

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



ESTABLECIMIENTO DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE TOCILIZUMAB
UTILIZADO EN PACIENTES CONFIRMADOS CON COVID-19

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

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

PRESENTADO POR:
ROXANA NOHEMY BENITEZ HERNANDEZ
RUDY ANTONIO JIMENEZ BENAVIDES

JULIO 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTROAMERICA

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

LICDO. FRANCISCO REMBERTO MIXCO LOPEZ

ASESOR DE AREA EN: SALUD PUBLICA Y FARMACIA HOSPITALARIA

LICDA. ROXANA MARIA MIRANDA DE QUINTANILLA

TUTOR

M.Sc. EDITH ALICIA TORRES DE CANTON

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente a Dios porque sin la ayuda de Él nada es posible a nuestros docentes del tribunal evaluador: Licdo. Francisco Remberto Mixco López, Licda. Roxana María Miranda de Quintanilla, M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar actual Directora General de Procesos de Graduación.

A nuestros docentes asesores:

M.Sc. Edith de cantón por su esfuerzo, entrega y por siempre motivarnos a seguir adelante con esa actitud amigable que le caracteriza.

PhD. David Francisco Torres Romero por su compromiso con los estudiantes y quien fue una pieza fundamental en el desarrollo del trabajo.

M.Sc. Francisco Bosco Antonio Cortez Morales por su perseverancia y compromiso en la disposición de aportar nuevos conocimientos ya que también fue una pieza fundamental en el desarrollo del trabajo.

Quienes dirigieron el Curso de Farmacovigilancia, por todas sus enseñanzas, consejos, paciencia, sugerencias y sobre todo su apoyo hacia nosotros, Dios los bendiga.

Agradecemos a la Dirección Nacional de Medicamentos por brindar apoyo y dar apertura de sus instalaciones para nuestra formación académica.

A mi compañeros del Curso de Farmacovigilancia en especial a mi compañero de trabajo de grado y amigo de muchos años.

Roxana Nohemy Benítez

DEDICATORIAS

A Dios porque de Él proviene la sabiduría, el conocimiento y la inteligencia, por haberme brindado la paciencia y perseverancia a lo largo de este camino para poder alcanzar una meta.

A mis padres, por su esfuerzo, sacrificio y apoyo para que lograra terminar mis estudios brindándome todo lo necesario.

A mi hermana por ser mi motivación cada día y dar el ejemplo del que persevera alcanza.

A mi abuela por sus oraciones y a mis tíos y primos ya que directamente o indirectamente me estuvieron apoyando en todas las áreas posibles para poder culminar mi formación académica.

A mis amigas Cindy y Vigié que gracias a la carrera se cruzaron nuestros caminos y se convirtieron en mis hermanas, gracias por todo el apoyo incondicional a lo largo de todos estos años

Roxana Nohemy Benítez

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso por siempre estar a mi lado en cada momento de mi vida, brindarme sabiduría, perseverancia, fe de que cada obstáculo de la vida a con su gran poder sería posible superarlo.

A todos lo amigos que de alguna forma la vida cruzo en mi camino para brindar apoyo desinteresado y muy sincero para poder alcanzar este mi gran sueño.

Agradecimiento a nuestros docentes asesores y la coordinadora de trabajo de especialización que hicieron posible con conocimiento, tiempo y paciencia. Que ordenaron ideas y compartieron su punto de vista objetivo para hacer posible que este trabajo tenga valides y sea de mucho provecho para la investigación.

PhD. David Francisco Torres Romero, M.Sc. Francisco Bosco Antonio Cortez Morales, M.Sc. Edith Alicia Torres de Cantón.

A todos los catedráticos de la carrera y profesores de educación que compartieron su conocimiento para tomarnos como profesionales capaces, con ética y valores morales.

A mis familiares que brindaron toda la ayuda para hacer realidad este sueño con sacrificio y educación.

A mi novia que siempre fue un gran apoyo de forma anímica, inquebrantable y constante.

Rudy Antonio Jiménez

DEDICATORIAS

Dedico este trabajo especialmente a mis padres: Pedro Antonio Jiménez Benavides, Teresa Benavides.

Mis hermanos: Noemí del Carmen Benavides, Pablo Alexander Jiménez Benavides, Estela Benavides. Sandra Jiménez.

Mi tía Blanca Lidia Quintanilla, mis primos: Margarita agreda, Raúl Alfredo Benavides. Mi novia: Laura Saraí Artiga Suarez.

Todos ellos fueron una guía en todos los momentos de mi vida, que con mucho sacrificio y mucha fe puesta en mí. Me apoyaron siempre y me ayudaron a no rendirme en todos los momentos difíciles de mi vida académica con sus consejos y esfuerzo, por toda esa ayuda económica, anímica, ya que si necesitaba algo estaban ellos para ayudarme a lograrlo y estar junto a mí poder ser realidad este sueño

A mis dos grandes amigos que no me arrepiento de haber conocido y que un día Dios me los puso en el camino para poder ser de gran apoyo en todo momento: Lucían Alexis Martínez Amaya y Joaquín de Jesús Martínez Torres.

A mi amiga y compañera de trabajo de grado: Roxana Nohemy Benítez por su paciencia, dedicación, no rendirse y ser de mucho apoyo en esta gran etapa que culminamos juntos.

Rudy Antonio Jiménez

INDICE GENERAL

RESUMEN

CAPITULO I

1.0 INTRODUCCION.....xvi

CAPITULO II

2.0 OBJETIVOS

CAPITULO III

3.0 MARCO TEORICO 21

3.1 Farmacovigilancia y perfil de seguridad..... 21

3.2 COVID-19..... 21

3.3 Ficha técnica del tocilizumab..... 23

3.3.1 Mecanismo de acción..... 23

3.3.2 Indicaciones y usos..... 23

3.3.3 Formas de dosificación y concentraciones. 24

3.3.4 Contraindicaciones..... 25

3.3.5 Advertencias y precauciones..... 25

3.3.6 Interacciones con otros medicamentos..... 31

3.3.7 Embarazo 32

3.3.8 Reacciones adversas..... 33

CAPITULO IV

4.0 DISEÑO METODOLOGICO 37

4.1 Tipo de estudio..... 37

4.2 Investigación bibliográfica..... 37

4.3 Investigación de campo 37

4.4 Parte experimental 38

4.4.1 Razón de notificación proporcional (PRR): 38

4.4.2 Odds Ratio de Notificación (ROR)..... 39

CAPITULO V

5.0	RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	41
5.1	RESULTADOS.....	41
5.2	DISCUSION DE RESULTADOS.....	53

CAPITULO VI

6.0	CONCLUSIONES.....	56
-----	-------------------	----

CAPITULO VII

7.0	RECOMENDACIONES.....	58
-----	----------------------	----

BIBLIOGRAFIA

ANEXOS

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1.	Mecanismo de acción del tocilizumab.	67
2.	Formas de dosificación por infusión intravenosa.	69
3.	Formas de dosificación por inyección subcutánea.	69
4.	Datos globales de notificaciones reportadas de tocilizumab en VigiLyze.	63
5.	Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por sexo biológico.	45
6.	Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por grupo etario.	45
7.	Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por continente.	45
8.	Porcentaje de efectos adversos asociados a tocilizumab de acuerdo al sistema de clasificación de órganos.	46
9.	Porcentaje de frecuencia de notificaciones reportadas por año de tocilizumab.	46
10.	Datos globales de notificaciones reportadas en VigiLyze.	71
11.	Datos globales de notificaciones reportadas del binomio tocilizumab-hepatotoxicidad.	73
12.	Datos globales de notificaciones reportadas de tocilizumab en VigiLyze.	75
13.	Datos globales de notificaciones reportadas de hepatotoxicidad en VigiLyze.	77

INDICE DE TABLAS

Tabla N°		Pág. N°
1.	Anomalías evaluadas para COVID-19 y su acción recomendable	28
2.	Lista de reacciones adversas identificadas a partir de la población combinada con evaluación de seguridad de los estudios clínicos de tocilizumab en pacientes con COVID-19	34
3.	Total de datos	37
4.	Cuadro de doble entrada para el binomio tocilizumab-hepatotoxicidad	38

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Total de notificaciones en la base VigiLyze de tocilizumab.
2. Formato de informe del perfil de seguridad.
3. Mecanismo de acción de tocilizumab.
4. Infusiones intravenosas e inyección subcutánea.
5. Datos globales de notificaciones reportados en VigiLyze 2020-2022.
6. Datos globales reportados de tocilizumab – hepatotoxicidad.
7. Datos globales en VigiLyze de tocilizumab.
8. Datos globales reportados de hepatotoxicidad.

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud.

FDA: Administración de alimentos y medicamentos por sus siglas en ingles.

AR: Artritis Reumatoide.

TCZ: tocilizumab.

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos.

ICSR: Informe de Seguridad Caso Individual.

DILI: Daño Hepático Inducido Por Medicamentos por sus siglas en ingles.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

SARS: El síndrome respiratorio agudo grave.

MERS: El síndrome respiratorio de oriente medio.

FV: Farmacovigilancia.

ARN: Autoridad Nacional Reguladora.

CSR: Síndrome de Liberación de Citoquinas.

TNF: Factor de Necrosis Tumoral.

MTX: Metotrexato.

CYP1A2: Citocromo P450 de tipo A2.

COVID-19: Nueva enfermedad infecciosa por coronavirus 2019.

SOC: Sistema de clasificación de órganos.

RESUMEN

La importancia de la farmacovigilancia en el trabajo de investigación se ha basado en la investigación bibliográfica y la obtención de datos para evaluar, cuantificar, identificar y observar un riesgo importante asociado al uso del tocilizumab, al cual se atribuye un evento adverso que afecta a los pacientes, en ese mismo contexto entre las reacciones adversas observadas la mayoría tienen importancia farmacológica, pero acá se evalúa una de especial interés que es la hepatotoxicidad, la cual causa una lesión al hígado que puede ser por el medicamento, enfermedad o de otra índole. Igualmente es importante determinarla en pacientes con COVID-19 por la falta de investigaciones clínicas atribuida a ella y ya que la propia enfermedad puede generar la hepatotoxicidad.

En paralelo el establecimiento del perfil de seguridad de tocilizumab utilizado en pacientes confirmados con COVID-19. En el que se estableció la relación causal del uso del tocilizumab y la RAM hepatotoxicidad, a partir de las notificaciones recibidas en la base de datos VigilLyze, VigiAcces en un periodo de tiempo de enero 2020 hasta diciembre 2022.

Se aplicaron dos modelos matemáticos para analizar la relación causal entre el tocilizumab y el efecto adverso de interés hepatotoxicidad. Razón de Notificación Proporcional (PRR) y Odds Ratio de Notificación (ROR). El análisis de los resultados para el PRR fue de 3.91 (IC95% 3.22-4.72) y ROR fue de 3.91 (IC95% 3.22-4.74), en ambos métodos su valor fue mayor que la unidad 1, por lo cual, se determinó que existe relación causal entre el tocilizumab-hepatotoxicidad y que los beneficios superan a los riesgos. Por lo tanto, se recomienda que para futuras investigaciones de evalué la seguridad y eficacia del medicamento en el uso del COVID-19 tomando en cuenta la Farmacovigilancia activa.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

El surgimiento del primer caso identificado, potencialmente mortal e infeccioso por el virus Sars-Cov-2 (COVID-19) en Wuhan, genero un conflicto de los fármacos a utilizar, es así como el 23 de junio del 2021 se aprobó por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos por sus siglas en inglés (FDA) el uso de tocilizumab como medicamento de uso offlabel en la sintomatología de la enfermedad.

