

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



IDENTIFICACION DE POSIBLE SEÑAL RELACIONADA AL USO DE
RITUXIMAB Y SINDROME DE STEVENS-JOHNSON HACIENDO USO DE LA
BASE DE DATOS MUNDIAL VIGIBASE

INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DE
DIPLOMADO DE ESPECIALIZACION

PRESENTADO POR
KARLA NOHEMY CRUZ GONZALEZ
JEANNETTE GUADALUPE RAMIREZ VELASCO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

ABRIL 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO ROGER ARMANDO ARIAS ALVARADO

SECRETARIO GENERAL

MAESTRO FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

Lic. Francisco Remberto Mixco López

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmerón

TUTOR

PhD. David Francisco Torres Romero

DEDICATORIA

Dedicado a Dios porque durante mi formación académica, me enseñó a confiar plenamente en él. Porque sostuvo mi mano cuando no tenía fuerzas para seguir adelante. Y porque me guió, me dio sabiduría y sobre todo me brindó la oportunidad de estudiar. Esto es gracias a su honra y gloria.

A mi mamá, Angélica González porque antes de empezar mi formación universitaria confió en mí y nunca iba a dejar que me rindiera. A mi hermana Cecy Cruz por ser mi mejor amiga, mi apoyo, mi consejera y tenerme paciencia.

A mis abuelitos, Leticia de González y Antonio González por su apoyo incondicional, por sus valiosos consejos que llevo en mi corazón y por siempre consentirme. A mi familia en general por darme palabras de aliento cuando lo necesitaba.

A Gloria Meléndez y Soraya Angulo porque a pesar de no tener la misma sangre, siempre me han tratado como si la tuviera. Gracias porque desde pequeña me cuidaron, me acompañaron y por siempre oran por mí.

A mis amigas Conny Guinea, Tatiana Cabello, Clarisa Gálvez, por abrirme las puertas de sus hogares, por su amistad y por todas las aventuras y momentos especiales que vivimos juntas. A Jennifer Hernández sin duda los últimos años de la carrera no hubieran tenido sentido sin su amistad. A mis otros amigos, que fueron parte fundamental; Lloramos, nos develamos y reímos, pero también fuimos muy felices compartiendo esta aventura.

A nuestro asesor, PhD. David Torres, por el tiempo que nos dedicó, por aportar sus conocimientos y por guiarnos durante el trabajo de grado. A mi compañera Jeannette Velasco, porque siempre fue muy responsable y porque se convirtió en una muy buena amiga.

Karla Nohemy Cruz González

DEDICATORIA

Dedicado a Dios por darme la paciencia, la inteligencia, la sabiduría necesaria para poder concluir con éxito mi preparación académica, por protegerme cada segundo de mi vida y prepararme para mi futuro. .

A mi madre Norma Velasco, por enseñarme el camino de la rectitud y por darme su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida. A mi padre Edwin Ramírez, por apoyarme en muchos momentos difíciles de mi vida y orientarme positivamente en la vida.

A mis hermanas y hermano quienes me han impulsado a perseguir y alcanzar cualquier meta que me proponga en la vida. A mi familia quienes siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo incondicional por medio de oraciones, consejos y palabras de aliento

A mi pareja por ayudarme emocionalmente durante el trayecto de mi carrera y brindarme esas palabras de aliento. A mi compañera Karla por dedicarse y desempeñarse incondicionalmente en el desarrollo del trabajo de grado.

A mis maestros de la Facultad de Química y Farmacia por su valiosa contribución en mi proceso de formación, motivándome a seguir un camino de perseverancia y responsabilidad.

Al doctor David Torres que por medio de su dedicación, conocimiento y enseñanza facilitó en la realización del trabajo de graduación.

A mis compañeros y amigas por su muestra de amistad y compañerismo en el transcurso de la carrera. Aquellas personas que directa e indirectamente aportaron y colaboraron en el desarrollo de esta investigación.

Jeannette Guadalupe Ramírez Velasco

INDICE GENERAL

RESUMEN	
CAPITULO I	
1.0 INTRODUCCION	xii
CAPITULO II	
2.0 OBJETIVOS	
CAPITULO III	
3.0 MARCO TEÓRICO	20
3.1 Farmacovigilancia	20
3.1.1 Definición	20
3.1.2 Objetivos de la farmacovigilancia	20
3.2 Reacciones adversas a medicamentos	21
3.2.1 Definición	21
3.2.2 Importancia del estudio de las reacciones adversas	21
3.2.3 Clasificación de las reacciones adversas	22
3.3 Rituximab	22
3.3.1 Generalidades del fármaco	22
3.3.2 Farmacodinámica	23
3.3.3 Farmacocinética	23
3.3.4 Uso terapéutico	24
3.3.5 Tolerabilidad	24
3.3.6 Dosis y administración	25
3.3.7 Mecanismo de acción	25
3.4 Linfoma No Hodking	25
3.4.1 Generalidades	25
3.4.2 LNH y sus combinaciones de fármacos	26
3.5 Leucemia Linfocítica crónica	26
3.5.1 Generalidades	26
3.5.2 LCC y sus combinaciones de fármacos	26
3.6 Artritis reumatoide	27

3.6.1	Generalidades	27
3.6.2	AR y sus combinaciones de fármacos	27
3.7	Síndrome de Stevens-Johnson	27
3.7.1	Definición	27
3.7.2	Síntomas del síndrome de Stevens-Johnson	28
3.7.3	Tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson.	28
3.7.5	Complicaciones del síndrome de Stevens-Johnson	29
3.8	Método para detección de señales	29
3.8.1	Análisis de desproporcionalidad	29
3.8.2	Objetivo del análisis de desproporcionalidad	29
3.8.3	Odds ratio de Notificaciones (ROR)	29
3.9	Caso Clínico	30
CAPITULO IV		33
4.0	DISEÑO METODOLOGICO	34
4.1	Tipo de estudio	34
4.2	Investigación bibliográfica	34
4.3	Periodo de investigación.	35
4.4	Modelos matemáticos	35
4.4.1	Odds Ratio de Notificación (ROR)	35
4.4.2	Razón de notificación proporcional (PRR)	36
CAPITULO V		37
5.0	RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS	38
5.1	Incidencia del SSJ en pacientes prescritos con rituximab.	38
5.2	Reacciones adversas a medicamentos	38
5.3	Plausibilidad del rituximab	39
5.4	Efectos farmacológicos	39
5.5	Eventos relacionados con el medicamento	39
5.6	Análisis a través de minería de datos con resultados positivos	40
5.7	Administración de señales	40
5.8	Detección de señales	40
5.9	Método de identificación de señales	41
5.9.1	Vigibase	41

5.9.2 Minería de datos	41
5.9.3 Estudio de desproporcionalidad	42
5.9.3.1 Cálculo de Odds Ratio de Notificación (ROR)	43
5.9.3.2 Cálculo de Razón de notificación proporcional (PRR)	43
5.9.3.3 Cálculo de intervalo de confianza al 95% del ROR	43
5.10 Resultados y discusión de variables de la población que notifica.	44
5.11 Validación de la señal	50
5.12 Análisis y priorización de la señal	50
5.13 Evaluación de la señal	50
5.14 Recomendación para la acción	51
5.15 Intercambio de información	51
CAPITULO VI	52
6.0 CONCLUSIONES	53
CAPITULO VII	54
7.0 RECOMENDACIONES	55
BIBLIOGRAFIA	
ANEXOS	

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág N°
1	Fotografía del paciente con síndrome de Stevens-Johnson después del tratamiento con rituximab, según caso clínico descrito.	31
2	Notificaciones reportadas a nivel mundial del síndrome de Stevens-Johnson en tratamiento con rituximab, en base al grupo etario.	43
3	Reporte de notificaciones obtenidas de la base de datos vigibase de la relación causal conforme al sexo biológico en estudio.	44
4	Prevalencia de los países de origen afectados por el síndrome de Stevens-Johnson mediante el uso con rituximab.	45
5	Criterios de gravedad reportados en la base de datos vigibase para el binomio rituximab-síndrome de Stevens-Johnson.	46
6	Notificaciones de la base de datos vigibase, de cualificación de reportes realizados.	47

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág N°
1	Características del método cuantitativo, ROR	28
2	Tabla de 2x2 para cálculo de desproporcionalidad	29
3	Tabla de 2x2 obtenida de minería de datos del binomio rituximab- síndrome de Stevens-Jonhson	41

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Ficha técnica de rituximab obtenida de la Dirección Nacional de Medicamentos.
- 2 Ficha técnica del rituximab a una concentración de 1,400 mg del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- 3 Ficha técnica del rituximab a una concentración de 500 mg del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- 4 Ficha técnica del rituximab a una concentración de 10 mg/mL del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- 6 Listado Oficial de Medicamento del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

ABREVIATURAS

SSJ	Síndrome de Stevens-Johnson
EA	Evento Adverso
RAM	Reacciones adversas
FV	Farmacovigilancia
OMS	Organización Mundial de la Salud
MINSAL	Ministerio de Salud
ISSS	Instituto Salvadoreño del Seguro Social
LOM	Listado oficial de medicamentos
LNH	Linfoma no Hodgkin
LLC	Leucemia Linfocítica Crónica
PV	Pénfigo vulgar
AR	Artritis reumatoide
GPA	Granulomatosis de Wegener
ROR	Odds Ratio de notificación
PRR	Razón de notificación proporcional
IC95%	Intervalo de confianza
DNM	Dirección Nacional de Medicamentos
VHS	Virus del herpes simple
FDA	Administración de medicamentos y alimentos
CNF	Centro Nacional de Farmacovigilancia
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de la Ciencia Medica
CRF	Centros Regionales de Farmacovigilancia
CTC	Comité Técnico Consultivo

RESUMEN

La farmacovigilancia se encarga de prevenir, detectar y minimizar los riesgos relacionados con su uso, aumentando así la seguridad y eficiencia. Para ello, se utilizan sistemas de notificaciones que permite recibir alertas en tiempo real sobre eventos o posibles reacciones adversas que un medicamento pueda generar.

A fin de identificar una posible relación causal entre un fármaco y un evento, se aplican técnicas para analizar y resumir los datos que se encuentran en los sistemas de notificaciones. En este sentido, se utiliza el método de desproporcionalidad para comparar la frecuencia de la reacción adversa con la frecuencia del uso del medicamento.

En el presente trabajo de investigación, se recolectaron las notificaciones relacionadas con el fármaco-evento, rituximab-síndrome de Stevens-Johnson, en la base de datos mundial vigibase, desde su primera versión en 1978 a noviembre de 2022. Además, se analizó diferentes variables relacionadas a la posible relación causal, como el grupo etario, sexo biológico, países de origen de notificantes, criterios de gravedad y cualificación de reportes.

