



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Farmacia y Bioquímica**

**Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica**

## **Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins**

### **TESIS**

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

### **AUTORES**

Carlos Franklin CÁCERES AZAÑA

Yovana Isabel TORPOCO VIVAS

### **ASESORES**

María Rosario CARREÑO QUISPE

Liz Inés ALIAGA TABRAJ

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Cáceres C, Torpoco Y. Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2016.

---

695



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
 (Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)  
 FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA  
 DECANATO



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

15  
25

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

**“Farmacovigilancia intensiva durante la administración por perfusión de un producto biológico no comparable Rituximab, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins”**

Que presentan los Bachilleres en Farmacia y Bioquímica:

**CARLOS FRANKLIN CÁCERES AZAÑA y  
 YOYANA ISABEL TORPOCO VIVAS**

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la SUSTENTACIÓN de la TESIS, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

*APROBADO CON MENCION (19)*

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 14 de junio del 2016

*José Roger Juárez Eyzaguirre*  
 Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre  
 Presidente

*Victor Crispín Pérez*  
 Dr. Víctor Crispín Pérez  
 Miembro

*Gladys Martha Delgado Pérez*  
 Dra. Gladys Martha Delgado Pérez  
 Miembro

*Norma Julia Ramos Cevallos*  
 Dra. Norma Julia Ramos Cevallos  
 Miembro



## DEDICATORIA

*A Dios por devolverme la fe en los momentos más difíciles de mi vida por los que he pasado, por las pruebas que puso en mi camino, por ayudarme a superarlas.*

*A la señora Balvina Esperanza Azaña Pascual por ser mi ángel guardián, mi motivo principal, mi razón de ser, la dueña de mi vida, el motor de mi alma. Te amo mamá.*

*A José, Walter, María y Cinthya por su apoyo incondicional en todo momento en cada circunstancia difícil en la que me he encontrado, por ser la familia que siempre soñé.*

**CARLOS**

*Infinitamente gracias a Dios y a la Virgen María, por darme la fuerza necesaria y la fe que me permitieron culminar esta etapa de formación profesional. Gracias por permitirme sentir su amor en cada instante.*

*A mi padres, quien por ellos soy lo que soy. A Yojana María, por su amor y apoyo incondicional en el desarrollo de esta tesis, mamá, estos logros te los dedico. A mi papá, Juan Gilberto por sus consejos de perseverancia y apoyo táctico.*

*A mis hermanos menores, Sheila Helen y Juan Agustín, por ser mi motivación y felicidad, por todos los ánimos y sonrisas brindadas que me permitieron llegar a la meta. A toda mi familia y amigos, por su apoyo moral.*

**YOVANA**

## AGRADECIMIENTOS

*A la Dra. Liz Inés Aliaga Tabraj, quien no tuvo reparo para analizarlo y aceptó a ojos cerrados apoyarnos con este trabajo que hoy da sus frutos*

*A la Dra. Rosario Carreño Quispe, por su paciencia, por sus consejos, por su tiempo valioso prestado a lo largo del desarrollo de este trabajo*

*A las jefaturas de los departamentos de Oncología, Hematología, Dermatología y Reumatología del HNERM por las facilidades que necesitábamos para llevar a cabo este proyecto*

*A la jefatura del Departamento de Farmacia del HNERM también por su valioso aporte con la información solicitada a diario en la Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO). A la Dra. Hilda, Dra. Gloria, Dra. Zuly, Dra. Adriana, Dr. Manuel, a Paola, Milagros, Karencita, Demetrio, entre otros miembros de este gran equipo que conforma la UMO.*

*A los Miembros del Jurado Calificador y Examinador*

***PRESIDENTE:*** Dr. José Roger Juárez Eyzaguirre

***MIEMBROS:*** Dr. Victor Crispín Pérez

Dra. Norma Julia Ramos Cevallos

QF. Esp. Gladys Martha Delgado Pérez

*Por su tiempo, sus valiosas sugerencias y consejos que hicieron posible la culminación de este trabajo.*



# ÍNDICE

RESUMEN

SUMMARY

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. MARCO TEÓRICO</b>	4
2.1. Producto biológico	5
2.2. Rituximab	6
2.3. Farmacovigilancia	15
<b>III. METODOLOGÍA</b>	16
<b>IV. RESULTADOS</b>	29
<b>V. DISCUSIÓN</b>	42
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	50
<b>VII. RECOMENDACIONES</b>	52
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	53
<b>XI. ANEXOS</b>	67

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Procesos con respuesta beneficiosa a rituximab descritos en la literatura.	7
<b>Tabla 2.</b>	Diagnóstico de los pacientes en los servicios de Oncología y Hematología.	30
<b>Tabla 3.</b>	Diagnóstico de pacientes en los servicios de Reumatología y Dermatología.	30
<b>Tabla 4.</b>	Sospechas de reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en pacientes iniciadores según la velocidad de perfusión inicial.	31
<b>Tabla 5.</b>	Frecuencia de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en pacientes iniciadores de acuerdo al tiempo de aparición y la velocidad de perfusión.	31
<b>Tabla 6.</b>	Tiempo total de perfusión (en horas) de rituximab en pacientes iniciadores.	32
<b>Tabla 7.</b>	Reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en pacientes continuadores según velocidad de perfusión inicial.	32
<b>Tabla 8.</b>	Frecuencia de reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en pacientes continuadores de acuerdo al tiempo de aparición y la velocidad de perfusión.	33
<b>Tabla 9.</b>	Tiempo total de perfusión (en horas) de rituximab en pacientes continuadores.	34

<b>Tabla 10.</b> Pacientes continuadores que reportan antecedentes de reacciones adversas con rituximab en la fase de entrevista en los servicios de Oncología y Hematología.	34
<b>Tabla 11.</b> Pacientes continuadores que reportan antecedentes de reacciones adversas con rituximab en la fase de entrevista, en los servicios de Reumatología y Dermatología.	35
<b>Tabla 12.</b> Distribución de pacientes continuadores según su intervalo de dosificación, que vuelven a recibir rituximab $\leq 1$ año y $> 1$ año en los servicios de Oncología y Hematología.	35
<b>Tabla 13.</b> Distribución de pacientes continuadores según su intervalo de dosificación, que vuelven a recibir rituximab $\leq 1$ año y $> 1$ año en los servicios de Reumatología y Dermatología.	36
<b>Tabla 14.</b> Clasificación de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión en pacientes que recibieron rituximab según el grado de intensidad y causalidad en los servicios de Oncología y Hematología.	40
<b>Tabla 15.</b> Clasificación de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión en pacientes que recibieron rituximab según el grado de intensidad y causalidad en los servicios de Reumatología y Dermatología.	41

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Estructura de rituximab.	7
<b>Figura 2.</b>	Acción de los autoanticuerpos producidos por las células B.	8
<b>Figura 3.</b>	Mecanismos de acción de rituximab.	9
<b>Figura 4.</b>	Métodos de farmacovigilancia considerados por la Red PARF.	16
<b>Figura 5.</b>	Diagrama de flujo general al realizar Farmacovigilancia a un paciente a quien se administra rituximab en el HNERM.	25
<b>Figura 6.</b>	Diagrama de flujo del proceso de un paciente que será tratado con rituximab por quimioterapia ambulatoria.	26
<b>Figura 7.</b>	Diagrama de flujo del proceso de un paciente que será tratado con rituximab por hospitalización.	27
<b>Figura 8.</b>	Esquema general de la metodología de trabajo	28
<b>Figura 9.</b>	Distribución de pacientes según sexo	29
<b>Figura 10.</b>	Distribución de pacientes por grupos etarios	29
<b>Figura 11.</b>	Distribución de pacientes por servicio	29
<b>Figura 12.</b>	Distribución de pacientes según su condición de tratamiento	30
<b>Figura 13.</b>	Pacientes tratados que presentaron sospechas de reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab.	30
<b>Figura 14.</b>	Frecuencia de reacciones adversas relacionadas a la perfusión en pacientes tratados con rituximab.	37

- Figura 15.** Distribución de reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab de acuerdo a la clasificación por órgano y sistema. 38
- Figura 16.** Distribución de reacciones adversas relacionadas a la perfusión según su intensidad. 39
- Figura 17.** Distribución de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión según su Causalidad. 39

## RESUMEN

**Objetivo:** desarrollar farmacovigilancia intensiva a rituximab, un producto biológico no comparable, para detectar reacciones adversas durante la administración por perfusión a los pacientes del HNERM. **Metodología:** el estudio incluyó a 181 pacientes; 106 varones (58,6%), 75 mujeres (41,4%) la mayoría en la séptima década de vida (33,7%) quienes fueron tratados tanto por quimioterapia ambulatoria como por hospitalización; los que a su vez se clasificaron por servicios en dos grupos de acuerdo a las características del tratamiento: Oncología–Hematología y Reumatología–Dermatología. Para la evaluación de los pacientes que presentaron reacciones adversas se constituyeron dos grupos: iniciadores y continuadores, de este modo pudo relacionarse la aparición de una reacción adversa con la velocidad de perfusión. En el análisis de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión se usaron herramientas como el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* 4.03 (CTCAE) y el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo, utilizado en el Sistema Peruano de Farmacovigilancia. **Resultados:** del total de pacientes, 47 (23,06%) presentaron 72 reacciones adversas relacionadas a la perfusión (RRP). El 82,9% fueron de los servicios de Oncología-Hematología y 17,1% de Reumatología-Dermatología. Los pacientes iniciadores abarcaron 28,7% y los continuadores 71,3%. De los iniciadores, 42,3% presentó al menos una reacción adversa que aparecieron con más frecuencia dentro de los 30 minutos de iniciada la perfusión (50-100 mg/h). De los continuadores, 19,4% presentaron al menos una reacción adversa; pero fueron frecuentes en dos intervalos: dentro de los 30 minutos de iniciado el tratamiento (50-100 mg/h) y entre los 30-60 minutos de iniciada la perfusión ( $\geq 301$  mg/h). El tiempo total de

perfusión en los iniciadores fue en promedio 4 horas y en continuadores 2,9 horas. Según el CTCAE, las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de mayor frecuencia fueron prurito (15,3%), escalofríos (8,3%) y mareos (6,9%); en su mayoría clasificadas como desórdenes del tejido epitelial subcutáneo (23,6%) y desórdenes generales relacionados con la administración (22,2%). Según su gravedad, la mayoría de las reacciones fueron leves (79,2%) y de acuerdo al algoritmo de causalidad, probables (76,4%). No se observan RRP de nivel potencialmente mortal ni muertes.

**Palabras clave:** rituximab, farmacovigilancia intensiva, perfusión, reacción adversa.

## SUMMARY

**Objective:** Develop intensive pharmacovigilance of rituximab, a non-comparable biological product, to detect adverse reactions during the administration by perfusion of patients at HNERM. **Methodology:** The study included 181 patients; 106 males (58.6%) and 75 women (41.4%), mostly in the seventh decade of life (33.7%) who were treated with outpatient and inpatient chemotherapy; they were classified by services in two groups according to treatment characteristics: Hematology-Oncology and Rheumatology-Dermatology. Two groups were formed: initiators and continuers, to relate the apparition of adverse reaction to the infusion rate. Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03 (CTCAE) and the causality algorithm Karch and Lasagna modified by Naranjo, used in the Peruvian system of pharmacovigilance, were used as tools for the analysis of adverse reactions related to the infusion. **Results:** of the total patients, 47 (23.06%) experienced 72 adverse reactions related to the infusion (RRP). 82.9% were services Oncology-Hematology and 17.1% of rheumatology-dermatology. The initiators patients comprised 28.7% and 71.3% continuers. Of the initiators, 42.3% had at least one adverse reaction and appeared more frequently within 30 minutes into the infusion (50-100 mg / h). Of the continuers, 19.4% had at least one adverse reaction; but this was more frequent in two intervals, within 30 minutes of starting treatment (50-100 mg / h) and between 30-60 minutes into the infusion ( $\geq 301$  mg / h). The total infusion time in the initiators was on average 4 hours and 2.9 hours in continuers. According to the CTCAE, adverse reactions related to the infusion more frequently were pruritus (15.3%), chills (8.3%) and dizziness (6.9%); mostly classified as epithelial tissue subcutaneous disorders (23.6%) and general administration related disorders (22.2%). Depending on their severity, most of the



reactions were mild (79.2%) and according to the algorithm of causality, probable (76.4%). Threatening adverse reactions or deaths were not observed.

**Keywords:** rituximab, intensive pharmacovigilance, perfusion, adverse reaction.

## I. INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Farmacovigilancia como la ciencia y las actividades dedicadas a la detección, evaluación, y prevención de los efectos adversos de los medicamentos u otro problema relacionado con ellos<sup>1</sup>. La Farmacovigilancia Intensiva es la recolección de datos en forma sistemática y detallada de todas las posibles reacciones adversas a los medicamentos que puedan presentarse en una población definida, con el fin de determinar su incidencia y los factores que las predisponen. Puede centrarse en el medicamento o el paciente<sup>2</sup>.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) son respuestas nocivas a un fármaco, no intencionadas, que tienen lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica<sup>3-5</sup>.

La terapia biológica es aquella que usa fármacos producidos por organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos o versiones producidas en el laboratorio de tales sustancias para tratar enfermedades. Incluyen anticuerpos monoclonales que pueden usarse para tratar el cáncer mismo o los efectos secundarios de otros tratamientos del cáncer. Aunque la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado muchas formas de terapia biológica, otras son aún experimentales y están disponibles para pacientes con cáncer principalmente por medio de la participación en estudios clínicos<sup>6</sup>.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas producidos en el laboratorio que se unen a antígenos específicos expresados en células cancerosas, más no (o en concentraciones bajas) en células normales. Así como los anticuerpos producidos por los linfocitos B, recubren la superficie de las células cancerosas, lo que

desencadena su destrucción por el sistema inmunitario. Uno de los anticuerpos aprobados por la FDA es rituximab, el cual se dirige al antígeno CD20 que se ubica en las células del linfoma no Hodgkin (LNH)<sup>6</sup>.

Uno de los primeros ensayos piloto más importantes en el que se reportaron los eventos adversos fue realizado por McLaughlin en 1998; en pacientes con LNH folicular refractario o en recaída. La mayoría de estos eventos estuvieron relacionados con la perfusión del medicamento y se presentaron entre los 30-120min de iniciado el tratamiento. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo, disnea, prurito, hipotensión y cefalea. Aproximadamente 90% ocurrieron solo en la primera perfusión<sup>7</sup>.

En el año 2000, Davis y otros realizaron un estudio en 58 pacientes con LNH folicular en recaída a los que se les administró un total de 4 dosis (375mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa, una semanal, y se obtuvo 29% de respuesta parcial (RP) y 11% de respuesta completa (RC), con supervivencia libre de progresión (SLP) de 17,8 meses<sup>8</sup>.

Más adelante, en el 2004, Coiffier y otros, estudiaron 398 pacientes con Linfoma Difuso de Células Grandes B (LDCGB) no tratados, con edad entre 60 a 80 años, con 8 ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) cada 21 días, con rituximab o sin este. Concluyeron que este anticuerpo no añade toxicidad significativa al esquema. Las infecciones ocurrieron con similar frecuencia en ambos grupos de estudio y los eventos adversos grado I y II, fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP<sup>9</sup>.

Un estudio realizado en 2007 por Pacífico a tres medicamentos biológicos, infliximab, etanercept y rituximab; evalúa las consecuencias del uso de estos encontrándose buena respuesta al tratamiento en 78% de casos; también se

presentaron tratamientos suspendidos y cambios de terapia con infliximab. Se produjeron eventos adversos con la perfusión de infliximab y rituximab en 17% de los casos, siendo la infección respiratoria la más frecuente entre las reportadas (46% del total de tratamientos)<sup>10</sup>.

Los estudios actuales buscan reducir el tiempo de perfusión del medicamento lo que genera menos gasto de recursos humanos y técnicos al hospital, y le disminuye las molestias al paciente<sup>11,12</sup>.

Por lo tanto, rituximab es un medicamento que necesita vigilancia rigurosa dado que cada vez es más utilizado por diferentes especialidades, y por supuesto, debe hacerse un continuo seguimiento a los pacientes que reciben este fármaco para reportar las reacciones adversas que estos presenten durante su administración, lo cual permitirá establecer un mejor manejo de estas y evitará las reacciones adversas medicamentosas ya reportadas.

## 1.1. Objetivo general

Realizar farmacovigilancia intensiva a rituximab, un producto biológico no comparable, durante la administración por perfusión del medicamento a los pacientes del HNERM.

## 1.2. Objetivos específicos

- Describir las indicaciones terapéuticas para las cuales se prescribió rituximab según los servicios del HNERM.
- Describir la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en toda la población de estudio.
- Determinar la frecuencia de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab en los diferentes servicios del HNERM.
- Relacionar la velocidad de perfusión de rituximab con la aparición de reacciones adversas en pacientes iniciadores y continuadores.
- Evaluar la aparición de las reacciones adversas desde la perspectiva del tiempo de la perfusión.
- Clasificar las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de rituximab según el órgano afectado de acuerdo al *Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03* (CTCAE) y determinar el grado de intensidad.
- Determinar la causalidad de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión durante la administración de rituximab por el Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo.

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Producto biológico

También llamado producto bioterapéutico, biotecnológico, biofármaco, es aquel obtenido a partir de organismos vivos, cuyo proceso de manufactura incluyó uno de los siguientes elementos: crecimiento de microorganismos, cepas en diferentes tipos de sustrato, obtenidos a través de ADN recombinante o tecnología de hibridoma<sup>13</sup>. Han sido elaborados con el fin de combatir ciertas enfermedades como el cáncer, la diabetes y las enfermedades autoinmunes. Se clasifican como:

- Productos hormonales: somatotropina, eritropoyetina, insulina
- Inmunomoduladores: interferón beta
- Anticuerpos monoclonales: trastuzumab, rituximab, infliximab
- Moduladores de la coagulación: para tratar la hemofilia
- Enzimas: para tratar la enfermedad de Gaucher
- Vacunas: para prevenir enfermedades

#### 2.1.1. Producto biológico de referencia (PBR):

Es aquel utilizado en estudios de comparabilidad, en igualdad de condiciones con el producto biológico similar (PBS), con el objetivo de mostrar similitud en términos de calidad, seguridad y eficacia. El producto original que es aprobado sobre la base de un expediente o dossier completo de registro puede servir como PBR. No se refiere a estándares de medida como los internacionales, los de farmacopea, los nacionales o a estándares de referencia<sup>14</sup>.

#### 2.1.2. Producto biológico similar (PBS):

Es un medicamento biológico similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto de referencia (PBR) autorizado previamente<sup>14</sup>.

### **2.1.3. Producto biológico no comparable (BNC):**

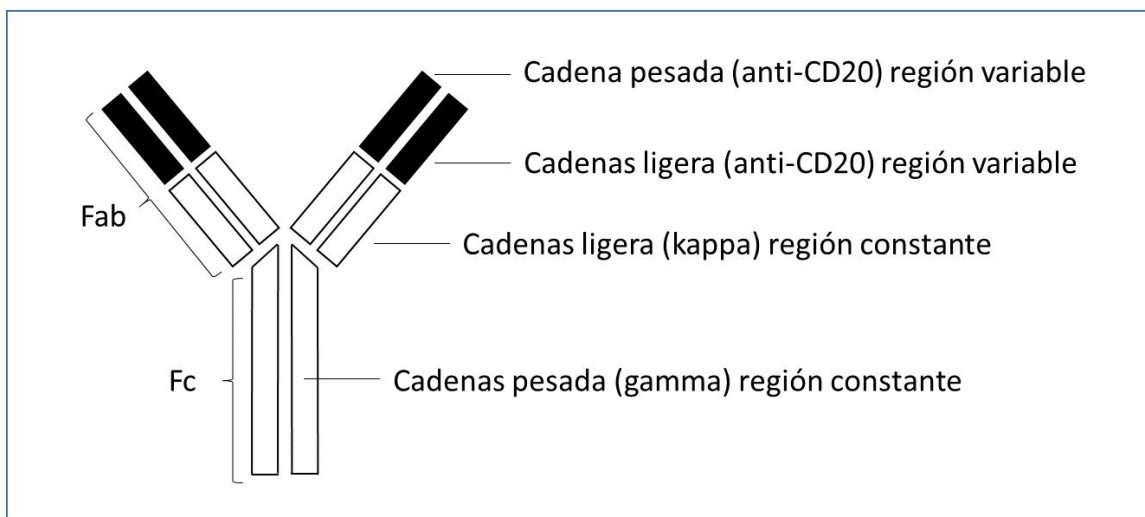
También llamado no innovador. Son productos biológicos que no han pasado por un proceso regulador estricto tal como lo detalla la OMS o la EMA para ser aprobados, es decir, no han sido comparados directamente con un producto biológico con licencia<sup>15,16</sup>. En el 2010, la OMS reafirmó que sólo los medicamentos autorizados sobre la base de un paquete completo de comparabilidad en los aspectos de calidad, clínicos y no clínicos, deben ser llamados biosimilares<sup>17</sup>.

