiologia-artritis-reumatoide-13029550>
 26. Lozano JA. Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico | Offarm [Internet]. [cited 2020 Jun 19]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-artritis-reumatoide-i-etiotopogenia-sintomatologia-13018371>
 27. Miles S. Rofecoxib. In: xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Elsevier Inc.; 2007. p. 1–6.
 28. Singh JA, Hossain A, Tanjong Ghogomu E, Mudano AS, Tugwell P, Wells GA. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2020 May 28];11(11):CD012437. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27855242>
 29. Foundation A. Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME) [Internet]. [cited 2020 Jun 22]. Available from: <http://espanol.arthritis.org/espanol/tratamientos/medicamentos/medicamentos-por-enfermedad/medicamentos-farme/>

30. Hernández Cruz B. Tratamiento de inicio en la artritis reumatoide con tratamientos biológicos. Postura a favor. *Reumatol Clin* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2020 Jun 22];5(SUPPL. 1):22–7. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-tratamiento-inicio-artritis-reumatoide-con-articulo-S1699258X09000436>
31. Foundation A. Biológicos/Modificadores de la Respuesta Biológica (MRB) [Internet]. [cited 2020 Jun 22]. Available from: <http://espanol.arthritis.org/espanol/tratamientos/medicamentos/medicamentos-por-enfermedad/medicamentos-mrb/>
32. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: Associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther*. 2009 Feb 19;11(1).
33. Roche. Tocilizumab [Internet]. [cited 2020 Jun 22]. Available from: <https://www.pharmacodia.com/yaodu/html/v1/biologics/5f1d3986fae10ed2994d14ecd89892d7.html>
34. Roche A. Actemra® 80 mg, 200 mg y 400 mg Concentrado para solución para infusión intravenosa Tocilizumab.
35. junta de andalucia. TOCILIZUMAB en artritis reumatoide Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía Junio de 2010 [Internet]. 2010. Available from: <http://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Tocilizumab en AR.pdf>
36. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Jul 13];77(17):1865–79. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-017-0829-7>
37. Sanofi Genzyme. Papel de la IL-6 en la patogénesis de la AR [Internet]. 2018. Available from: https://www.arthritis-il6.es/-/media/EMS/Conditions/Rheumatoid Arthritis/Brands/RAandIL6ES/Unbranded/pdf/01_Papel_IL6_en_AR.pdf?la=es-ES
38. OMS. OPS/OMS | Farmacovigilancia [Internet]. [cited 2020 Jun 22].

- Available from:
https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7895:2012-pharmacovigilance&Itemid=39715&lang=es
39. Moreno González A. Farmacovigilancia hospitalaria. *An R Acad Nac Med (Madr)* [Internet]. 1990 [cited 2020 Jun 22];107(2):215–21. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762016000400010
 40. De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: A systematic review. *Qual Saf Heal Care*. 2008 Jun;17(3):216–23.
 41. Paciente S. *Revista de Medicina Interna*. 2016 [cited 2020 Jun 23]; Available from: <https://revista.asomigua.org/2015/12/06/apuntes-de-farmacovigilancia-i/>
 42. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. Grupo de Trabajo en Farmacovigilancia. Red PARF Documento Técnico No. 5 [Internet]. 2011 [cited 2020 Jun 23]. 78 p. Available from: <http://digicollection.org/hss/es/m/abstract/Js18625es/>
 43. Ministerio de Salud Pública. Sistema Nacional de Farmacovigilancia – Ministerio de Salud Pública [Internet]. 2017. 2017 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.salud.gob.ec/sistema-nacional-de-farmacovigilancia/>
 44. Manso G, Hidalgo A DAF. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Vigilancia - Medicamentos de uso humano - ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano? [Internet]. Los primeros 25 años del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. 2010 [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/SEFV-H/home.htm>
 45. Regulacion An De, Arcsa Cyvs-. Normativa Sanitaria Del Sistema Nacional De Farmacovigilancia La Direccion Ejecutiva De La Agencia Nacional De Regulacion, Control Y Vigilancia Sanitaria-ARCSA [Internet]. [cited 2020