Un medicamento que en esa fecha y en la actualidad, aún se encuentra en estudios clínicos para demostrar su efectividad en el tratamiento de la enfermedad del COVID-19, realizado por empresas farmacéuticas y evaluados por importantes organizaciones internacionales de alta vigilancia.

Si bien existen variedad de bases de datos nacionales como internacionales para recopilar información, no en todas existe información verídica que respalde que el TCZ es efectivo en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se considera importante el contar con datos que ayuden a determinar la seguridad y la eficacia del tocilizumab en pacientes con COVID-19.

Tras realizar una exhaustiva revisión bibliográfica, se ha podido constatar que el uso de este fármaco puede presentar ciertos riesgos para la salud hepática en casos aislados, aunque poco frecuentes. De hecho, se han reportado casos de hepatotoxicidad grave en pacientes que han combinado su uso con otros medicamentos hepatotóxicos. Es importante tener en cuenta esta posible complicación y considerar cuidadosamente la administración del fármaco en pacientes que puedan presentar factores de riesgo hepático o que es tomado con otros medicamentos con efectos similares.

Es por ello que la presente investigación permitirá a profesionales de la salud y público en general tener acceso al documento, para que proporcione una visión

del riesgo beneficio del tocilizumab, en el uso para el tratamiento del COVID-19 asimismo como su perfil de seguridad.

En ese mismo contexto se implementó un estudio de desproporcionalidad a los datos obtenidos a partir de las reacciones adversas notificadas en la base de datos VigiLyze, filtrando las reacciones adversas asociadas a COVID-19 y en especial la reacción adversa de interés hepatotoxicidad, y así determino matemáticamente si la RAM en estudio está asociada al fármaco. Tomando de las bases de datos un periodo de tiempo de enero del 2020 a septiembre del 2022.

Esto se obtuvo a partir de los datos analizados cuantitativamente de la Razón de Notificación Proporcional (Proportional Reporting Ratio, PRR) y Odds Ratio de Notificación (Reporting Odds Ratio, ROR) y la propuesta de un perfil de seguridad de la molécula.

CAPITULO II

OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer el perfil de seguridad de tocilizumab cuando se utiliza en pacientes confirmados con COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Identificar bibliográficamente el evento adverso hepatotoxicidad asociada al uso de tocilizumab.

2.2.2 Establecer la posible relación causal entre el uso de tocilizumab indicado para COVID-19 y las notificaciones de la RAM hepatotoxicidad, provenientes de la base de datos VigiLyze.

2.2.3 Desarrollar el perfil de seguridad de tocilizumab indicado para COVID-19 y la RAM hepatotoxicidad, con información provenientes de VigiLyze, VigiAcces y las ARN, en el periodo de enero 2020 a febrero 2023.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

3.1 Farmacovigilancia y perfil de seguridad

La Farmacovigilancia en la actualidad es esencial para caracterizar la seguridad y eficacia de un fármaco que ya ha sido sometido en todas las fases de investigación y desarrollo, investigaciones preclínica y clínicas. En este mismo contexto cuando el fármaco pasa a la fase de post-comercialización se pone en práctica la Farmacovigilancia; una de sus etapas importantes es la evaluación de la relación riesgo beneficio del medicamento para en el caso en estudio el tocilizumab, y eso se puede lograr a través del perfil de seguridad. (1)

Perfil de seguridad es un documento que contiene información en el que se describen ciertas características de la molécula en estudio como lo son: porcentajes de notificaciones por grupo etario, sexo, zona geográfica, SOC de reacciones adversas, etc. (anexo N°2). Se realiza un bosquejo de gráficos obtenidos y se detalla toda la información adquirida por medio de los datos proporcionados en la plataforma VigiLyze alimentada por la base de datos Uppsala Monitoring Centre (UMC) para el monitoreo internacional de los medicamentos.(1)

El perfil de seguridad puede cambiar a lo largo del tiempo dependiendo del uso en condiciones como: la cantidad de medicamento utilizado en un largo plazo, número de pacientes expuestos, los grupos etarios expuestos, entre otras situaciones. (1)

3.2 COVID-19

La propagación global del COVID-19 ha provocado miles de fallecidos, incluidos jóvenes, aunque la afectación es mayor en personas de la tercera edad y aquellas que tienen factores de riesgo que los hacen más

vulnerables como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, entre otras. Lo que llevó a la OMS a declarar pandemia el 12 de marzo de 2020. Hasta la fecha, el mundo ha pagado un alto precio en esta pandemia en términos de vidas humanas perdidas, repercusiones económicas y aumento de la pobreza. (2)

Los pacientes que presentan síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) pueden empeorar rápidamente y morir por insuficiencia orgánica múltiple inducida por la llamada "tormenta de citoquinas".

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) en su forma grave es un síndrome inflamatorio sistémico agudo potencialmente mortal caracterizado por daño multiorgánico y fiebre. Se ha indicado que tiene un papel central en el desarrollo de SDRA después de la infección por SARS-CoV-2. Se ha demostrado que la interleucina 6 (IL-6) desempeña un papel importante en el CRS, inducido por COVID-19, y se han observado niveles elevados en estos pacientes.

A pesar de la emergencia mundial de la enfermedad, actualmente no existen terapias comprobadas para el manejo de la enfermedad. La mayoría de los tratamientos se encuentran en fase de ensayos clínicos e incluyen principalmente medicamentos antivirales o antiinflamatorios o terapias conservadoras. Con base en esta evidencia, la OMS recomendó la administración de tocilizumab (bloqueador del receptor de IL-6) a pacientes con neumonía por COVID-19 e IL-6 sérica elevada para reducir la inflamación en los pulmones. Actualmente se usa en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero también podría desempeñar un papel clave en el tratamiento de pacientes gravemente enfermos con COVID-19. (3)

3.3 Ficha técnica del tocilizumab

3.3.1 Mecanismo de acción

El principio activo tocilizumab, es un anticuerpo monoclonal, un tipo de proteína que se ha diseñado para reconocer y unirse a un objeto en específico (llamado antígeno) en el cuerpo. Tocilizumab se une al receptor de una molécula mensajera o “citoquina” llamada interleucina-6. (Anexo N°3, Figura N°1.). Este mensajero está involucrado en la inflamación y se encuentra en niveles elevados en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil sistémica, poliartritis idiopática juvenil, artritis de células gigantes, CRS y COVID-19. Al evitar que la interleucina-6 se adhiera a sus receptores, el tocilizumab reduce la inflamación y otros síntomas de estas enfermedades. (4)

3.3.2 Indicaciones y usos.

- Artritis reumatoide (AR).

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a uno o más Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (DMARD).

- Arteritis de células gigantes (ACG).

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos.

- Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Tocilizumab está indicado para disminuir la tasa de disminución de la función pulmonar en pacientes adultos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

- Artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA).
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa en pacientes a partir de los 2 años de edad.
- Artritis idiopática juvenil sistémica (SJIA).
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica activa en pacientes a partir de los 2 años de edad.
- Síndrome de liberación de citoquinas (CRS).
Tocilizumab está indicado para el tratamiento del síndrome de liberación de citocinas grave o potencialmente mortal inducido por células T del receptor de antígeno quimérico (CAR) en adultos y pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores.
El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren oxígeno suplementario o ventilación mecánica.

3.3.3 Formas de dosificación y concentraciones.

- Infusión intravenosa
Inyección: 80 mg/4 ml, 200 mg/10 ml, 400 mg/20 ml como una solución transparente, de incolora a amarillo pálido en viales de dosis única de 20 mg/ml para dilución adicional antes de la infusión intravenosa. (Anexo N°4, Figura N°2.).
- Inyección subcutánea
Inyección: 162 mg/0,9 ml de solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta en una jeringa precargada de dosis única o en un auto inyector ACTPen® precargado de dosis. (Anexo N°4, Figura N°3.).
- Formas de dosificación
Tocilizumab debe ser administrado como perfusión intravenosa durante una hora tanto para pacientes con AR como para pacientes AIJs,

pacientes con AIJp, SLC y COVID-19. Pacientes con AR, AIJs, AIJp, SLC y COVID-19 con peso \geq 30kg. Tocilizumab debe ser diluido hasta un volumen final de 100 ml con una solución para inyección estéril, a pirógena de cloruro sódico, 9 mg/ml (0,9 %) mediante una técnica aséptica. (4)

3.3.4 Contraindicaciones.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infecciones graves y activas a excepción de COVID-19 (ver sección 3.2.5).

3.3.5 Advertencias y precauciones.

– Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca del medicamento y el número de lote administrado debe estar claramente registrado (o declarado) en la historia clínica del paciente.

– Infecciones

Se han notificado infecciones graves y en algunos casos mortales en pacientes que reciben agentes inmunosupresores incluido tocilizumab. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Se debe interrumpir la administración de tocilizumab si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben tener precaución cuando consideren su uso en pacientes con un historial de infecciones recurrentes o crónicas o con procesos subyacentes (p. ej., diverticulitis, diabetes y enfermedad pulmonar intersticial) que puedan predisponer a los pacientes a infecciones. (4)

Se recomienda estar alerta para la detección oportuna de infecciones graves en pacientes que reciben tratamientos biológicos para la artritis reumatoide de moderada a grave AIJs o AIJp, ya que los signos y síntomas de la inflamación aguda pueden reducirse, debido a la supresión de la reacción de fase aguda. Cuando se evalúe una potencial infección en un paciente hay que tener en cuenta los efectos de tocilizumab sobre la proteína C reactiva (PCR), neutrófilos y los signos y síntomas de la infección. Se deben dar instrucciones precisas a los pacientes (incluidos niños pequeños con AIJs o AIJp que pueden ser menos capaces de comunicar sus síntomas) y a los padres o cuidadores de los pacientes con AIJs o AIJp para que contacten inmediatamente con su profesional sanitario cuando aparezca cualquier síntoma que sugiera infección, para asegurar una evaluación rápida y un tratamiento adecuado.