## **2.2. Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) que se obtiene por ingeniería genética. Fue descubierto por Biogen Idec y aprobado por la FDA en noviembre de 1997 como monoterapia de los LNH de bajo grado o foliculares de células B CD20-positivas recidivantes o refractarios. El producto innovador fue aprobado en la UE en junio de 1998 fabricado por el Laboratorio Roche. En el 2007 se aprobó en la India la primera versión similar del medicamento bajo el nombre de Reditux<sup>18</sup>.

### **2.2.1. Estructura química**

Es una inmunoglobulina glucosilada tipo G1 compuesto de una fracción murina y otra humana (Figura 1). Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión, de células de mamífero (células de ovario de hamster chino) y se purifica mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico, que incluye procedimientos específicos de inactivación y de eliminación viral<sup>19-21</sup>.



**Figura 1.** Inmunoglobulina tipo G1 kappa con regiones murinas anti-CD20 variable (áreas rellenas) y regiones humanas constantes (áreas blancas).

## 2.2.2. Indicaciones

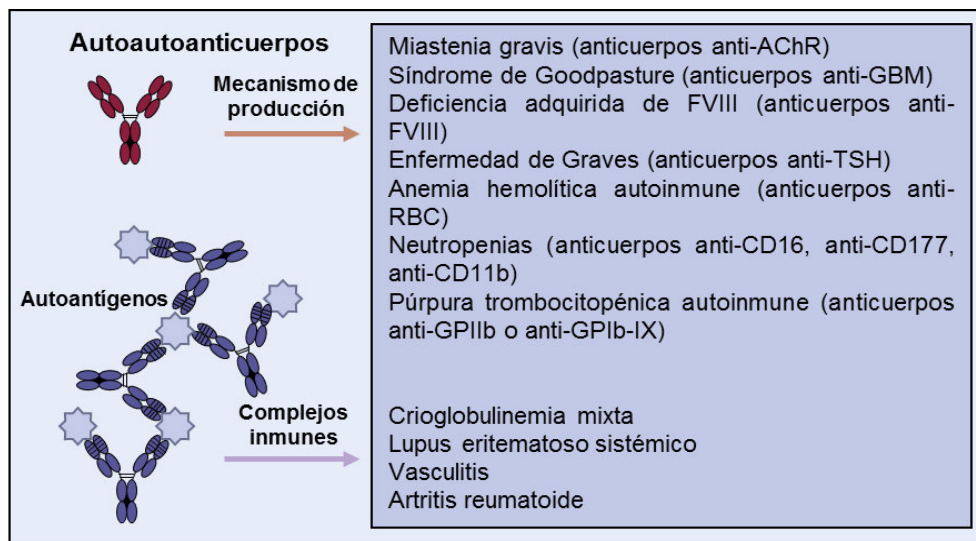
En el Perú existen guías clínicas oficiales para usar el medicamento en pacientes con linfomas de células B, leucemia linfática crónica, artritis reumatoide u otros problemas autoinmunes. Sin embargo existen numerosos artículos que avalan el beneficio de este fármaco no solamente en procesos linfoproliferativos, sino también en un número cada vez más mayor de trastornos autoinmunes (Tabla 1)<sup>22</sup>.

Tabla 1. Procesos con respuesta beneficiosa a rituximab descritos en la literatura <sup>22</sup>	
- Linfoma no Hodgkin folicular recidivante	- Enfermedad injerto contra huésped crónica
- Leucemia linfática crónica	- Síndrome antifosfolípido
- Artritis reumatoide	- Lupus eritematoso sistémico
- Pénfigo vulgar	- Púrpura trombocitopénica trombótica
- Pénfigo foliáceo	- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Penfigoide ampuloso	- Neuropatías IgM mediadas
- Penfigoide de mucosas	- Enfermedad por aglutininas frías
- Epidermólisis ampulosa adquirida	- Hemofilia A
- Pénfigo paraneoplásico	- Síndrome de Sjögren
- Angioedema	- Esclerosis múltiples
- Vasculitis ANCA positiva	- Enfermedad de Graves
- Crioglobulinemia	- Anemia hemolítica autoinmune
- Dermatitis atópica	- Enfermedad de Waldenström



### 2.2.3. Mecanismo de acción

Se sabe que los linfocitos B contribuyen en la salud con la producción no solo de anticuerpos sino también de autoanticuerpos. Estos últimos están involucrados en procesos en los que su acción, a través de la unión a antígenos concretos, desarrollan una enfermedad específica. Este fenómeno se ha descrito en procesos como la vasculitis leucocitoclástica por crioglobulinas, o también en la nefritis lúpica (Figura 2)<sup>23</sup>.



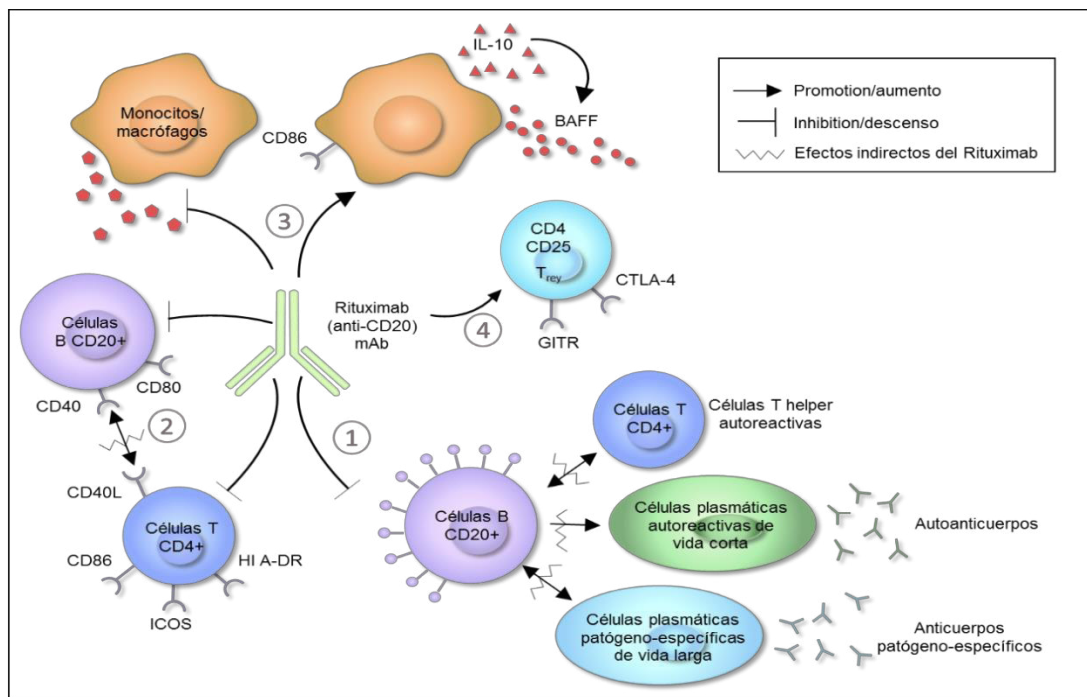
**Figura 2.** Los autoanticuerpos median el daño tisular a través de su unión a antígenos específicos, o mediante su depósito en los tejidos una vez agrupados en complejos inmunes circulantes. Tomada de Martin F et al.

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos anti-CD20 actuarían sobre las células que expresan este antígeno, destruyéndolas y eliminándolas, son principalmente de 3 tipos:

- Mediante citotoxicidad celular desencadenada por el propio anticuerpo.
- A través de un daño celular mediado por complemento.
- Induciendo mecanismos de apoptosis en las células sobre las que actúan<sup>24,25</sup>.

Si bien la acción de rituximab se centra en la acción sobre las células B, su indicación en enfermedades autoinmunes no es solamente por su papel

sobre la producción de autoanticuerpos, sino que existirían otras dianas sobre las que actuaría para conseguir el efecto terapéutico (Figura 3)<sup>26</sup>.



**Figura 3. Mecanismos de acción de rituximab.** Tomada de Nagel A et al.

- ① El efecto más conocido de los anticuerpos anti-CD20, es mediante de la depleción de células B CD20+, lo que resulta en un descenso tanto en la generación de novo de células plasmáticas (autorreactivas), como en la producción de autoanticuerpos.
- ② También quizá interfieren en la expresión de la molécula CD40 y de la CD80 en la superficie celular del linfocito B<sup>27</sup> y de las moléculas CD69, ICOS, HLA-DR y CD40L en las células CD4+Th<sup>28-30</sup>. Así, este fármaco podría regular señales de coestimulación claves, como por ejemplo a través de CD40-CD40L, necesarias para la interacción entre linfocitos B y T, anulando de esta manera la acción de estas células en procesos autorreactivos inmunológicos<sup>31</sup>.
- ③ Otro efecto destacado de rituximab es sobre la producción de ciertas citoquinas proinflamatorias. Se ha comprobado que disminuye la producción de TNF- $\alpha$  derivado de los monocitos/macrófagos, mientras que la producción de IL-10 y factor de activación de células B (BAFF) las aumenta. Además, la IL-10 puede aumentar los niveles de BAFF de forma autocrina y paracrina. En ese sentido, mejora la expresión del CD86 en la superficie celular de monocitos/macrófagos<sup>32</sup>.
- ④ Por último, la acción de los anticuerpos anti-CD20 se desarrollaría mediante la inducción de células CD4+CD25+ T reguladoras (Treg). Estas células pueden identificarse por el aumento en la expresión de ARNm para Foxp3, gen relacionado con la familia del receptor TNF inducido por glucocorticoide (GITR) y al antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4)<sup>33-35</sup>.

De esto se desprende que el medicamento ejerce su acción abarcando desde un efecto directo sobre la producción de autoanticuerpos, pasando por procesos intermedios en la respuesta autoinmune (relación linfocito B/T), y regulando la propia respuesta inmunológica mediante un aumento de células que controla la respuesta misma. La intensidad de cada una de estas acciones puede variar mucho en función de las características del anticuerpo monoclonal anti-CD20 que se estudie. El efecto conseguido por rituximab ocurre rápidamente, pero de forma desigual en los pacientes y en las enfermedades estudiadas. Así, en pacientes con artritis reumatoide solo 20% presentaron depleción completa de células B en la sinovial al mes de realizar el tratamiento<sup>36</sup>, aunque se observó disminución global de la inflamación en todos los pacientes. También en pacientes con pénfigo vulgar se ha descrito una rápida depleción de células CD19+ (células B), que se objetiva ya a los pocos días del tratamiento, y que como media se mantiene entre 6-9 meses, llegando incluso hasta los 15 meses<sup>37</sup>. Pero lo interesante del efecto conseguido por este fármaco es que los linfocitos CD20+, cuando reaparecen nuevamente meses después en el torrente sanguíneo, lo hacen procedentes de células naive (vírgenes), con un nuevo perfil de producción de anticuerpos. Es decir, muchos de estos linfocitos CD20+ reaparecen «reformateados», sin la «programación» para producir autoanticuerpos<sup>38,39</sup>. El conseguir en mayor o menor medida este efecto llevará a que se obtenga una mejor o peor respuesta prolongada en cada paciente.

#### **2.2.4. Farmacocinética**

Las concentraciones séricas del anticuerpo aumentaron al incrementar la dosis en pacientes tratados con 125, 250 o 375 mg/m<sup>2</sup>, administrado una vez a la semana durante 4 semanas, en infusión intravenosa. Después de la

primera perfusión, en los pacientes que recibieron la dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> la vida media sérica fue 68,1 horas, la Cmax 238,7 mg/mL, y el aclaramiento plasmático medio 0,0459 L/hora. Después de la cuarta perfusión, los valores promedio para la vida media en sangre, Cmax y aclaramiento plasmático, fueron 189,9 horas, 480,7 mg/mL y 0,0145 L/hora respectivamente. Las concentraciones séricas fueron significativamente superiores en los pacientes que presentaron respuesta comparado con los pacientes que no la presentaron, justo antes y después de la cuarta perfusión, y se correlacionaron negativamente con la carga tumoral. Generalmente, rituximab se detectó en sangre durante 3 a 6 meses después de haber terminado la terapia<sup>40</sup>.

### **2.2.5. Efectos adversos**

Clasificadas en diferentes categorías, dependiendo del tipo de reacción y del mecanismo implicado:

**a) Reacciones relacionadas con la perfusión:** Diversos estudios llevados a cabo en pacientes muestran que en más de 50% de los casos ocurren reacciones relacionadas con la perfusión, y en la mayoría coincide con la primera administración, durante las 2 primeras horas de la perfusión. Estos efectos secundarios son de escasa gravedad (grado I/II de la NCI Toxicity Grade) hasta en 80-90% de los casos<sup>41</sup>, y consisten principalmente en fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas pueden ser rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/exantema, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea y dispepsia. Las reacciones graves (broncoespasmo o hipotensión) pueden ocurrir hasta en 10% de los casos.

De especial relevancia las complicaciones cardiológicas, muchas veces reactivando enfermedades previas (infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar e insuficiencia cardiaca congestiva)<sup>22</sup>. Este hecho ha establecido como contraindicación el uso de rituximab en pacientes con dolencia cardiaca grave previa. Además, dado que puede presentarse hipotensión durante el tratamiento, suele recomendarse la no administración de antihipertensivos 12 horas antes de la perfusión.

**b) Síndrome de liberación de citoquinas:** Aparecen en pacientes con una masa tumoral importante, cuya destrucción libera al torrente circulatorio gran cantidad de citoquinas. Se caracterizan por la presencia de lesiones urticariformes generalizadas con angioedema asociado a fiebre, broncoespasmo e hipoxia. Además de ello hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo y elevación de LDH. El fallo respiratorio puede asociarse con infiltrado intersticial o edema pulmonar. En ocasiones estas complicaciones aparecen en la primera o segunda hora de administración del fármaco durante la primera infusión<sup>22</sup>. Los pacientes con insuficiencia o infiltración pulmonar tumoral presentan un riesgo mayor para desarrollar síndrome de lisis tumoral, por lo que deberán adoptarse más precauciones administrando el fármaco más lentamente. Si los efectos secundarios son severos deberá suspenderse la administración. En caso de necesidad de administrar nuevamente el fármaco, en sesiones posteriores, no suele repetirse este síndrome de liberación de citoquinas.

**c) Reacciones de hipersensibilidad:** Se presentan durante los primeros minutos de la perfusión. Suelen manifestarse como reacciones

anafilácticas, y en ocasiones parecerse a las reacciones por liberación de citoquinas, pero varía el tiempo de aparición. Conviene disponer de fármacos adecuados para el uso inmediato en este tipo de reacciones, como adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides.

**d) Infecciones:** El tratamiento está contraindicado en pacientes que presentan infecciones activas graves (tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas), y en aquellos enfermos con inmunodeficiencia grave (niveles de CD4 o CD8 muy bajos). Se recomienda realizar niveles de inmunoglobulinas antes de iniciar el tratamiento con anti-CD20 ya que el riesgo de infección aumenta cuando existe hipo-gammaglobulinemia. El riesgo aumenta cuando se produce neutropenia, efecto secundario que puede aparecer de forma tardía en los pacientes tratados con rituximab. A su vez, el médico deberá tener especial precaución en el caso de pacientes con infecciones crónicas o recurrentes, o cuando las condiciones clínicas del paciente predispongan un riesgo mayor de infecciones. Se han notificado casos de reactivación de virus de la hepatitis B<sup>22</sup>, por lo que en pacientes con historia de hepatitis es necesario realizar la carga viral antes de iniciar el tratamiento.

En un estudio realizado en pacientes tratados con este fármaco no se ha encontrado aumento en las infecciones comparado con el grupo control, observándose principalmente infecciones respiratorias, faringitis e infecciones urinarias<sup>42</sup>. Recientemente se ha demostrado que en pacientes con pénfigo vulgar tratados con rituximab<sup>37</sup>, y en comparación con otros inmunosupresores, se produce disminución de los anticuerpos frente a la desmogleína (anticuerpos reactivos) junto con incremento de

anticuerpos frente a patógenos (anticuerpos frente a virus varicela-zoster, virus Epstein-Barr, virus herpes simple, neumococo, tétanos). Este sorprendente efecto dual observado durante el tratamiento con rituximab podría deberse a un aumento en los niveles de BAAF<sup>43-45</sup>.

**e) Otras reacciones adversas poco frecuentes:** Destacan, entre otras, alteraciones psiquiátricas, oculares, neurológicas (incluida leucoencefalopatía multifocal progresiva, vértigos, parestesias), digestivas, metabólicas (aumento de LDH, incremento de la glucemia y descenso del calcio), oído (tinnitus, dolor de oído) musculoesqueléticas, renales, cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis liquenoide) y hematológicas (pancitopenia).

En algunos pacientes pueden aparecer anticuerpos antiquméricos o anticuerpos antimurinos (HAMA/HACA) durante el tratamiento. En estos casos se desarrollan frecuentemente reacciones alérgicas si son tratados con otros anticuerpos monoclonales. Se ha relacionado la presencia de estos anticuerpos con la aparición de enfermedad del suero (manifestaciones cutáneas, adenopatías, fiebre, afectación renal y parálisis periférica), más en procesos autoinmunes que en casos de neoplasias hematológicas<sup>46</sup>. No obstante, con la introducción de anticuerpos anti-CD20 totalmente humanizados<sup>47</sup>, los efectos secundarios serán menores en los próximos años.

### **2.2.6. Dosis y administración**

En la actualidad existen 3 protocolos de rituximab en curso utilizados en las diferentes enfermedades en las que se ha empleado este fármaco:

- i. Administración semanal de 375mg/m<sup>2</sup>, durante 4-8 semanas<sup>48</sup>.

- ii. Administración de 2 dosis bisemanales, cada una de 1000 mg<sup>49-52</sup>.
- iii. Se han utilizado también intralesionalmente en linfomas cutáneos (concentración 10 mg/mL, administrando 1mL por lesión durante varias sesiones)<sup>53</sup>, linfomas orbitarios<sup>54</sup> e hiperplasia linfoide<sup>55</sup>.

Por lo general, la velocidad de administración inicial deberá ser de 50 mg/hora. Si no se observan reacciones adversas podrá aumentarse esta velocidad 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora. Si la primera infusión es bien tolerada las posteriores podrán comenzarse a 100 mg/hora hasta un máximo de 400 mg/hora<sup>56</sup>.

Para evitar posibles reacciones adversas, se debe realizar un pretratamiento a todos los pacientes que consiste en la administración de un corticoide, un antipirético y un antihistamínico. A su vez, el tratamiento con rituximab se ha asociado a otros fármacos dependiendo de la enfermedad que se desea tratar. Estos esquemas terapéuticos han cambiado según se ha ido conociendo mejor cómo actúa.

### **2.3. Farmacovigilancia**

La OMS la define a la farmacovigilancia como la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos. Sus objetivos son<sup>5</sup>:

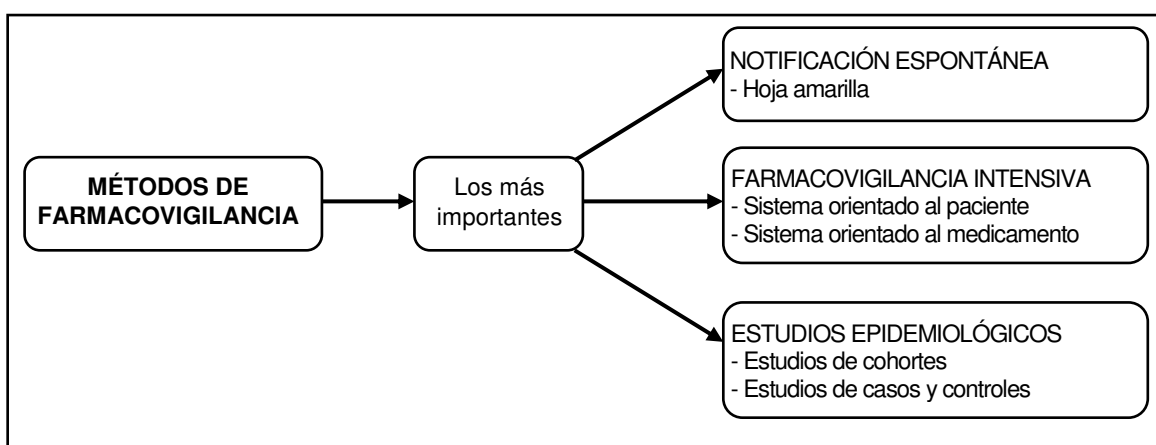
- Velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicinas y con todas las intervenciones médicas.
- Mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos.
- Detectar los problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos oportunamente.



- Contribuir con el análisis de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los medicamentos, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.
- Fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo).
- Promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público.

