

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



Características de la utilización de Rituximab en la Unidad de Infusión
Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo
Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014

INFORME DE PRÁCTICAS PRE-PROFESIONALES
PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL
DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: Br. RISCO BRAVO, Miguel Marcelo

ASESOR: Dr. Q.F. QUISPE DÍAZ, Iván Miguel

TRUJILLO – PERÚ

2015

ÍNDICE

PÁGINAS PRELIMINARES

	Pág.
Dedicatorias	
Agradecimientos	
Presentación	
Jurado Dictaminador	
Resumen.....	i
Abstract.....	ii
I. INTRODUCCIÓN.....	01
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	07
III. RESULTADOS.....	11
IV. DISCUSIÓN.....	17
V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	22
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS.....	26

DEDICATORIAS

A Dios

Porque tuve la oportunidad de vivir. Gracias por proveerme de salud y de amor. Espero saber corresponder a tu palabra y ser una persona de bien.

A papá y mamá

Les agradezco de corazón por haberme cuidado y por enseñarme desde mis comienzos. Dieron todo de sí para que pudiera salir adelante y me enseñaron el valor inestimable de la educación. Los quiero mucho.

A mis hermanos

Aunque no pude compartir el mismo tiempo con todos vosotros, los amo a todos por igual. Estuvieron pendientes de mí y aun ahora que soy mayor siguen haciéndolo. No pude haber querido una mejor familia.

A Karerin

Vida mía, gracias por tanto amor y por creer en mí. Sé que te he causado dolores de cabeza y nuevamente pido perdón. Eres increíble mi bella compañera, quiero vivir más aventuras a tu lado hasta el fin de los tiempos. Siempre seré tuyo.

A Mika

Amigo felino, tú me acompañaste en mi época de internado. No he sido el mejor amo pero te quiero mucho.

A todos mis grandes amigos

Sois pocos a decir verdad, pero no puedo pedir más. A los antiguos, a los nuevos y a los que conoceré, gracias.

Miguel

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por otorgarme el don de la vida y por dejarme experimentarla.

Agradezco cálidamente a mis padres y hermanos por confiar en mis capacidades y preocuparse por mi superación profesional. Agradezco especialmente al amor de mi vida, Karen Quiroz, con quien he trabajado codo a codo durante casi 6 años para lograr la culminación de esta carrera profesional, siempre estuvo pendiente de mi salud y mi bienestar, nunca me dejó tirar la toalla.

Tú me animaste a emprender vuelo y gracias a eso realicé mi internado en el prestigioso HNERM. A la familia de Karen por acogerme como a uno de los suyos.

Agradezco a todos los maestros de nuestra facultad, a quienes aprecio con sus virtudes y defectos ya que de algún modo contribuyeron en la consolidación de mis valores y principios, fortalecieron mi valor humano, gracias por brindarnos su tiempo para educarnos.

A mi asesor, el Dr. Q.F. Iván Quispe Díaz, quien ha sido muy paciente y ha sabido resolver mis dudas e inquietudes, es un ejemplo como persona y profesional.

A los demás miembros de mi jurado dictaminador, la Dra. Q.F. Ana María Guevara Vásquez y la Dra. Q.F. Elena Mantilla Rodríguez, quienes también fueron pacientes y me dedicaron tiempo para apoyarme con este trabajo.

A los químicos farmacéuticos y médicos que conocí en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, porque fueron parte importante de mi experiencia en el internado. Gracias por compartir sus conocimientos y orientaciones conmigo.

Doy gracias también a mi pequeño gato Mika, a los perritos Chiquitín, Linda y Jipsy, hermosas mascotas a las que quiero mucho, me han soportado en mis buenos y malos momentos, en ellas encontré una nueva fuente especial de afecto.

A todos mis amigos que me dieron ánimos para hacer frente a esta gran empresa.

Finalmente y no menos importantes, a todos los pacientes que acuden al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, porque han sido esenciales para el desarrollo de esta investigación. Ruego por su mejoría y bienestar.

PRESENTACIÓN

SEÑORES MIEMBROS DEL JURADO DICTAMINADOR:

De conformidad con las disposiciones legales y vigentes del reglamento de grados y títulos de la Escuela de Pregrado de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo - La Libertad, someto a vuestro elevado criterio el presente Informe de Prácticas Pre-Profesionales titulado:

“Características de la utilización de Rituximab en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014”

Esperando vuestra aprobación Señores Miembros del Jurado dejo a su criterio la calificación del presente trabajo.

Trujillo, Octubre del 2015.