– Tuberculosis

Al igual que en otros tratamientos de artritis reumatoide, AIJs y AIJp con tratamientos biológicos, se recomienda realizar a los pacientes un cribado de infección latente de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento estándar con antimicrobiano antes de comenzar el tratamiento con tocilizumab. Los profesionales sanitarios deben recordar el riesgo que existe de falsos negativos al realizar la prueba cutánea de la tuberculina y la detección del gamma interferón, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Se debe dar instrucciones a los pacientes para que acudan al médico si se presentan signos y síntomas (por ejemplo, tos persistente, debilidad / pérdida de peso, fiebre baja) que puedan sugerir una infección por

tuberculosis, se produzca durante o después del tratamiento con tocilizumab. (4)

– Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado casos poco frecuentes de perforaciones diverticulares como complicaciones de una diverticulitis. Tocilizumab en pacientes con AR debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de ulceración intestinal o diverticulitis. Los pacientes que presenten síntomas potencialmente indicativos de diverticulitis complicada, como dolor abdominal, hemorragia y/o cambio inexplicado en los hábitos intestinales con fiebre deben ser evaluados rápidamente para la identificación precoz de diverticulitis, que puede asociarse con perforación gastrointestinal. (4)

– Pacientes con COVID-19

No se ha establecido la eficacia de tocilizumab en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no presentan niveles elevados de proteína C reactiva (PCR). No debe administrarse a pacientes con COVID-19 que no estén recibiendo corticosteroides sistémicos ya que no se puede excluir un aumento de la mortalidad en este subgrupo.

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 pueden tener niveles elevados de alanina transaminasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST). El fallo multiorgánico con afectación del hígado se reconoce como una complicación del COVID-19 grave. En la decisión de administrar tocilizumab se debe sopesar el beneficio potencial del tratamiento de COVID-19 con los riesgos potenciales del tratamiento agudo con tocilizumab. Los recuentos de neutrófilos y plaquetas se deben monitorizar de acuerdo con las prácticas clínicas estándar actuales. (4)

No se recomienda la administración de tocilizumab en pacientes con COVID-19 que presenten cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:

Tabla N° 1. Anomalías evaluadas para COVID-19 y su acción recomendable.

TIPO DE PRUEBA DE LABORATORIO	VALOR DE LABORATORIO	ACCION
Enzima hepática	>10x ULN	No se recomienda la administración de tocilizumab
Recuento absoluto de neutrófilo	< 1 x 10 ⁹ /l	
Recuento de plaquetas	< 50 x 10 ³ /µl	

Fuente: Elaboración propia sustentada de datos de la Agencia Europea de Medicamentos.

– Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves asociadas a la perfusión de tocilizumab. Estas reacciones pueden ser más graves y potencialmente mortales en pacientes que han experimentado reacciones de hipersensibilidad durante perfusiones previas, incluso si han recibido premedicación con esteroides y antihistamínicos. Debe estar disponible un tratamiento adecuado para su uso inmediato en el caso de que se produjese una reacción anafiláctica durante el tratamiento de tocilizumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra hipersensibilidad grave/reacción grave relacionada con la perfusión, el tratamiento de tocilizumab debe interrumpirse inmediatamente y ser suspendido definitivamente. (4)

- Enfermedad hepática activa e insuficiencia hepática

Se han observado casos graves de daño hepático en pacientes que toman tocilizumab por vía intravenosa o subcutánea. Algunos de estos casos han resultado en trasplante de hígado o muerte. El tiempo de aparición de los casos osciló entre meses y años después del inicio del tratamiento con tocilizumab. Si bien la mayoría de los casos se presentaron con elevaciones marcadas de las transaminasas (> 5 veces el LSN), algunos casos se presentaron con signos o síntomas de disfunción hepática y transaminasas levemente elevadas.

Durante los estudios controlados aleatorios, el tratamiento con tocilizumab se asoció con una mayor incidencia de elevaciones de transaminasas. Se observó una mayor frecuencia y magnitud de estas elevaciones cuando se utilizaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab.

Medir las pruebas hepáticas con prontitud en pacientes que reportan síntomas que pueden indicar daño hepático, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina oscura o ictericia. En este contexto clínico, si se descubre que el paciente tiene pruebas hepáticas anormales (p. ej., ALT superior a tres veces el límite superior del rango de referencia, bilirrubina sérica total superior a dos veces el límite superior del rango de referencia), el tratamiento con tocilizumab debe interrumpirse y llevarse a cabo una investigación para establecer la causa probable. tocilizumab solo debe reiniciarse en pacientes con otra explicación para las anomalías de las pruebas hepáticas después de la normalización de las pruebas hepáticas. (5)

- Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos, se han notificado frecuentemente elevaciones leves y moderadas transitorias o intermitentes de las transaminasas hepáticas con el tratamiento con tocilizumab, sin progresión a lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos, los cuales son conocidos por producir hepatotoxicidad (p. ej., MTX) en combinación con tocilizumab. Se debe considerar realizar otras pruebas hepáticas, incluida bilirrubina, cuando esté clínicamente indicado. Debe tenerse precaución al valorar el inicio del tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de las transaminasas (ALT) o (AST) $> 1,5 \times \text{LSN}$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con ALT o AST $> 5 \times \text{LSN}$ al inicio. (4)

- Efectos hematológicos

Se han producido descensos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas después del tratamiento con tocilizumab en combinación con metotrexato. El riesgo de neutropenia puede aumentar en pacientes que han sido previamente tratados con antagonistas del TNF.

La neutropenia grave se puede asociar con un aumento del riesgo de infecciones graves, aunque no se ha observado una clara asociación entre el descenso de neutrófilos y la aparición de infecciones graves en los ensayos clínicos realizados con tocilizumab hasta la fecha. (4)

- Parámetros lipídicos

En los pacientes tratados con tocilizumab se han observado aumentos de parámetros lipídicos incluido colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL), y triglicéridos. En la mayoría de los pacientes no hubo aumento del índice aterogénico, y el

aumento del colesterol total, respondió al tratamiento con agentes hipolipemiantes.

Los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las directrices clínicas locales para el manejo de la hiperlipidemia. (4)

- Tumores malignos

El riesgo de tumores malignos se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de tumores malignos.

- Vacunación

No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente con tocilizumab, porque no se ha establecido la seguridad clínica. El intervalo entre la iniciación del tratamiento con tocilizumab y la administración de vacunas vivas debe estar de acuerdo con las guías actuales de vacunación de agentes inmunosupresores. (4)

3.3.6 Interacciones con otros medicamentos.

- Interacciones con sustratos de CYP450

Los análisis farmacocinéticos de la población no revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides en pacientes con AR. En pacientes con ACG, no se observaron efectos de dosis acumuladas de corticosteroides durante la exposición a tocilizumab.

La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab. Los

ensayos in vitro con hepatocitos humanos cultivados demostraron que la IL-6 produjo una reducción de la expresión de enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Tocilizumab regulariza la expresión de estas enzimas. Una semana después de la administración de una dosis única de tocilizumab, en un ensayo realizado en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57%, a niveles similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos. (4)

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450, 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450, podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento. (4)

3.3.7 Embarazo

No hay datos suficientes acerca del uso de tocilizumab en mujeres embarazadas. Un ensayo en animales ha mostrado un aumento del riesgo de aborto espontáneo /muerte embriofetal a una dosis alta.

Se desconoce el riesgo potencial en los seres humanos. Tocilizumab no se debe utilizar durante el embarazo, salvo que sea claramente necesario. (4)

3.3.8 Reacciones adversas.

En pacientes con COVID-19 existen pocos datos referentes a la seguridad de tocilizumab. Se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones secundarias y se han notificado dos casos fatales de insuficiencia hepática aguda secundaria a la infección por el virus del herpes simple 1 en pacientes con COVID-19, después de la terapia con tocilizumab y corticoides.

Las reacciones adversas más graves identificadas en los pacientes tratados con tocilizumab fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, reacciones de hipersensibilidad, neutropenia y/o trombocitopenia y riesgo de hemorragia y daño hepático. (5)

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con tocilizumab para COVID-19) fueron aumento de las transaminasas en sangre (un signo de posibles problemas hepáticos), estreñimiento e infección del tracto urinario. Las reacciones adversas en los ensayos clínicos y/o la experiencia post comercialización con tocilizumab basadas en informes de casos espontáneos, la literatura de casos y casos de programas de estudios no intervencionistas se enumeran en la Tabla N°2 por sistema de clasificación de órganos MedDRA.

La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente convenio:

Raras ($> 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$) o muy raras ($<1 / 10.000$).

Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$).

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$).

Muy frecuentes ($\geq 1/10$).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

La evaluación de seguridad de tocilizumab en COVID-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios un total de 974 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab. No se incluyen datos de seguridad de RECOVERY, ya que la recopilación fue limitada. Las siguientes reacciones adversas, enumeradas por sistema de clasificación de órganos MedDRA en la Tabla N°2, se han relacionado a partir de eventos que ocurrieron en al menos el 3% de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron placebo en la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios clínicos.

Tabla N° 2. Lista de reacciones adversas identificadas a partir de la población combinada con evaluación de seguridad de los estudios clínicos de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

Fuente: Elaboración propia sustentada de datos de la Agencia Europea de Medicamentos.

Sistema de clasificación MedDRA	Muy Frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones.		Infecciones del tracto urinario.
Trastornos del metabolismo y la nutrición.		Hipopotasemia.
Trastornos psiquiátricos.		Ansiedad, insomnio.
Trastornos vasculares.		Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales.		Estreñimiento, diarrea, náuseas.
Trastornos hepatobiliares.		Aumento de las transaminasas hepáticas.

Los pacientes se cuentan una vez para cada categoría independientemente del número de reacciones. Incluye reacciones notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528.

En la población agrupada evaluable de seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infección/infecciones graves fueron equilibradas entre los pacientes con COVID-19 que recibieron tocilizumab (30,3% / 18,6%, n = 974) versus placebo (32,1% / 22,8%, n = 483). (4)

Todos los fármacos conllevan el riesgo de reacciones adversas, las cuales pueden debutar como nuevos problemas de salud, empeorar el curso de la enfermedad o incrementar la morbimortalidad.

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLOGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

- **Observacional:** el trabajo se limitó a observar el fenómeno estudiado, a través de la obtención de datos de la base VigiLyze.
- **Transversal:** Es transversal ya que la recolección de los datos se realizó desde enero 2020 – diciembre 2022.
- **Retrospectivo:** los datos obtenidos se recolectaron a partir de las notificaciones ya realizadas en un periodo del año 2020-2022.

4.2 Investigación bibliográfica

La revisión bibliográfica se realizó de documentos de revistas, libros, tesis, bases de datos en:

- Facultad de Química y Farmacia, “Dr. Benjamin Orozco”, Universidad de El Salvador.
- Dirección Nacional de Medicamentos.
- Internet.

4.3 Investigación de campo

Para la investigación se hizo uso de la base mundial de VigiLyze en el periodo de enero 2020 a febrero 2023, donde se filtraron las bases para obtener los siguientes datos:

Tabla N°3 Total de datos.

Fuente: Elaboración propia sustentada de datos de VigiLyze

Datos globales años (2020-2022)	11,843,850	Anexo N°5
Tocilizumab-hepatotoxicidad	27	Anexo N°5
Tocilizumab	20,550	Anexo N°6
Hepatotoxicidad	3,999	Anexo N° 7

Tabla N°4 Cuadro de doble entrada para el binomio tocilizumab – hepatotoxicidad

Fuente: Elaboración propia sustentada de datos de VigiLyze

ICSR	ICSR Hepatotoxicidad	ICSR No hepatotoxicidad	Total
Con tocilizumab	a = 27	b = 20,523	a + b = 20,550
Resto de fármacos	c = 3,972	d = 11,819,328	c + d = 11,823,300
Total	a + c = 3,999	b + d = 11,839,851	11,843,850

En donde:

A = Número de casos notificados sobre RAM-Fármaco.