Para el desarrollo de actividades de farmacovigilancia, existen diversos métodos que se pueden llevar a cabo en el hospital (Figura 04), estos se establecen en base a las características y necesidades de este, los principales son:

- (1) Sistema de notificación voluntaria<sup>57,58</sup>
- (2) Sistemas de Farmacovigilancia Intensiva<sup>59</sup>
  - Sistemas centrados en el medicamento
  - Sistemas centrados en el paciente
- (3) Estudios epidemiológicos
  - Estudios de cohorte<sup>60</sup>
  - Estudios de casos y control<sup>61</sup>
  - Revisión retrospectiva de historias clínicas



**Figura 4.** Métodos de farmacovigilancia considerados por la Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, © 2011. (Red PARF Documento Técnico No. 5).

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Diseño de estudio

El presente trabajo de investigación corresponde a un estudio descriptivo observacional prospectivo de corte transversal.

#### 3.2. Muestra de estudio

Pacientes con administración de rituximab como parte de su tratamiento, en los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología del HNERM (EsSalud) de abril a julio del 2015. De un total de 201 pacientes, solo 181 cumplían con los criterios de inclusión.

##### 3.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos.
- Pacientes que recibían rituximab como parte de su terapia en los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología del HNERM durante el periodo abril – julio 2015.

##### 3.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que no recibieron pre-medicación antes de la perfusión.
- Pacientes que no colaboran con la entrevista, cuyas manifestaciones no son coherentes con el examen clínico de control (saturación de O<sub>2</sub>, presión arterial, temperatura).
- Pacientes con enfermedad avanzada que durante la entrevista no se encontraban lúcidos para brindar información relevante para el estudio (edad, antecedentes patológicos, terapia habitual).

#### 3.3. Materiales

- **Medicamento administrado:** a los pacientes incluidos en este estudio se les administró rituximab, producto biológico no comparable, fabricado por laboratorio

Dr. Reddy's (India), este fármaco está aprobado e incluido en el Petitorio Farmacológico de Essalud.

- **Registro de pacientes a tratar por quimioterapia ambulatoria:** obtenido de la base de datos de la Unidad de Mezclas Oncológicas (UMO) del departamento de Farmacia del HNERM.
- **Receta médica:** proporciona los datos acerca de la administración del medicamento: dosis, disolvente, velocidad y premedicación.
- **Ficha de recolección de datos (Anexo 01):** contiene los datos demográficos, historial médico, datos del medicamento, reacciones adversas encontradas durante la infusión y el tratamiento de dichas reacciones adversas.
- **Tarjeta de citas de quimioterapia ambulatoria:** contiene los datos del paciente, diagnóstico, esquema de tratamiento y el número de ciclo. Además de la dosis de rituximab a recibir (en una fecha y hora programada), la premedicación y las observaciones de enfermería.
- **Bombas de perfusión:** proporciona el registro de la velocidad y el tiempo en el que aparecen las reacciones adversas.
- **Historia clínica:** complementa la información que no se podía obtener a través de la entrevista directa con el paciente. Contiene los datos de filiación del paciente, nota de ingreso, hojas de evolución, la prescripción médica por día, los resultados de las pruebas de laboratorio, notas de enfermería, etc.
- **Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.03 (CTCAE):** contiene los criterios para poder evaluar la presencia y el grado de reacción adversa presentada durante el tratamiento con rituximab (Anexo 02).
- **Algoritmo de Causalidad de Karsh y Lasagna modificado por Naranjo (Anexo 03):** herramienta para discernir la causalidad de las reacciones adversas.

### **3.4. Diseño de investigación**

Los pacientes a vigilar fueron aquellos que aprobaron la solicitud del tratamiento con rituximab por el Comité Farmacológico del HNERM. El dictamen con la autorización del tratamiento llega al Departamento de Farmacia que es el encargado de dispensar y preparar la solución inyectable de rituximab, de acuerdo a la prescripción médica (Figura 05).

#### **3.4.1. Búsqueda, reconocimiento y selección de pacientes**

Para diferenciar los pacientes ambulatorios de los hospitalizados, la búsqueda se hizo de la siguiente manera:

- Ambulatorios: un día antes de la entrevista con el paciente, se solicitó a la UMO el registro con los pacientes programados que recibirían rituximab por quimioterapia ambulatoria al día siguiente (Figura 06).
- Hospitalizados: las recetas médicas de los pacientes hospitalizados se solicitó el día de la entrevista, ya que su programación se realizaba el mismo día de la visita médica, administrándose la quimioterapia por la tarde (Figura 07).

La información de los pacientes se obtuvo mediante entrevista directa usando la ficha de recolección de datos (Anexo 01). La detección de reacciones adversas relacionadas a la perfusión fue durante todo el tiempo de administración de rituximab (aproximadamente 4 horas).

#### **3.4.2. Recojo de la información**

La entrevista, en los cuatro servicios estudiados, comenzaba presentándose ante los pacientes como internos del Departamento de Farmacia quienes se encargarían de vigilarlos para reportar sus distintas molestias (si las presentase) durante todo el tiempo de perfusión de su quimioterapia. Acto

seguido el procedimiento variaba si el paciente se encontraba en quimioterapia ambulatoria o si estaba hospitalizado:

- Quimioterapia ambulatoria

Se le preguntó a los pacientes por sus datos: edad, talla y peso. Después se les consultó por su historial médico, donde se incluye información sobre sus antecedentes patológicos, por ejemplo: hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, entre otros. También por sus hábitos de consumos, si son alérgicos a algún medicamento u otra sustancia y, finalmente, por su terapia habitual si consumían algún medicamento adicional prescrito o no. A continuación se les preguntó si tenían conocimiento acerca de su tratamiento; cuál es el diagnóstico para el que están recibiendo ese medicamento, si conocen el esquema del mismo, la dosis y el número de ciclo que están recibiendo. Si desconocían esta información, se solicitó en enfermería la tarjeta de citas de quimioterapia ambulatoria del paciente, donde se pudo encontrar información del esquema, la dosis del medicamento, la prescripción de premedicación y el número de ciclo que el paciente estaba asistiendo en terapia ambulatoria. Acto seguido se verificó en la bomba de infusión del paciente si la velocidad de perfusión concordaba con la que se especifica en la tarjeta.

- Quimioterapia por hospitalización

Se recurrió a las historias clínicas para obtener información del paciente sobre sus datos demográficos e historial médico, información disponible en la nota de ingreso del paciente que fue recabada por un médico residente de turno en el momento de hospitalizar al paciente. La información acerca del tratamiento se pudo obtener también de la historia

clínica, en la sección de “evolución” que se realiza en las mañanas durante la visita médica. De esta información se pudo obtener el diagnóstico, el esquema, la dosis, el tiempo de perfusión y el estado real en el cual se encuentra el paciente. Acto seguido se verificó, en la bomba de infusión del paciente, si la velocidad de perfusión concordaba con la que se especifica en la receta del paciente. Generalmente los pacientes hospitalizados son “iniciadores de la terapia”, por lo que su bomba de infusión empieza marcando 50 mg/h.

Cada 15 - 20 minutos se preguntaba al paciente si presentaba algún malestar o manifestación fuera de lo común, vale decir: picazón, escalofrío, fiebre, dolor abdominal, etc. Así mismo se hizo un control de la presión arterial. Si el paciente refiere alguna molestia, se transcribía la misma a la ficha de recolección de datos; se anotaba la velocidad de perfusión a la que ocurrió la molestia y el tiempo que transcurrió desde que empezó la administración. Si no presentaba ninguna molestia, se refiere “ok” en la ficha.

### **3.4.3. Protocolo de administración de rituximab**

Protocolo aprobado por los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología del HNERM.

- **Primera infusión (Iniciadores):** en la primera exposición del paciente al fármaco, la velocidad de perfusión inicia a 50 mg/h y se irá aumentando 50 mg cada media hora hasta alcanzar un ritmo de perfusión de 400 mg/h que se mantendrá hasta finalizar.
- **Segunda y posteriores infusiones (Continuadores):** Se iniciará la perfusión a 100 mg/h y se aumentará el ritmo en 100 mg cada media hora hasta alcanzar un máximo de 400 mg/h que se mantendrá hasta

finalizar. Esta velocidad de perfusión estará supeditada a que el paciente no presente ninguna reacción adversa durante la administración, de lo contrario se harán modificaciones en la velocidad, disminuyéndola o suspendiéndola por aproximadamente 30 minutos; donde, si es necesario, se medicará al paciente para disminuir las reacciones mostradas antes de seguir la perfusión del medicamento.

#### **3.4.4. Revisión de Historias Clínicas**

Todos los pacientes fueron entrevistados antes de recurrir al archivo de historias clínicas. Las historias clínicas se usaron en aquellos pacientes tratados por quimioterapia ambulatoria cuya información requería ser complementada (el paciente no la refería, no estaba seguro, desconocía la información exacta).

Del mismo modo, en los pacientes hospitalizados, las historias clínicas fueron de gran utilidad en aquellos pacientes que, por su estado de salud, no brindaban la información exacta o simplemente ignoraban el tratamiento.

#### **3.4.5. Base de datos del Sistema de Gestión Hospitalaria**

Contiene información de los pacientes que reciben cualquier tipo de tratamiento desde el primer día que ingresaron al hospital hasta el último. Ingresamos al reporte de consumo de medicamento por paciente, lo que nos permitió conocer el número de veces que se dispensó rituximab al paciente, el intervalo de tiempo, el número de ciclo de tratamiento y si lo recibe en esquema o monoterapia.

### **3.5. Análisis de resultados**

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel el cual nos permitió realizar pruebas de Xi cuadrado de Pearson con significancia al 95% con

corrección de Yates y Test exacto de Fisher con significancia al 95% para los casos que la requerían y así poder correlacionar la presencia de los efectos adversos con factores predisponente en tablas de contingencia.

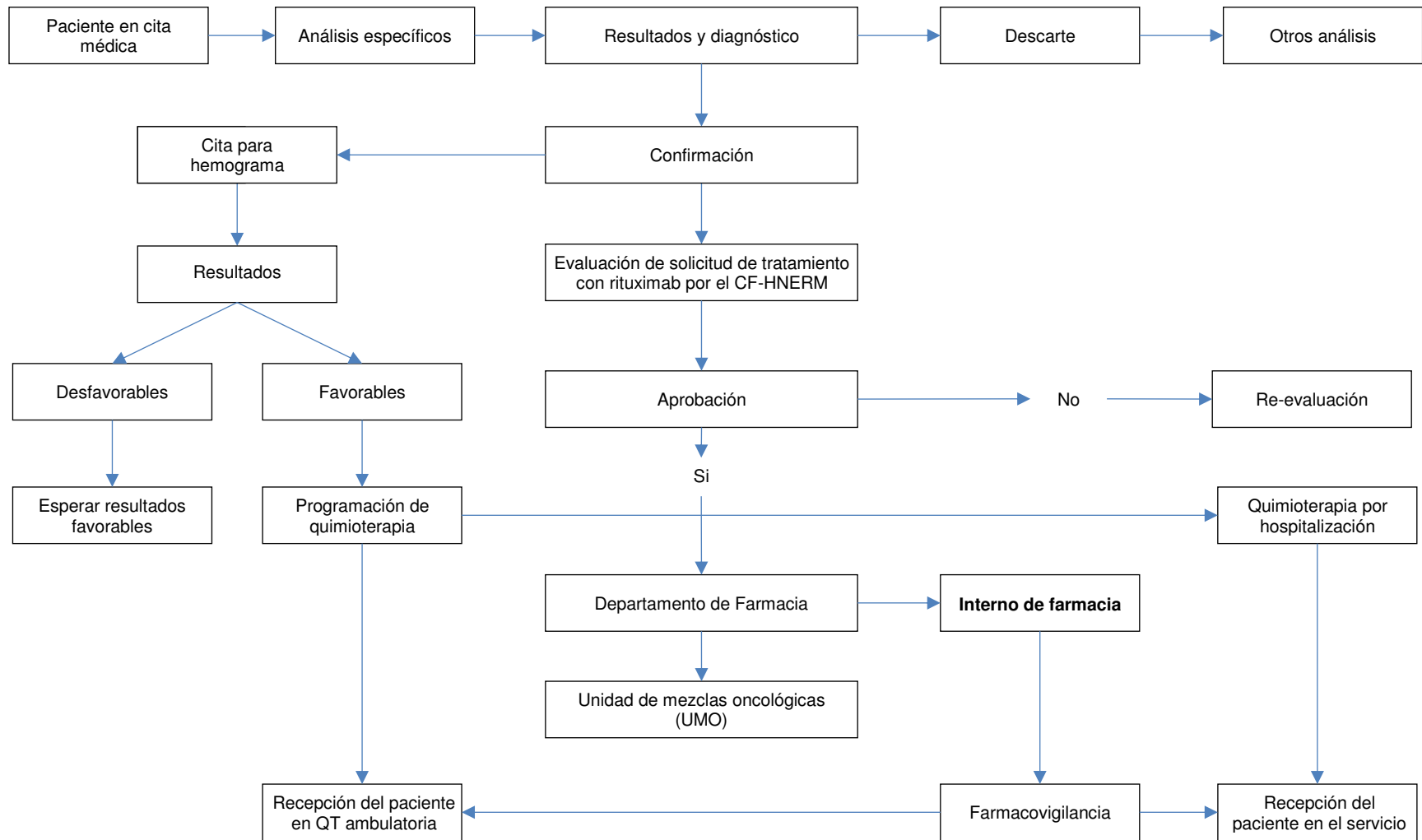
Se dividieron los resultados en tres partes. La primera analizó las características generales de los pacientes, la segunda relaciona el número de pacientes que presentaron probables reacciones adversas relacionadas a la perfusión con las distintas velocidades de administración, y la tercera evaluó la frecuencia de las probables reacciones adversas relacionadas a la perfusión y las clasifica de acuerdo con los criterios del CTCAE v 4.03, según el grado de intensidad y según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna (Figura 08).

- 1) Características generales de los pacientes: se tuvo en cuenta la variable sexo y el grupo etario de la muestra en estudio; luego se consideró distribuir el total de pacientes en dos grupos: un grupo con los servicios de Oncología-Hematología y el otro con los pacientes de los servicios de Reumatología–Dermatología. Para cada grupo ya clasificado se señalaron las indicaciones para las cuales fue prescrito el medicamento.
- 2) Administración por perfusión de rituximab en los pacientes que presentaron reacciones adversas relacionadas a la perfusión: se dividió el total, en dos grupos: los que recibían por primera vez el medicamento (iniciadores) y los que ya lo habían recibido antes (continuadores).
  - En los iniciadores se evaluó la velocidad de perfusión inicial, el tiempo vs. la velocidad a la que aparecieron las reacciones adversas y el tiempo total que duró la perfusión.
  - En los continuadores se evaluaron los mismos criterios, pero además se consideraron dos criterios más: un reporte de antecedentes de reacciones

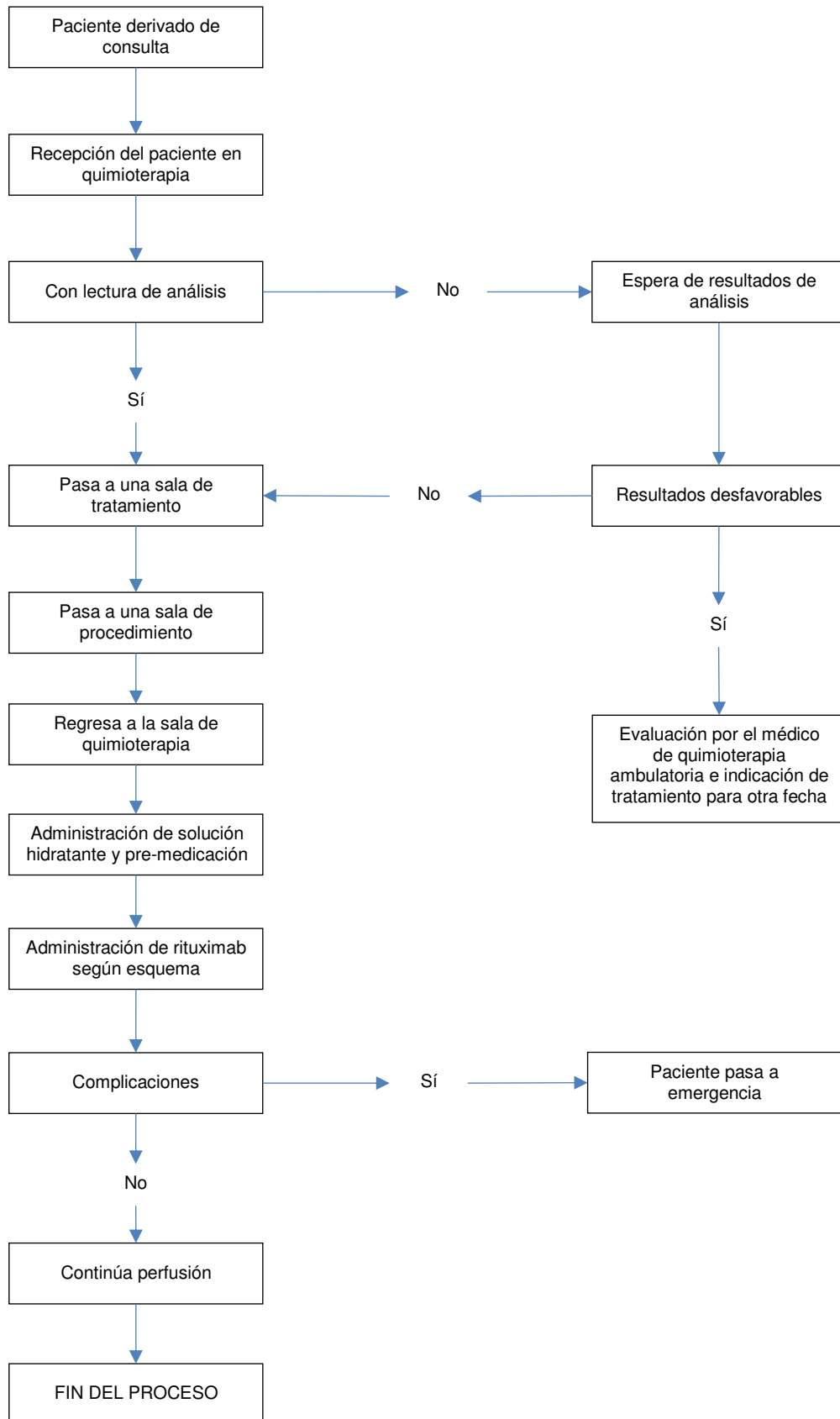


adversas obtenidas durante la entrevista; así como, el número de pacientes que presentaron reacciones relacionadas a la perfusión tras un año, o aún menos, de haber sido re-expuestos al medicamento.

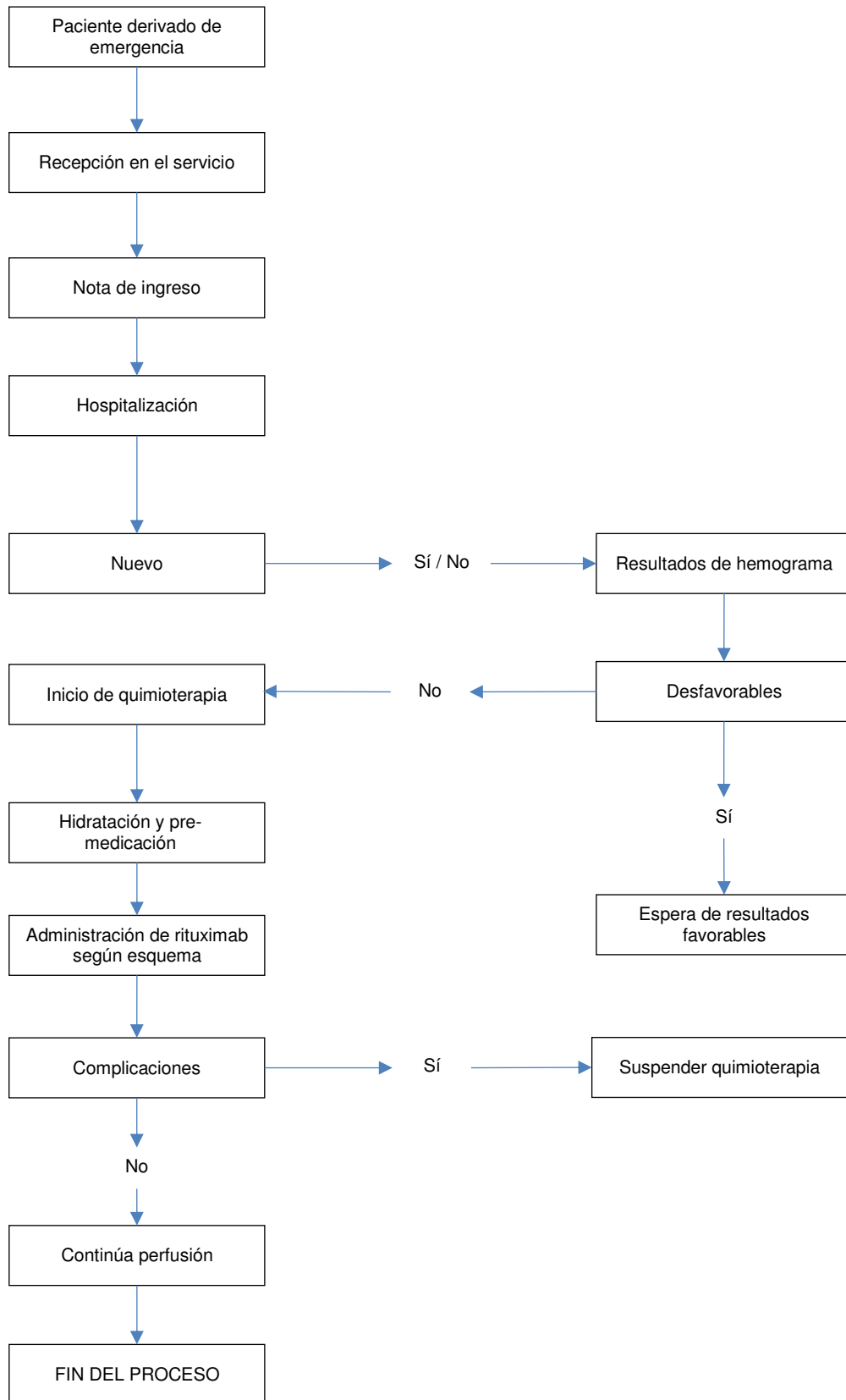
- 3) Frecuencia de reacciones adversas relacionadas con la perfusión: se consideró la división inicial de los pacientes en dos grupos: los de Oncología–Hematología y los de Reumatología–Dermatología. Para cada uno de estos grupos, se evaluó la frecuencia de las reacciones adversas; la distribución según los CTCAE v 4.03; la clasificación según el grado de intensidad de las reacciones en leve, moderado, severo, potencialmente mortal, muerte y; finalmente, el análisis de causalidad según el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo.