Aplicando métodos de desproporcionalidad se compara la frecuencia de la reacción adversa, donde se determinó el Odds Ratio de notificación, Razón de notificación proporcional, junto a sus intervalos de confianza 95%, dando un resultado 0.7, 0.7. (0.79,0.60) respectivamente. Los resultados indican que la proporción del binomio es menor a la unidad, lo que sugiere que no existe una posible asociación causal entre el rituximab y el síndrome de Stevens-Johnson. No obstante, se recomienda continuar investigando sobre esta posible relación causal, además de seguir fomentando en los individuos la buena práctica de reportar cualquier tipo de reacción adversa que puedan presentar, con el fin de mejorar aún más la seguridad y eficiencia de los medicamentos.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

La farmacovigilancia es un campo de estudio que se enfoca en detectar la seguridad y eficiencia de los medicamentos, así como prevenir efectos adversos o problemas relacionados con su uso. A pesar de que los medicamentos proporcionan ventajas en el tratamiento de enfermedades, se ha demostrado que cada vez generan más efectos no deseados en la salud de los pacientes, y contribuyen a una importante causa de morbilidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS), define como reacción adversa a “toda reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, en una dosis habitual para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad”.

Para iniciar esta investigación, se realizó la búsqueda de publicaciones relacionadas con la farmacovigilancia, casos clínicos y artículos científicos. Además, se utilizó la información proporcionada por la base de datos mundial vigibase, la cual es fundamental para identificar problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, y conocer si existe una relación entre un medicamento y efectos adversos.

Se tomó con especial interés un medicamento oncológico, en este caso el rituximab, fármaco utilizado en el sistema nacional de salud. Dentro del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, se utiliza principalmente para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, como el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica, así como en enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, a pesar de su eficiencia, luego de su administración se puede experimentar efectos secundarios leves como fiebre, escalofríos, dolor de articulaciones entre otros, y graves como llagas, úlceras dolorosas y erupciones cutáneas. Se reporta un caso clínico, que le relaciona al rituximab con el síndrome de Stevens-Johnson y con la necrólisis epidérmica tóxica.

Para el presente estudio se seleccionó un efecto adverso poco frecuente: síndrome de Stevens-Johnson, por similitud de síntomas que se generan luego de la administración del fármaco, por la gravedad de la enfermedad y porque no hay estudios o literatura que describan dicha relación causal. Las reacciones adversas reportadas en este estudio a través de la base de datos vigibase son en total 111,193 hasta noviembre de 2022.

Por esta razón, la investigación pretende evaluar la información proporcionada a través de un estudio de farmacovigilancia, donde se analizará mediante el método de desproporcionalidad, la posible relación causal entre el rituximab y síndrome de Stevens-Johnson, además es importante analizar las características de las variables del estudio, las cuales son: grupo etario, sexo biológico, país de origen de las notificaciones, criterios de gravedad y cualificación de reportes de la población en estudio.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la posible señal relacionada al uso de rituximab y el efecto adverso síndrome de Stevens-Johnson haciendo uso de la base de datos mundial vigibase.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- 2.2.1 Identificar el grado de incidencia provocado en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson con el uso de rituximab.
- 2.2.2 Interpretar las notificaciones reportadas como eventos adversos serios en la base de datos mundial vigibase, relacionando el uso de rituximab y su posible reacción adversa síndrome de Stevens-Johnson.
- 2.2.3 Aplicar métodos de desproporcionalidad para establecer la posible asociación causal entre el uso de rituximab y el efecto adverso síndrome de Stevens-Johnson en el periodo hasta noviembre de 2022.
- 2.2.4 Demostrar mediante los resultados si existe la relación causal entre síndrome de Stevens-Johnson y rituximab.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEÓRICO

3.1 Farmacovigilancia

3.1.1 Definición

La farmacovigilancia es la disciplina científica que se dedica a evaluar, detectar y prevenir los efectos adversos que puedan surgir durante el tratamiento con medicamentos para cualquier enfermedad o dolencia de los pacientes. ⁽¹⁾ Su objetivo principal es mejorar la seguridad y promover el uso adecuado de los medicamentos.

En el ámbito nacional, el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), coordinado por el Ministerio Nacional de Salud (MINSAL) a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia, es el encargado de implementar y supervisar esta disciplina. Este sistema está compuesto por varios organismos, entre ellos la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF), los Centros Regionales de Farmacovigilancia (CRF), el Comité Técnico Consultivo (CTC) y las unidades efectoras. ⁽²⁾

3.1.2 Objetivos de la farmacovigilancia

El objetivo principal de la farmacovigilancia es identificar los efectos adversos de los medicamentos. Entre los métodos más eficaces y rápidos para generar alertas, hipótesis o señales, se encuentran la observación clínica y las notificaciones realizadas por los profesionales de la salud. Para asegurar la precisión de estas notificaciones, es necesario contar con un sistema de notificación espontánea de farmacovigilancia. Un ejemplo de este tipo de sistema es la base de datos mundial vigibase, que recopila información sobre eventos adversos notificados en los países que participan en el programa de monitoreo de medicamentos de la OMS. ⁽¹⁾

3.1.3 Importancia de la farmacovigilancia

La farmacovigilancia y la seguridad de los medicamentos se utilizan conjuntamente para detectar los riesgos asociados y prevenir las posibles reacciones adversas que puedan ocurrir durante su uso. Asimismo, esta disciplina fomenta la comunicación entre los profesionales de la salud y los pacientes, a fin de lograr una mejor relación riesgo-beneficio y un tratamiento seguro y efectivo. ⁽¹⁾

3.2 Reacciones adversas a medicamentos

3.2.1 Definición

Las reacciones adversas son respuestas no deseadas que pueden ocurrir durante el uso habitual de un medicamento, y que no se han previsto durante el proceso de desarrollo y pruebas del fármaco. Estas reacciones pueden tener consecuencias clínicas, como la dependencia o el uso incorrecto de los medicamentos. ⁽³⁾ Según la Organización Mundial de la Salud las reacciones adversas son “respuestas perjudiciales que se manifiestan de forma no buscada y suelen aparecer en pacientes durante un tratamiento con una dosis habitual de un fármaco”. ⁽⁴⁾

3.2.2 Importancia del estudio de las reacciones adversas

La detección temprana de las Reacciones Adversas a Medicamentos es crucial para garantizar la seguridad de los pacientes durante el tratamiento y prevenir posibles complicaciones graves e incluso la muerte. El estudio de las RAM es importante porque permite identificar señales o problemas relacionados con un fármaco y así implementar medidas preventivas para garantizar la seguridad del paciente en el uso de medicamentos. Además, este conocimiento es esencial para actualizar y mejorar las fichas técnicas de los medicamentos, así como para tomar decisiones informadas sobre su prescripción y administración.

En definitiva, el estudio de las RAM es fundamental para mejorar la calidad de la atención médica y proteger la salud pública en general. ⁽⁵⁾

3.2.3 Clasificación de las reacciones adversas

Las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican según su gravedad. Existen varios criterios para considerar una reacción adversa como grave, entre ellos: los que causen la muerte del paciente, los que requieren hospitalización para su estabilización, los que provoquen discapacidad significativa o los que pueden generar malformaciones en recién nacidos. Dentro de esta clasificación, se pueden distinguir las reacciones adversas graves, que cumplen con los criterios de gravedad mencionados, y las no graves, que no los cumplen. Es importante destacar que esta clasificación permite identificar y priorizar aquellas RAM que tienen mayor impacto en la salud del paciente y, por lo tanto, requieren de una atención especializada y de medidas preventivas específicas. ⁽⁶⁾

La gravedad de las reacciones adversas a un medicamento puede estar influenciada por diversos factores, como las características del medicamento y las características del paciente. En relación a las características del medicamento, se incluyen aspectos como la vía de administración, el tratamiento, la biodisponibilidad, entre otros. Por otro lado, las características del paciente que pueden afectar la gravedad de las reacciones adversas incluyen la edad, el sexo, el grupo étnico y los factores genéticos.

3.3 Rituximab

3.3.1 Generalidades del fármaco

Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidas por el sistema inmunológico que se utilizan para combatir infecciones y tratar diversas enfermedades. Estos anticuerpos son específicos para un solo tipo de célula o proteína, lo que los hace altamente selectivos y efectivos.

Se utilizan en el tratamiento de diversas enfermedades, como el linfoma no Hodgkin (LNH), leucemia linfocítica crónica (LLC), granulomatosis de Wegener (GPA), pénfigo vulgar (PV) y la artritis reumatoide (AR). (Anexo N°1). Al ser una terapia altamente especializada, su uso debe ser prescrito y supervisado por un profesional de la salud capacitado en el manejo de estas terapias. ⁽⁵⁾

El rituximab es un fármaco de larga data cuya eficacia ha sido demostrada desde 1987. Aunque inicialmente no fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para el linfoma folicular avanzado, en 2006 se otorgó la aprobación para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide. ⁽⁷⁾

3.3.2 Farmacodinámica

La farmacodinamia que presenta el rituximab es con base al tipo de anticuerpo monoclonal murino/humano quimérico, donde se une al antígeno de membrana CD20. Se muestra prevalentemente en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. Como resultado el rituximab genera una lisis en este tipo de células. ⁽⁸⁾

Es decir que el rituximab es un anticuerpo monoclonal IgG1-k quimérico de ratón/humano que se dirige a propiedades del antígeno CD20 que se encuentra en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. ⁽⁸⁾

En la mayoría de pacientes el uso de rituximab afecta, disminuyendo la cantidad de linfocitos normal (tipo de glóbulo blanco) en la sangre y suele durar aproximadamente 6 meses en llegar al nivel adecuado de linfocitos B, generalmente se observa entre 9 a 12 meses después de la terapia. ⁽⁸⁾

3.3.3 Farmacocinética

La concentración sérica del rituximab aumenta en proporción a la dosis a lo largo de una amplia farmacocinética. Según un ensayo fundamental la

concentración sérica del fármaco incrementó al aumentar la dosis en los pacientes tratados por infusión intravenosa en concentraciones de 125, 250 o 00375mg/m², durante 4 semanas, una vez a la semana. ⁽⁸⁾

El aumento de la concentración sérica y vida media puede deberse a la eliminación de las células B positivas para CD20 y a la reducción de los sitios de unión a CD20 después de la infusión inicial. ⁽⁹⁾

3.3.4 Uso terapéutico

Se ha demostrado la eficiencia del rituximab por vía intravenosa de uso terapéutico con diversas enfermedades, incluido el linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, granulomatosis de Wegener, el pénfigo vulgar, la artritis reumatoide. Sin embargo, las indicaciones aprobadas dependen de cada país. ⁽⁸⁾

3.3.5 Tolerabilidad

Los pacientes que utilizaron rituximab como tratamiento, experimentaron más eventos adversos de tolerabilidad. La mayoría leves a moderados, como, por ejemplo: fiebre, escalofríos y normalmente ocurren durante la primera infusión con rituximab. ⁽⁸⁾

En la mayoría de casos estos efectos adversos son reversibles con interrupción de la administración del rituximab. Sin embargo, se han evidenciado consecuencias graves de reacciones relacionadas que pueden incluir: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda y enfermedades cardiovasculares. Aproximadamente 0,04-0,07% de los pacientes.