B= Número de casos notificados sobre Fármaco – Otras RAM.

C= Número de casos notificados sobre RAM – Otros fármacos.

D= Número de casos notificados sobre Otros fármacos – Otras RAM.

4.4 Parte experimental

Se aplicaron 2 modelos matemáticos para analizar la posible relación con el uso de tocilizumab y la reacción adversa hepatotoxicidad cuando es indicado en COVID-19.

4.4.1 Razón de notificación proporcional (PRR):

Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta, y no es una reacción reconocida, puede representar una señal. (6)

4.4.2 Odds Ratio de Notificación (ROR).

En este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar, como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. De forma similar a lo descrito con el PRR, si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga juntos un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos. (6)

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 RESULTADOS

- Razón de notificación proporcional (PRR)

Formula aplicada:

$$PRR = (a/(a+b)) / (c/(c+d)) = a(c+d)/c(a+b)$$

Ecuación No. (1): Cálculo del Proportional Reporting Ratio (PRR)

$$PRR = 27(11, 823,300) / 3,972(20,550)$$

$$PRR = 3.9109$$

6.0 Índice de confianza (IC95%).

Formula aplicada:

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

Ecuación No. (2): Intervalo de confianza al 95% del Proportional Reporting Ratio (PRR)

$$IC95\% = e^{\ln(3.9109)} \pm \sqrt{\frac{1}{27} + \frac{1}{20,523} + \frac{1}{3,972} + \frac{1}{11,819,328}}$$

$$IC95\% = (\text{Min } 3.2232 - \text{Máx. } 4.7421).$$

Si el valor de PRR es mayor a 1 se considera que la probabilidad de ocurrencia de una RAM es mayor con el fármaco de estudio a otro fármaco. (6)

- Odds Ratio de Notificación (ROR).

Formula aplicada:

$$\text{ROR} = (a/b) / (c/d) = (a \times d) / (b \times c)$$

$$\text{ROR} = (27 \times 11,819,328) / (20,523 \times 3,972)$$

$$\text{ROR} = 3.9147$$

Ecuación No. (3): Cálculo del Reporting Odd Ratio (ROR).

- Índice de confianza (IC95%).

Formula aplicada:

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

$$\text{IC95\%} = e^{\ln(3.9147)} \pm \sqrt{\frac{1}{27} + \frac{1}{20,523} + \frac{1}{3,972} + \frac{1}{11,819,328}}$$

Ecuación No. (4): Intervalo de confianza al 95% del Reporting Odd Ratio (ROR)

$$\text{IC95\%} = (\text{Min } 3.2271 - \text{Máx. } 4.7480).$$

Si el valor de ROR es mayor a 1 y su intervalo de confianza (IC_{95%}) es mayor a 1, significa que la probabilidad de ocurrencia de una RAM con el fármaco de estudio es más alta que la probabilidad de que ocurra la misma RAM con otros fármacos. (6)

Informe de Seguridad.
Molécula: Tocilizumab
Código ATC: L04AC07
L04AC: Inmunosupresores inhibidores de la interleucina.

Parte I:

- Especifique la naturaleza del trámite del cual se deriva la búsqueda: **Nuevo Registro;** **Post Registro (Renovación del registro).**
- Número de solicitud del cual se deriva la búsqueda: **N/A**
- En caso de ser un post-registro (renovación del registro), escriba el número de registro sanitario asociado al trámite del cual se deriva la búsqueda: **N/A**

Parte II:

Análisis de seguridad de Tocilizumab

De la molécula **tocilizumab** se tiene la siguiente distribución de datos de seguridad:

- a) Existen un total de 57592 ICSR en la base mundial VigiLyze® y VigiAcces®. (anexo N° 1, Figura N° 3.)
- b) Un 70.5% (40587 ICSR) corresponden al grupo de mujeres y un 22.0% (12643 ICSR) corresponden al grupo de los hombres.
- c) Un 6.6% (3817 ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de ≥75 años, un 13.1% (7570 ICSR) corresponden al grupo etario de 65 – 74 años, un 25.7% (14824 ICSR) corresponden a un grupo etario de 45 – 64 años, un 8.9% (5127 ICSR) corresponden a un grupo etario de 18 – 44 años, un 1.1% (655 ICSR) corresponden a un grupo etario de 12 – 17 años, un 1.3% (760 ICSR) corresponden a un grupo etario de 2 – 11 años, un 0.1% (65 ICSR) corresponde a un grupo etario de 28 días – 23 meses y un 43.0% (24757 ICSR) corresponden a un grupo de ICSR que no incluyen el dato de la edad y por esta razón no es posible asignar el grupo etario correspondiente.
- d) El continente **Americano** reporta un equivalente al 51.7% (**30264 ICSR**, en donde **Estados Unidos de América** aporta 19892 ICSR seguido de Canadá que aporta 7348 ICSR, otros países del continente reportan menos de 3100 ICSR) de todos los eventos a nivel mundial seguido de **Europa** con un 32.6% (**18787 ICSR**, en donde **Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte** aporta 6202 ICSR seguido de Alemania con 3186 ICSR.
- e) En relación a las reacciones adversas asociadas a la molécula **tocilizumab** figuran con mayor impacto: **El SOC Trastornos Generales y alteraciones en el lugar de administración (39.2%, 22579 ICSR)**, **el SOC Infecciones e Infestaciones (28.6%, 16470 ICSR)** y **el SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (19.3%, 11136 ICSR)**. Asimismo en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con los SOC que presentan mayor impacto, se pueden mencionar: **Fármaco ineficaz 11.2% (6451 ICSR)**, **Uso de un medicamento fuera de indicación 7.6% (4355 ICSR)**, **Ausencia de acontecimiento adverso 7.0% (4022 ICSR)**, **Artralgia 5.5% (3187 ICSR)**, **Dolor 5.1% (2927 ICSR)**, **Artritis reumatoide 4.5% (2595 ICSR)**;
- f) En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de eventos adversos asociados al uso de tocilizumab, estos tienden a un **crecimiento según los reportes de los**
- g) **últimos años**, siendo el año 2005 el inicio de la fase de reporte con 1 ICSR y siendo el año 2018 el año pico de reportes asociados a **tocilizumab** con un total de 12108 ICSR (21.0%) de los reportes a nivel mundial.

Parte III:**Análisis de seguridad de tocilizumab asociado a COVID-19**

De la molécula **tocilizumab** se tiene la siguiente distribución de datos de seguridad relacionados a COVID-19:

- a) Existen un total de 3370 ICSR en la base mundial Vigilyze® y Vigiacces®.
- b) Un 24.4% (823 ICSR) corresponden al grupo de mujeres y un 50.7% (1708 ICSR) corresponden al grupo de los hombres.
- c) Un 7.2% (244 ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de ≥ 75 años, un 14.2% (480 ICSR) corresponden al grupo etario de 65 – 74 años, un 26.5% (892 ICSR) corresponden a un grupo etario de 45 – 64 años, un 13.4% (451 ICSR) corresponden a un grupo etario de 18 – 44 años, un 0.8% (27 ICSR) corresponden a un grupo etario de 12 – 17 años, un 0.08% (3 ICSR) corresponden a un grupo etario de 2 – 11 años, un 0.03% (1 ICSR) corresponde a un grupo etario de 28 días – 23 meses y un 37.4% (1272 ICSR) corresponden a un grupo de ICSR que no incluyen el dato de la edad y por esta razón no es posible asignar el grupo etario correspondiente.
- d) El continente **Americano** reporta un equivalente al 54.98% (**1853 ICSR**) de todos los eventos a nivel mundial seguido de **Asia** con un 27.41% (**924 ICSR**).
- e) En relación a las reacciones adversas asociadas a la molécula **tocilizumab** relacionados a COVID-19 figuran con mayor impacto: **El SOC Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (37%, 3311 ICSR)**, **el SOC Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (21%, 1870 ICSR)**, **SOC de Infecciones e infestaciones (11% 973 ICSR)**. Asimismo en cuanto a las reacciones adversas relacionadas con los SOC que presentan mayor impacto, se pueden mencionar: Uso de un medicamento fuera de indicación (2384 ICSR), Ausencia de acontecimiento adverso (1321 ICSR), Muerte (198 ICSR).
- f) En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de eventos adversos asociados al uso de tocilizumab, estos tienden a un crecimiento según los reportes de los últimos años, siendo el año 2019 el inicio de la fase de reporte con 2 ICSR y siendo el año 2020 el año con más reportes asociados a tocilizumab de los reportes a nivel mundial. Una gran mayoría no especifica el año.

Análisis de la molécula tocilizumab

- a) Existen un total de 3370 ICSR en la base mundial Vigilyze®; Un 24.4% (823 ICSR) corresponden al grupo de mujeres y un 50.7% (1,708 ICSR) corresponden al grupo de los hombres.



Figura Nº 5. Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por sexo biológico.
Fuente: Elaboración propia con datos sustentados en Vigilyze.

- b) Un 26.5% (892 ICSR) corresponden a reportes notificados de eventos adversos asociados al grupo etario de 45 – 64 años y un alto número de reportes 37.4% (1272 ICSR) corresponden a un grupo de ICSR que no incluyen el dato de la edad y por esta razón no es posible asignar el grupo etario correspondiente.

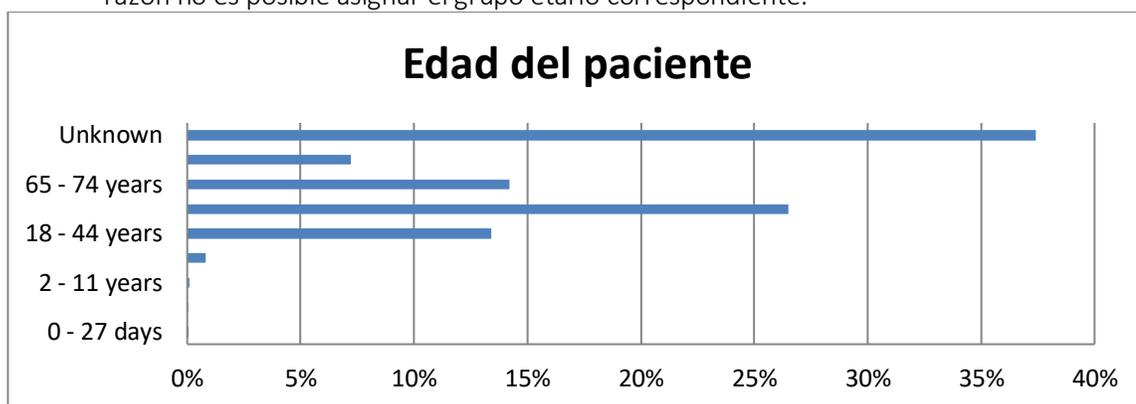


Figura Nº 6. Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por grupo etario.
Fuente: Fuente: Elaboración propia con datos sustentados en Vigilyze.