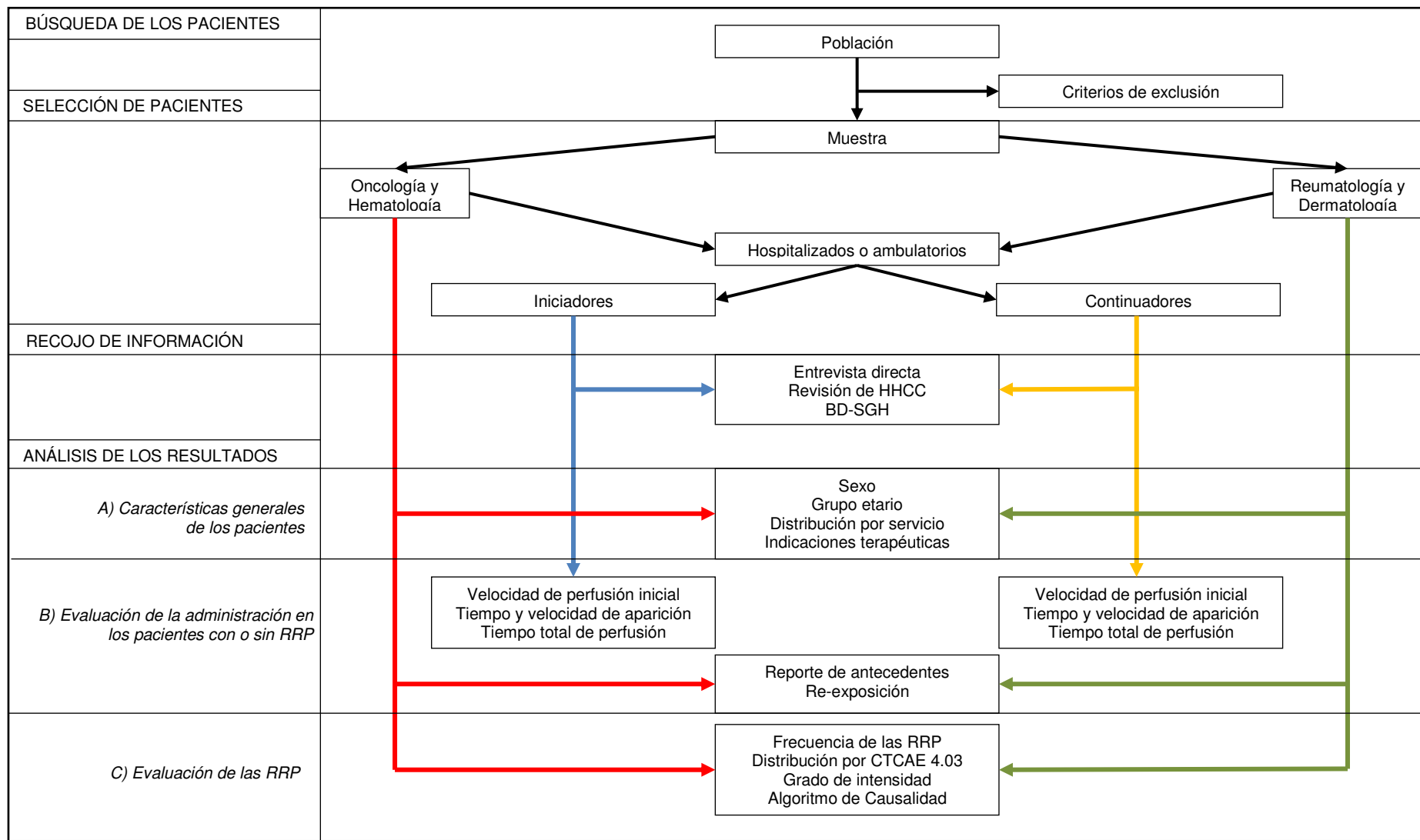
**Figura 5.** Diagrama de flujo general al realizar farmacovigilancia a un paciente a quien se administra rituximab en el HNERM.



**Figura 6.** Diagrama de flujo del proceso de un paciente que será tratado con rituximab por quimioterapia ambulatoria.



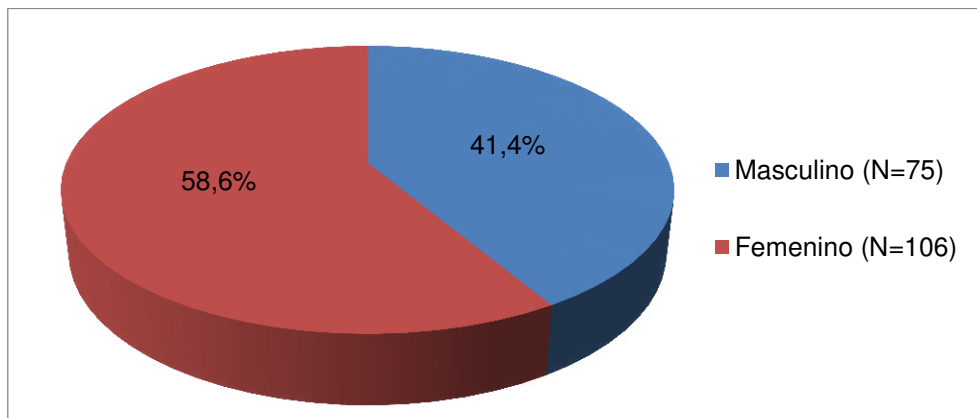
**Figura 7.** Diagrama de flujo del proceso de un paciente que será tratado con rituximab por hospitalización.



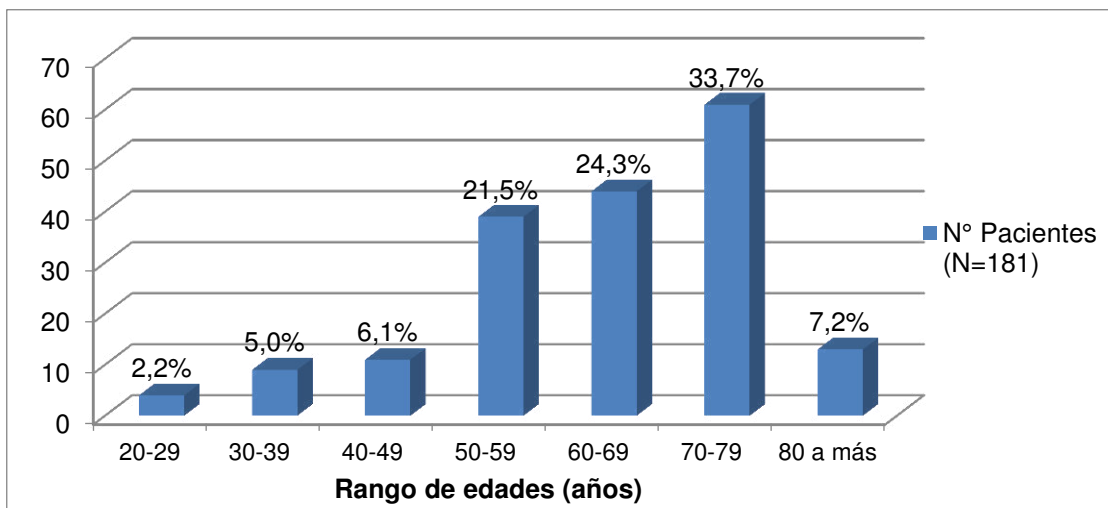
**Figura 8.** Esquema general de la metodología de trabajo.

## IV. RESULTADOS

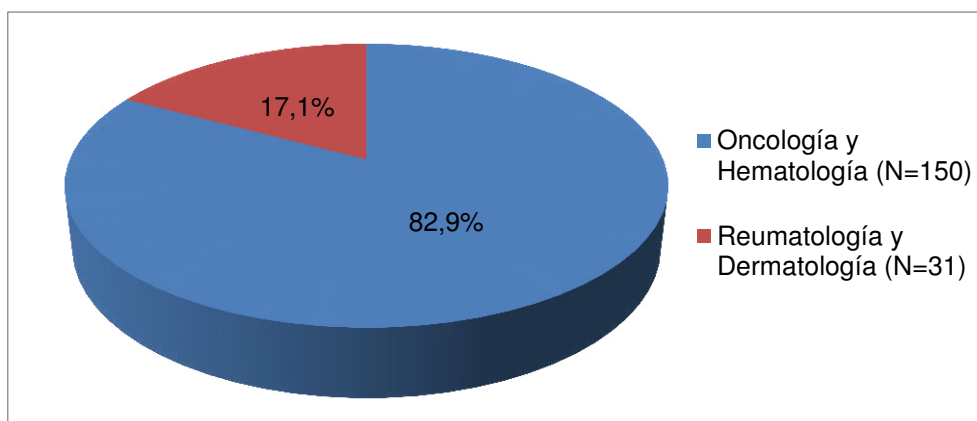
### 4.1 Características generales de los pacientes



**Figura 9.** Distribución de pacientes según **sexo**.



**Figura 10.** Distribución de pacientes por **grupos etarios**.



**Figura 11.** Distribución de pacientes por **servicio**.

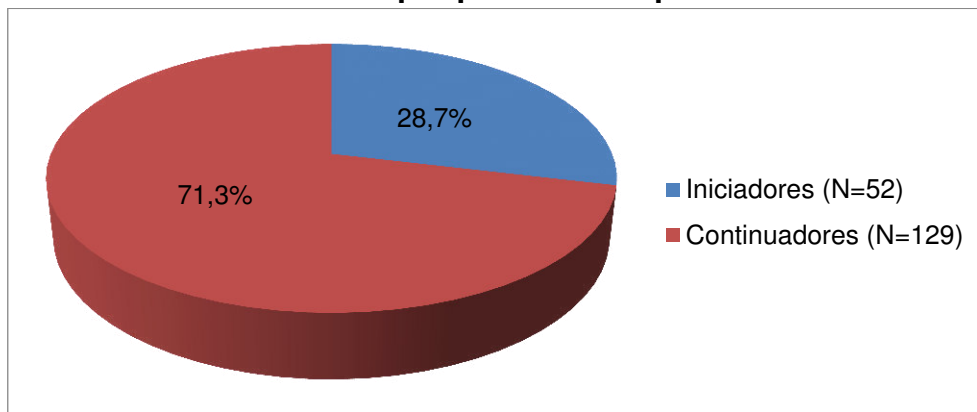
**Tabla 2.** Diagnósticos tratados en los servicios de Oncología y Hematología.

INDICACIÓN TERAPÉUTICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Linfoma no Hodgkin CD20+	145	96,7
Leucemia linfoide crónica	2	1,3
Púrpura trombocitopénica idiopática	2	1,3
Anemia hemolítica autoinmune	1	0,7
<b>TOTAL</b>	<b>150</b>	<b>100</b>

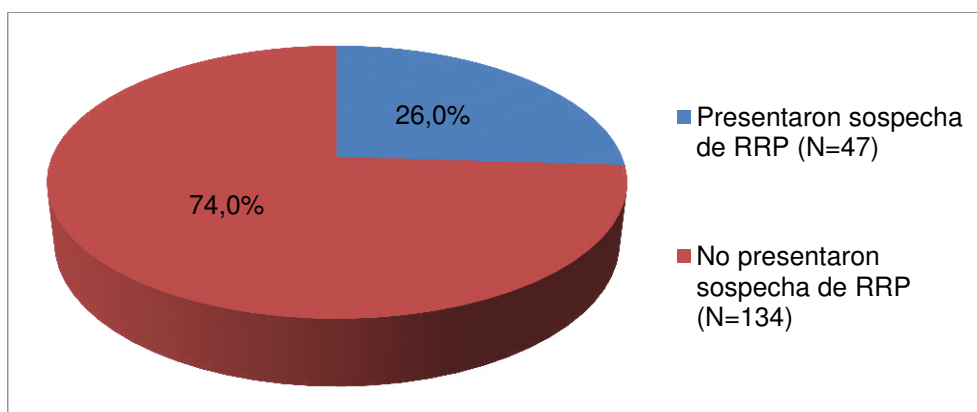
**Tabla 3.** Diagnósticos tratados en los servicios de Reumatología y Dermatología.

DIAGNÓSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Artritis reumatoide	26	83,9
Lupus eritematoso sistémico	3	9,7
Esclerodermia	2	6,5
<b>TOTAL</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

#### 4.2 Evaluación de la administración por perfusión en pacientes con o sin RRP.



**Figura 12.** Distribución de pacientes según su **condición** de tratamiento.



**Figura 13.** Pacientes tratados que presentaron sospechas **de reacciones adversas relacionadas a la perfusión (RRP)** de rituximab.

**Tabla 4.** Sospechas de RRP de rituximab en pacientes **iniciadores** según la **velocidad de perfusión inicial**.

Velocidad de perfusión inicial en pacientes iniciadores* (mg/h)	Pacientes iniciadores		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
	<b>52</b>	<b>100</b>	<b>22</b>	<b>42,3</b>	<b>30</b>	<b>57,7</b>		
= 50	41	78,8	17	32,7	24	46,2	0,9158	0,9122 IC (0,43-1,92)
> 50	11	21,2	5	9,6	6	11,5	0,9158	1,0962 IC (0,52-2,3)

\* Según el protocolo de la ficha técnica de rituximab (MabThera) aprobado por la Agencia Española de Medicamento. La velocidad inicial recomendada de la perfusión es de 50 mg/h; después de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50 mg/h, incrementos cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

**Tabla 5.** Frecuencia de las RRP en pacientes **iniciadores** de acuerdo al **tiempo de aparición y velocidad de perfusión**.

Tiempo de aparición RRP (min)	Velocidad de perfusión en la aparición de la RRP (mg/h)										Total	%		
	50-100	%	101-150	%	151-200	%	201-250	%	251-300	%			301 a +	%
<b>0 -30</b>	5	21,7			1	4,3						6	26,1	
<b>31 - 60</b>			2	8,7	4	17,4						6	26,1	
<b>61 - 90</b>	1	4,3	3	13,0			3	13,0	1	4,3	1	4,3	9	39,1
<b>91 - 120</b>			1	4,3	1	4,3						2	8,7	
<b>121 - 150</b>												0	0,0	
<b>151 - 180</b>												0	0,0	
<b>181 - 210</b>												0	0,0	
<b>211 - 240</b>												0	0,0	
<b>241 a +</b>												0	0,0	
<b>Total</b>	6	26,1	6	26,1	6	26,1	3	13,0	1	4,3	1	4,3	23	100

Nº RRP = 23

Se evidenciaron 23 RRP de rituximab en pacientes iniciadores. La mayor frecuencia de RRP estuvo dentro del rango de velocidad de perfusión de 50-100 mg/h (21,7%, N=5) desde 0-30 min iniciado el tratamiento y de 151-200 mg/h (17,4%, N=4), de 31-60 min iniciada la perfusión con rituximab. El 52,2% de aparición de RRP estuvieron en el rango de 0-60 min iniciada la perfusión (N=12), y 52,2% del total en el rango de 50-150 mg/h (N=12).



**Tabla 6. Tiempo total de perfusión (en horas) en pacientes iniciadores.**

Tiempo de perfusión (h)	Pacientes iniciadores		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
	52	100	22	42,3	30	57,7		
2	5	9,6	2	3,8	3	5,8	0,7142	0,94 IC (0,31-2,89)
3	24	46,2	11	21,2	13	25,0	0,8454	1,16 IC (0,62-2,2)
4	8	15,4	6	11,5	2	3,8	0,0419	2,06 IC (1,18-3,61)
5	8	15,4	1	1,9	7	13,5	0,1426	0,26 IC (0,04-1,68)
6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
7	5	9,6	1	1,9	4	7,7	0,5579	0,45 IC (0,08-2,66)
8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
9	1	1,9	0	0,0	1	1,9	0,8751	0
10	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-
11	1	1,9	1	1,9	0	0,0	0,8751	2,43 IC (1,75-3,37)

Se observa que en los pacientes iniciadores tienen un promedio de 4 horas de perfusión (rango: 2-11 hs) donde se evidencian más reacciones adversas es a las 3 horas (21,2%, N=11) con un valor no significativo ( $p=0,8454$ ); además, en los resultados se observan valores significativos cuando el tiempo de perfusión es de 4 horas ( $p=0,0419$ ) con una frecuencia de 11,5% (N=6). El tiempo de perfusión que representa riesgo es de 3 y 11 horas (RR=1,16 IC: 0,62-2,2 y RR=2,43 IC: 1,75-3,37 respectivamente).

**Tabla 7. Sospechas de RRP de rituximab en pacientes continuadores según velocidad de perfusión inicial.**

Velocidad de perfusión inicial en continuadores * (mg/h)	Pacientes continuadores		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
	129	100	25	19,4	104	80,6		
50-100	37	28,7	9	7,0	28	21,7	0,5126	1,3986 IC (0,68-2,88)
101-150	12	9,3	1	0,8	11	8,5	0,5266	0,4062 IC (0,06-2,74)
151-200	26	20,2	5	3,9	21	16,3	0,7979	0,9904 IC (0,41-2,39)
201-250	20	15,5	3	2,3	17	13,2	0,8170	0,7432 IC (0,25-2,25)
251-300	24	18,6	5	3,9	19	14,7	0,9610	1,0938 IC (0,46-2,62)
301 a +	10	7,8	2	1,6	8	6,2	0,7152	1,0348 IC (0,28-3,77)

\*Según el protocolo de la ficha técnica de rituximab (MabThera) aprobado por la Agencia Española de Medicamento las dosis posteriores se pueden infundir a una velocidad inicial de 100 mg/h, y se incrementan en 100 mg/h a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

**Tabla 8.** Frecuencia de RRP en pacientes **continuadores** de acuerdo al **tiempo de aparición y la velocidad de perfusión**.

Tiempo de aparición RRP (min)	Velocidad de perfusión en la aparición de la RRP (mg/h)												Total	%
	50-100	%	101-150	%	151-200	%	201-250	%	251-300	%	301 a +	%		
<b>0 -30</b>	5	10,2	1	2,0	3	6,1	2	4,1	2	4,1	4	8,2	17	34,7
<b>31 - 60</b>	2	4,1	2	4,1	2	4,1	1	2,0	1	2,0	5	10,2	13	26,5
<b>61 - 90</b>			1	2,0							1	2,0	2	4,1
<b>91 - 120</b>	1	2,0	2	4,1	1	2,0	3	6,1	2	4,1			9	18,4
<b>121 - 150</b>											3	6,1	3	6,1
<b>151 - 180</b>								2	4,1				2	4,1
<b>181 - 210</b>													0	0,0
<b>211 - 240</b>								3	6,1				3	6,1
<b>241 a +</b>													0	0,0
<b>Total</b>	8	16,3	6	12,2	6	12,2	6	12,2	10	20,4	13	26,5	49	100

N° RRP = 49

Se evidenciaron 49 RRP de rituximab en pacientes continuadores. La mayor frecuencia de RRP estuvo dentro del rango de velocidad de perfusión de 50-100 mg/h (10,2%, N=5) desde 0-30 min iniciado el tratamiento y de 301 mg/h a más (10,2%, N=5), de 31-60 min iniciada la perfusión con rituximab. 61,2% de aparición de las RRP estuvieron en el rango de 0-60 min iniciada la perfusión (N=30), y 46,9% del total en el rango de 251 mg/h a más (N=23).