3.3.6 Dosis y administración

Normalmente, rituximab en adultos es administrado por vía intravenosa, la dosis es a una concentración de 10mg/mL, sin embargo, la dosis dependerá y variará según el país. ⁽⁷⁾

En El Salvador, dentro del sistema de salud, se utilizan diferentes dosis: 1,400mg (Anexo N°2), 500mg (Anexo N°3) y 10mg/mL (Anexo N°4).

3.3.7 Mecanismo de acción

Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al CD20, se expresa en la superficie de los linfocitos pre-B y B maduros. El 85% de los casos de LNH son linfomas de células B, que se caracterizan por la alta expresión de antígenos de superficie celular CD19, CD20 y CD22. Además, es parte de la regulación del ciclo celular, la apoptosis y la señalización del calcio. El rituximab forma parte de la subclase de anticuerpos inmunoglobulina G1 (IgG1), formada por una región murina (región Fab) y región constante humana (región Fc). ⁽⁷⁾

El rituximab es un fármaco utilizado para tratar pacientes con diferentes tipos de enfermedades, que mayormente se presentan en adultos mayores las cuales pueden ser: linfoma no hodgkin, leucemia linfocítica crónica, granulomatosis de wegener, pénfigo vulgar, artritis reumatoide. ⁽¹⁰⁾

3.4 Linfoma No Hodking

3.4.1 Generalidades

Este tipo de linfoma inicia desde una lesión que ocurre en la estructura del ADN, proveniente de un linfocito progenitor. Este proceso conlleva a la transformación cancerosa en el ADN. Según este cambio en el linfocito se genera una proliferación excesiva, evidenciando una mayor probabilidad de sobrevivencia en el desarrollo de las células y los linfocitos. El almacenamiento de estas células tiene como consecuencia la formación de masas tumorales, situadas en los ganglios linfáticos y otras partes del cuerpo humano. Esta

enfermedad ataca principalmente a todos aquellos pacientes que son inmunosupresores. ⁽¹¹⁾

El linfoma no hodgkin es una enfermedad linfoproliferativa maligna, afecta los órganos linfáticos y tiene una asociación a generar manifestaciones cutáneas del 17-53% de casos. ⁽¹²⁾

3.4.2 LNH y sus combinaciones de fármacos

Indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) para pacientes adultos durante el tratamiento de LNH difuso de la célula B grande CD positiva. ⁽⁸⁾

3.5 Leucemia Linfocítica crónica

3.5.1 Generalidades

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad maligna que puede afectar a pacientes de diferentes edades. En esta enfermedad se produce una proliferación de linfocitos que, aunque morfológicamente maduros, son inmunológicamente inmaduros, lo que resulta en una acumulación progresiva en la sangre, médula ósea y tejido linfático. ⁽¹³⁾

Esta enfermedad, en la mayoría de los casos, no tiene cura, aunque es progresiva y en algunos pacientes es indolente durante un periodo de tiempo. Lamentablemente, en algunos casos la supervivencia es de solo unos pocos meses. ⁽¹³⁾

3.5.2 LCC y sus combinaciones de fármacos

Indicado en combinación con quimioterapia en pacientes con tratamiento a LLC, sin tratamiento previo, por repetición de la enfermedad o refractarios a un tratamiento previo. ⁽⁸⁾

3.6 Artritis reumatoide

3.6.1 Generalidades

La artritis reumatoide se define como una enfermedad donde las articulaciones se inflaman. Dicha enfermedad genera dificultad para realizar movimientos y ocasiona dolor. Es una enfermedad crónica, y rara vez se cura de manera espontánea.

Dentro de sus síntomas más habituales se encuentran: Deformidad progresiva, rigidez y reducción de la movilidad de las articulaciones, inflamación y dolor en articulaciones, fiebre y fatiga, nódulos reumatoides. Esta enfermedad se genera mayormente en mujeres que en hombres y se presenta comúnmente a mediana edad. ⁽⁹⁾ El crecimiento de la enfermedad depende de la combinación de linfocitos T, macrófagos, linfocitos B y células sinoviales. ⁽¹⁴⁾

3.6.2 AR y sus combinaciones de fármacos

Indicado en combinación con metotrexato, para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave, en pacientes adultos que no hayan respondido de manera correcta o hayan presentado intolerancias a otros tipos de tratamientos con fármacos antirreumáticos. La combinación con metotrexato ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño en las articulaciones y así mejorar la función física del paciente. ⁽⁸⁾

3.7 Síndrome de Stevens-Johnson

3.7.1 Definición

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad grave que se caracteriza por una reacción inflamatoria aguda que afecta la piel y las membranas mucosas. Esta respuesta puede ser causada por hipersensibilidad o una reacción inmunológica del cuerpo, y con frecuencia está asociada con el uso de ciertos medicamentos. ⁽¹⁵⁾

3.7.2 Síntomas del síndrome de Stevens-Johnson

La enfermedad se manifiesta de manera brusca y con síntomas leves, empieza con fiebre de 39 a 40°C, dolor de cabeza, malestar, dolor de garganta y boca. Luego los síntomas se agravan con respiración rápida, postración, dolor de articulaciones, palpitaciones y corazón acelerado. ⁽¹⁶⁾

Se da una estomatitis (infección causada por el virus del herpes simple VHS o herpes oral), sobre los labios, lengua y mucosa bucal, se desarrollan úlceras en córneas, conjuntivitis bilateral, conjuntivitis catarral, purulenta y pseudomembranosa, se desarrolla neumonía (rara vez) y se pueden generar trastornos gastrointestinales asociados. ⁽¹⁶⁾

3.7.3 Tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson.

El síndrome de Stevens-Johnson generalmente requiere hospitalización, ya que es una urgencia médica. Dentro del tratamiento, además de controlar el dolor y minimizar los brotes que se generan en la piel y ojos del paciente, se curan las heridas y se debe de eliminar la causa; en este caso, al ser una posible reacción adversa del rituximab, se debería suspender completamente el fármaco, y alguno otro similar. ⁽¹⁷⁾

Si el síndrome no se trata mediante hospitalización y medicamentos, se puede generar una afección llamada necrólisis epidérmica tóxica que involucra aprox. el 30% de la piel, además de un daño en la membrana de la mucosa. ⁽¹⁷⁾

Existen múltiples factores que pueden aumentar el riesgo al tener dicho síndrome, por ejemplo, los pacientes con cáncer, si anteriormente el paciente padeció síndrome de Stevens-Johnson debido a la administración de algún fármaco y se vuelve a consumir dicho fármaco, el riesgo de desarrollar la enfermedad se eleva, antecedentes familiares con síndrome de Stevens-Johnson, factores genéticos, sistema inmunitario débil, infección por VIH. ⁽¹⁸⁾

3.7.5 Complicaciones del síndrome de Stevens-Johnson

El síndrome de Stevens-Johnson puede provocar complicaciones, por ejemplo, la deshidratación que forman llagas en la boca y la garganta, septicemia, problemas oculares por sarpullido que puede provocar una discapacidad visual y, rara vez, ceguera y daño permanente en la piel por despigmentación. ⁽¹⁸⁾

3.8 Método para detección de señales

3.8.1 Análisis de desproporcionalidad

Los análisis utilizan algoritmos en la asociación del fármaco con el evento adverso. Estos métodos comparan las asociaciones entre las posibles reacciones adversas con el medicamento, y los compara también con el resto de medicamentos que se encuentran en la base de datos. ⁽¹⁹⁾

3.8.2 Objetivo del análisis de desproporcionalidad

El objetivo del análisis de desproporcionalidad es determinar la desproporción de un evento adverso asociado a un medicamento, según los datos que se obtienen a partir de base de datos de farmacovigilancia, considerado un beneficio al momento de la detección de señales. ⁽¹⁹⁾ Se obtiene un informe de la desproporcionalidad entre la asociación a través de la razón de notificación proporcional. Se podría sacar una conclusión dependiendo de la cantidad de números asociados entre el fármaco y el evento adversos. ⁽¹⁹⁾

3.8.3 Odds ratio de Notificaciones (ROR)

El ROR es un método cuantitativo, es la probabilidad que un determinado evento con un medicamento ocurra vs la probabilidad que ocurra el mismo evento con todos los demás medicamentos en la base de datos. ⁽²⁰⁾

Es una medida estadística que se utiliza en el análisis de estudios de caso-control y de cohortes para evaluar la fuerza de asociación entre un factor de riesgo y una enfermedad o condición de interés. (Ver Tabla N°1)

Si el valor ROR es mayor a la unidad y el intervalo de confianza 95% es superior a la unidad, habla de una probabilidad que un fármaco y una RAM contenga un mayor número de notificaciones que la reacción con otros fármacos.

Para su cálculo se debe realizar una tabla de 2x2 de la siguiente manera. (Ver Tabla N°2).

Tabla N°1. Características del método cuantitativo, ROR. ⁽²⁰⁾

Condiciones	Ventajas	Desventajas
Todas las casillas deben contener número de notificaciones	Fácil aplicación	Para reacciones adversas específicas no se puede calcular, en caso de números pequeños, es de fiabilidad dudosa

Tabla N°2. Tabla de 2x2 para cálculo de desproporcionalidad. ⁽²⁰⁾

	Evento de interés	Todos los eventos	Total
RAM's de interés	A	B	A+B
Demás RAM's	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

3.9 Caso Clínico

“Síndrome de Stevens-Johnson tras tratamiento con rituximab”

Se presenta un caso clínico de un hombre de 33 años, quien inicialmente acudió al médico con antecedentes de adenopatías en la ingle derecha y la axila izquierda. Tras realizar una biopsia de un ganglio linfático, se confirmó la presencia de un linfoma no Hodgkin folicular en grado 1. Posteriormente, una tomografía computarizada mostro la presencia de linfadenopatía intraabdominal y pélvica lo que sugiere la existencia de un proceso maligno relacionado con diferentes tipos de linfoma. En una biopsia de medial ósea posterior, se

evidencio afectación en la medula ósea, lo que condujo al diagnóstico final de estadio patológico IV-A.