- c) El continente de América reporta un equivalente al 54.98% (1853 ICSR) de todos los eventos a nivel mundial seguido de **Asia** con un 27.41% (924 ICSR).

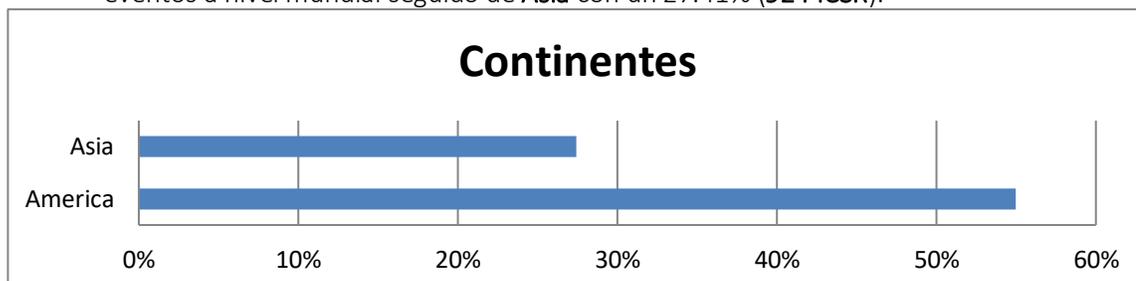


Figura Nº 7. Porcentaje de notificaciones reportadas de tocilizumab por continente.
Fuente: Elaboración propia con datos sustentados en Vigilyze.

- d) En relación a las reacciones adversas asociadas a la molécula tocilizumab relacionados a COVID-19 figuran con mayor impacto: Uso de un medicamento fuera de indicación (2384 ICSR), Ausencia de acontecimiento adverso (1321 ICSR), muerte (198 ICSR), infección (71 ICSR), enzima hepática aumentada (62 ICSR) alanina aminotransferasa elevada (55 ICSR). Que se distribuyen en los siguientes SOC:

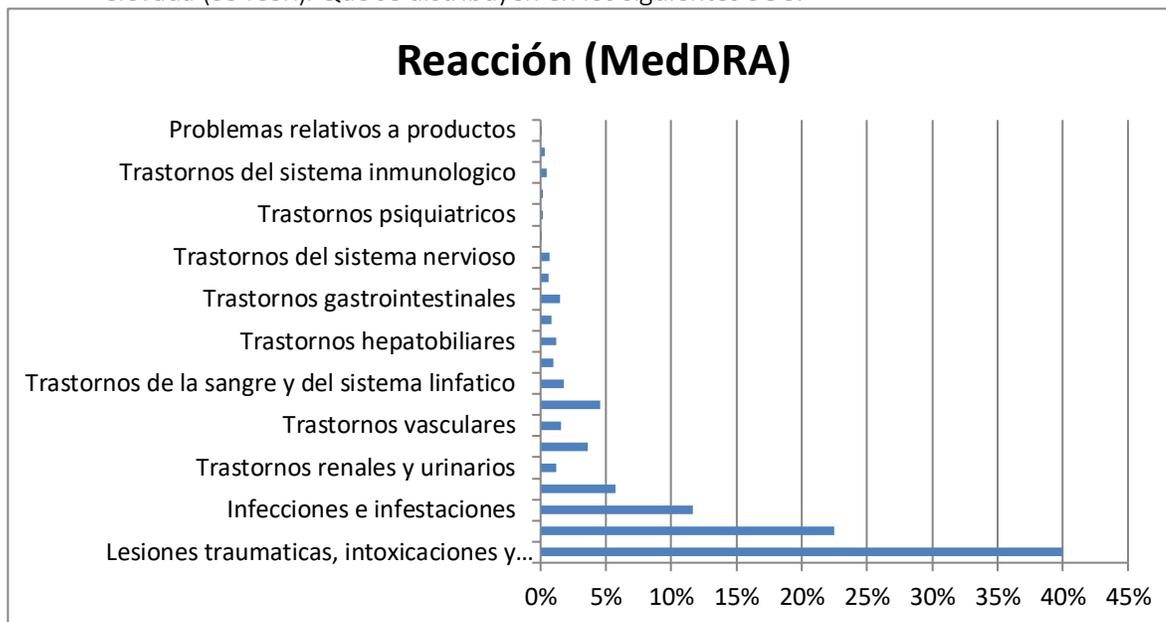


Figura Nº 8. Porcentaje de efectos adversos asociados a tocilizumab de acuerdo al sistema de clasificación de órganos.

Fuente: Elaboración propia con datos sustentados en VigiLyze.

- e) En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de eventos adversos asociados a tocilizumab en el uso de la indicación COVID-19, en el año 2019 se inicia la fase de reportes con 2 ICSR y el año 2020 491 ICSR.

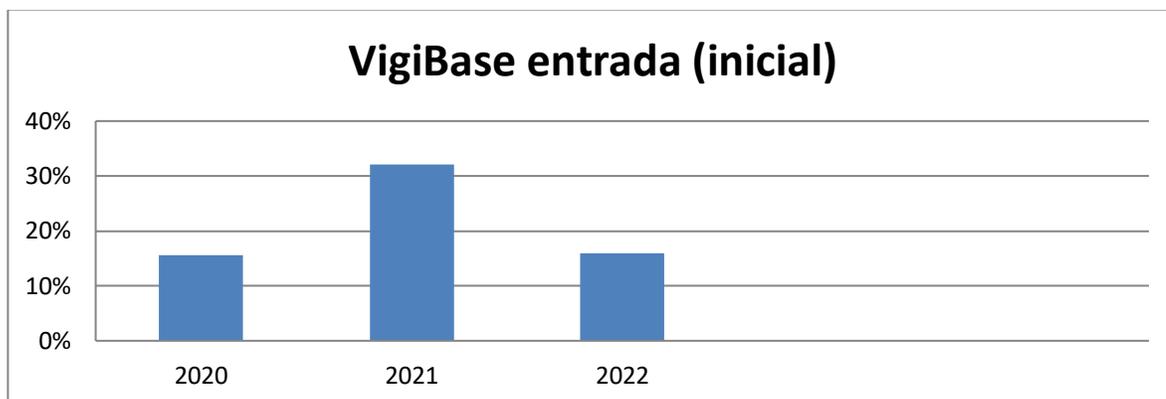


Figura Nº 9. Porcentaje de frecuencia de notificaciones reportadas por año de tocilizumab.

Fuente: Elaboración propia con datos sustentados en VigiLyze.

Parte IV:**Revisión de otras fuentes de información:**

Alertas internacionales de seguridad ^[1] por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.

Alertas internacionales de calidad ^[2] por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.

Notas informativas ^[3] por parte de ARN de referencia o alta vigilancia. No se ha encontrado información de esta índole.

Alertas de seguridad ^[4], **Alertas de calidad** o **Notas informativas Nacionales**. No se ha encontrado información de esta índole.

Hallazgos de información relevante ^[5] sobre aspectos de seguridad. En fecha 28 de julio de 2020 la compañía Hoffmann-La Roche, emitió comunicado denominado estudio para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab en pacientes con neumonía grave por COVID-19(CONVACTA). De acuerdo con lo descrito en el clinicaltrials.gov el estudio fue de fase III, doble ciego, comparando la información descrita. A los pacientes se les administró una dosis de 8mg/kg de peso, con posibilidad de administrar una segunda dosis, tanto a los pacientes que se les administró tocilizumab y el grupo control cabe destacar que hubo empeoramiento y ausencia de mejoría en la sintomatología clínica.

Las edades elegidas para el estudio fueron mayores de 18 años, no sanos, adultos o adultos mayores de ambos sexos respectivamente. A los 28 días de seguimiento del estudio no se reportaron mejoras en el estado clínico de los pacientes (OR 1.19; IC 95%: 0.81-1.76; p=0.36), ni reducción de las tasas de mortalidad (19.7% vs. 19.4%; p=0.94) asociadas al uso de tocilizumab en comparación con grupo placebo.

¹"no hay antecedentes de esta índole"

²"no hay antecedentes de esta índole"

³"no hay antecedentes de esta índole"

⁴"no hay antecedentes de esta índole"

⁵Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 jun [citado 12 de octubre de 2022]. Report No.: results/NCT04320615. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04320615>"

Severino N, Gutiérrez W, Fuenzalida T, Iturra P, González A, Severino N, et al. Tocilizumab en pacientes COVID-19: evaluación del perfil de seguridad en una indicación off label. *Rev Médica Chile*. abril de 2022;150(4):431-8.

Costa TA, Lima MAC, Kniess I, Vieira LM, Trindade LMDF. Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente: una revisión sistemática. *Rev Colomb Gastroenterol*. 15 de septiembre de 2021;36(3):302-12.

Se ha revisado el sitio web Scielo en el cual se realizó un protocolo de vigilancia farmacológica activa en pacientes mayores de 18 años, que recibieron al menos una dosis de Tocilizumab entre mayo y agosto de 2020.

Artículo titulado Tocilizumab en pacientes COVID-19: evaluación del perfil de seguridad en una indicación off label, en el cual se describen las diferentes RAM que se pueden ocasionar por uso de tocilizumab en dicha indicación terapéutica. Este es un estudio de Cohorte no concurrente y descriptivo, que se enmarca en un proceso institucional de Farmacovigilancia (FV) activa. Se escogió esta metodología debido a las falencias que existen en los programas de notificación voluntaria o FV pasiva.

El estudio incluyó pacientes mayores de 18 años, ingresados a servicios de hospitalización de adultos del Hospital Clínico UC-Christus, de Santiago de Chile, con examen PCR positivo o pendiente para COVID-19 y que recibieron al menos una dosis de Tocilizumab. Se estudiaron las RAM: neutropenia, trombocitopenia, transaminitis y desarrollo de infección, por tratarse de los eventos que con mayor frecuencia motivan la interrupción del tratamiento, según la ficha técnica. Cabe destacar que en el estudio se agregó a los 56 sujetos que les fue indicado Tocilizumab para tratamiento de COVID-19 entre mayo y agosto de 2020. En 17 sujetos, se demostró el desarrollo de al menos una infección bacteriana o fúngica (IA de desarrollo de infección: 30,4%). La frecuencia por sitios de infección fue: 39,5%. Las neutropenias y trombocitopenias se clasifican mayoritariamente de causalidad Probable (100% y 93,8%, respectivamente). Diferente a lo observado en las transaminitis, donde 52,9% fue clasificado de causalidad Posible y 47,1% como Probable. En relación al desarrollo de infección, todos los casos fueron clasificados de Causalidad Posible. De acuerdo al análisis de previsibilidad, el desarrollo infección, neutropenia y trombocitopenia fueron clasificados en su mayoría como No Prevenibles. Por otra parte, los casos de transaminitis fueron clasificados en 23,4% como No Prevenibles, 47,1% como Probablemente Prevenibles y en 29,4% Definitivamente Prevenible.