**Tabla 9. Tiempo total de perfusión (en horas) en pacientes continuadores.**

Tiempo de perfusión (h)	Pacientes continuadores		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N°	%	N°	%	N°	%		
	<b>129</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>19,4</b>	<b>104</b>	<b>80,6</b>		
2	48	37,2	8	6,2	40	31,0	0,7116	0,79 IC (0,37-1,7)
3	58	45,0	12	9,3	46	35,7	0,9074	1,13 IC (0,56-2,28)
4	15	11,6	2	1,6	13	10,1	0,7773	0,66 IC (0,17-2,53)
5	8	6,2	3	2,3	5	3,9	0,3805	2,06 IC (0,78-5,45)
6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-	-

Se observa que los pacientes continuadores tienen un promedio de 2,9 horas de perfusión (rango: 2-5 hs) y la frecuencia donde se evidencian más reacciones adversas es de 3 horas (9,3%, N=12) con un valor no significativo (p=0,9074). El tiempo de perfusión que representa riesgo es de 3 y 5 horas (RR=1,13 IC: 0,56-2,28 y RR=2,06 IC: 0,78-5,45 respectivamente).

**Tabla 10. Pacientes continuadores que reportan antecedentes de reacciones adversas con rituximab en la fase de entrevista en Oncología y Hematología.**

Antecedentes de reacciones adversas con rituximab	Pacientes continuadores* en Oncología y Hematología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N°	%	N°	%	N°	%		
	<b>111</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>20,7</b>	<b>88</b>	<b>79,3</b>		
Reportan antecedentes de RAM	43	38,7	16	14,4	27	24,3	0,0015	3,614 IC (1,62-8,06)
No reportan antecedentes de RAM	68	61,3	7	6,3	61	55,0	0,0015	0,277 IC (0,12-0,62)

\*Continuadores: pacientes que han recibido previamente rituximab

Del total de pacientes, se evaluaron 23 continuadores que presentaron Reacciones adversas relacionadas a la perfusión (20,7%) en los servicios de Oncología y Hematología; 14,4% (N=16) reportaron antecedentes de reacciones adversas en perfusiones anteriores, el valor es significativo (p=0,0015). 79,3% (N=88) no presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión.

**Tabla 11.** Pacientes **continuadores** que reportan **antecedentes** de reacciones adversas con rituximab durante la entrevista en **Reumatología y Dermatología**.

Antecedentes de reacciones adversas con rituximab	Pacientes continuadores* en Reumatología y Dermatología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N°	%	N°	%	N°	%		
	18	100	2	11,1	16	88,9		
<b>Reportan antecedentes de RAM</b>	4	22,2	0	0,0	4	22,2	0,4227	0
<b>No reportan antecedentes de RAM</b>	14	77,8	2	11,1	12	66,7	0,4227	NSP

\*Continuadores: pacientes que han recibido previamente rituximab

Del total de pacientes, se evaluaron a 2 continuadores, que presentaron reacciones adversas relacionadas a la perfusión (11,1%) en los servicios de Reumatología y Dermatología; ninguno de ellos reportó antecedentes de reacciones adversas en perfusiones anteriores, 11,1% (N=2) no reportan reacciones adversas en perfusiones anteriores; el valor no es significativo (p=0,4227). 88,9% (N=16) no presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión.

**Tabla 12.** Distribución de pacientes **continuadores** según su intervalo de dosificación, que **vuelven a recibir rituximab ≤ 1 año y > 1 año** en los servicios de **Oncología y Hematología**.

INTERVALO DE DOSIFICACIÓN	Pacientes continuadores* en Oncología y Hematología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N°	%	N°	%	N°	%		
	111	100	23	20,7	88	79,3		
<b>Vuelven a recibir rituximab &gt; 1 año</b>	12	10,8	3	2,7	9	8,1	0,9919	1,238 IC (0,43-3,56)
<b>Vuelven a recibir rituximab en ≤ 1 año</b>	99	89,2	20	18,0	79	71,2	0,9919	0,808 IC (0,28-2,32)

\*Continuadores: pacientes que han recibido previamente rituximab completando un ciclo de tratamiento y que reinicia un nuevo esquema luego de por lo menos un año sin terapia biológica.

De 111 pacientes continuadores evaluados, 20,7% (N=23) presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión; dentro de esta clasificación, 2,7% (N=3) son pacientes continuadores que reciben rituximab en un intervalo de más de un año (RR=1,238 IC: 0,43-3,56), y 18% (N=20) son continuadores que reciben rituximab en un intervalo de menos de un año (RR=0,808, IC: 0,28-2,32). Los valores no son significativos (p=0,9919).

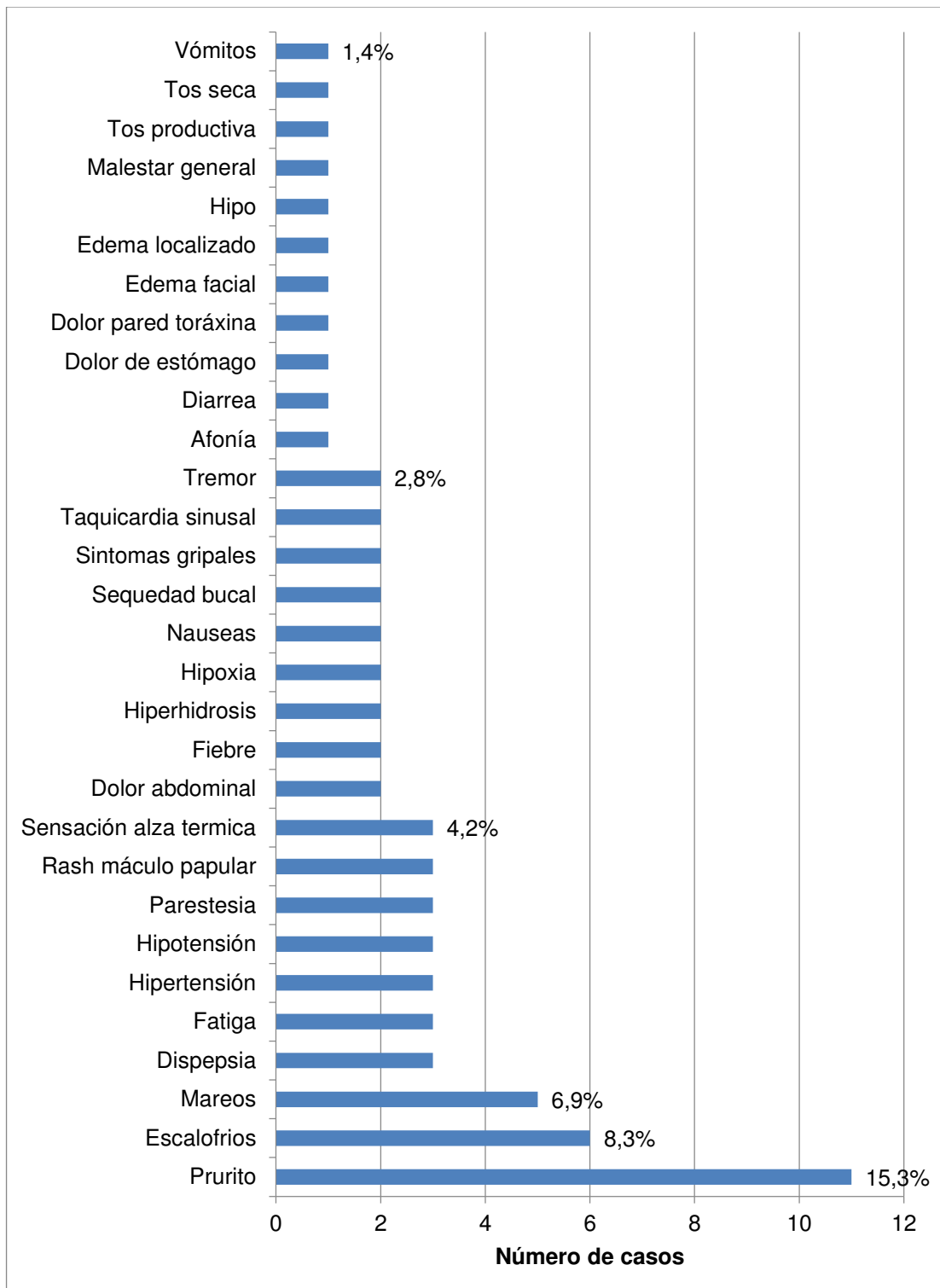
**Tabla 13.** Distribución de pacientes **continuadores** según su intervalo de dosificación, que **vuelven a recibir rituximab ≤ 1 año y > 1 año** en los servicios de **Reumatología y Dermatología**.

INTERVALO DE DOSIFICACIÓN N	Pacientes continuadores* en Reumatología y Dermatología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N°	%	N°	%	N°	%		
	18	100	2	11,1	16	88,9		
<b>Pacientes que vuelven a recibir rituximab &gt; 1 año</b>	6	33,3	1	5,6	5	27,8	0,5969	2 IC (0,15- 26,73)
<b>Pacientes que vuelven a recibir rituximab en ≤ 1 año</b>	12	66,7	1	5,6	11	61,1	0,5969	0,5 IC (0,04-6,68)

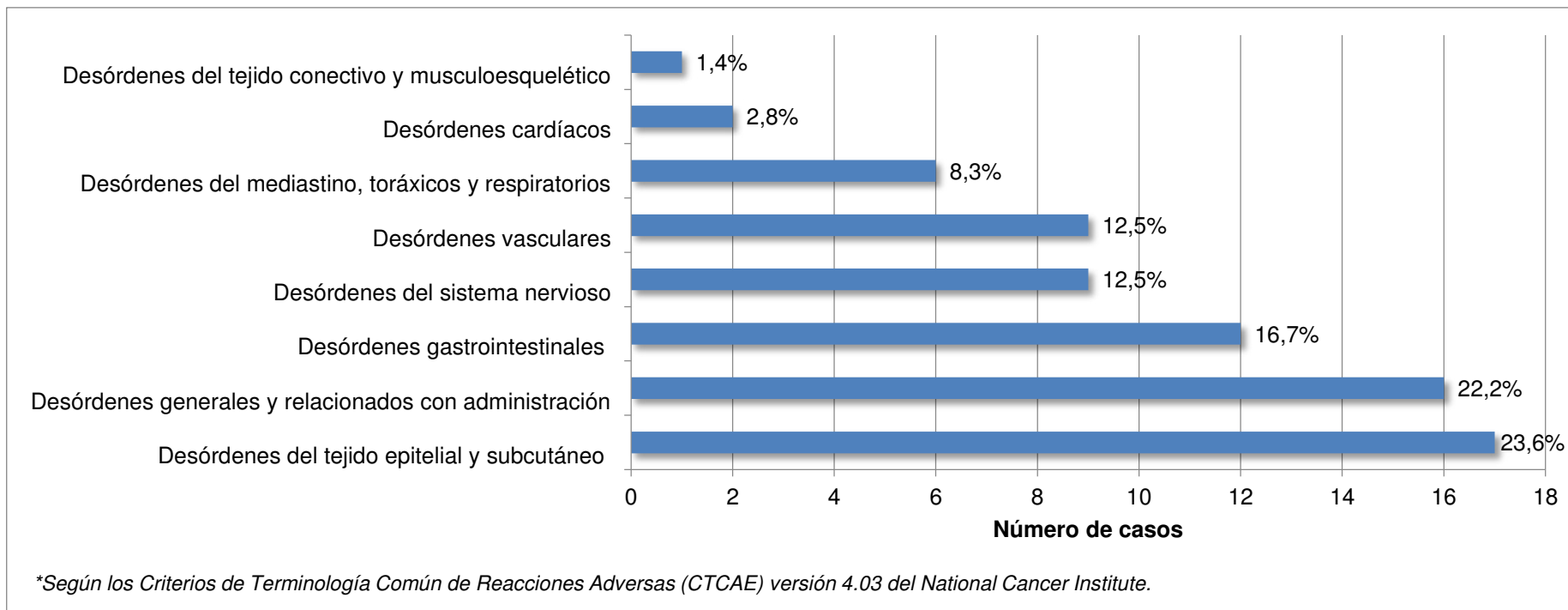
\*Continuadores: pacientes que han recibido previamente rituximab completando un ciclo de tratamiento y que reinicia un nuevo esquema luego de por lo menos un año sin terapia biológica.

De los 18 pacientes continuadores evaluados, 11,1% (N=2) presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión, dentro de esta clasificación, 5,6% (N=1) son pacientes continuadores que recibieron rituximab en un intervalo de más de un año (RR=2 IC: 0,15-26,73), el mismo porcentaje, 5,6% (N=1) son pacientes continuadores que reciben rituximab en un intervalo de menos de un año (RR=0,5, IC: 0,04-6,68), los valores no son significativos (p=0,5969).

### 4.3 Evaluación de las reacciones adversas medicamentosas relacionadas a la perfusión (RRP).

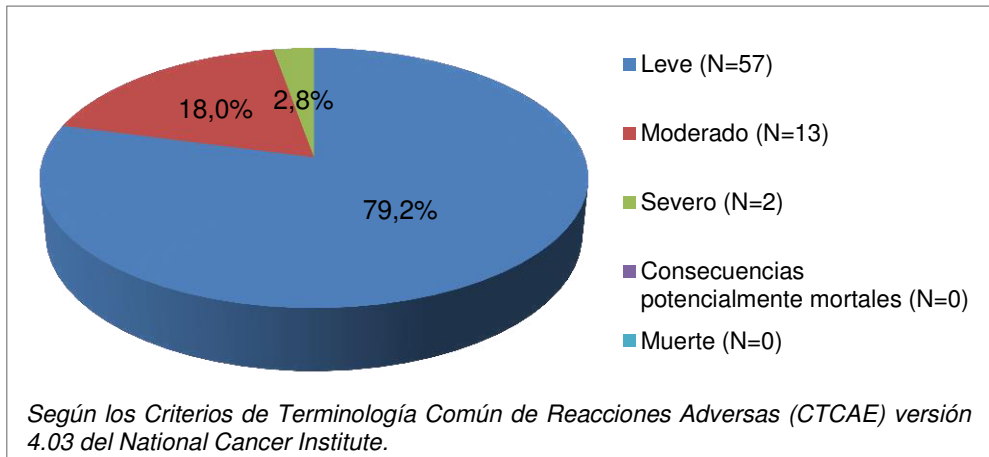


**Figura 14. Frecuencia de las RRP en pacientes tratados con rituximab.**

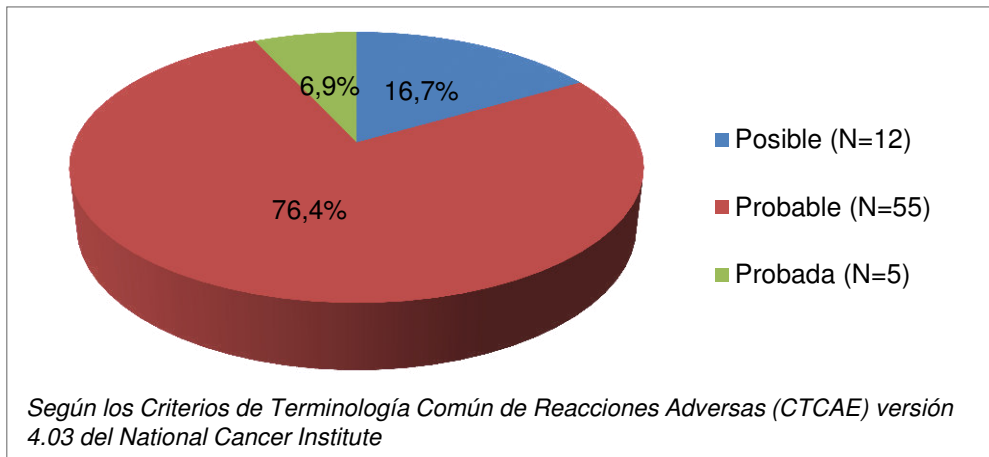


**Figura 15.** Distribución de las RRP de rituximab de acuerdo a la **clasificación por órgano y sistema.**

Se notificaron 72 RRP en 47 pacientes tratados con rituximab.



**Figura 16.** Distribución de las RRP según su **grado de intensidad**.



**Figura 17.** Distribución de las RRP según su **causalidad**.



**Tabla 14.** Clasificación de las RRP en pacientes que recibieron rituximab según el **grado de intensidad y causalidad** en los servicios de **Oncología y Hematología**.

REACCIÓN ADVERSA IDENTIFICADA	N	%	LEVE						MODERADO						SEVERA																							
			Posible		Probable		Probada		Posible		Probable		Probada		Posible		Probable		Probada																			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%																		
Prurito	11	16,92	1	1,54	9	13,85	1	1,54																														
Escalofríos	5	7,69			5	7,69																																
Mareos	5	7,69			5	7,69																																
Dispepsia	3	4,62	1	1,54	1	1,54					1	1,54																										
Hipertensión	3	4,62	1	1,54					1	1,54	1	1,54																										
Hipotensión	3	4,62			1	1,54					1	1,54	1	1,54																								
Parestesia	3	4,62			3	4,62																																
Rash máculo papular	3	4,62			2	3,08											1	1,54																				
Sensación alza térmica	3	4,62			3	4,62																																
Dolor abdominal	2	3,08			1	1,54					1	1,54																										
Fatiga	2	3,08									2	3,08																										
Hipoxia	2	3,08							1	1,54			1	1,54																								
Taquicardia sinusal	2	3,08			1	1,54					1	1,54																										
Tremor	2	3,08									2	3,08																										
Sequedad bucal	2	3,08	1	1,54	1	1,54																																
Afonía	1	1,54	1	1,54																																		
Diarrea	1	1,54	1	1,54																																		
Dolor de estómago	1	1,54	1	1,54																																		
Dolor pared torácica	1	1,54			1	1,54																																
Edema facial	1	1,54			1	1,54																																
Edema localizado	1	1,54			1	1,5																																
Fiebre	1	1,54			1	1,54																																
Hiperhidrosis	1	1,54			1	1,54																																
Hipo	1	1,54	1	1,54																																		
Nauseas	1	1,54			1	1,54																																
Síntomas gripales	1	1,54					1	1,54																														
Tos seca	1	1,54			1	1,54																																
Tos productiva	1	1,54			1	1,54																																
Vómitos	1	1,54																	1	1,54																		
<b>TOTAL</b>	65	100	<b>8</b>	<b>12,31</b>	<b>40</b>	<b>61,54</b>	<b>2</b>	<b>3,08</b>	<b>2</b>	<b>3,08</b>	<b>9</b>	<b>13,85</b>	<b>2</b>	<b>3,08</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>1</b>	<b>1,54</b>	<b>1</b>	<b>1,54</b>																		
			<b>LEVE</b>						<b>MODERADO</b>						<b>SEVERA</b>																							
			<b>50</b>						<b>76,92%</b>						<b>13</b>						<b>20,00%</b>						<b>2</b>						<b>3,08%</b>					

Se notificaron 65 sospechas de RRP en 43 pacientes. No se notificaron ningún tipo de reacción adversa de nivel potencialmente mortal y muerte.

**Tabla 15.** Clasificación de las RRP en pacientes que recibieron rituximab según el **grado de intensidad y causalidad** en los servicios de **Reumatología y Dermatología**.

REACCIÓN ADVERSA IDENTIFICADA	N	%	LEVE						MODERADO						SEVERA							
			Posible		Probable		Probada		Posible		Probable		Probada		Posible		Probable		Probada			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Síntomas gripales	1	14,29			1	14,29																
Hiperhidrosis	1	14,29			1	14,29																
Náuseas	1	14,29	1	14,29																		
Fatiga	1	14,29								1	14,29											
Fiebre	1	14,29			1	14,29																
Escalofríos	1	14,29			1	14,29																
Malestar general	1	14,29	1	14,29																		
TOTAL	7	100	2	28,57	4	57,14	0	0,0	0	0,0%	1	14,29	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
			LEVE						MODERADO						SEVERA							
			6			85,71			1			14,29			0			0,00				

Se notificaron 7 sospechas de RRP en 4 pacientes. No se evidenciaron reacciones adversas severas, ni de nivel potencialmente mortal y muerte.

## V. DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son la quinta causa de muerte hospitalaria en la Unión Europea y representan el 5% de todas las admisiones en hospitales<sup>62</sup>. Lazarou<sup>63</sup>, estimó que las RAM suponían entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en Estados Unidos; sin embargo, los reportes de RAM en Perú son todavía escasos y creemos que su incidencia, tanto mortales como no mortales, todavía no se ha estudiado lo suficiente. Es por ello que los programas de farmacovigilancia son altamente requeridos, debido a que ofrecen información importante acerca del perfil de reacciones adversas en una población específica. Hay evidencia que la incidencia y gravedad de las reacciones adversas pueden variar en diferentes poblaciones y grupos étnicos. Cabe señalar que los estudios de farmacovigilancia de poblaciones específicas son aún más relevantes para los productos bioterapéuticos como rituximab usados como un medio para evaluar el producto innovador frente a un producto biosimilar<sup>14</sup>.