- Jun 23]. Available from: www.lexis.com.ec
46. Comité De Consenso:, Grupo De Investigación En Atención Farmacéutica (Cts-131). Universidad De Granada (España), Grupo De Investigación En Farmacología (Cts-164). Universidad De Granada (España), Fundación Pharmaceutical Care España, Sociedad Española De Farmacia Comunitaria (SEFaC). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM) Third Consensus of Granada on Drug Related Problems (DRP) and Negative Outcomes associated with Medication (NOM) [Internet]. 2007. Available from: https://adm.online.unip.br/img_ead_dp/35344.PDF
 47. Portalfarma. Atención Farmacéutica -- Web de Portalfarma [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Available from: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/DestacadosProfesionales/Paginas/Atencion-Farmaceutica-SFT.aspx>
 48. Ruiz De Adana Pérez R. Resultados negativos asociados a la medicación [Internet]. Vol. 44, Atención Primaria. Elsevier; 2012 [cited 2020 Jun 23]. p. 135–7. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-resultados-negativos-asociados-medicacion-S0212656711005506>
 49. De C. Dr. Rafael Calduch Cervera [Internet]. 2012 [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.ucm.es/data/cont/media/www/pag-55163/2Metodos.pdf>
 50. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and Reporting Characteristics of Systematic Reviews. Clarke M, editor. PLoS Med [Internet]. 2007 Mar 27 [cited 2020 Jul 9];4(3):e78. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0040078>
 51. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses. Med Clin (Barc) [Internet]. 2010;135(11):507–11. Available from: http://www.laalamedilla.org/Investigacion/Recursos/PRISMA_Spanish_Sept_2010.pdf
 52. Bijlsma JWJ, Welsing PMJ, Woodworth TG, Middelink LM, Pethö-

- Schramm A, Bernasconi C, et al. Early rheumatoid arthritis treated with tocilizumab, methotrexate, or their combination (U-Act-Early): a multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, strategy trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Jul 23 [cited 2020 Jul 21];388(10042):343–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287832/>
53. Singh Ja, Beg S, Lopez-Olivo Ma. Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A Cochrane Systematic Review. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2020 Jul 21];38(1):10–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20952462/>
54. Atsumi T, Fujio K, Yamaoka K, Tomobe M, Kuroyanagi K, Kameda H. Safety and effectiveness of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2018 Sep 3 [cited 2020 Jul 22];28(5):780–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29251032/>
55. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2020 Jul 20];74(6):1110–7. Available from: <http://ard.bmj.com/>
56. Chopin C, Pauvele L, Jaulerry S, Brochot P, Eschard J-P, Salmon J-H. Efficacité, maintien thérapeutique et motifs d'arrêt du tocilizumab (TCZ) : étude monocentrique et rétrospective chez 88 patients suivis pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) au CHU de Reims. *Thérapies* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2020 Jul 20];73(3):231–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040595717301567>
57. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: Interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2020 Jul 22];70(12):2148–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21852254/>
58. Col TT y. Eficacia clínica, radiográfica y funcional de tocilizumab para

- pacientes con artritis reumatoide: estudio de 52 semanas de REACTION. 2011 [cited 2020 Jul 20]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3176715/>
59. Shi Q, Zhao Y, Bao C de, Li XF, Huang F, Zhu P, et al. The efficacy and safety of tocilizumab combined with disease-modifying anti-rheumatoid drugs in the treatment of active rheumatoid arthritis: a multi-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Zhonghua nei ke za zhi* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jul 20];52(4):323–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23925361/>
 60. Yamamoto K, Goto H, Hirao K, Nakajima A, Origasa H, Tanaka K, et al. Longterm safety of tocilizumab: Results from 3 years of followup postmarketing surveillance of 5573 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2020 Jul 21];42(8):1368–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034149/>
 61. ORG B. ¿Cuáles son las causas de la artritis reumatoide? [Internet]. [cited 2020 Aug 7]. Available from: <https://biosalud.org/blog/causas-de-la-artritis-reumatoide-en-las-mujeres/>
 62. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: Postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2020 Jul 20];41(1):15–23. Available from: <http://www.jrheum.org/content/41/1/15><http://www.jrheum.org/alerts1>. Sign up for TOCs and other alerts <http://jrheum.com/faq> www.jrheum.org Downloaded from www.jrheum.org
 63. Mena-Vázquez N, Manrique-Arija S, Rojas-Giménez M, Ureña-Garnica I, Jiménez-Núñez FG, Fernández-Nebro A. Analysis of effectiveness, safety and optimization of tocilizumab in a cohort of patients with rheumatoid arthritis in clinical practice. *Reumatol Clin* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jul 20];15(1):21–6. Available from: <http://www.reumatologiaclinica.org/es-analisis-efectividad-seguridad-optimizacion-tocilizumab-articulo-S1699258X17301304>