En 1995, el paciente fue tratado con clorambucilo, lo cual inicialmente demostró una buena respuesta clínica. Sin embargo, posteriormente se confirmó una progresión de la enfermedad abdominal tras la realización de una tomografía computarizada. En 1996, una biopsia de una masa mesentérica reveló nuevamente la presencia de linfoma folicular. Se inició un tratamiento con fludarabina IV, pero la enfermedad demostró resistencia al fármaco.

Posteriormente se inició una quimioterapia combinada IV con doxorubicina, vincristina y prednisolona, pero el paciente presentó leucopenia y se suspendió el tratamiento. En 1997 se confirmó mediante biopsia la presencia de linfoma folicular CD20+. El paciente fue sometido a un ensayo de fase II de rituximab, durante el tratamiento presentó una erupción leve no pruriginosa, que se trató con antihistamínicos. Sin embargo, el paciente desarrolló tos persistente, sibilancias y disnea progresiva. En 1998, se confirmó mediante una tomografía computarizada que la enfermedad era progresiva en el abdomen y en algunos ganglios mediastínicos. El paciente también desarrolló bronquiectasias y edema periférico debido a la obstrucción de la vena cava inferior. Finalmente, el paciente falleció. ⁽²¹⁾

Durante el tratamiento, se administró rituximab al paciente 2 días después de una dosis de 375mg/m² de clorfeniramina IV. El paciente recibió inyecciones semanales durante 4 semanas. Una semana después de la tercera infusión, el paciente experimentó mucositis urogenital de grado 3 y erupción maculopapular del tronco. Como resultado, se suspendió inmediatamente el tratamiento con rituximab y se remitió con el dermatólogo.

Tras la realización de estudios, se diagnosticó síndrome de Stevens-Johnson, con diagnóstico diferencial de pénfigo o necrólisis epidérmica tóxica.

Se realizaron biopsias de piel que mostraron inflamación crónica rica en eosinófilos que atacaba a los queratinocitos basales. Se utilizaron colutorios, aciclovir, fluconazol, antibióticos, cremas antisépticas y baños con permanganato de potasio. Se administró prednisona al paciente, pero no se observó una mejoría con el tratamiento. En lugar de ello, hubo progresión de los síntomas, lo que provocó ulceraciones cutáneas, urogenitales, anales y conjuntivales graves, provocando desnutrición y problemas visuales. (Ver Figura N°1).

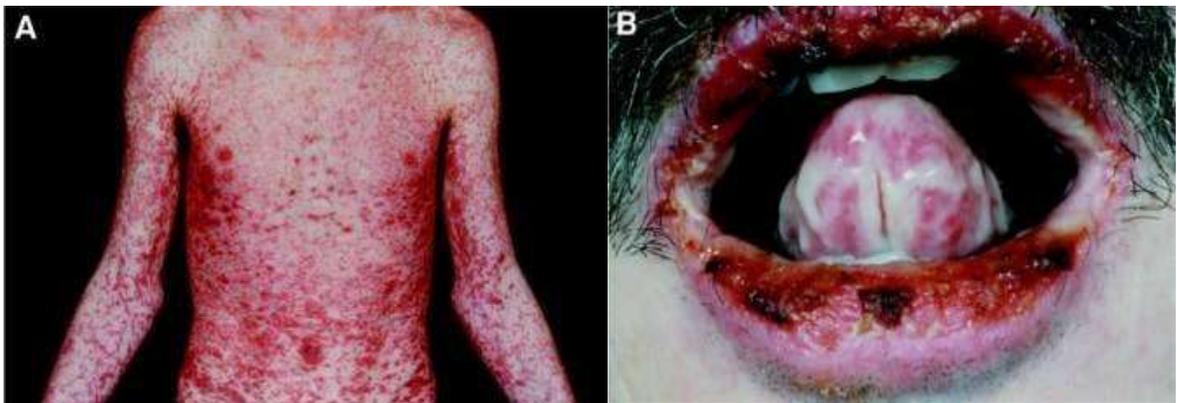


Figura N°1. Fotografía del paciente con síndrome de Stevens-Johnson después del tratamiento con rituximab, según caso clínico descrito. ⁽²¹⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

La investigación se realizó mediante la aplicación de un estudio de tipo observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

- Observacional
Se define de esta manera ya que no se manipula la variable del estudio.
- Analítico
Establecer la relación entre dos o más variables y determinan la existencia de una asociación significativa entre ellas.
- Retrospectivo
A través del registro preciso de los acontecimientos en el pasado.
- Transversal
Mediante la investigación, en un período de tiempo específico.

4.2 Investigación bibliográfica

- Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).
- Listado Oficial de Medicamentos (LOM).
- Medigraphic literatura biomédica.
- Revista de la Sociedad Europea de Oncología Médica y Sociedad Japonesa de Oncología Médica - Annals of oncology.
- PubMed Unique Identifier (PubMed).
- Scientific Electronica Library Online (Scielo).
- Repositorio Institucional de la Universidad de El Salvador.
- Springer Link – Base de datos en línea de búsqueda sobre investigación de ciencias biomédicas y biológicas.
- Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (NLM).

- American Cancer Society (ACS).
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).
- Z-Library – Biblioteca electrónica mundial
- Drugbank – Base de datos canadienses disponible en la Universidad de Alberta.

4.3 Periodo de investigación.

El período de investigación se desarrolló desde el mes de junio 2022 hasta el mes de noviembre de 2022.

4.4 Modelos matemáticos

Los modelos aplicados fueron:

- Razón de notificación proporcional (PRR)
- Odds Ratio de Notificación (ROR)

4.4.1 Odds Ratio de Notificación (ROR)

Fórmula aplicada:

$$ROR = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{c}{d}} = \frac{(a * d)}{(b * c)}$$

Ecuación No. 1: Calculo del Odds Ratio de Notificación (ROR)

$$IC95\% = e^{(\ln(ROR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Ecuación No. 2: Intervalo de confianza al 95% del Odds Ratio de Notificación (ROR).

Dónde:

a = No. De casos notificados sobre RAM-Fármaco

b = No. De casos notificados sobre Fármaco – Otras RAM.

c = No. De casos notificados sobre RAM – Otros fármacos.

d = No. De casos notificados sobre Otros fármacos – Otras RAM

Si el valor de ROR y el IC95% es mayor a 1, se considera que la probabilidad de que ocurriera una RAM con el fármaco en estudio, es mayor que con otro fármaco. (20)

4.4.2 Razón de notificación proporcional (PRR)

Fórmula aplicada:

$$PRR = \frac{\frac{a}{(a+b)}}{\frac{c}{(c+d)}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

Ecuación No. 1: Calculo del Razón de notificación proporcional (PRR).

$$IC95\% = e^{(\ln(PRR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Ecuación No. 2: Intervalo de confianza al 95% de la Razón de notificación proporcional (PRR).

Dónde:

a = No. De casos notificados sobre RAM-Fármaco

b = No. De casos notificados sobre Fármaco – Otras RAM.

c = No. De casos notificados sobre RAM – Otros fármacos.

d = No. De casos notificados sobre Otros fármacos – Otras RAM

Si el valor de PRR y el IC95% es mayor a 1, se considera que la probabilidad de que ocurriera una RAM con el fármaco en estudio, es mayor que con otro fármaco. (20)

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Incidencia del Síndrome de Stevens-Johnson en pacientes prescritos con rituximab.

La incidencia de un evento adverso, hace referencia a la frecuencia que ocurra un evento perjudicial en un periodo de tiempo en una población de pacientes expuestos a un fármaco o grupo de fármacos. Es utilizada para medir la seguridad clínica de los pacientes. Entre mayor sea la incidencia de un evento adverso, mayor será el riesgo y mayor será la necesidad de mejorar la seguridad clínica.

En el caso del rituximab durante el uso terapéutico, se identificó como termino preferente el evento adverso, síndrome de Stevens-Johnson, el cual presentó un porcentaje de notificaciones 104 (0.22%), de un total de 46,506 notificaciones para la relación causal rituximab-SSJ. Lo que significa 2.23 notificaciones de rituximab por cada 1000 reportes de rituximab-SSJ/mes. Además, 26.83 notificaciones de SSJ por cada 1000 reportes/año. Por esta razón, se considera que el síndrome de Stevens-Johnson era un evento adverso poco común y de interés.

5.2 Reacciones adversas a medicamentos

El rituximab tiene una amplia variedad de usos terapéuticos, para tratar enfermedades autoinmunes y oncológicas, como linfoma no Hodgkin y Leucemia Linfocítica crónica. A pesar de ser un medicamento efectivo para el tratamiento de varias enfermedades, también puede generar efectos adversos, como el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson, con el cual se desarrollan erupciones cutáneas, ampollas, necrólisis epidérmica tóxica, entre otras. Se realizó la recolección de notificaciones dentro de la base de datos vigibase de reacciones adversas atribuidas al rituximab, obteniendo un resultado de 111,193 casos, de las cuales 104 notificaciones corresponden a la posible

relación causal.

5.3 Plausibilidad del rituximab

La plausibilidad del rituximab como posible causa del síndrome de Stevens-Johnson no es completamente comprendido. Sin embargo, puede generarse por una respuesta inmunitaria anormal, después de la exposición al fármaco.

En estudios se han descrito casos de pacientes que desarrollaron síndrome de Stevens-Johnson luego de recibir el medicamento. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la plausibilidad puede depender de varios factores, como la dosis, duración del tratamiento, enfermedades autoinmunes y susceptibilidad al fármaco.

5.4 Efectos farmacológicos

El rituximab se une a la proteína CD20 que se encuentran en la superficie de la célula B, destruyendo las células anormales, evitando que continúe el daño celular. Sin embargo, se debe tener en cuenta que puede tener efectos adversos al disminuir el número de células B normales, lo que aumenta el riesgo de padecer infecciones. Además, puede afectar a otro tipo de célula, como son la célula T y la NK, lo que puede generar un efecto en el sistema inmunológico.

5.5 Eventos relacionados con el medicamento

Dentro de los eventos relacionados con rituximab se encuentran: reacciones alérgicas que inician con erupciones cutáneas, picazón, hinchazón de cara, labios y lengua, además infecciones debido a la destrucción de células B sanas y problemas neurológicos como por ejemplo dolor de cabeza, mareos, confusión y debilidad muscular.