En fecha 07 de junio de 2021, la asociación colombiana de gastroenterología, emite artículo denominado Cambios en la función hepática causados por COVID-19 y su impacto en el resultado clínico del paciente establece lo siguiente: -este estudio tiene como fin correlacionar las alteraciones hepáticas por COVID-19. Se revisaron 30 artículos para componer la base de datos de la temática propuesta, en la revisión sistemática se reportaron muertes por lesión hepática grave debido a factores como cambios en las enzimas hepáticas (ALT y AST). Es evidente la relación que existe entre la afectación hepática grave por COVID-19 y su mortalidad, asociado a eso la incidencia de fármacos que causan hepatotoxicidad en el uso de COVID-19.

En El Salvador, En la página oficial de la agencia reguladora de medicamento, Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) de acuerdo con la información constatada en las bases de datos de la Dirección Nacional de Medicamentos, se ha podido verificar la información de dos productos con registro activo que contienen como principio activo tocilizumab, los cuales se detallan a continuación:

Tabla No.1 Registro de productos activos que contienen como principio activo Tocilizumab.

No. De Registro	Nombre comercial	Laboratorio fabricante	Indicación terapéutica
BT001101102015	ACTEMRA S.C. 162 mg/0.9mL SOLUCIÓN INYECTABLE PARA USO SUBCUTÁNEO	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A.	-Artritis reumatoide. -Artritis idiopática juvenil sistémica
F040812082009	ACTEMRA 20mg/mL, CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A.	-El tratamiento de artritis reumatoide (AR). -Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos que reciben corticosteroides sistémicos y requieren suplemento de oxígeno o ventilación mecánica. -Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs). -Tocilizumab en combinación con metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJP). -Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

Fuente: Elaboración propia.

Cabe destacar que no existe por el momento documentación de notificaciones de reacciones adversas asociadas a hepatotoxicidad, reportadas al Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador, no se han encontrado reportes durante los años 2019, 2020, 2021 y 2022.

Método(s) de verificación de la información divulgada por alertas, notas u otro hallazgo de información de seguridad relevante:

- Sitio web de la ARN emisora de la alerta. No hay antecedentes de esta índole.
- Meta-análisis ^[6] o Revisiones sistemáticas 6. No se realizó consulta de esta índole.
- PGR o IPS (según corresponda) de la especialidad farmacéutica. No se realizó consulta de esta índole.
- SmPC^[7] de la especialidad farmacéutica. Se revisó el SmPC de la Agencia Reguladora de medicamentos y productos sanitarios de Reino Unido para la molécula Tocilizumab, con fecha de actualización 26 de enero de 2022.
- Se ha revisado el Resumen del EPAR para el público general de la molécula tocilizumab, con fecha de actualización 10 de diciembre de 2021, asimismo se ha verificado el Resumen de Características del Producto con fecha de actualización 22/04/2022, publicado por la Agencia Europea de Medicamentos; se ha revisado el proyecto de empaque primario y el prospecto autorizado por la FDA en el sitio web del DailyMed, con fecha de actualización 28/06/2022.

⁶“no hay antecedentes de esta índole”

⁷“RoActemra 20mg/ml Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6673/smpc>”

EMA. RoActemra [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra>

DailyMed - ACTEMRA- tocilizumab injection, solution, concentrate ACTEMRA- tocilizumab injection, solution ACTEMRA ACTPEN- tocilizumab injection, solution [Internet]. [Citado 14 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/druginfo.cfm?setid=2e5365ff-cb2a-4b16-b2c7-e35c6bf2de13>

Ensayos clínicos ^[8] o estudios de investigación clínica. Se revisó el ensayo clínico denominado “evaluación aleatoria de la terapia COVID-19(RECOVERY)”, en este ensayo se pretende evaluar la eficacia y seguridad del tocilizumab en pacientes adultos ingresados por COVID-19. El estudio fue realizado entre el 23 de abril de 2020 y 24 de enero de 2021, 4116 adultos de 21550 pacientes inscritos en el ensayo RECOVERY se incluyeron en la evaluación de tocilizumab, incluidos 3385 (82%) pacientes que recibieron corticosteroides sistémicos. En general, 621 (31%) de los 2022 pacientes asignados a tocilizumab y 729 (35%) de los 2094 pacientes asignados a la atención habitual murieron dentro de los 28 días. Cabe destacar que los resultados finales aún no son publicados.

Se revisó el artículo científico titulado “tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19”, artículo publicado por la revista Pubmed en el cual se muestran los siguientes resultados: Un total de 389 pacientes se aleatorizaron y la población con intención de tratar incluyó 249 pacientes en el grupo de tocilizumab y 128 pacientes en el grupo de placebo; El 56,0 % eran hispanos o latinos, el 14,9 % eran negros, el 12,7 % eran indios americanos o nativos de Alaska, el 12,7 % eran blancos no hispanos y el 3,7 % eran de otra raza o grupo étnico desconocido. El porcentaje acumulado de pacientes que recibieron ventilación mecánica o que fallecieron el día 28 fue del 12,0 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 8,5 a 16,9) en el grupo de tocilizumab y del 19,3 % (IC del 95 %, 13,3 a 27,4) en el grupo de placebo (cociente de riesgos instantáneos para ventilación mecánica o muerte, 0,56; IC del 95 %, 0,33 a 0,97; P = 0,04 según la prueba de rango logarítmico). El fracaso clínico evaluado en un análisis de tiempo hasta el evento favoreció a tocilizumab sobre placebo (cociente de riesgos instantáneos, 0,55; IC del 95 %, 0,33 a 0,93). La muerte por cualquier causa el día 28 ocurrió en el 10,4 % de los pacientes del grupo de tocilizumab y en el 8,6 % de los del grupo de placebo (diferencia ponderada, 2,0 puntos porcentuales; IC del 95 %, -5,2 a 7,8). En la población de seguridad, se produjeron eventos adversos graves en 38 de 250 pacientes (15,2 %) en el grupo de tocilizumab y en 25 de 127 pacientes (19,7 %) en el grupo de placebo.

Libros especializados ^[9] en toxicología, farmacología, reacciones adversas, entre otros. No se realizó consulta de esta índole.

Parte V:

Aplica ; No Aplica

Parte VI:

Conclusión(es):

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado el cual se une en la membrana como el receptor soluble IL-6, está indicado para la artritis reumatoide, pero en pacientes con COVID-19 se observó que puede disminuir la inflamación exacerbada de los pacientes es por ello que se aprobó su uso off label cuando es indicado en COVID-19. El medicamento mantiene un perfil de riesgo a la fecha desfavorable, considerando la condición clínica de los pacientes (ya que solo es utilizado en pacientes graves que no tengan una infección activa y no debe administrarse en pacientes que no estén recibiendo tratamiento con corticoides sistémicos), y las características de las RAM reportadas con mayor frecuencia en los últimos 3 años en Vigilyze® y Vigiaccés®, las cuales corresponden al SOC de Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos en las cuales tenemos: Uso del medicamento fuera de indicación

(66 muertes), hepatotoxicidad. Del SOC trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración tenemos: muerte, fármaco ineficaz (6 muertes), fármaco ineficaz para indicación no aprobada (5 muertes). Del SOC de infecciones e infestaciones tenemos: Infección (1 muerte) y del SOC exploraciones complementarias tenemos: Enzima hepática aumentada. En consecuencia a eso se cuestiona la seguridad y eficacia del principio activo para uso en COVID-19 ya que ha causado daños serios en la vida del paciente incluso bajo supervisión médica adecuada. Se concluye que es mayor el riesgo de sufrir hepatotoxicidad con el uso de tocilizumab que el beneficio que puede causar en la utilización del medicamento en COVID-19.

⁸“Aomar-Millán IF, Salvatierra J, Raya Álvarez E. Effect of tocilizumab versus standard of care in adults hospitalized with moderate-severe COVID-19 pneumonia. Med Clin (Barc). 20 de julio de 2022;S0025-7753(22)00358-X. hay antecedentes de esta índole”
⁹“no se realizó consulta de esta índole”

Recomendación(es):

A partir de estas afirmaciones se sugiere que deje de utilizarse el medicamento tocilizumab en la indicación terapéutica de COVID-19, ya que en efecto según la literatura consultada y el análisis estadístico de los datos obtenidos de Vigilyze® si existe una relación causal entre el fármaco -indicación terapéutica -reacción adversa, para el caso de la tocilizumab-hepatotoxicidad, de igual manera se describen otras reacciones adversas que son de interés ya que han causado daños serios a los pacientes e incluso la muerte. Dentro de este marco se le recomienda a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y El Centro Nacional de Farmacovigilancia, tomar acciones pertinentes para evaluar la seguridad y la eficacia del fármaco, ya que el análisis del balance riesgo-beneficio en cuanto a la literatura consultada y los datos obtenidos es desfavorable.

Parte VII:

Fecha de creación:

Versión del documento:

Persona responsable del dictamen: Rudy Antonio Jiménez Benavides, Roxana Nohemy Benitez Hernández

5.2 DISCUSION DE RESULTADOS.

Los resultados obtenidos del principio activo tocilizumab se obtuvieron en dos etapas: el estudio de desproporcionalidad que se realizó de los datos tabulados para la identificación del evento adverso hepatotoxicidad y la realización del perfil de seguridad del fármaco con los datos obtenidos de la base de datos internacional VigiLyze.

La investigación bibliográfica que se realizó en el marco de identificación de las RAM que presenta el tocilizumab en especial la RAM hepatotoxicidad se llevó a cabo bajo la búsqueda de palabras claves en revistas científicas (daño hepático inducido por tocilizumab, tocilizumab causa de hepatotoxicidad en COVID-19, tocilizumab y COVID-19, hepatotoxicidad inducida por COVID-19, tocilizumab). De todas las búsquedas por palabras claves, se ejecutó una selección de los artículos de interés en los cuales estos tenían relación con la hepatotoxicidad y las reacciones adversas relevantes para el estudio del perfil de seguridad del fármaco.

En el análisis de los resultados obtenidos para Razón de Notificación Proporcional (PRR) el valor obtenido fue de $PRR = 3.91$ (IC95% 3.223 – 4.742). De igual manera los resultados obtenidos para Odds Ratio de Notificación (ROR) fue de $ROR = 3.91$ (IC95% 3.22-4.74). Se puede incidir que el resultado para ambos métodos nos indica que el medicamento tocilizumab tiene un alto índice de generar hepatotoxicidad en comparación con otros fármacos en estudio; ya que el valor obtenido fue mayor a la unidad (1) y el límite inferior de su índice de confianza es superior a la unidad.

La distribución de datos de seguridad del tocilizumab de acuerdo a las notificaciones reportadas en la base VigiLyze fueron un total 3,370 en las cuales la mayoría de los reportes fueron hombres con un 50.7% en un rango de edad de 45 a 64 años que corresponden a 26.5% del total de las notificaciones. Y se

observó que el continente americano es el que reporta el mayor número de notificaciones a nivel mundial con un 54.98%.