En el presente estudio llevado a cabo en los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), se evaluaron 181 pacientes que recibieron rituximab, durante el período abril - julio del 2015. Del total de pacientes tratados con rituximab, 106 (58,6%) fueron mujeres (Figura 9); 61 (33,7%) son pacientes cuyas edades varían entre 70-80 años (Figura 10).

Los pacientes fueron agrupados, según los servicios donde se atendieron, en dos grupos: el 82,9% (N=150) pertenecieron a Oncología - Hematología y el 17,1% (N=31) fueron de Reumatología - Dermatología (Figura 11). Estas características incluyen dosificación del medicamento, formas de administración y esquemas de tratamiento.

Del grupo de pacientes de los servicios de Oncología y Hematología, 52% son mujeres; que se corresponde con la incidencia en mujeres de linfoma no Hodgking, tal como lo que estipula Arredondo<sup>11</sup> en su estudio (54,7%) con una edad media de 56 años. De los pacientes tratados en los servicios de Reumatología y Dermatología, 90,3% son mujeres; reflejándose en el tratamiento la preponderancia femenina que tiene la artritis reumatoide con respecto al varón de hasta 5/1 entre la cuarta y sexta década de vida<sup>64</sup>.

La patología más recurrente tratada con rituximab en los servicios de Oncología y Hematología fue Linfoma No Hodgkin CD20+ (96,7%) (Tabla 2); en los servicios de Reumatología y Dermatología, fue artritis reumatoide (83,9%) (Tabla 3).

De los 181 pacientes del estudio 71,3% (N=129) son continuadores, es decir, que anteriormente recibieron rituximab, desde el segundo ciclo en adelante, y 28,7% (N=52) son iniciadores, que lo reciben por primera vez y no han recibido algún esquema anteriormente con el mismo fármaco (Figura 12).

En general, los estudios indican que el porcentaje de pacientes que experimentan alguna reacción a la perfusión es más alto después de la primera perfusión que tras la segunda, en cualquier ciclo de tratamiento; la incidencia de reacciones disminuye con las sucesivas perfusiones<sup>65</sup>.

Del total de pacientes con administración de rituximab, como parte de su tratamiento, en los servicios de Oncología, Hematología, Reumatología y Dermatología del HNERM, 47 (26%) presentaron reacciones adversas relacionadas a la perfusión (Figura 13). De los 52 iniciadores, 22 (42,3%) presentaron reacciones adversas asociadas a la perfusión (RRP); de ellos, 17 (32,7%) las presentaron a una velocidad de perfusión inicial de 50 mg/h y 5

(9,6%) a una velocidad mayor a 50 mg/h (Tabla 4). Este último resultado podría seguir la misma tendencia de disminución de las reacciones adversas encontradas en un estudio clínico en Japón<sup>66</sup> que modificó el tiempo de administración del medicamento con el objetivo de reducirlo, ajustando la velocidad de perfusión de los pacientes iniciadores de la siguiente manera: en el primer ciclo de perfusión se administró a una velocidad de 10 mg/h para la primera hora; para la segunda hora la velocidad de perfusión fue de 50 mg/h, y la velocidad de perfusión final fue de 100 mg/h hasta el final del tratamiento. El tratamiento de perfusión rápida fue bien tolerado a pesar del aumento de la concentración de la solución infundida (375 mg/m<sup>2</sup> en 250 mL NaCl 0,9%). Ninguno de los pacientes presentó problemas graves debido a las toxicidades.

En nuestro estudio, tenemos una mayor prevalencia de RRP (21,7%) (Tabla 5) dentro de los primeros 30 minutos a una velocidad de 50 a 100 mg/h en los pacientes iniciadores; esto concuerda con la descripción de RRP de hipersensibilidad, además, 17,4% de RRP en un rango de 151-200 mg/h que posiblemente se deban al síndrome de liberación de citoquinas que ocurriría en la primera hora de perfusión. Un paciente iniciador presenta RRP a una velocidad entre 50 y 200 mg/h<sup>67</sup>. Durante la primera perfusión, los pacientes con alto número de células CD20 circulantes presentan el síndrome de liberación de citoquinas con picos de concentraciones séricas a 90 minutos después del inicio de la perfusión<sup>68,69</sup>. Respecto al tiempo total de perfusión en pacientes iniciadores, este varió en un rango de 2 a 11 horas evidenciándose más reacciones adversas en quienes duró 3 horas (21.2%, N=11) (Tabla 6).

Jolly Patel y colaboradores<sup>70</sup> señalan que en el Moffitt Cancer Center H. Lee se ha utilizado un protocolo de perfusión de rituximab rápida desde diciembre de 2007.

Dicho protocolo indica administrar a una velocidad de 150 mL/h\* durante 30 minutos y luego aumentar la tasa a 275 mL/h† hasta que la perfusión se haya completado. Este método se utiliza para prevenir los errores de cálculo al asegurar que todas las perfusiones duren alrededor de 90 minutos ( $\pm$  5 minutos) para dosis de entre 500 y 1000 mg.

En la tabla 7, se muestran los resultados de los pacientes que presentaron reacciones adversas en las perfusiones posteriores; encontrándose que, del total de continuadores (129), solo 25 (19,4%) presentaron alguna reacción adversa y, de estos, solo 9 (7%) manifestaron su reacción dentro del rango de velocidad de perfusión inicial de 50-100 mg/h. Meryem Can<sup>71</sup> demostró que puede disminuirse el tiempo de perfusión de un tratamiento aumentando la velocidad inicial de las perfusiones posteriores sin presentar riesgo para el paciente.

Durante el segundo ciclo de rituximab, las concentraciones de citoquinas vuelven a aumentar 90 minutos después del inicio de la perfusión, pero los valores máximos son inferiores en comparación con la primera perfusión<sup>68</sup>. Según el protocolo del fabricante, los pacientes continuadores tienen una velocidad de perfusión inicial de 100 mg/h que se va aumentando en 50 mg/h cada media hora; entonces, podemos inferir que podrían darse RRP a una velocidad de 250 mg/h en pacientes continuadores. En nuestro estudio se observó una mayor frecuencia de RRP durante los primeros 30 minutos iniciada la perfusión a una velocidad entre 50 a 100 mg/h y también a una velocidad de 301 mg/h pasada la media hora de iniciada la perfusión (Tabla 8). Por lo general, los efectos secundarios son más pronunciados cuando la mayoría de las células CD20 se encuentra en la

---

\* 300 mg/h (para una concentración de 2:1 mg/mL)

† 550 mg/h (para una concentración de 2:1 mg/mL)

corriente sanguínea o cuando la dosis terapéutica del rituximab se perfunden rápidamente en lugar de infundir durante varias horas<sup>72,73</sup>.

En los pacientes continuadores, se observa que tienen un promedio de 2,9 horas de perfusión (rango: 2-5 hs) y se evidencian más reacciones adversas en quienes demoraron 3 horas (9,3%, N=12) (Tabla 9). Un estudio en el Reino Unido<sup>74</sup>, demostró que se puede reducir a 60 minutos el tiempo total de la perfusión en los pacientes continuadores. Los pacientes elegidos no tuvieron reacciones de grado III o IV durante su primera perfusión. La perfusión rápida que promedia los 60 minutos, también fue bien tolerada sin reacciones significativas.

Los pacientes continuadores que reportan antecedentes de reacciones adversas en la fase de entrevista evaluados en los servicios de Oncología – Hematología, 16 (16,4%) presentaron nuevamente RRP durante la perfusión (Tabla 10). La diferencia significativa encontrada en ambos grupos nos evidencia que existe una relación directa entre el antecedente verbal y el reporte de RRP en el estudio. En Reumatología y Dermatología ningún paciente reportó antecedentes verbales de reacciones adversas en perfusiones anteriores (Tabla 11).

De los 111 continuadores evaluados en los servicios de Oncología y Hematología, 12 pacientes (10,8%) son los que reciben rituximab después de un año y, de estos, solo 3 (2,7%) presentaron reacciones adversas relacionadas a la perfusión (Tabla 12). Por otro lado, de los 18 pacientes continuadores evaluados en los servicios de Reumatología y Dermatología, 6 (33,3%) recibieron rituximab después de un año y, de estos, solo 1 (5,6%) presentó RRP (Tabla 13). Según los ensayos clínicos realizados con el producto innovador, en el re-tratamiento, los valores deberían acercarse al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas de cualquier grado; sin embargo, en nuestro estudio no fue así; el

porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los servicios de Oncología y Hematología fue 20,7%, mientras que los que presentaron reacciones adversas en los servicios de Reumatología y Dermatología fue 11,1%. Este resultado da lugar a hacer estudios de corte genético poblacional.

La mayoría de las RRP se cree que están asociadas a una interacción anticuerpo-antígeno entre rituximab (anticuerpo CD20) y los linfocitos (antígeno), lo que resulta en la liberación de citoquinas a partir de estas células u otros mediadores químicos; presentándose broncoespasmo, angioedema e hipoxia, además: fiebre, escalofríos, rigidez, prurito, astenia, dolor de cabeza<sup>75,76</sup>. En nuestro estudio, se observaron un total de 72 RRP, en 47 pacientes; siendo las de mayor frecuencia prurito (15,3%), escalofríos (8,3%) y mareos (6,9%) (Figura 14).

El común denominador reportado en nuestro estudio son los desórdenes del tejido epitelial-subcutáneo y los desórdenes generales relacionados con la administración, agrupados de acuerdo a la clasificación por órgano y sistema según los Criterios de Terminología Común de Reacciones Adversas (CTCAE) versión 4.03 del National Cancer Institute (Figura 15).

En nuestro estudio se evaluaron las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de acuerdo también con el CTCAE 4.03. En su gran mayoría fueron de grado leve (79%), ninguna fue potencialmente mortal y tampoco hubo muertes (Figura 16). Luego, al evaluar las reacciones adversas con el algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna, se encontró que en su mayoría fueron probables 76,4%; 16,7% posibles y 6,9% probadas (Figura 17). Observando los resultados, no podemos afirmar que todas las reacciones se deban a la perfusión exclusivamente de rituximab, pues no contamos con información de RRP que



sean definidas. En su lugar, otros factores fisiopatológicos enmascarados podrían ser responsables de algunas de las Reacciones adversas<sup>11</sup>.

Evaluando los servicios de Oncología y Hematología, se encontraron 65 RRP en 43 pacientes. Las más frecuentes fueron prurito (16,9%), escalofríos y mareos (7,7% cada uno) (Tabla 14). Arredondo y col<sup>11</sup> muestran en sus resultados, que las reacciones adversas más frecuentes fueron rash, sofocos, disnea y prurito, lo que se correlaciona con lo descrito en otros ensayos, cuyos síntomas se componen principalmente de fiebre, escalofríos y rigor; otros síntomas menos frecuentes incluyen vómitos, náuseas, fatiga, irritación de la garganta, hipertensión, hipotensión y características del síndrome de lisis tumoral<sup>53</sup>. En la evaluación de las RRP se encontró que 76,9% fueron leves, 20% moderadas y sólo 3.1% severas. Por el contrario, Arredondo y col<sup>11</sup> considera que todas las RRP son leves usando la escala NIH.

En los servicios de Reumatología y Dermatología, se encontraron 7 RRP en 31 pacientes. Dichas reacciones fueron gripe, hiperhidrosis, náuseas, fatiga, fiebre, escalofríos y malestar general (Tabla 15). Lan *et al*, describe en su metaanálisis que las RRP se dieron en 18,9% de los casos<sup>77</sup>; Tony *et al* describe un 12,4% entre reacciones alérgicas, graves e indiferenciadas<sup>78</sup>; mientras que el estudio REFLEX<sup>79</sup> muestra 29% de reacciones relacionadas con la perfusión. En nuestro estudio, la mayoría de RRP fueron de gravedad leve (85,71%) y moderados (14,29%), esto es concordante a lo descrito en la ficha técnica del producto innovador, no evidenciándose RRP potencialmente mortales ni muertes. Emery *et al* reportan un evento fatal ocurrido con una dosis de 2500 mg en una mujer con síndrome metabólico<sup>42</sup>; sin embargo, existen reportes de pacientes fallecidos días después de haber recibido el medicamento<sup>80</sup>.

El bajo reporte de reacciones adversas encontrado en este estudio es similar a otros estudios de perfusión rápida de rituximab realizados con un tiempo total de perfusión de 60 y 90 minutos<sup>81,82</sup> en pacientes continuadores, por lo tanto, según nuestros resultados, rituximab se administra con seguridad sin riesgo de reacciones significativas relacionadas a la perfusión. Para el caso de los iniciadores se podría optimizar también el tiempo de administración de la perfusión.

Rituximab es un medicamento moderno que requiere farmacovigilancia intensiva, dado que cada vez es más usado por diferentes especialidades; por ello, es necesario un continuo seguimiento a los pacientes que reciben este fármaco para reportar, analizar y publicar en estudios posteriores, las reacciones adversas que estos presenten durante su perfusión, de esta manera se podrá establecer un mejor manejo de estas y evitar las reacciones adversas medicamentosas ya reportadas.

## VI. CONCLUSIONES

- La prescripción más frecuente de rituximab en los servicios de Oncología y Hematología fue para el tratamiento de linfoma No Hodgkin CD20+ (96,7%); en los servicios de Reumatología Dermatología fue para artritis reumatoide (83,9%).
- Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con la perfusión de rituximab, un producto biológico no comparable, encontradas en la población de estudio fueron: prurito (15,3%), escalofríos (8,3%) y mareos (6,9%).
- Dentro de los servicios de Oncología y Hematología, la reacción adversa, relacionada a la perfusión, más frecuente fue prurito (16,92%), y de este porcentaje, 76,92% fueron de grado leve. En los servicios de Reumatología y Dermatología, ocurrieron solo 7 reacciones adversas relacionadas con la perfusión uniformemente distribuidas (14,29%), de las cuales 6 (85,71%) fueron de grado leve.
- Los intervalos de velocidad de perfusión en los pacientes iniciadores, donde fue más frecuente la aparición de reacciones adversas fueron: 50-100 mg/h, 101-150 mg/h y 151-200 mg/h (26,1% para cada uno de los intervalos); en los pacientes continuadores, el intervalo de velocidad en el cual ocurrieron las reacciones adversas fue cuando se superó los 300 mg/h (26,5%).
- Desde la perspectiva del tiempo de perfusión, las reacciones más frecuentes fueron halladas dentro de los 60-90 minutos (39,1%) de iniciada la perfusión en paciente iniciadores y, en los pacientes continuadores, dentro de la primera media hora (34,7%) de iniciada la perfusión.
- De acuerdo con los Criterios de Terminología Común de Reacciones Adversas (CTCAE) versión 4.03, las reacciones adversas relacionadas a la perfusión más frecuentes estuvieron distribuidas como Desórdenes del Tejido Epitelial y

Subcutáneo (23,6%), Desórdenes Generales y Relacionados con la Administración (22,6%) y desórdenes gastrointestinales (16%). Las reacciones en su mayoría fueron de grado leve (79,2%), seguida de moderado (18,1%) y severo (2,8%), No hubo casos graves ni muertes.

- De acuerdo con el Algoritmo de causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo, las reacciones adversas resultaron en su mayoría probables (76,4%); seguidas de posibles (16%) y probadas (6,9%).

## VII. RECOMENDACIONES

1. Incentivar la implementación de los métodos de farmacovigilancia intensiva en los hospitales, con el fin de conocer el impacto para la salud pública de la seguridad de los medicamentos.
2. Desarrollar un Plan de Gestión de Riesgos, con el fin de tomar medidas de prevención de reacciones adversas a medicamentos o minimizar los riesgos en la terapia en la población más susceptible, para generar señales de riesgo oportunas.
3. Continuar con la investigación de rituximab con ensayos clínicos más profundos pues es un medicamento biológico de amplio uso.
4. Realizar ensayos clínicos y estudios de Fase IV de rituximab, para su inclusión en el Sistema Peruano de Farmacovigilancia como parte de la investigación de nuevos medicamentos orientados a la terapia biológica.
5. Realizar estudios que evalúen la disminución del tiempo de perfusión, porque demanda una menor inversión de recursos humanos y técnicos al hospital, así se evita causarle molestias frecuentes al paciente durante su quimioterapia, acorde con los estudios actuales.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos [En línea]. 2004 [citado 20/10/2015]; 2004(9):1-6. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s6166s/s6166s.pdf>
2. Sistema Peruano de Farmacovigilancia. Farmacovigilancia intensiva de los Medicamentos Estratégicos [En línea]. Lima: Ministerio de Salud - Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas; 2005 [citado 20/10/2015]. 17p. RD No 1308-2005-DG-DIGEMID/MINSA. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD1308-2005.pdf>
3. Holloway K, Green T. Comités de Farmacoterapia, Guía Práctica [En línea]. Ginebra: OMS, departamento de medicamentos esenciales y política farmacéutica; 2004 [citado 20/10/2015]. 163p. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s8121s/s8121s.pdf>
4. Pardo CA. Reacciones Adversas Medicamentosas Fatales en Pacientes Hospitalizados [Tesis doctoral] [En línea] Granada: Universidad de Granada; 2008. [citado 20/10/2015] 171p. Disponible en: <http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/1815/1/17340093.pdf>
5. OPS. Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas [En línea]. Washington DC: Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica; 2010 [citado 20/10/2015]. 87p. Documento Técnico No.5. Dispon en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18625es/s18625es.pdf>
6. NIH. Terapias Biológicas para el cáncer [En línea]. Maryland: Instituto Nacional del Cáncer; 2013 [citado 23/02/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojas-informativas/tratamiento/terapias-biologicas-respuestas>

7. MacLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, Levy R, Czuczman MS, Williams ME, *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* [En línea]. 1998 [citado 20/10/2015]; 16:2825-33. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/16/8/2825.abstract>
8. Davis TA, Grillo-López AJ, White CA, McLaughlin P, Czuczman MS, Link BK, *et al.* Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of re-treatment. *J Clin Oncol* [En línea]. 2000 [citado 20/10/2015]; 18(17):3135-43. Disp: <http://jco.ascopubs.org/content/18/17/3135.abstract>
9. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, *et al.* CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* [En línea]. 2002 [citado 20/10/2015]; 346:235-42. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011795#t=articleTop>
10. Pacífico BJ. Estudio de utilización de medicamentos biológicos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: Enero 2006 - Junio 2007 [Tesis de grado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009. 107p.
11. Arredondo GT, Majluf CA, Vela OJ, Mariscal RI, Solis AL, Lopez GJ, *et al.* Peri-Infusional Adverse Reactions to Rituximab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Arch Med Res* [En línea]. 2013 [citado 20/10/2015]; 44 (7):549-54. Disponible en: [http://www.arcmedres.com/article/S0188-4409\(13\)00221-X/abstract](http://www.arcmedres.com/article/S0188-4409(13)00221-X/abstract)
12. Pritchard CH, Greenwald MW, Kremer JM, Gaylis NB, Rigby W, Zlotnick S, Chung C, *et al.* Safety of infusing rituximab at a more rapid rate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RATE-RA study. *BMC Musculoskeletal*

- Disord [En línea]. 2014 [citado 20/10/2015]; 15:177. Disponible en: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-15-177>
13. Pombo ML, Di Fabio JL, Cortes ML. Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals* [En línea]. 2009 [citado 10/04/2016]; 37(5):271-6. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1045105609000906?np=y>
  14. WHO. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs) [En línea]. Geneva: Expert Committee on Biological Standardization; 2013 [citado 17/11/2015]. 40p. Technical Report Series No.977,2013-Annex2. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19941en/s19941en.pdf>
  15. IAPO. Boletín informativo sobre Medicamentos biológicos y biosimilares [En línea] 2013 [citado 28/05/16]. Disponible en: [https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO\\_Biosimilars\\_Briefing\\_Paper\\_Nov\\_2013\\_ES.pdf](https://www.iapo.org.uk/sites/default/files/files/IAPO_Biosimilars_Briefing_Paper_Nov_2013_ES.pdf)
  16. Weise, M. et al. Biosimilars – why terminology matters. *Nature Biotechnology* 29 [En línea]; 2011 [citado el 28/05/2016], 690–3. Disponible en: <http://www.nature.com/nbt/journal/v29/n8/full/nbt.1936.html>
  17. Knezevic, I. & Griffiths, E. Biosimilars – global issues, national solutions. *Biologicals: Journal of the International Association of Biological Standardization* 39 [En línea]; 2011 [citado el 28/05/2016]; 252–5. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104510561100128X>
  18. Roy PS, John S, Karankal S, Kannan S, Pawaskar P, Gawande J, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of Rituximab (Mabthera™) and its biosimilar (Reditux™) in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with chemoimmunotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Med Paediatr Oncol* [En línea]. 2013 [citado 10/04/2016]; 34(4):292-8. Disponible en: DOI: 10.4103/0971-5851.125248