5.6 Análisis a través de minería de datos con resultados positivos

En el caso del binomio rituximab y síndrome de Stevens-Johnson no se encuentra algún tipo de estudio que permita confirmar una posible relación del binomio. Sin embargo, al realizar revisión bibliográfica existe un caso clínico de un paciente que durante el tratamiento con rituximab, desarrollo síndrome de Stevens-Johnson.

5.7 Administración de señales

En noviembre de 1997, la FDA aprobó el primer anticuerpo monoclonal conocido como rituximab, el cual es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y ciertos tipos de cáncer. Después de que el rituximab fue comercializado, se llevaron a cabo varios estudios clínicos y observaciones para evaluar la seguridad del rituximab en el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

Desde el inicio de la administración del rituximab se debe de considerar los riesgos y beneficios que posee el fármaco, ya que en términos de seguridad se han descrito en varios estudios que provoca reacciones cutáneas graves y que se relacionan con el síndrome de Stevens-Johnson. Por esta razón, si un paciente desarrolla síntomas del SSJ durante el tratamiento con rituximab, se debe interrumpir y recibir atención médica de emergencia. Para garantizar la seguridad del medicamento, se debe de realizar medidas de control y monitoreo en pacientes que son tratados con rituximab.

5.8 Detección de señales

La detección de señales es esencial para identificar posibles efectos adversos asociados a un medicamento. En el caso del rituximab, los informes de seguridad basados en literatura científica, indican que su uso puede aumentar el riesgo de diversas complicaciones. Por ejemplo, se ha reportado un mayor riesgo de infecciones como neumonías y sepsis, así como reacciones

infusionales que pueden causar síntomas como fiebre, náuseas y escalofríos. Además, se ha observado toxicidad pulmonar y un aumento de padecer enfermedades como insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

5.9 Método de identificación de señales

5.9.1 Vigibase

La base de datos vigibase ha registrado casos de síndrome de Stevens-Johnson en pacientes tratados con rituximab, lo que destaca la importancia de evaluar la seguridad del tratamiento y monitorear los posibles efectos secundarios. Cabe destacar que la frecuencia del SSJ como efecto secundario del rituximab sigue siendo muy rara. Sin embargo, resultó de interés y es relevante debido a la similitud de los efectos adversos que normalmente presentan los pacientes que utilizan rituximab con los síntomas propios del síndrome de Stevens-Johnson.

Por lo tanto, es fundamental seguir vigilando la seguridad del uso de rituximab, para garantizar la salud y bienestar de los pacientes.

5.9.2 Minería de datos

Durante la investigación se realizó la minería de datos de notificaciones del binomio rituximab-síndrome de Stevens-Johnson en la base de datos vigibase en un periodo de 1978 a noviembre de 2022. Aplicando métodos de desproporcionalidad previamente evaluados, que garantiza una mejor precisión de los resultados para identificar la relación del binomio. En este caso del Odds Ratio de notificación (ROR) y Razón de notificación proporcional (PRR).

5.9.3 Estudio de desproporcionalidad

- Casos totales en base mundial: 32,991,478
- Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson: 46,506
- Casos totales de rituximab: 111,193
- Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson por rituximab: 104

a = Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson por uso de rituximab

$$a = 104$$

b = Casos totales de rituximab - Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson por rituximab

$$b = 111,089$$

c = Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson - Casos totales de síndrome de Stevens-Johnson por uso de rituximab

$$c = 46,402$$

d = Casos totales en base mundial - a + b + c

$$d = 32,833,883$$

Tabla N° 3. Tabla de 2x2 obtenida de los datos del binomio.

	Rituximab	Otros fármacos	Total
Síndrome de Stevens-Johnson	A (104)	B (111, 089)	A+B (111,193)
Otras reacciones adversas	C (46,402)	D (32,833,883)	C+D (32,880,285)
Total	A+C (46,506)	B+D (32,944,972)	A+B+C+D (32,991,478)

Fuente: Elaboración propia.

5.9.3.1 Cálculo de Odds Ratio de Notificación (ROR)

$$ROR = \frac{(a * d)}{(c * b)}$$

$$ROR = \frac{(104 * 32,833,883)}{(46,402 * 111,089)}$$

$$ROR = 0.66 \approx 0.70$$

5.9.3.2 Cálculo de Razón de notificación proporcional (PRR)

$$PRR = \frac{a(a + b)}{c(a + d)}$$

$$PRR = \frac{104 (46,402 + 32,833,883)}{46,402 (104 + 111,089)}$$

$$PRR = 0.66 \approx 0.70$$

5.9.3.3 Cálculo de intervalo de confianza al 95% del ROR

$$IC95\% = e^{(ln(ROR) \pm \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})}$$

Criterios de evaluación del ROR Y PRR.

Si ROR = 1, no hay asociación

Si ROR > 1, es significativa (factor de riesgo)

Si ROR < 1, es significativa (factor de protección)

En el informe del CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas), se define una ‘señal’ como “la información que surge de una o varias fuentes (incluyendo observaciones y experimentos), que sugiere una potencial asociación causal nueva, o un nuevo aspecto de una asociación ya conocida previamente, entre una intervención y un evento o conjunto de eventos relacionados, tanto adversos como beneficiosos, y que se juzga como suficientemente probable como para justificar una acción verificadora”.

En términos de la OMS se define una señal como “la información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente”, en general es de importancia tener más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la magnitud del evento y confiabilidad de la información.

Con base a lo descrito anteriormente y para determinar una posible relación causal entre fármaco-evento, se realizó la extracción de notificaciones en la base de datos vigibase y se aplicó métodos de desproporcionalidad: ROR y PRR, junto con sus intervalos de confianza. Donde el resultado obtenido fue inferior a la unidad, lo que sugiere que el evento adverso síndrome de Stevens-Johnson está en menor asociación con el fármaco rituximab o que el evento adverso es menos común en pacientes que toman dicho medicamento.

Por lo cual, el resultado nos sugiere que no existe asociación significativa entre el binomio. Sin embargo, esto no significa que el medicamento sea seguro para todos los pacientes, ya que existen otros factores que se deben de tomar en cuenta dentro del resultado, como la dosis, duración del tratamiento, otros padecimientos y otra medicación del paciente. Por lo tanto, se necesitan más estudios para evaluar la asociación entre rituximab y el SSJ.

5.10 Resultados y discusión de variables de la población que notifica.

La incidencia del SSJ puede variar según la edad, el género, la condición de salud y otros factores que pueden influir en la respuesta del cuerpo humano al medicamento. El conocimiento de la incidencia de eventos adversos es importante para la evaluación de la seguridad de los medicamentos y la toma de decisiones en cuanto a su uso clínico.

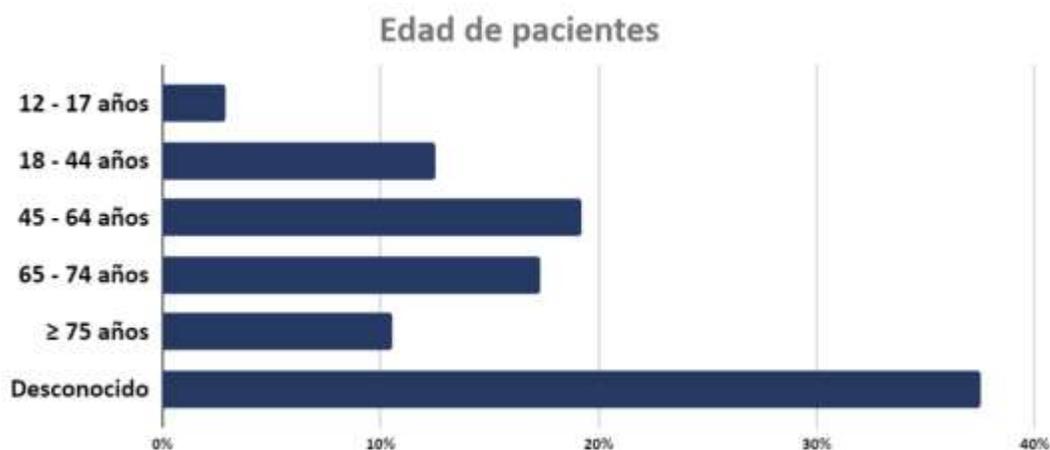


Figura N° 2. Notificaciones reportadas a nivel mundial del síndrome de Stevens Johnson en tratamiento con rituximab, en base al grupo etario. ⁽²⁴⁾

Según se puede observar en la Figura N° 2, el 36.5% de los casos notificados en la base de datos vigibase, corresponden a pacientes entre 45 a 74 años de edad. Este dato que coincide con los resultados del estudio clínico realizado por el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, España (22), demuestra que el síndrome de Stevens-Johnson afecta a todas las edades, aunque es más frecuente en adultos mayores debido a varias razones: los adultos mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad debido a que a menudo toman múltiples medicamentos, lo que aumenta su exposición a fármacos potencialmente desencadenantes. Además, el sistema inmunológico de los adultos mayores puede estar debilitado, lo que aumenta la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias y puede dificultar la capacidad de su cuerpo para responder adecuadamente a los medicamentos. Finalmente, la piel de los adultos mayores se vuelve más frágil, lo que puede aumentar la probabilidad de lesiones y reacciones adversas a los medicamentos.

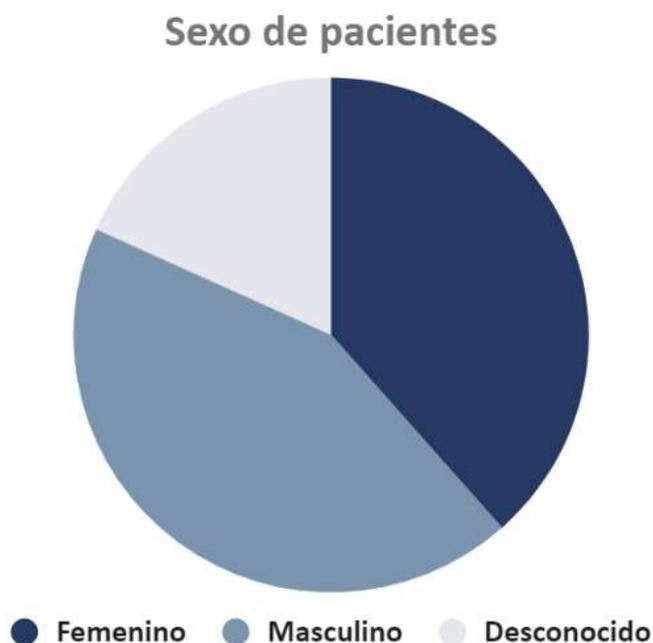


Figura N° 3. Reporte de notificaciones obtenidas de la base de datos vigibase la relación causal conforme al sexo biológico en estudio. ⁽²⁴⁾

De acuerdo con estudios la prevalencia del síndrome de Stevens-Johnson, puede ser ligeramente más alta en hombres que en mujeres, con un porcentaje 43.3% en hombres y del 38.5% en mujeres, según las notificaciones reportadas en la base de datos vigibase. Sin embargo, algunos estudios sugieren que el SSJ es ligeramente más común en hombres que en mujeres, mientras que otros no han encontrado diferencias significativas entre ambos géneros. Se cree que esta diferencia puede deberse a factores genéticos, hormonales y estilo de vida de los pacientes, pero ambos géneros pueden ser afectados por el síndrome.