El mayor porcentaje de reacciones adversas con un 40% figura el SOC de Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento terapéutico en el cual tenemos 66 muertes reportadas que nos lleva a cuestionar la seguridad y eficacia del principio activo para la indicación terapéutica.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la investigación realizada sobre el evento adverso hepatotoxicidad asociado al uso de tocilizumab en COVID-19 se puede concluir que según estudios publicados se ha identificado casos en los que se observa la presencia del evento adverso en el uso del medicamento previamente mencionado siendo este en mayor porcentaje cuando se administra en conjunto con otros medicamentos hepatotóxicos.
2. De acuerdo a los resultados obtenidos mediante los métodos aplicados podemos concluir que, la relación causal entre la hepatotoxicidad y el tocilizumab es significativamente representativa ya que existe una asociación fármaco-evento adverso.
3. Aunque la bibliografía y las bases de datos consultadas respaldan en general el perfil de seguridad del tocilizumab, hay evidencia que sugiere que su uso en pacientes con COVID-19 puede tener riesgos significativos, incluyendo la posible hepatotoxicidad y otros efectos adversos graves, como se ha observado en notificaciones registradas en la base de datos VigiLyze, incluso con casos fatales. Por tanto, es importante evaluar cuidadosamente la relación entre beneficios y riesgos antes de considerar la administración de tocilizumab en pacientes con COVID-19.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. Según los datos obtenidos a partir del análisis estadístico, se han encontrado una relación causal entre el uso del tocilizumab como tratamiento en pacientes con COVID-19 y la hepatotoxicidad, en la que los riesgos superan a los beneficios. En este sentido, se le recomienda a la DNM que evalúe abstenerse a utilizar este medicamento para tratar a pacientes con COVID-19.
2. Llevar a cabo futuras investigaciones en diferentes instituciones (Ministerio de Salud, DNM, Laboratorio fabricante) para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco en estudio; así poder obtener diferentes puntos de vista.
3. A los médicos tratantes en las diferentes instituciones de salud (Ministerio de Salud, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Hospitales privados, Médicos particulares entre otros), si administran el medicamento a los pacientes considerar colocar previamente un protector hepático para evitar complicaciones a futuro en cuanto al evento adverso de interés.
4. A los médicos tratantes de los pacientes:
Realizar estudios clínicos pertinentes antes de administrarles el medicamento para evitar daño hepático entre otros que pongan en riesgo su vida.
Llevar un seguimiento a pacientes después de un año de la administración del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

1. SEÑALES EN FARMACOVIGILANCIA [Internet]. [citado 16 de marzo de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-publica-senales-en-farmacovigilancia.pdf> 6
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. Crit Rev Clin Lab Sci. 17 de Agosto de 2020; 57(6):365-88. 6
3. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. J Clin Virol. Junio de 2020; 127:104380. 8
4. EMA. RoActemra [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [citado 26 de agosto de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roactemra> 9
5. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. Fmc. enero de 2021;28(1):40. 10
6. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. 2.9. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Farm Hosp. :34.

ANEXOS

ANEXO N° 1

Total de notificaciones en la base VigiLyze de tocilizumab.

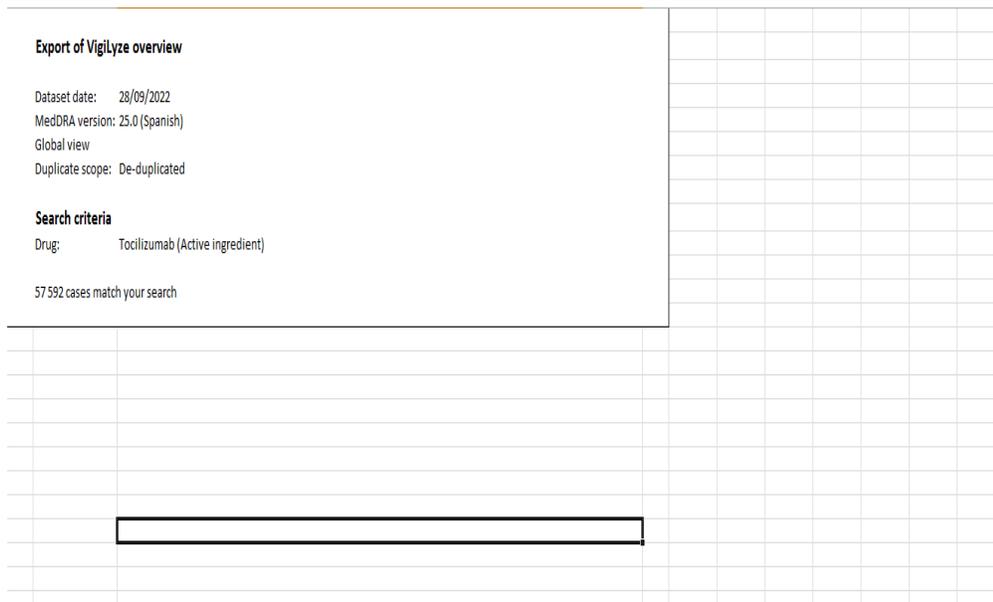


Figura N° 4. Datos globales de notificaciones reportadas de tocilizumab en Vigilyze.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos Vigilyze.

ANEXO N° 2

Formato de informe del perfil de seguridad.

Informe de Seguridad.
Molécula: XXXXXXXXX.
Código ATC: XXXXXXXXXX
XX Nombre del grupo o sub-grupo ATC XX.

Parte I:

- Origen de la búsqueda: Creación del Perfil de la molécula o Trámite de registro.
- De ser un trámite de registro, especifique la naturaleza del trámite del cual se deriva la búsqueda:
 Nuevo Registro Post Registro (Renovación del registro).
- Número de solicitud del cual se deriva la búsqueda: [Haga clic aquí para escribir texto.](#)
- En caso de ser un post-registro (renovación del registro), escriba el número de registro sanitario asociado al trámite del cual se deriva la búsqueda: [Haga clic aquí para escribir texto.](#)

Parte II:

Análisis de seguridad de "la molécula".

De la molécula XXXXXXXX se tiene la siguiente distribución de datos de seguridad:

- a) Existen un total de XXXXXX ICSR en la base mundial Vigilyze[®] y Vigiaccess[®].
- b) Un XX.XX%(XXXX ICSR) corresponden al grupo de mujeres y un XX.XX%(XXXX ICSR) corresponden al grupo de los hombres.
- c) Un XX.XX%(XXXX ICSR) corresponden a reportes de notificaciones de eventos adversos asociados al grupo etario de XX – XX años y un XX.XX%(XXXX ICSR) corresponden al grupo etario de XX – XX años de edad.
- d) El continente XXXXX reporta un equivalente al XX.XX%(XXXX ICSR, YYYY XXXX ICSR y otros países menores a XXXX ICSR) de todos los eventos a nivel mundial seguido de XXXX con un XX.XX%(XXXX ICSR, YYYY XXXX ICSR y otros países menores a XXXX ICSR).
- e) En relación a las marcas comerciales: XXXXX[®] tiene asociado un XX.XX%(XXXX ICSR) de los reportes a nivel mundial seguido de XXXX con un XX.XX%(XXXX ICSR) y siguen otras marcas que representan no más del XX.XX% de los ICSR a nivel mundial.
- f) En relación a las reacciones adversas asociadas a la molécula XXXX figuran con mayor impacto: AAAA (AA.AA%, AAAA ICSR), BBBB (BB.BB%, BBBB ICSR), CCCC (CC.CC%, CCCC ICSR), DDDD (DD.DD%, DDDD ICSR), EEEE (EE.EE%, EEEE ICSR), FFFF (FF.FF%, FFFF ICSR).
- g) En relación al aumento de la frecuencia de notificaciones de reportes de eventos adversos asociados al uso de "la molécula", estos tienden a un crecimiento lineal, siendo el año XXXX el inicio de la fase de reporte con XX ICSR y siendo el año XXXX el año pico de reportes asociados a "la molécula" con un total de XXXX ICSR (XX.XX%) de los reportes a nivel mundial.

ANEXO N° 3

Mecanismo de acción de tocilizumab.

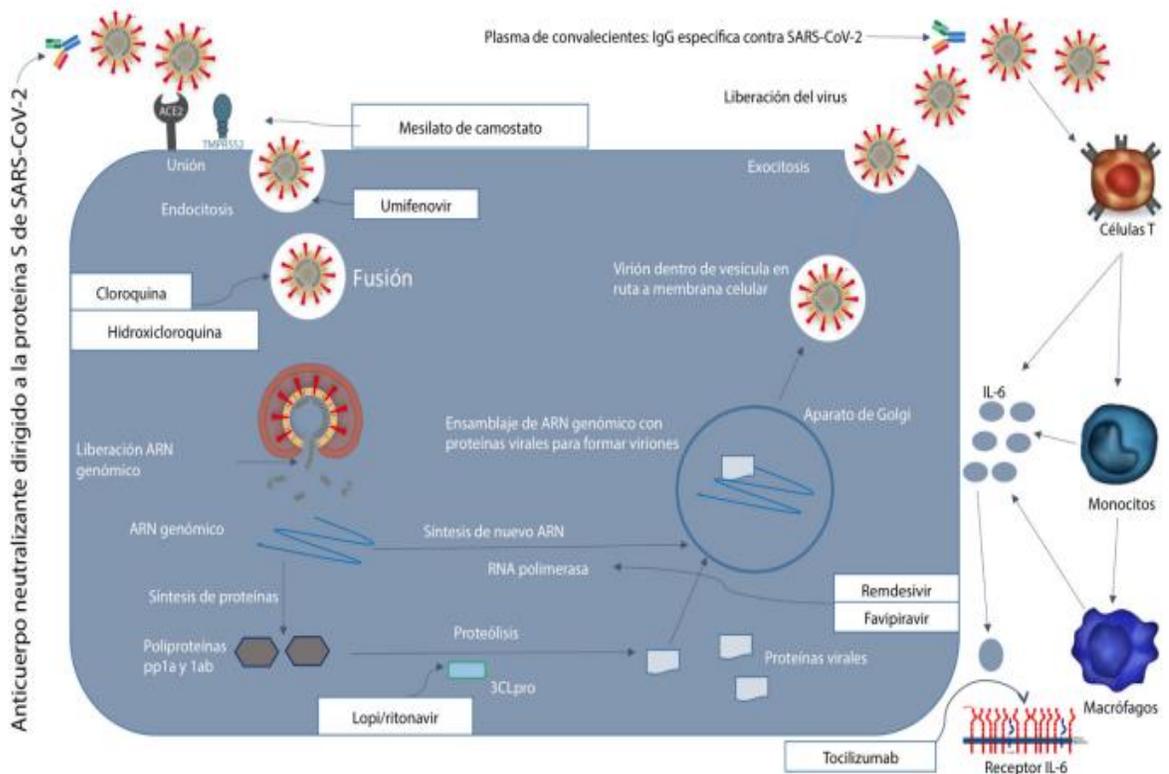


Figura N°1. Mecanismo de acción del tocilizumab

Fuente: Elaboración propia sustentada en el artículo de revisión "Posibles estrategias de tratamiento para COVID-19".

ANEXO N° 4

Infusiones intravenosas e inyección subcutánea.