19. Wilson WH. Chemotherapy sensitization by Rituximab: Experimental and clinical evidence. *Semin Oncol* [En línea]. 2000 [citado 15/11/2015]; 6(12):30-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225998>
20. Maloney DG. Preclinical and phase I and II trial of Rituximab. *Semin Oncol* [En línea]. 1999 [citado 15/12/2015]; 5(14):74-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561021>
21. Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs* [En línea]. 1999 [citado 20/10/15]; 58(1):89-90. Dispon en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10439931>
22. España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* [En línea]. 2013 [citado 20/10/2015]; 104(5):380-92. Disponible en: DOI:10.1016/j.ad.2012.02.008
23. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity: insights from the clinic. *Immunity* [En línea]. 2004 [citado 15/11/2015]; 20(5):517-27. Disponible en: DOI:10.1016/S1074-7613(04)00112-8
24. Binstadt BA, Geha RS, Bonilla FA. IgG Fc receptor polymorphisms in human disease: implications for intravenous immunoglobulin therapy. *J Allergy Clin Immunol* [En línea]. 2003 [citado 20/10/2015]; 111(4):697-703. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(03\)00745-0/fulltext](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(03)00745-0/fulltext)
25. Uchida J, Hamaguchi Y, Oliver JA, Ravetch JV, Poe JC, Haas KM, *et al.* The innate mononuclear phagocyte network repletes B lymphocytes through Fc receptor-dependent mechanisms during anti-CD20 antibody immunotherapy. *J Exp Med* [En línea]. 2004 [citado 15/12/2015]; 199(12):1659-69. Disponible en: <http://jem.rupress.org/content/199/12/1659.long>
26. Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, Müller HH, Hertl M, Eming R. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell activating factor associated with increased

- pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* [En línea]. 2009 [citado 20/10/2015]; 129(9):2202-10. Disponible en: [http://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)34490-0/fulltext](http://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)34490-0/fulltext)
27. Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, *et al.* Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* [En línea]. 2005 [citado 20/10/2015]; 44(2):176-82. Disponible en: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/44/2/176.long>
28. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, *et al.* Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 66(4):470-5. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/66/4/470.long>
29. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S, Vigklis V, Fragiadaki KG, Iniotaki A, *et al.* Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2005 [citado 15/11/2015]; 52(2):501-13. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20858/full>
30. Sfikakis PP, Boletis JN, Tsokos CC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol* [En línea]. 2005 [citado 20/10/2015]; 17(5):550-7. Dispon en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16093832>
31. Desai MA, Lu L, Ramsey GR, Datta SK. Hyperexpression of CD40 ligand by B and T cells in human lupus and its role in pathogenic autoantibody production. *J Clin Invest* [En línea]. 1996 [citado 20/10/2015]; 97(9):2063-73. Disponible en: <http://www.jci.org/articles/view/118643>

32. Toubi E, Kessel A, Slobodin G, Boulman N, Paviotzky E, Zisman D, *et al.* Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 66(6):818-20. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/66/6/818.long>
33. Vigna PM, Hernandez CB, Paredes SO, Portales PD, Baranda L, Abud MC, *et al.* Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* [En línea]. 2006 [citado 20/10/2015]; 8(3):R83. Disponib en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar1954>
34. Sfikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, Moutsopoulos HM, Boletis JN, Theofilopoulos AN. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 123(1):66-73. Disp en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661606009946?np=y>
35. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, Risselada A, Klareskog L, van Vollenhoven R, *et al.* Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol* [En línea]. 2007 [citado 15/11/2015]; 122(1):62-74. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521661606008709>
36. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 56(3):772-8. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22400/full>
37. Eming R, Nagel A, Wolff FS, Podstawa E, Debus D, Hertl M. Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* [En línea]. 2008 [citado

- 20/10/2015]; 128(12):2850-8. Disponible en: [http://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)33686-1/fulltext](http://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)33686-1/fulltext)
38. Anolik JH, Barnard J, Cappione A, Pugh-Bernard AE, Felgar RE, Looney RJ, *et al.* Rituximab improves peripheral B cell abnormalities in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2004 [citado 15/11/2015]; 50(11):3580-90. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20592/full>
39. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JC. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2006 [citado 15/11/2015]; 54(2):613-20. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21617/epdf>
40. Kosits C, Callaghan M. Rituximab: A new monoclonal antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Oncol Nurs Forum* [En línea]. 2000 [citado 20/10/2015]; 27(1):51-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660923>
41. Hainsworth JD. Safety of rituximab in the treatment of B cell malignancies: implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Red Ther* [En línea]. 2003 [citado 20/10/2015]; 5(4):S12-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833440/pdf/ar1008.pdf>
42. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz SA, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, *et al.* The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2006 [citado 20/10/2015]; 54(5):1390-400. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21778/epdf>
43. Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol*

- [En línea]. 2003 [citado 20/10/2015]; 149(4):899-901. Disponible en: <http://online.library.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2133.2003.05580.x/pdf>
44. Schmidt E, Herzog S, Bröcker EB, Zillikens D. Long-standing remission of recalcitrant juvenile pemphigus vulgaris after adjuvant therapy with rituximab. *Br J Dermatol* [En línea]. 2005 [citado 20/10/2015]; 153(2):449-51. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2005.06740.x/abstract>
45. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman SM, *et al.* Serologic changes following B cell depletion therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2003 [citado 20/10/2015]; 48(8):2146-54. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.11181/pdf>
46. Goto S, Goto H, Tanoshima R, Kato H, Takahashi H, Sekiuchi O, *et al.* Serum sickness with an elevated level of human antichimeric antibody following treatment with rituximab in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* [En línea]. 2009 [citado 20/10/2015]; 89(3):305-9. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12185-009-0269-6>
47. Cheson BD. Ofatumumab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of the B-cell malignancies. *J Clin Oncol* [En línea]. 2010 [citado 20/10/2015]; 28(21):3525-30. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/28/21/3525.abstract>
48. Maloney DG, Grillo LA, White CA, Bodkin DJ, *et al.* IDEC-C2B8 (Rituximab) anti-CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood* [En línea]. 1997 [citado 20/10/2015]; 90(6):2188-95. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/90/6/2188.full.pdf>
49. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Corner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2006 [citado 20/10/2015]; 54(8):2377-86. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22019/epdf>
50. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 66(9):1259-62. Disponible en: <http://ard.bmj.com/content/66/9/1259.abstract>
51. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* [En línea]. 2007 [citado 20/10/2015]; 143(6):763-7. Disponible en: DOI:10.1001/archderm.143.6.763.
52. Simon D, Hösli S, Kostylina G, Yawalkar N, Simon HU. Anti-CD20 (rituximab) treatment improves atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* [En línea]. 2008 [citado 15/11/2015]; 121(1):122-8. Disponible en: [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(07\)02253-1/pdf](http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(07)02253-1/pdf)
53. Fink PR, Wolf IH, Zalaudek I, Kerl H, Cerroni L. Treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma with rituximab. *J Am Acad Dermatol* [En línea]. 2005 [citado 15/11/2015]; 52(5):847-53. Disponible en: [http://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)00426-3/pdf](http://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)00426-3/pdf)
54. Kerl K, Prins C, Saurat JH, French LE. Intralesional and intravenous treatment of cutaneous B-cell lymphomas with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab: report and follow-up of eight cases. *Br J Dermatol* [En línea]. 2006 [citado 20/10/2015]; 155(6):1197-200. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2006.07523.x/pdf>
55. Martin SJ, Duvic M. Treatment of cutaneous lymphoid hiperplasia with the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* [En

- línea]. 2011 [citado 15/11/2015]; 11(3):286-8. Disponible en: [http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650\(11\)00018-8/pdf](http://www.clinical-lymphoma-myeloma-leukemia.com/article/S2152-2650(11)00018-8/pdf)
56. EMA. Mabthera: ficha técnica o resumen de las características del producto [En línea]. Londres: 2009 [actualizado 23/03/2015; citado 20/10/2015]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000165/WC5000258\\_21.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000165/WC5000258_21.pdf)
57. Vargas CE. La notificación de los efectos adversos de los medicamentos. An Med Interna [En línea]. 2002 [citado 20/10/2015]; 19(6):273-4. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n6/editorial.pdf>
58. Olsson S. The Role of the WHO programme on International Drug Monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. Drug Saf [En línea]. 1998 [citado 29/11/2015]; 19(1):1-10. Dispon en: <http://www.who-umc.org/graphics/25298.pdf>
59. Gómez OL, Téllez LA, López OM. Importancia de establecer programas de farmacovigilancia en los hospitales mexicanos. Rev Mex Cienc Farm [En línea]. 2005 [citado 26/01/2016]; 36(2):41-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/579/57936206.pdf>
60. González A., García L. Estudios de cohortes y de casos y controles: qué podemos esperar de ellos. GH continuada [En línea]. 2003 [citado 20/10/2015]; 2(1):44-8. Disponible en: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=70000095&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=8&ty=48&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=v2n1a95pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=70000095&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=8&ty=48&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=v2n1a95pdf001.pdf)
61. OMS. Vigilancia farmacológica internacional: función del hospital [En línea]. Ginebra: Informe de una Reunión de la OMS; 1969 [citado 20/10/2015]. 27p. Informe Técnico No 425. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38503/1/WHO\\_TRS\\_425\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/38503/1/WHO_TRS_425_spa.pdf)

62. Sanitaria dos mil. Las reacciones adversas a medicamentos, quinta causa de muerte hospitalaria en la UE [Internet]. Madrid: Revista de redacción médica; 2015 [actualizado 16/09/2015; citado 14/12/2015]. Disponible en: <http://www.redaccionmedica.com/noticia/las-reacciones-adversas-a-medicamentos-quinta-causa-demuerte-hospitalaria-en-la-ue-86979>
63. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* [En línea]. 1998 [citado 17/11/2015]; 279(15):1200-5. Disp: DOI:10.1001/jama.279.15.1200.
64. Ortega AF, Becerra RF, Alfaro LJ, Zamora CM. Guía de práctica clínica de artritis reumatoide [En línea]. Lima: Seguro Social de Salud - Essalud; 2011 [citado 20/10/2015]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia\\_artritisreumatoide2011.pdf](http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia_artritisreumatoide2011.pdf)
65. Vergara SJ. Información para los profesionales de la salud: reacciones adversas relacionadas a la infusión o perfusión del Rituximab [En línea]. Panamá: Ministerio de Salud Panamá; 2014 [actualizado 30/10/2014; citado 17/11/2015]. Disponible en: [http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta\\_de\\_inf\\_rituximab.pdf](http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_de_inf_rituximab.pdf)
66. Yokohama M, Terui Y, Takeuchi K, Nara E, Nakano K, Ueda K, *et al.* Infusion Rate Escalation Study of Rituximab in Patients with CD20+ B-Cell Lymphomas: A Single Institution Analysis in Japan. *ISRN Oncology* [En línea]. 2013 [citado 17/11/2015]; 2013:1-5. Disp: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/863909/>
67. Dillman RO. Infusion reactions associated with the therapeutic use of monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. *Cancer Metastasis Rev* [En línea]. 1999 [citado 17/11/2015]; 18(4):465-71. Disponible en: DOI:10.1023/A:1006341717398
68. Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high



- lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* [En línea]. 1999 [citado 17/11/2015]; 94(7):2217-24. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/94/7/2217.full.pdf>
69. Wing MG, Moreau T, Greenwood J, Smith RM, Hale G, Isaacs J, *et al.* Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J Clin Invest* [En línea]. 1996 [citado 17/11/2015]; 98(12):2819-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC507749/pdf/982819.pdf>
70. Patel J, Ho M, Ho V, Bello C, Djulbegovic B, Sokol L *et al.* Rapid Infusion Rituximab for Maintenance Therapy: Is It Feasible? *Leuk Res Treatment* [En línea]. 2013 [citado 17/11/2015]; 2013(155):1-4. Disponible en: <http://www.Hindawi.com/journals/lrt/2013/629283/>
71. Can M, Alibaz ÖF, Yılmaz ÖS, Atagündüz P, İnanç N, Direskeneli H. Accelerated infusion rates of rituximab are well tolerated and safe in rheumatology practice: a single-centre experience. *Clin Rheumatol* [En línea]. 2013 [citado 17/11/2015]; 32(1):87-90. Disponible en: DOI:10.1007/s10067-012-2094-1
72. Osterborg A, Dyer MJ, Bunjes D, Pangalis GA, Bastion Y, Catovsky D, *et al.* Phase II multicenter study of human CD52 antibody in previously treated chronic lymphocytic leukemia. European Study Group of CAMPATH-1H treatment in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* [En línea]. 1997 [citado 17/11/2015]; 15(4):1567-74. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/15/4/1567.full.pdf>
73. Foon KA, Schroff RW, Bunn PA, Mayer D, Abrams PG, Fer M, *et al.* Effects of monoclonal antibody therapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* [En línea]. 1984 [citado 17/11/2015]; 64(5):1085-93. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/64/5/1085.full.pdf>

74. Tuthill M, Crook T, Corbet T, King J, Webb A. Rapid infusion of rituximab over 60 min. *Eur J Haematol* [En línea]. 2009 [citado 17/11/2015]; 82(4):322-5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2009.01215.x/pdf>
75. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* [En línea]. 2010 [citado 17/11/2015]; 47(2):115-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848172/pdf/nihms-171257.pdf>
76. Chung CH. Managing premedications and the risk for reactions to infusional monoclonal antibody therapy. *Oncolog* [Online]. 2008 [cita 17/11/2015]; 13(6):725-32. Disp: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/13/6/725.full.pdf+html>
77. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* [En línea]. 2012 [citado 26/01/2016]; 13(9):731-44. Disp: DOI: 10.1631/jzus. B1200057
78. Tony HP, Burmester G, Schulze KH, Grunke M, Henes J, Kötter I, *et al.* Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther* [En línea]. 2011 [citado 17/11/2015]; 13(3):R75. Disponible en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3337>
79. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, *et al.* REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* [En línea]. 2006 [citado 17/11/2015]; 54(9):2793-806. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22025/epdf>
80. Agajanian R, Cheung EM, Chung M, Freimann JH, Gamal YK, Giorgio AJ, *et al.* Rituximab inyectable [En línea]. Los Ángeles: The Oncology Institute of Hope &

Innovation; 2007 [actualizado 01/05/2007; citado 26/01/2016]. Disponible en:  
<http://www.theoncologyinstitute.com/?pgid=422&parid=-1&rid=-1&lang=2>

81. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* [En línea]; 2005 [citado 17/11/2015]; 31(5):456-73. Disponible en: [http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(05\)00101-5/pdf](http://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(05)00101-5/pdf)
82. Provencio M, Cerdeira S, Bonilla F, Sánchez A, España P. Rapid-infusion rituximab in lymphoma treatment. *Ann Oncol* [En línea]. 2006 [citado 17/11/2015]; 17(6):1027-8. Disponib en: <http://annonc.oxfordjournals.org/content/17/6/1027.full>

## IX. ANEXOS

### 9.1 Ficha de recolección de datos

Anexo 1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS*				Nº FICHA	SERVICIO	FECHA
<b>I) DATOS DEMOGRÁFICOS</b>						
1. Paciente		2. Género				
3. Nº S.S		4. Talla				7. IMC
5. Edad		6. Peso				
<b>II) HISTORIA MÉDICA</b>						
1. Antecedentes patológicos			2. Hábitos de consumo			
Diabetes	<input type="checkbox"/>	I. Hepática	<input type="checkbox"/>	Tabaco	<input type="checkbox"/>	
HTA	<input type="checkbox"/>	I. Cardíaca	<input type="checkbox"/>	Café	<input type="checkbox"/>	
I. Renal	<input type="checkbox"/>	Otros		Alcohol	<input type="checkbox"/>	
3. Alergias				Otros		
4. Terapia habitual (no menor a 3 meses)						
	Fármaco	Dosis	Indicación		Fármaco	Dosis
a				d		
b				e		
c				f		
<b>III) DE LA ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO</b>						
1. Diagnóstico para el que se prescribe						
LNH	<input type="checkbox"/>	An. Hemolit. Aguda	<input type="checkbox"/>	AR	<input type="checkbox"/>	
LLC	<input type="checkbox"/>	LES	<input type="checkbox"/>	Otros		
2. Tratamiento						
Monoterapia	<input type="checkbox"/>					
Esquema terapéutico	CHOP	<input type="checkbox"/>	CVP	<input type="checkbox"/>	Metrotexate	<input type="checkbox"/>
Intervalo de ciclos				Otros		
3. Administración previa	Sí (continuador)	<input type="checkbox"/>	No (Iniciador)	<input type="checkbox"/>		
Nº ciclo (frecuencia)						
4. Perfusión de rituximab						
Dosis				V. Inf. Inicial		
Hora de Inicio				Hora de Término		
5. Premedicación	Paracetamol	<input type="checkbox"/>	Clorfenamina	<input type="checkbox"/>	Hidrocloridato	<input type="checkbox"/>
	Metilprednisolona	<input type="checkbox"/>	Otros			
<b>IV) DE LAS REACCIONES ADVERSAS</b>						
1. No relacionadas con la perfusión: Incluyen las 24 horas después de la perfusión						
Hematológicas	Anemia	<input type="checkbox"/>	Neutropenia	<input type="checkbox"/>	Otros	
Mucocutáneas	Alopecia	<input type="checkbox"/>	Estomatitis	<input type="checkbox"/>		
2. Relacionadas con la perfusión						
Nº	Tiempo	Veloc. Perfusión	Efecto Adverso	Grado	Clasificación – Órgano	
a						
b						
c						
d						
e						
f						
g						
h						
3. Relación de Causalidad: Algoritmo de Karsh y Lasagna						
Probada	<input type="checkbox"/>	Probable	<input type="checkbox"/>	Posible	<input type="checkbox"/>	Dudosa
4. Distribución de la sospecha de Reacción Adversa según Gravedad						
Leve	<input type="checkbox"/>	Moderada	<input type="checkbox"/>	Grave	<input type="checkbox"/>	Mortal
<b>V) TRATAMIENTO DE REACCIONES ADVERSAS</b>						
1. Acción Tomada: Según Indicación médica						
Ninguna	<input type="checkbox"/>	Suspensión Infus.	<input type="checkbox"/>	Medicamento (Especif.)	<input type="checkbox"/>	
Disminuye Vel. Inf.	<input type="checkbox"/>	Detención Infus.	<input type="checkbox"/>	Otros		
2. Resultado final						
Fatal (muerte)	<input type="checkbox"/>	Igual (no cambió)	<input type="checkbox"/>	Recuperación	<input type="checkbox"/>	Incierto

\* Ficha de recolección de datos validada por: Aliaga L, Fernández E, y col. Farmacovigilancia de un anticuerpo monoclonal anti CD 20 en los servicios de Oncología, Hematología Reumatología y Dermatología en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins agosto – noviembre 2012. Disponible en: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/imagenes/descargas/2014-5-a.pdf>

## 9.2 Common Terminology Criteria for Adverse Events V. 4.03 (CTCAE)\*

Para evaluar la gravedad de las reacciones adversas durante la perfusión se usó esta herramienta el cual es un sistema de evaluación de la gravedad de los síntomas o efectos secundarios que tienen lugar durante el tratamiento del cáncer, durante o después de cirugía, radioterapia o quimioterapia.

Los CTCAE han sido desarrollados por el National Institute of Cancer siendo la versión 4.03, publicada El 14 de Junio del 2010, la que se utiliza actualmente. La última revisión de la CTCAE está siendo revisada a partir de Julio del 2015.

La gravedad de las reacciones adversas se gradúa desde el 1 (asintomática o muy leve) hasta el 5 (muerte). Esta clasificación tiene por objeto unificar criterios a la hora de evaluar la tolerancia de los tratamientos en los ensayos clínicos de manera que esta pueda ser categorizada mediante los resultados combinados de los ensayos realizados en diferentes centros.

- Grado 1 - Leve; síntomas asintomáticos o leves; sólo observaciones clínicas o de diagnóstico; intervención no indicado.
- Grado 2 - Moderado; mínima intervención, local o no invasiva indicada; limitando ADL instrumentales adecuados a la edad\*.
- Grado 3 - Severa o médicamente significativa, pero no inmediatamente peligrosa para la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización se indica; incapacitante; limitando auto cuidado ADL \*\*.
- Grado 4 - Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada.
- Grado 5 - Muerte relacionada con AE.

\* ADL Instrumental: se refieren a la preparación de comidas, compras en el supermercado o la ropa, el uso del teléfono, la administración del dinero, etc.

\*\* ADL auto cuidado: se refieren a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentando uno mismo, de ir al baño, tomar medicamentos, y no en cama.