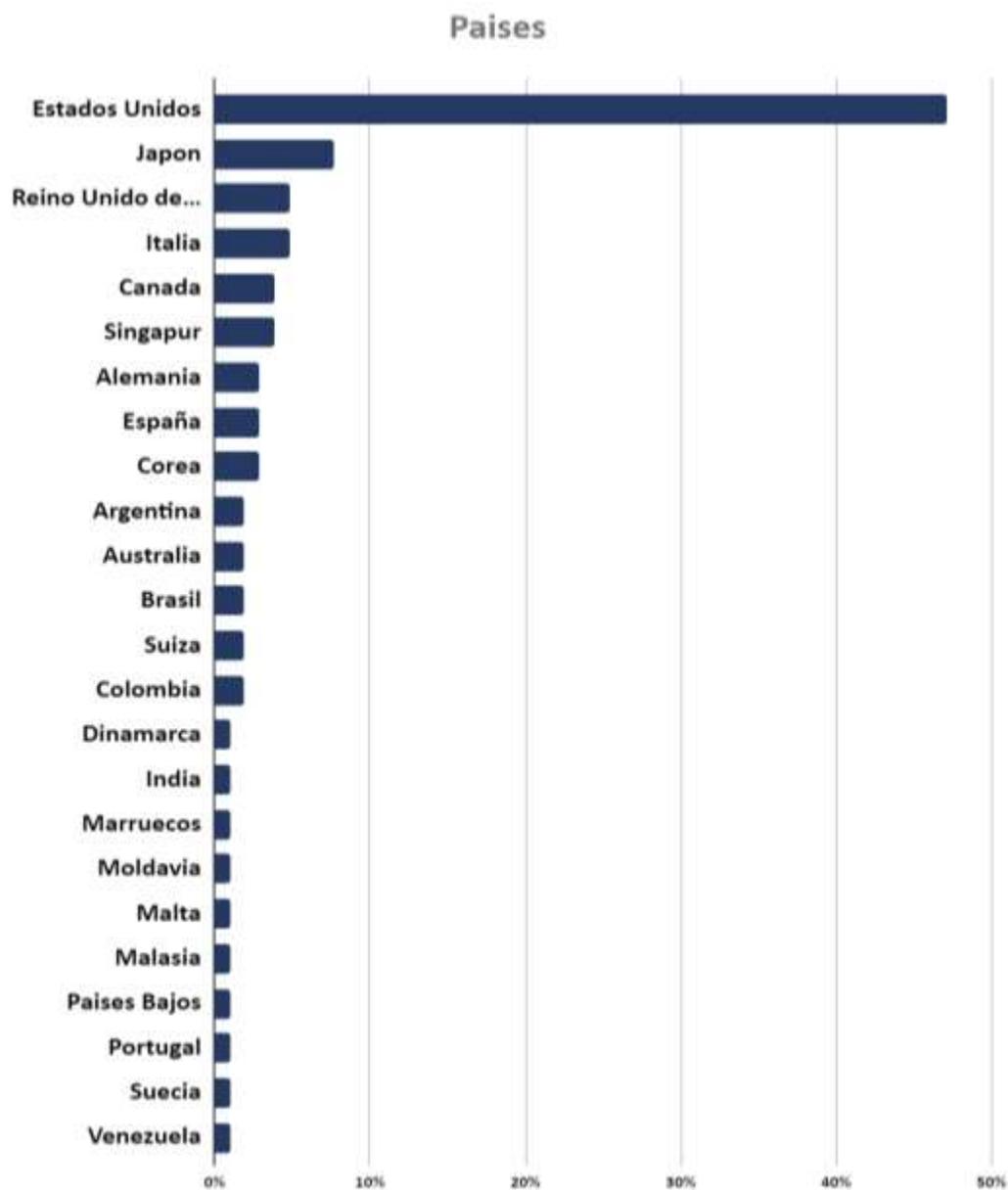


Figura N° 4. Prevalencia de los países de origen afectados por el síndrome de Stevens-Johnson mediante el uso con rituximab. ⁽²⁴⁾

De acuerdo con la Figura N°4, el 47.1% de las notificaciones en la base de datos vigibase provienen de Estados Unidos, mientras que Suecia y Venezuela representan 1% cada uno.

Es probable que la diferencia se deba a que Estados Unidos tiene un sistema de notificaciones fuerte y bien establecido que puede llevar a una mayor cantidad de reportes en comparación con otros países. Estados Unidos tiene un sistema de notificación regulado por la FDA, este sistema está diseñado para recopilar información de los profesionales de la salud y los consumidores de medicamentos. Además, la FDA ha puesto énfasis en la seguridad de los medicamentos, por lo cual los profesionales de la salud y pacientes son más conscientes de los riesgos potenciales asociados a los medicamentos y son más propensos a informar cualquier sospecha a una RAM.

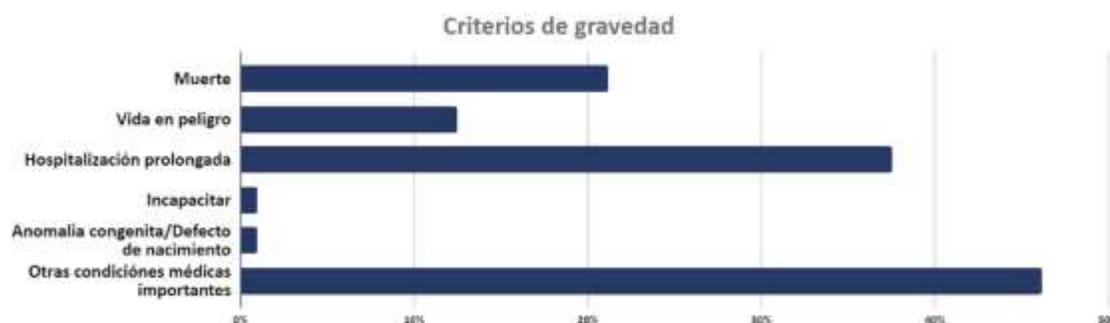


Figura N°5. Criterios de gravedad reportados en la base de datos vigibase para el binomio rituximab-síndrome de Stevens-Johnson. ⁽²⁴⁾

De acuerdo con los estudios realizados por Tucson Medical Central (TMC) ⁽²³⁾, el síndrome de Stevens-Johnson es una urgencia médica que requiere hospitalización. Si no se trata adecuadamente, puede progresar a una infección tóxica que afecta hasta el 30% de la piel y causa daño en la membrana mucosa del cuerpo. Además, entre los criterios de gravedad, se encuentra el riesgo de desarrollar septicemia que pone en riesgo la vida del paciente, ya que puede provocar un choque o insuficiencia orgánica que progresa rápidamente y en muchos casos puede ocasionar la muerte. La Figura N°5 muestra que un porcentaje de 46.2% de los informes en la base de datos vigibase presentaron condiciones médicas importantes, y un 21.2% de pacientes fallecieron, lo que evidencia la gravedad de reacciones adversas.



Figura N°6. Notificaciones de la base de datos vigibase, de cualificación de reportes realizados. ⁽²⁴⁾

Según la OMS los pacientes que experimentan una reacción adversa a un medicamento y que consideran que fue provocada por la administración del mismo medicamento, deben informar a médicos, farmacéuticos u otros profesionales de la salud. Estos profesionales tienen la obligación de notificar cualquier sospecha de reacciones adversas, que un paciente puede tener mientras esté administrando un medicamento, independientemente si la RAM ocurrió al inicio, durante o al final de un tratamiento. Además, deben buscar y reportar de forma constante cualquier reacción adversa incluso si no hay evidencia de una relación causa-efecto. Se puede comprobar la importancia de esta medida al consultar la base de datos vigibase, la cual indica que el 80.8% de las notificaciones fueron realizadas por profesionales de la salud y el total de las notificaciones se desconoce quién las realizó con un 12.5 %, no obstante, es posible que dentro de ese porcentaje se encuentre personal de la salud.

5.11 Validación de la señal

Mediante la búsqueda de estudios científicos e investigaciones previas de la relación causal rituximab y síndrome de Stevens-Johnson, no se encontró una asociación significativa entre el fármaco-efecto. Aunque la literatura describe que, si un paciente está recibiendo tratamiento con rituximab y presentan síntomas del síndrome de Stevens-Johnson, es importante que se realice una evaluación rápidamente y se suspenda el tratamiento con rituximab de inmediato, aunque si se confirma la presencia del SSJ se tiene la obligación de tomar medidas urgentes para tratar la afección y minimizar las complicaciones.

5.12 Análisis y priorización de la señal

Según el análisis de nuestro estudio, la relación causal entre el rituximab y el SSJ es una consideración de importancia médica en pacientes que administran el rituximab como tratamiento preventivo, requiriendo una priorización para garantizar una atención médica, segura y efectiva en los pacientes afectados. Siendo de importancia la evaluación médica donde se estudie y evalúe cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento con rituximab y a la vez que el médico especialista tenga un control de sospechas del síndrome de Stevens-Johnson.

5.13 Evaluación de la señal

En este caso, que no se encuentra una causalidad entre fármaco-evento, no se debe tomar medida regulatoria. Sin embargo, se pueden tomar otros tipos de medidas para garantizar la seguridad del uso del medicamento, como por ejemplo la actualización de la información de prescripción o la inclusión de nuevas advertencias o precauciones en el etiquetado. Además, este estudio puede ayudar a identificar posibles problemas de seguridad de forma temprana. Si bien no se justifica tomar medidas regulatorias en este momento, se puede seguir monitoreando el uso del medicamento y los informes de eventos

adversos para detectar cualquier patrón emergente de efectos secundarios o problemas de seguridad.