Figura Nº2. Formas de dosificación por infusión intravenosa
Fuente: Elaboración propia sustentada con imágenes de internet.

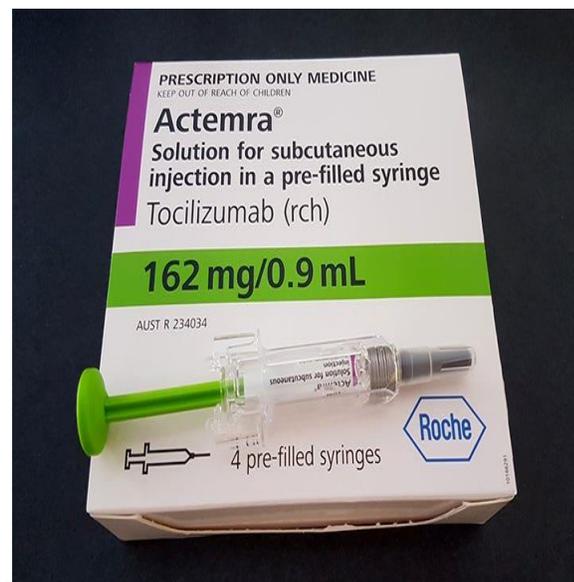


Figura Nº 3. Formas de dosificación por inyección subcutánea.
Fuente: Elaboración propia sustentada con imágenes de internet.

ANEXO N° 5

Datos globales de notificaciones reportadas en VigiLyze 2020-2022

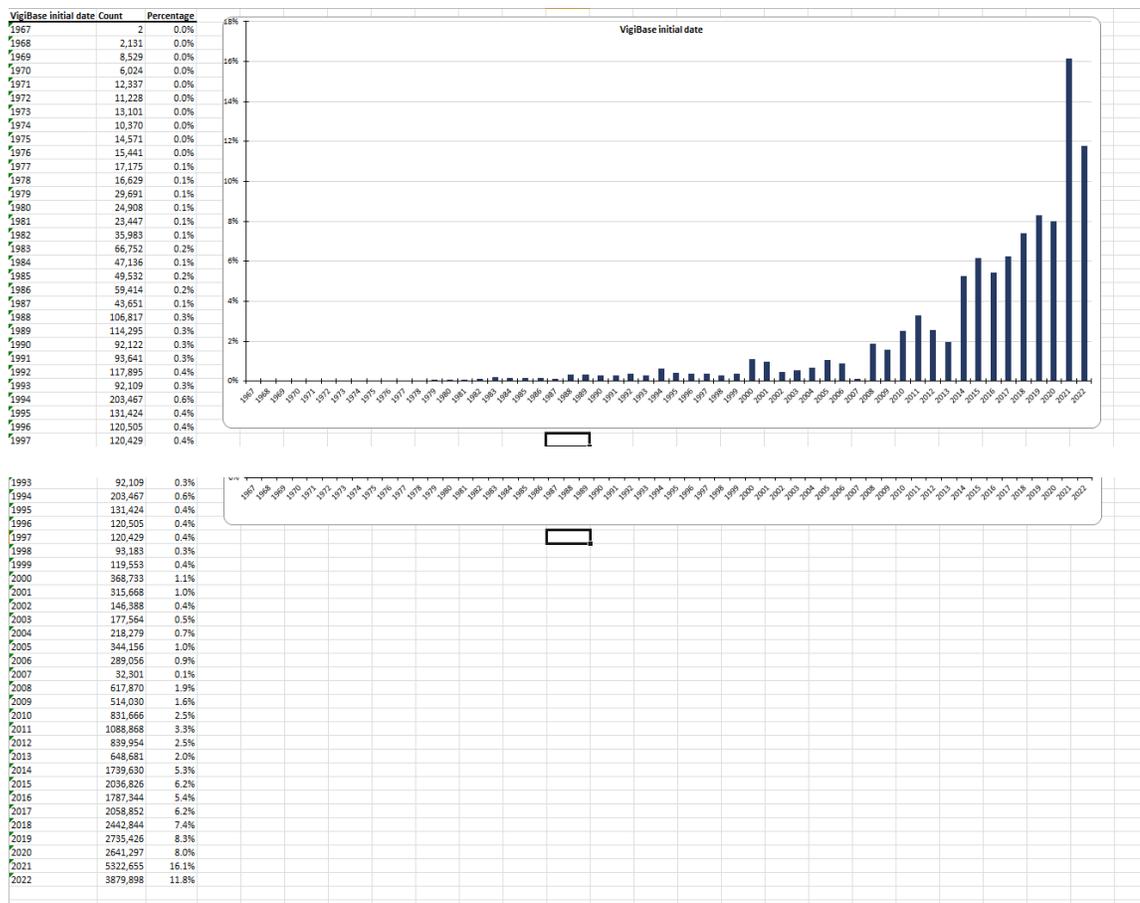


Figura N° 10. Datos globales de notificaciones reportadas en VigiLyze.
Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos VigiLyze.

Anexo Nº 6

Datos globales reportados en VigiLyze de tocilizumab-hepatotoxicidad.

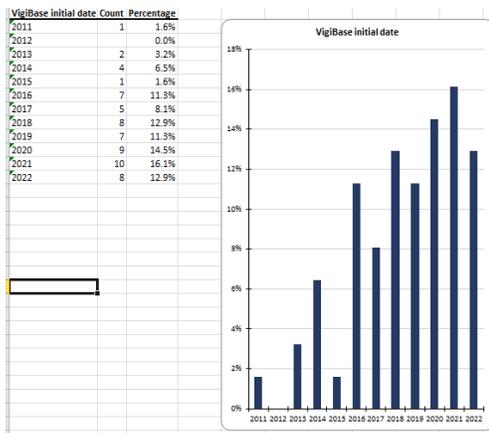


Figura N° 11. Datos globales de notificaciones reportadas del binomio tocilizumab-hepatotoxicidad.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos VigiLyze.

Anexo N° 7

Datos globales reportados en VigiLyze de tocilizumab

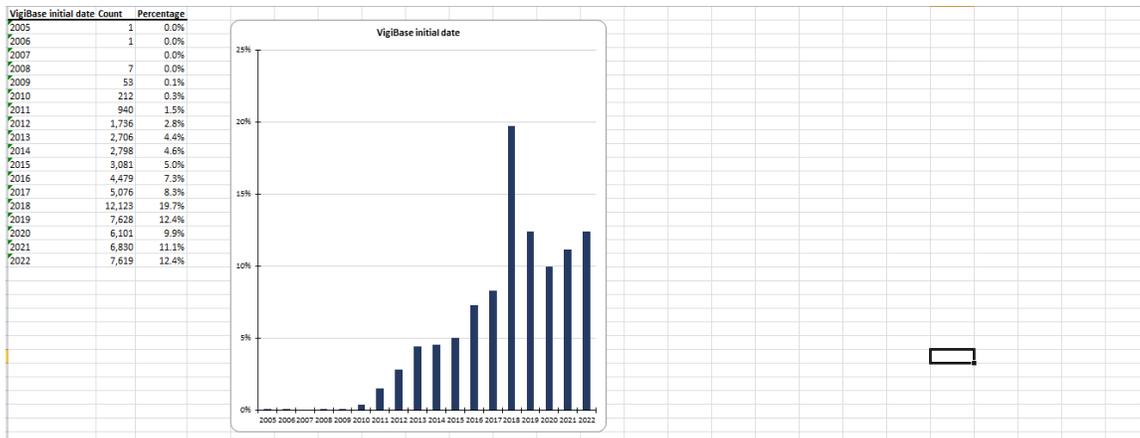


Figura N° 12. Datos globales de notificaciones reportadas de tocilizumab en VigiLyze.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos VigiLyze.

Anexo N° 8

Datos globales reportados en VigiLyze de hepatotoxicidad

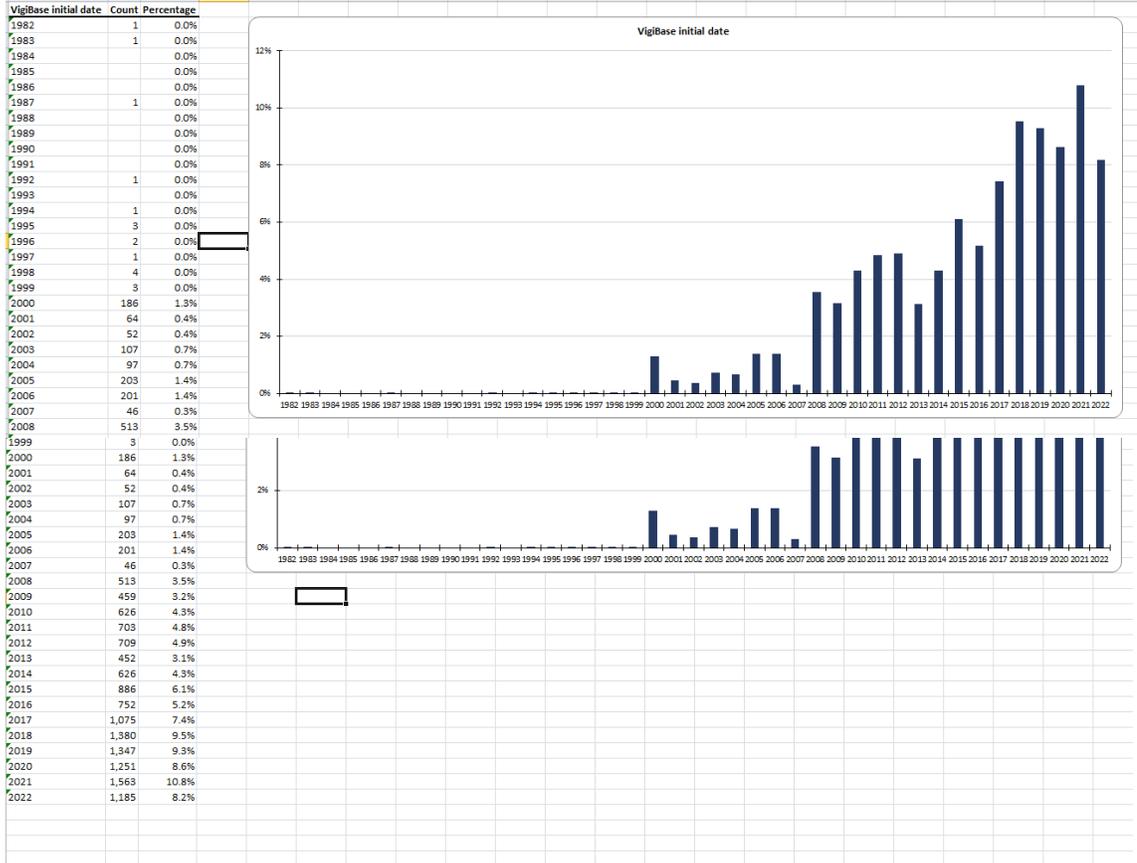


Figura N° 13. Datos globales de notificaciones reportadas de hepatotoxicidad en VigiLyze.

Fuente: Elaboración propia sustentada en la base de datos VigiLyze.