\*National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 Published: June 14, 2010. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

### 9.3 Algoritmo de Causalidad de Karch y Lasagna modificado por Naranjo (SPFV)

El algoritmo de Naranjo y col. que data de 1981 es uno de los más frecuentemente utilizados para evaluar la relación de causalidad de la reacción adversa. El mismo utiliza diez (10) preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad de la siguiente forma:

Algoritmo)	Si	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	+1	0	0	
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	+2	-1	0	
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	+2	0	
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	+1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
<b>PUNTAJE TOTAL</b>				
Puntaje total y resultados de la asociación. Se suman los puntos obtenidos y se clasifica la RAM:				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PROBADA: Puntaje &gt; 9</li> <li>○ PROBABLE: Puntaje 5 - 8</li> <li>○ POSIBLE: Puntaje 1 – 4</li> <li>○ DUDOSA: Puntaje &lt; 0</li> </ul>				

## 9.4 Características generales de los pacientes que recibieron rituximab en los servicios de Oncología y Hematología.

Características de los pacientes		Pacientes tratados con rituximab		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
		N°	%	N°	%	N°	%		
<b>Sexo</b>	Masculino	72	48,0	20	13,3	52	34,7	0,9596	0,942 IC (0,57-1,56)
	Femenino	78	52,0	23	15,3	55	36,7	0,9596	1,061 IC (0,64-1,76)
		Promedio	DS	Promedio	DS	Promedio	DS	P	
<b>Edad</b>	Años	63,65	14,84	63,31	15,59	64,06	14,42	0,7788	
<b>SC</b>	m <sup>2</sup>	1,63	0,22	1,67	0,21	1,64	0,36	0,6095	
Rango de edades		N°	%	N°	%	N°	%	P	RR
<b>20-29 años</b>		3	2,0	1	0,7	3	1,3	0,8694	0,869 IC (0,16-4,84)
<b>30-39 años</b>		7	4,7	3	2,0	4	2,7	0,6728	1,532 IC (0,63-3,75)
<b>40-49 años</b>		6	4,0	2	1,3	4	2,7	0,7964	1,171 IC (0,37-3,74)
<b>50-59 años</b>		28	18,7	7	4,7	21	14,0	0,8072	0,847 IC (0,42-1,7)
<b>60-69 años</b>		36	24,0	6	4,0	30	20,0	0,1063	0,514 IC (0,24-1,12)
<b>70-79 años</b>		57	38,0	22	14,7	35	23,3	0,0353	1,709 IC (1,04-2,81)
<b>80 a más</b>		13	8,7	2	1,3	11	7,3	0,4311	0,514 IC (0,14-1,89)

Características de los pacientes de Oncología y Hematología		Pacientes tratados con rituximab		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
		N°	%	N°	%	N°	%		
<b>Etapa de administración</b>	Iniciador	39	26,0	20	13,3	19	12,7	0,0006	2,475 IC (1,54-3,98)
	Continuador	111	74,0	23	15,3	88	58,7	0,0006	0,404 IC (0,25-0,65)
		Promed.	DS	Promed.	DS	Promed.	DS	P	
<b>Dosis de rituximab</b>	(mg)	610,19	84,30	588,97	87,11	624,40	79,76	0,0178	

DS: desviación estándar, RR: riesgo relativo, SC: superficie corporal

La edad media para el grupo con reacciones adversas fue 63 años (rango: 25-89) ( $p=0,7788$ ). La mayor frecuencia de RRP lo presentó el grupo de 70-79 años (14,7%,  $N=22$ ) (RR: 1,709 IC: 1,04-2,81) con resultado significativo ( $p=0,0353$ ). De los 43 pacientes que presentan una reacción adversa, 23 fueron mujeres (RR: 1,061 IC: 0,64-1,76) y 20 fueron varones (RR: 0,942 IC: 0,57-1,56) con valor significativo ( $p=0,9596$ ). La superficie corporal en promedio de los pacientes que presentaron RRP fue 1,67 m<sup>2</sup> y los que no presentaron RRP fue 1,64 ( $p=0,6095$ ). Para todo el grupo de pacientes estudiados, la dosis media de rituximab fue 610 mg/perfusión (rango: 350-818 mg), la dosis media de rituximab en el grupo de pacientes que presentaron una RRP fue 588,97 mg/perfusión (rango: de 350-750) ( $p=0,0178$ ). Según la etapa de administración, 26% era iniciador ( $N=39$ ), además, 13,3% ( $N=20$ ) presentaron RRP, su valor es significativo ( $p=0,0006$ ).

## 9.5 Características generales de los pacientes que recibieron rituximab en los servicios de Reumatología y Dermatología.

Características de los pacientes		Pacientes tratados con rituximab		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
		N°	%	N°	%	N°	%		
		<b>31</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>12,9</b>	<b>27</b>	<b>87,1</b>		
<b>Sexo</b>	Masculino	3	9,7	0	0,0	3	9,7	0,4830	0
	Femenino	28	90,3	4	12,9	24	77,4	0,4830	NSP
		<b>Promedio</b>	<b>DS</b>	<b>Promedio</b>	<b>DS</b>	<b>Promedio</b>	<b>DS</b>	<b>P</b>	
<b>Edad</b>	Años	54,48	11,64	52,75	8,69	54,74	12,13	0,7556	
<b>SC</b>	m <sup>2</sup>	1,63	0,19	1,63	0,10	1,63	0,20	1,0000	
<b>Rango de edades</b>		<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>P</b>	<b>RR</b>
<b>20-29 años</b>		1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0
<b>30-39 años</b>		2	6,5	0	0,0	2	6,5	0,5736	0
<b>40-49 años</b>		5	16,1	1	3,2	4	12,9	0,6052	1,733 IC (0,22-13,48)
<b>50-59 años</b>		11	35,5	2	6,5	9	29,0	0,9280	1,818 IC (0,3-11,18)
<b>60-69 años</b>		8	25,8	1	3,2	7	22,6	0,9685	0,958 IC (0,12-7,95)
<b>70-79 años</b>		4	12,9	0	0,0	4	12,9	0,9794	0

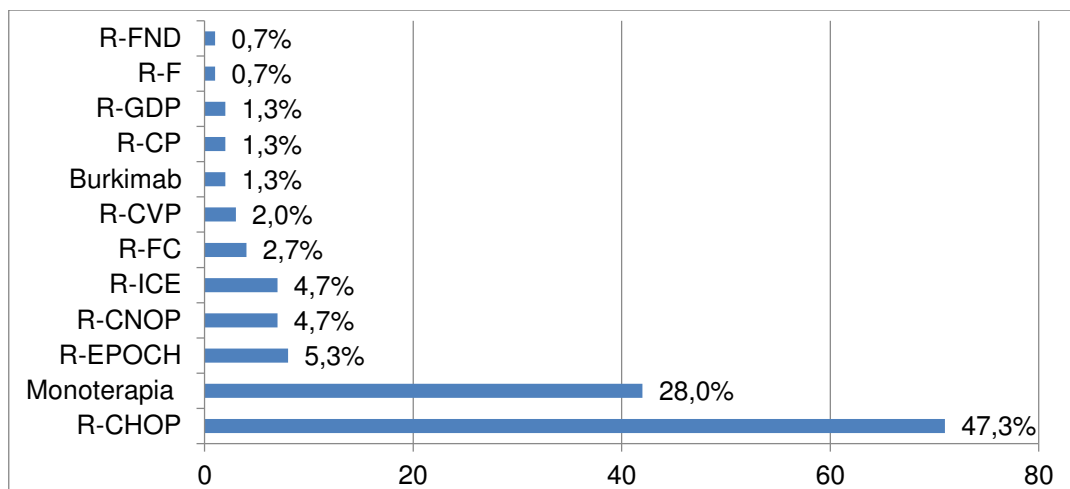
Características de los pacientes de Reumatología y Dermatología		Pacientes tratados con rituximab		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
		N°	%	N°	%	N°	%		
		<b>31</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>12,9</b>	<b>27</b>	<b>87,1</b>		
<b>Etapa de administración</b>	Iniciadores	13	41,9	2	6,5	11	35,5	0,7262	1,385 IC (1,22-8,59)
	Continuadores	18	58,1	2	6,5	16	51,6	0,7262	0,722 IC (0,12-4,48)
		<b>Promed.</b>	<b>DS</b>	<b>Promed.</b>	<b>DS</b>	<b>Promed.</b>	<b>DS</b>	<b>P</b>	
<b>Dosis de rituximab</b>	(mg)	1000	0	1000	0	1000	0	NSP	

DS: desviación estándar, RR: riesgo relativo, SC: superficie corporal

La edad media para el grupo con reacciones adversas fue 53 años (rango: 27-73) ( $p = 0,7556$ ). La mayor frecuencia de RRP lo presentó el grupo de 50-59 años (6,5%,  $N=2$ ) (RR: 1,818, IC: 0,3-11,18) con resultado no significativo ( $p=0,9280$ ). De los 4 pacientes que presentan una reacción adversas, todos eran mujeres con valor no significativo ( $p=0,4830$ ). La superficie corporal en promedio de los pacientes que presentaron RRP fue 1,63 m<sup>2</sup> el mismo valor de los que no presentaron reacciones adversas. ( $p=1$ ). Para todo el grupo de pacientes estudiados, la dosis media de rituximab fue 1000 mg/perfusión. Según la etapa de administración, 41,9% fueron iniciadores ( $N=13$ ) y 6,5% ( $N=2$ ) presentaron reacciones adversas relacionadas a la perfusión, su valor no es significativo con respecto a los continuadores ( $p=0,7262$ ).



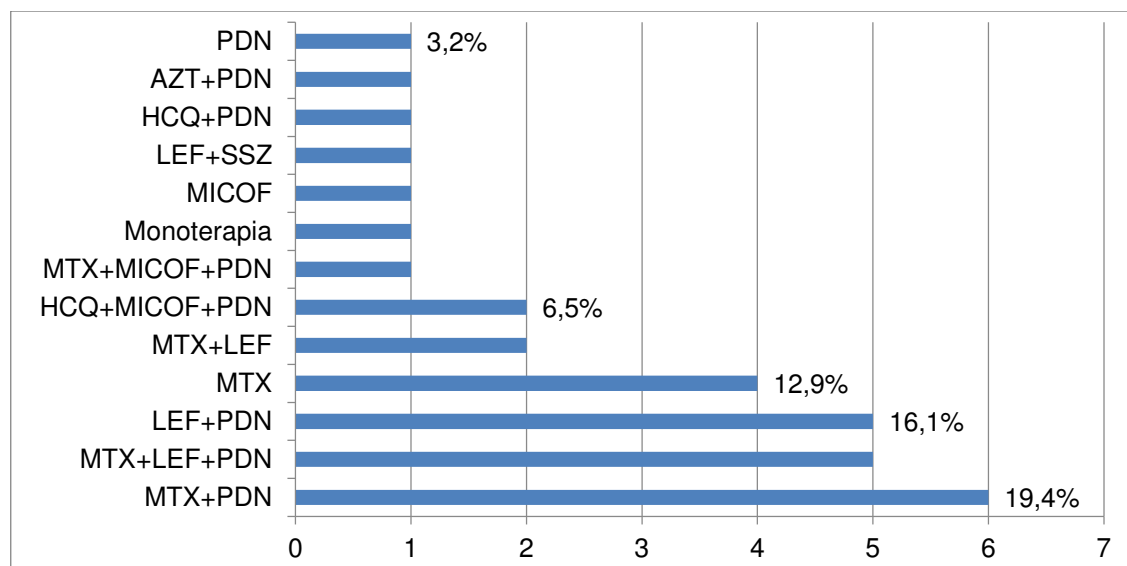
### 9.6 Medicamentos administrados concomitantemente a los pacientes tratados con rituximab en los servicios de Oncología y Hematología



*C:*ciclofosfamida, *H/D:*doxorubicina, *O/V:*vincristina, *P:*prednisona, *E:*etopósido, *N:*mitoxantrona, *I:*ifosfamida, *F:*fludarabina, *G:*gemcitabina, *D:*cisplatino.

Se evaluaron 150 pacientes en los servicios de Oncología y Hematología, los cuales 47,3% (N=71) recibieron R-CHOP como terapia concomitante, 28% (N=42) recibió sólo monoterapia con rituximab, 5,3% (N=8) recibió R-EPOCH, y 19,4% (N=29) otras terapias concomitantes.

### 9.7 Medicamentos concomitantes administrados a los pacientes tratados con rituximab en los servicios de Reumatología y Dermatología



*MTX:*metotrexato, *PDN:*prednisona, *LEF:*leflunomida, *HQC:*hidroxicloroquina, *MICOF:*micofenolato, *SSZ:*sulfazalazina, *AZT:*azatioprina

Se evaluaron 31 pacientes en los servicios de Reumatología y Dermatología, los cuales 19,4% (N=6) recibieron metotrexate+prednisona como terapia concomitante, 16,1% (N=5) recibió metotrexate+leflunomida+prednisona, 16,1% (N=5) recibió leflunomida+prednisona, 12,9% (N=4) terapia sólo con metotrexate.

## 9.8 Antecedentes y patologías concomitantes de pacientes tratados con rituximab en los servicios de Oncología y Hematología

Antecedentes y enfermedades concomitantes	Pacientes tratados con rituximab en Oncología y Hematología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N° Pacientes	Porcentaje	N° Pacientes	Porcentaje	N° Pacientes	Porcentaje		
	150	100	43	28,7	107	71,3		
Niegan	65	43,3	14	9,3	51	34,0	0,1320	0,631 IC (0,36-1,09)
Hipertensión arterial	36	24,0	9	6,0	27	18,0	0,7288	0,838 IC (0,45-1,58)
Síndrome Metabólico	10	6,7	2	1,3	8	5,3	0,7907	0,683 IC (0,19-2,42)
Alergia a medicamentos	9	6,0	4	2,7	5	3,3	0,4843	1,607 IC (0,74-3,5)
Diabetes Mellitus	7	4,7	2	1,3	5	3,3	0,9954	0,997 IC (0,3-3,31)
Enfermedad gástrica	5	3,3	2	1,3	3	2,0	0,9465	1,415 IC (0,47-4,27)
Enfermedad pulmonar	4	2,7	3	2,0	1	0,7	0,0378	2,738 IC (1,47-5,11)
Enfermedad vírica	4	2,7	1	0,7	3	2,0	0,8694	0,869 IC (0,16-4,84)
Hipotiroidismo	4	2,7	2	0,7	2	0,0	0,6921	1,780 IC (0,65-4,91)
Enfermedad renal	2	1,3	1	0,0	1	0,7	0,5018	1,762 IC (0,43-7,21)
Enfermedad cardíaca	1	0,7	1	0,7	0	0,7	0,6360	3,548 IC (2,75-4,58)
Enfermedad hepática	1	0,7	0	1,3	1	1,3	0,5247	NSP
Artrosis	1	0,7	1	0,7	0	0,0	0,6360	3,548 IC (2,75-4,58)
Osteoporosis	1	0,7	1	0,7	0	0,0	0,6360	3,548 IC (2,75-4,58)

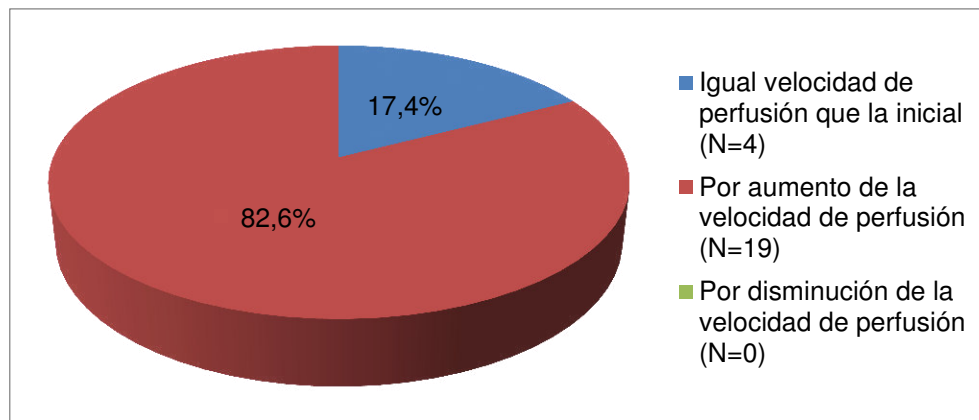
Se evaluaron 150 pacientes en los servicios de Oncología y Hematología, de los cuales el 28,7% (N=43) presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión; el 9,3% (N=14) niegan antecedentes patológicos ( $p=0,1320$ ), el 6% (N=9) presentan Hipertensión arterial ( $p=0,7288$ ), el 2,7% (N=4) son alérgicos a algún medicamento ( $p=0,4843$ ) y el 2% (N=3) presenta una enfermedad pulmonar, cuyo valor es significativo ( $p=0,0378$ ). 71,3% (N=107) de los pacientes no presentan reacciones adversas relacionadas a la perfusión.

## 9.9 Antecedentes y patologías concomitantes de pacientes tratados con rituximab en los servicios de Reumatología y Dermatología

Antecedentes y enfermedades concomitantes	Pacientes tratados con rituximab en Reumatología y Dermatología		Pacientes que presentaron RRP		Pacientes que no presentaron RRP		P	RR
	N° Pacientes	Porcentaje	N° Pacientes	Porcentaje	N° Pacientes	Porcentaje		
	<b>31</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>12,9</b>	<b>27</b>	<b>87,1</b>		
Niegan	4	12,9	0	0,0	4	12,9	0,9794	0
Hipertensión Arterial	11	35,5	1	3,2	10	32,3	0,6387	0,6061 IC (0,07-5,15)
Enfermedad pulmonar	5	16,1	0	0,0	5	16,1	0,8325	0
Enfermedad de la piel	3	9,7	0	0,0	3	9,7	0,4830	0
Alergia a medicamentos	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0
Artrosis	1	3,2	1	3,2	0	0,0	0,0083	10 IC (3,42-29,26)
Enfermedad cardíaca	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0
Enfermedad de la sangre	1	3,2	1	3,2	0	0,0	0,0083	10 IC (3,42-29,26)
Enfermedad renal	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0
Enfermedad vascular	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0
Hipotiroidismo	1	3,2	1	3,2	0	0,0	0,0083	10 IC (3,42-29,26)
Osteoporosis	1	3,2	0	0,0	1	3,2	0,6956	0

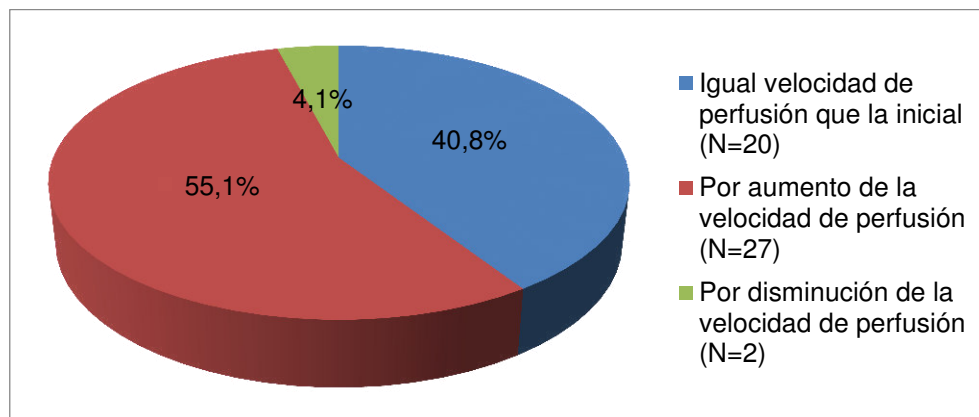
Se evaluaron 31 pacientes en los servicios de Reumatología y Dermatología, de los cuales el 12,9% (N=4) presenta reacciones adversas relacionadas a la perfusión; ninguno de ellos niega antecedentes patológicos, 3,2% (N=1) presentan Hipertensión arterial sin valor significativo ( $p=0,6387$ ), 3,2% presentan artrosis ( $p=0,0083$ ), 3,2% presentan enfermedad de la sangre ( $p=0,0083$ ), 3,2% presentan hipotiroidismo ( $p=0,0083$ ). 87,1% (N=27) de los pacientes no presentan reacciones adversas relacionadas a la perfusión.

### 9.10 Frecuencia de la aparición de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión en pacientes iniciadores de acuerdo a la condición del flujo de la velocidad de perfusión



En pacientes Iniciadores, el 82,6% (N=19) de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión aparecieron al aumento de la velocidad de perfusión, el 17,4% (N=4) aparecieron a una velocidad de perfusión igual que la velocidad inicial. No se observaron reacciones adversas por disminución de la velocidad de perfusión.

### 9.11 Frecuencia de la aparición de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión en pacientes continuadores de acuerdo a la condición del flujo de la velocidad de perfusión



En pacientes continuadores, el 55,1% (N=27) de las reacciones adversas relacionadas a la perfusión aparecieron al aumento de la velocidad de perfusión, el 40,8% (N=20) aparecieron a una velocidad de perfusión igual que la velocidad inicial. Sólo el 4,1% (N=2) aparecieron por disminución de la velocidad de perfusión.