5.14 Recomendación para la acción

Al no existir causalidad fármaco-evento, no es necesario notificar a las entidades regulatorias nacionales, en este caso, La Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador. Sin embargo, es importante señalar que la farmacovigilancia no se limita a las notificaciones de sospechas de reacciones adversas. La información obtenida del estudio puede ayudar a las autoridades sanitarias en la identificación temprana de posibles problemas de seguridad y la implementación de medidas preventivas para minimizar el riesgo.

5.15 Intercambio de información

Si bien es cierto, que la investigación nos sugiere que no hay causalidad entre el fármaco y el evento, si se puede intercambiar información de dicho tema, donde se puede incluir la dosis, duración del tratamiento y síntomas experimentados. Además, podría ser útil discutir otra información relevante como por ejemplo condición médica o uso de otros medicamentos del paciente. Se debe de considerar que puede ser importante informar sobre el evento, ya que puede ayudar a identificar patrones o tendencias en la farmacovigilancia, lo que puede mejorar al momento de tomar decisiones futuras sobre el uso del fármaco.

**CAPITULO VI
CONCLUSIONES**

6.0 CONCLUSIONES

1. De acuerdo con los resultados del análisis de ROR y PRR, donde se obtuvo un valor de 0.6 y un intervalo de confianza del 95% de 0.79-0.6, estadísticamente no existe una relación causal entre el binomio rituximab y síndrome de Stevens-Johnson. Sin embargo, teóricamente si existe una relación causal debido a que hay información bibliográfica y se reportan 104 casos del binomio, en la base de datos vigibase.
2. El EA síndrome de Stevens-Johnson no es factor crítico a considerar al administrar el medicamento rituximab, por el grado de incidencia menor al producido por los demás medicamentos existentes.
3. Al no notificarse al CNF los EA de rituximab, queda en evidencia la falta de concientización respecto a los posibles riesgos mortales que una reacción adversa puede provocar.
4. En la presente investigación se evidenció una falta de notificaciones de EAs, en grupos terapéuticos relevantes de medicamentos, tales como los anticuerpos monoclonales, por el aspecto cultural y de formación profesional, que trae como consecuencia la no notificación.
5. El síndrome de Stevens-Johnson requiere hospitalización y es una urgencia médica, debido a que algunos pacientes fallecen a pesar del tratamiento.
6. El rituximab es un medicamento de uso terapéutico y compasivo, que puede ser eficaz en pacientes que no responden adecuadamente con otros fármacos inmunosupresores, por esta razón el fármaco debe monitorearse periódicamente los EA que este presenta.

**CAPITULO VII
RECOMENDACIONES**

7.0 RECOMENDACIONES

1. Sería recomendable que la Facultad de Química y Farmacia considere establecer una nueva línea de investigación en el área de Farmacovigilancia (FV) y señales relacionadas con el uso de medicamentos. De esta manera, se podría profundizar en la detección temprana de posibles efectos adversos asociados a la utilización de medicamentos, lo que contribuiría a mejorar la calidad de la atención sanitaria y a fomentar una práctica clínica más segura y eficiente.
2. Se recomienda al MINSAL incorporar un mayor número de farmacéuticos en el área hospitalaria para mantener una comunicación abierta y efectiva entre el profesional de la salud y el paciente, para notificar las reacciones adversas, especialmente las que procedan del uso de los anticuerpos monoclonales.
3. El CNFV debe formar profesionales de la salud, para notificar sobre los posibles efectos secundarios de los principales fármacos que se dispensan o receten en los establecimientos de salud, los cuales deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar cualquier evento serio de reacción adversa.
4. Para evitar la falta de notificaciones es esencial fortalecer el sistema de farmacovigilancia del país, debido a que es fundamental para detectar y notificar los casos de enfermedades y eventos en una población.
5. Es necesario capacitar y sensibilizar al personal de salud, a los pacientes y la comunidad en general sobre la importancia de las notificaciones de efectos adversos.

6. Buscar otras alternativas de como calcular y obtener resultados confiables mediante métodos experimentales o estadísticos para la determinación de indicadores de posibles señales de farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud. Guía de buenas prácticas de Farmacovigilancia. Argentina: Secretaría de Políticas, regulación e Institutos A.N.M.A.T; 2009.
2. 16_3447_00_s.pdf [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: https://members.wto.org/crnattachments/2016/SPS/SLV/16_3447_00_s.pdf
3. Centro de Farmacovigilancia de Navarra. Definiciones - navarra.es [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIF/Definiciones.htm
4. Melgarejo ZNM, Chávez MAN. Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y quimioterapia CHOP. Experiencia de 6 años en el Hospital Regional “General Ignacio Zaragoza” ISSSTE. Acta Med. 2007;5(1):17–22.
5. American Cancer Society. Inmunoterapia para el linfoma no Hodgkin. 23 de junio 2022. Estados Unidos
6. Informe Final Tesis 2018.pdf [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/19122/1/INFORME%20FINAL%20TESIS%202018.pdf>
7. España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab in dermatology. Actas Dermosifiliográficas (English Edition). el 1 de junio de 2013;104(5):380–92.
8. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Anexo I Ficha técnica o resumen de las características del producto. España Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170216137159/anx_137159_es.pdf

9. Espinosa Estrada EE, Ramón Rodríguez LG, Izquierdo Cano L, Ávila Cabrera OM, Hernández Padrón C, Espinosa Martínez E. Rituximab: historia, farmacología y perspectivas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. diciembre de 2010;26(3):186–97.
10. American Society of Health-System Pharmac. Rituximab Injection. Estados Unidos. 15 mayo 2022.
11. Bello C, Mondaca-Cornejo L, Navarrete-Dechent C, González S. [Cutaneous pemphigus vulgaris. A case report]. *Rev Med Chil*. abril de 2013;141(4):525–30.
12. Catedra de Cirugía. Clínica quirúrgica de algunas enfermedades de los ganglios linfáticos. 21 septiembre 2011. Argentina. Universidad Nacional de Córdoba.
13. Arias-Segura JO, Valero-González JM. Leucemia linfocítica crónica. *Lux Médica*. el 30 de septiembre de 2013;8(25):31–40
14. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza Ariza R, Martín Mola E. Rituximab en artritis reumatoide: una revisión sistemática de eficacia y seguridad. *Reumatología Clínica*. septiembre de 2011;7(5):314–22.
15. Soto Cáceres VA, Rodríguez Barboza RE. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica por profilaxis con TARGA en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Lambayeque, Perú. *Acta Médica Peruana*. enero de 2007;24(1):27–30.
16. Donado MK, Tobón VP. Eventos adversos y problemas relacionados con Rituximab reportados en Bogotá D.C. 2008-2017 [Tesis de grado]. Colombia. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales. 2018. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1111>
17. Moore TJ, Furberg CD. Electronic Health Data for Postmarket Surveillance: A Vision Not Realized. *Drug Saf*. julio de 2015;38(7):601–10

18. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* febrero de 2010;85(2):131–8
19. Bourgon LB. Avances en la seguridad del paciente (Farmacovigilancia) y errores de medicación. España. Hospital Comarcal Francesc De Borja.
20. Rodríguez E. 1. SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA-1.
21. Juan Roldán QF. Farmacovigilancia: datos sobre el estado actual de esta disciplina en Chile. *Revista Médica Clínica Las Condes.* el 1 de septiembre de 2016;27(5):585–93.
22. Martínez-Pérez J, Caldevilla-Bernardo D, Perales-Pardo R, Pérez-Gómez. F. Síndrome de Stevens-Johnson: a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea. *Med Fam SEMERGEN.* 1 de mayo de 2012;38(4):245-7.
23. Síndrome de Stevens-Johnson. TMC Health. Disponible en: <https://www.tmcaz.com/health-library/conditions/es/con-20257415>
24. Centre UM. About VigiBase [citado 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://who-umc.org/vigibase/>

ANEXOS

ANEXO N° 1.
Ficha técnica de rituximab obtenida de la Dirección Nacional de
Medicamentos.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-URV.HER27
	EVALUACIONES	Versión No. 01
	RESUMEN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS	Página 1 de 4

Nombre del Producto: TRUXIMA® (RITUXIMAB) 10mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Número de Registro: BT000110012019

En él se explica cómo la Dirección Nacional de Medicamentos ha evaluado dicho medicamento y emitido un dictamen favorable a la autorización de comercialización en El Salvador y sus condiciones de uso.

No está destinado a proporcionar consejos prácticos sobre cómo utilizar Truxima. Para más información sobre el tratamiento con Truxima, el paciente debe leer el prospecto o consultar a su médico o farmacéutico.

¿Qué es TRUXIMA y para qué se utiliza?

Truxima es un medicamento utilizado en adultos para el tratamiento de los siguientes cánceres de la sangre y enfermedades inflamatorias:

- ✓ Linfoma no Hodgkin folicular y linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes (dos tipos de linfoma no Hodgkin, un cáncer de la sangre)
- ✓ Leucemia linfática crónica (LLC, otro cáncer de la sangre que afecta a los glóbulos blancos)
- ✓ Artritis reumatoide grave (una enfermedad inflamatoria que afecta a las articulaciones)
- ✓ Granulomatosis con poliangeitis (GPA o granulomatosis de Wegener) y poliangeitis microscópica (PAM), que son enfermedades inflamatorias que afectan a los vasos sanguíneos. Dependiendo de la enfermedad que se trate, Truxima puede administrarse en monoterapia o en combinación con quimioterapia (otros medicamentos contra el cáncer) o con medicamentos utilizados para tratar enfermedades inflamatorias (metotrexato o un corticosteroide).

Truxima contiene el principio activo rituximab. Truxima es un medicamento «biosimilar», es decir, similar a un medicamento biológico (el «medicamento de referencia») ya autorizado en El Salvador, el medicamento de referencia de Truxima es MabThera.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-URV.HER27
	EVALUACIONES	Versión No. 01
	RESUMEN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS	Página 2 de 4

¿Cómo se usa TRUXIMA?

Este medicamento solo se podrá dispensar con receta médica. Se presenta como concentrado para preparar una solución para perfusión (goteo) intravenosa. Antes de cada perfusión, el paciente debe recibir un antihistamínico (para evitar reacciones alérgicas) y un antipirético (para evitar la fiebre). Además, el medicamento se debe administrar bajo la estrecha supervisión de un profesional sanitario con experiencia y en un entorno que disponga de forma inmediata de un equipo completo de reanimación. Para más información, consulte el prospecto.

¿Cómo actúa TRUXIMA?