RISCO BRAVO, MIGUEL MARCELO

JURADO DICTAMINADOR

Dra. ELENA MANTILLA RODRÍGUEZ

(PRESIDENTE)

Dr. IVÁN MIGUEL QUISPE DÍAZ

(MIEMBRO)

Dra. ANA MARÍA GUEVARA VÁSQUEZ

(MIEMBRO)

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo determinar las características de la utilización de rituximab en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, durante el año 2014. Se trata de un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo. El registro informatizado sobre el reporte de consumo y costo de Rituximab de 500 mg en pacientes de la UNAR se obtuvo de la base de datos del Sistema de Gestión Hospitalaria a través del servicio de Farmacia. Los valores de consumo de Rituximab fueron expresados en exposición en gramos de medicamento por cada 100 pacientes. Para determinar la tendencia de consumo y costo se utilizó el índice de determinación (R^2) y la prueba de correlación de Pearson. El mayor consumo de Rituximab de acuerdo al grupo etáreo se evidenció entre las edades de 46 a 65 años (57%). En cuanto al género el sexo femenino fue el que reportó mayor consumo de Rituximab (85%). El consumo promedio anual de rituximab en el año 2014 fue de 0.721 g por cien pacientes. El mes de mayor consumo fue Noviembre con 0.940 g por cien pacientes. La tendencia de consumo mensual de Rituximab de 500 mg en el año 2014 fue creciente pero no significativa ($r^2 = 0.044$, $r = 0.211$, $p = 0.509 > 0.05$). El costo total anual de Rituximab fue de S/. 764,574.00 nuevos soles. El mes de mayor gasto fue Noviembre con S/. 91,916.00 nuevos soles.

Palabras clave: Rituximab, consumo, Reumatología.

ABSTRACT

This study purpose to determine the characteristics of the use of rituximab in Ambulatory Infusion Unit of Rheumatology (AIUR) of the National Hospital Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, during 2014. This is a descriptive, cross-sectional and retrospective study. The computerized record of the report consumption and cost of Rituximab 500 mg in AIUR patients was obtained from the database Hospital Management System through the Pharmacy Service. The Rituximab consumption values were expressed in grams of drug exposure in 100 patients. To determine the trend of consumption and cost index of determination (R^2) and the Pearson correlation test was used. The increased use of Rituximab according to age group was evident between the ages of 46-65 years (57%). In terms of gender, females reported highest consumption of Rituximab (85%). The average annual consumption of rituximab in 2014 was 0.721 g per one hundred patients. November was the month with highest consumption with 0.940 g per one hundred patients. The trend of monthly consumption of 500 mg Rituximab in 2014 was increasing but not significant ($r^2 = 0.044$, $r = 0.211$, $p = 0.509 > 0.05$). The total annual cost of Rituximab was S/. 764,574.00 *nuevos soles*. November was the month with highest spending was S/. 91,916.00 *nuevos soles*.

Keywords: Rituximab, consumption, Rheumatology.

I. INTRODUCCIÓN

El reconocimiento de un componente protector (anticuerpos) en el suero de pacientes convalecientes de enfermedades infecciosas, marcó los inicios del desarrollo de la medicina preventiva. El uso de estos anticuerpos protectores como fracciones de inmunoglobulinas crudas que se unen a los antígenos representó el primer tratamiento efectivo de numerosas enfermedades infecciosas. Los anticuerpos (Acs), también denominados inmunoglobulinas (Ig), son glucoproteínas especializadas que hacen parte de la inmunidad humoral; son producidas por las células del sistema inmune llamadas células B, que tienen la capacidad de reconocer otras moléculas específicas llamadas antígenos. La respuesta inmunológica específica se desarrolla cuando un organismo ha sido expuesto a uno o varios antígenos, originando una respuesta policlonal, es decir, la producción de anticuerpos contra un rango amplio de estructuras presentes en los antígenos. Por el contrario, la respuesta monoclonal se da por la selección de un solo clon activado de células B que produce un anticuerpo para un determinante antigénico único¹.

En la actualidad se han incorporado técnicas de biología molecular e ingeniería genética que han ampliado el horizonte de la generación de los Anticuerpos Monoclonales (AcMs) y sus usos. Desde que se introdujo el primer anticuerpo monoclonal producido por la tecnología del hibridoma para uso clínico, en pacientes con rechazo primario de trasplantes, se observó que estos anticuerpos monoclonales, por ser de origen de ratón, generaban intensas respuestas de hiperreactividad en los pacientes. Consecuente con ello, se han desarrollado diferentes técnicas para minimizar los componentes generadores de esta respuesta. Igualmente, han permitido el desarrollo de métodos *in vitro* de generación de anticuerpos monoclonales en bacterias mediante transgénesis con las secuencias de interés¹.

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos producidos por un único clon de células B. A diferencia de los anticuerpos policlonales (AcPs), los AcMs son monoespecíficos y homogéneos, siendo muy eficaces para el desarrollo de nuevas terapias y métodos diagnósticos. Köhler y Milstein describieron la técnica de los hibridomas para su obtención. La primera célula involucrada es un linfocito B de un animal previamente inmunizado con el antígeno de interés, que aporta la memoria inmune y la capacidad de producir anticuerpos contra el antígeno específico. La segunda es una célula tumoral de

mieloma no secretora de anticuerpos, deficiente en la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosil transferasa (HGPRT), útil en el proceso de selección posterior de los hibridomas, que aporta su capacidad de división ilimitada (inmortalidad). De esta unión surge un tipo de célula inmortal con la capacidad virtualmente ilimitada de producción de anticuerpos monoclonales, llamada hibridoma^{1,2}.