El principio activo de Truxima, el rituximab, es un anticuerpo monoclonal (un tipo de proteína) creado para reconocer una proteína llamada CD20 presente en la superficie de los linfocitos B (un tipo de glóbulo blanco) y unirse a ella. Cuando el rituximab se une al CD20, induce la muerte de los linfocitos B, lo que sirve de ayuda en el linfoma, en la LLC (en la que los linfocitos B se han convertido en cancerosos) y en la artritis reumatoide (en la que intervienen linfocitos B en la inflamación de las articulaciones). En la granulomatosis con poliangeítis y la poliangeítis microscópica, la destrucción de los linfocitos B reduce la producción de anticuerpos que se considera que desempeñan un importante papel en el ataque a los vasos sanguíneos y la aparición de inflamación.

¿Qué beneficios ha demostrado tener TRUXIMA en los estudios realizados?

Los exhaustivos estudios de laboratorio en los que se ha comparado Truxima con MabThera han demostrado que Truxima es muy similar al rituximab de MabThera desde el punto de vista de la estructura química, la pureza y la actividad biológica.

Como Truxima es un medicamento biosimilar, no es necesario repetir los estudios sobre la eficacia y la seguridad realizados con MabThera.

Truxima ha sido comparado con MabThera administrado por vía intravenosa en un estudio realizado en 372 pacientes con artritis reumatoide activa. El estudio demostró que Truxima y MabThera producen concentraciones de rituximab en la sangre similares. Además, los dos

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-URV.HER27
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 01
	RESUMEN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS	Página 3 de 4

medicamentos tienen efectos comparables en los síntomas de la artritis: después de 24 semanas, la proporción de pacientes con una mejora del 20 % en la puntuación de los síntomas (llamada ACR20) fue del 74 % (114 de 155 pacientes) con Truxima y del 73 % (43 de 59 pacientes) con MabThera. Se han realizado estudios de apoyo en pacientes con artritis reumatoide y pacientes con linfoma folicular avanzado que han indicado también que los medicamentos producen respuestas similares.

¿Cuáles es el riesgo asociado a TRUXIMA?

Los efectos adversos más frecuentes del rituximab son reacciones asociadas a la perfusión (como fiebre, escalofríos y temblores) que afectan a la mayoría de los pacientes después de la primera administración. El riesgo de estas reacciones disminuye en las perfusiones posteriores. Los efectos adversos graves más frecuentes son reacciones a la perfusión, infecciones (que pueden afectar a más de la mitad de todos los pacientes) y problemas cardíacos. Otros efectos adversos graves son reactivación de la hepatitis B (reaparición de una infección hepática activa previa por el virus de la hepatitis B) y una infección grave rara conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Para consultar la lista completa de efectos adversos notificados sobre Truxima, consultar el prospecto.

Truxima no debe administrarse a personas que sean hipersensibles (alérgicas) al rituximab, a proteínas murinas o a alguno de los otros componentes del medicamento. Tampoco debe administrarse a pacientes con infecciones graves o con un sistema inmunitario muy débil. Los pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangiitis o poliangiitis microscópica tampoco deben recibir Truxima si tienen problemas cardíacos graves.

¿Por qué se ha aprobado TRUXIMA?

El Comité de la Unidad de Registro de la Dirección Nacional de Medicamentos decidió que, de acuerdo con los requisitos para los medicamentos biosimilares, Truxima ha demostrado tener una estructura, una pureza y una actividad biológica muy similares a las de MabThera y se distribuye

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-URV.HER27
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 01
	RESUMEN DE EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS	Página 4 de 4

en el organismo de la misma forma. Además, en un estudio en el que se comparó Truxima con MabThera en pacientes adultos con artritis reumatoide, se demostró que los dos medicamentos tienen una eficacia similar. En consecuencia, todos estos datos se consideraron suficientes para concluir que Truxima se comportará de la misma forma que MabThera, desde el punto de vista de la eficacia, en las indicaciones aprobadas. Por tanto, el CHMP consideró que, al igual que en el caso de MabThera, los beneficios son mayores que los riesgos identificados y recomendó autorizar la comercialización de Truxima.

¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro y eficaz de TRUXIMA?

La compañía que comercializa Truxima proporcionará a los médicos y pacientes que utilicen este medicamento para la artritis reumatoide material educativo sobre la necesidad de administrarlo en un entorno que disponga de un equipo de reanimación y sobre el riesgo de infección.

Los pacientes recibirán además una tarjeta de alerta, que deberán llevar siempre consigo, con instrucciones para ponerse en contacto de inmediato con su médico si creen que presentan alguno de los síntomas de infección citados. Se entregará a los médicos que prescriban Truxima para el tratamiento del cáncer material educativo que les recuerde la necesidad de administrarlo únicamente en perfusión intravenosa. Las recomendaciones y precauciones que deben seguir los profesionales sanitarios y los pacientes para un uso seguro y eficaz de Truxima se han incluido también en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y el Prospecto.

La Dirección Nacional de Medicamentos, concedió la Licencia Sanitaria para su comercialización en el Territorio Nacional el diez de enero de dos mil diecinueve.

Fecha de aprobación: 10 de enero de 2019.

ANEXO N° 2.

Ficha técnica del rituximab a una concentración de 1,400 mg del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

DIVISIÓN DE ABASTECIMIENTO

DEPARTAMENTO ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE BIENES E INSUMOS

FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

Versión de Ficha Técnica: CFTM-8250057-REV/005

Oficialización: 02.05.2018

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Código ISSS: 8250057

Nombre Genérico:

Rituximab

Concentración:

1,400 mg

Forma Farmacéutica: Solución inyectable S.C.

Presentación: Frasco vial 11.7 mL, protegido de la luz.

Lista: 2

Sinónimos:

Características:

Categoría: Biotecnológico:Tecnología ADN recombinante

Vía de Administración: Subcutánea

ANEXO N°3.
Ficha técnica del rituximab a una concentración de 500 mg del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



INSTITUTO
SALVADOREÑO
DEL SEGURO
SOCIAL

INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE REGULACIÓN, NORMALIZACIÓN Y VIGILANCIA
DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN
SECCIÓN REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS
FICHAS TECNICAS DE MEDICAMENTOS

Versión de Ficha Técnica: CFTM-8250064-REV/000

Oficialización: 21.09.2021

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Código ISSS: 8250064

Nombre Genérico:

Rituximab; 500 mg; Concentrado para Infusión Endovenosa; Frasco Vial.

Concentración:

500 mg

Forma Farmacéutica: Concentrado para Infusión Endovenosa

Presentación: Frasco vial 50 mL.

Lista: 2

Sinónimos:

Características:

"Es una solución clara incolora, estéril concentrada, obtenida genéticamente de células de mamífero y luego purificado y tratado con un método de inactivación viral."

Categoría: Biotecnológico: Tecnología ADN recombinante.

Vía de Administración: Endovenosa

ANEXO N°4.

Ficha técnica del rituximab a una concentración de 10 mg/mL del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE ABASTECIMIENTO
DEPARTAMENTO ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD DE BIENES E INSUMOS
FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS

Versión de Ficha Técnica: CFTM-8250032-Rev.006
Oficialización: 02.05.2018

1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Código ISSS: 8250032

Nombre Genérico:

Rituximab

Concentración:

10 mg/mL.

Forma Farmacéutica: Concentrado para infusión intravenosa

Presentación: Frasco vial 10 mL.

Lista: 2

Sinónimos:

Características:

Es una solución clara incolora, estéril concentrada, obtenida genéticamente de células de mamífero y luego purificado y tratado con un método de inactivación viral.

Categoría: Biotecnológico: Tecnología ADN recombinante.

Vía de Administración: Intravenosa.

ANEXO N°5.
Listado Oficial de Medicamentos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



SECCIÓN REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS
LISTADO OFICIAL DE MEDICAMENTOS



CODIGO	NOMBRE GENERICO (DCI)	CONCENTRACION	FORMA FARMACEUTICA	PRESENTACION	N	P	C	CLAVE DESPACHO ALMACEN
8250056	Trastuzumab	120 mg/ml	Solución Inyectable 5.C	Frasco de 5 ml, protegido de la luz	HER	1	S.I.M.	3A (HMQ-ONCOLOGIA)
REGULACION	Uso bajo Protocolo.							
ESPECIALIDAD	Oncología Clínica							
8250053	Trastuzumab	440 mg	Povo para concentrado para solución para Infusión I.V. Frasco Vial con diluyente a base de agua bacteriostática para inyección (Contiene alcohol bencílico al 1.1% como preservante)	Frasco Vial 20 ml.	HER	1	S.I.M.	3A (HMQ-ONCOLOGIA)
REGULACION	Uso bajo Protocolo.							
ESPECIALIDAD	Oncología Clínica							
8200001	Adalimumab	40 mg	Solución Inyectable	Jeringa o Pluma Preenada	ER	1	2	2D
REGULACION	Uso bajo Protocolo.							
ESPECIALIDAD	Reumatología, Gastroenterología, Dermatología							
CRITERIO DE USO	Hidradenitis supurativa y Uveítis. Terapia biológica de segunda línea para Artritis Reumatoidea, Espondilitis Anquilosante, Artritis Psoriásica Terapia Biológica de Vigilancia especial requiere autorización de Jefatura de Servicio y seguimiento por CLF.							
8200003	Secukinumab	150 mg	Povo para Solución Inyectable 5.C.	Frasco Vial, Protegido de la luz.	ER	1	1-2 Max 8	2D
REGULACION	Uso bajo Protocolo.							
ESPECIALIDAD	Reumatología, Dermatología							
CRITERIO DE USO	Terapia biológica de primera línea para Espondilitis Anquilosante, y Artritis Psoriática. Terapia Biológica de Vigilancia especial requiere autorización de Jefatura de Servicio y seguimiento por CLF Cantidad máxima aplica únicamente para inicio de tratamiento.							
8250064	Rituximab	500 mg	Concentrado para Infusión	Frasco Vial	ER	2	Hasta 4	3A (H.M.Q y Consultorio de
REGULACION	Uso bajo Protocolo.							
ESPECIALIDAD	Reumatología, Neurología							
CRITERIO DE USO	Reumatología; Tratamiento de Nefropatía Proliferativa clase III/IV o mixta/Clase V (proteinuria en rango nefrótico) refractaria a tratamiento convencional (Tacrolimus, Ciclosporina, Micofenolato). Uso no oficial (off-label) autorizado con respaldo en las Guías de Manejo de							
8060151	Temozolamida	100 mg	Cápsula	Frasco	HER	1	S.I.M.	3A (HMQ-ONCOLOGIA)
ESPECIALIDAD	Oncología.							