La inmunización de ratones, primer paso en la vía anteriormente descrita, actualmente ya no es necesaria al disponer de técnicas de inmunización de linfocitos o esplenocitos in vitro. El gran potencial terapéutico que representaban los AcMs, se vio mermado por ciertas dificultades “técnicas”, explicando así el largo periodo transcurrido desde la obtención de AcMs, en cantidades suficientes y su aplicación clínica en el campo de la onco-hematología, con el registro del rituximab por la Food and Drug Administration (FDA)².

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (incorpora secuencias de cadena pesada de la inmunoglobulina G1 humana y regiones variables de inmunoglobulina de murino) que reconoce el antígeno CD20 humano. Fue el primer anticuerpo aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento del linfoma. El reconocimiento de que rituximab podría tener un efecto terapéutico importante en casos de recaída de linfoma indolente no Hodgkin marcó el comienzo de la era de la terapia con anticuerpos monoclonales para el cáncer³.

Actualmente está aprobado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin de células B CD20+ en recaída o refractario, de bajo grado o folicular. También está aprobado para tratamiento de leucemia linfática crónica y artritis reumatoide refractaria a tratamiento con Drogas Antirreumáticas Modificadoras de la Enfermedad (DARMEs), no biológicas y/o biológicas. El CD20 es un antígeno de superficie de células B que se expresa sólo en células B maduras y pre-B. No está presente en las células madre y se pierde antes de la diferenciación de las células B en células plasmáticas. Por lo tanto, el rituximab provoca un agotamiento transitorio selectivo de la subpoblación de células B CD20³.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta a aproximadamente el 1% de la población adulta. Se caracteriza por la inflamación crónica en la membrana sinovial de las articulaciones afectadas que finalmente conduce a la pérdida de la función diaria debido al dolor crónico y la fatiga. La mayoría de los

pacientes también tienen deterioro del cartílago y el hueso en las articulaciones afectadas, lo que eventualmente puede conducir a la incapacidad permanente. Una minoría de los pacientes tiene características extraarticulares como nódulos reumatoides y la enfermedad pulmonar. La AR se asocia con un mayor riesgo de enfermedad arterial coronaria, infección y linfoma, así como la reducción de la esperanza de vida³.

En el Reino Unido la prevalencia de esta enfermedad oscila desde 0,5 hasta 1,5% de la población en los países industrializados, lo que aumenta con la edad y en horas pico entre las edades de 35 y 50 años. La incidencia de la AR es de alrededor de 1,5 por 10.000 hombres y 3,6 por cada 10.000 mujeres por año. La AR se asocia con una morbilidad significativa, incluyendo el dolor, la discapacidad y la incapacidad laboral. Por otra parte, la enfermedad tiene un costo financiero importante a la economía, se estima entre 3,8 y 4,7 mil millones de libras esterlinas por año⁴.

El cuidado óptimo de los pacientes con artritis reumatoide (AR) se compone de un enfoque integrado que incluye tanto farmacológicos y terapias no farmacológicas. Muchos de los tratamientos no farmacológicos disponibles para esta enfermedad, incluyendo el ejercicio, la dieta, el masaje, el asesoramiento, la reducción del estrés, la terapia física y cirugía⁵.

El tratamiento de la AR suele iniciarse con los antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos simples para aliviar el dolor y la rigidez. Los DARMES, que mejoran los síntomas y reducen el daño erosivo, se inician tan pronto como sea posible. Los DARMES convencionales estándar (no biológicos) incluyen metotrexate, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, azatioprina y ciclosporina; el metotrexate es el más ampliamente utilizado. Cada vez hay más énfasis, especialmente en la enfermedad grave, sobre el uso de combinaciones de dos o más DARMES convencionales. Los corticoides (triamcinolona, prednisona) se utilizan a menudo para manejar brotes de la enfermedad⁶.

Ahora con el desarrollo de anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes de fusión dirigidas contra moléculas específicas se ha producido un cambio real en el tratamiento. Actualmente estos fármacos están indicados en pacientes que hayan tenido falla terapéutica previa a la terapia convencional, y son usados como medicamentos de última línea o en quienes se justifique su empleo por las características de la enfermedad^{5,7}.

En las últimas dos décadas, se ha producido un cambio importante en la estrategia de tratamiento, especialmente con el uso de agentes biológicos, incluyendo agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α) como adalimumab, etanercept e infliximab. Otras clases de DARMES con fármacos biológicos comprenden la terapia de disminución de células B (rituximab), terapia de bloqueo de IL-6 (tocilizumab) y la terapia con inhibidor de células T co-estimuladoras (abatacept)⁴.

Los medicamentos han constituido desde siempre un componente importante en la vida del hombre y las organizaciones sociales. Su papel es esencial para prevenir enfermedades, proteger y preservar la salud. Alrededor del 30% de los recursos de salud son destinados para este rubro, sin embargo, existe suficiente evidencia del uso inadecuado de estos. De ahí la trascendencia que tiene cualquier estrategia destinada a fomentar el uso racional de medicamentos que facilite la selección correcta del fármaco y evite su consumo innecesario⁸.

El uso racional de los medicamentos permite obtener el mejor resultado con un menor número de éstos en el menor tiempo posible y con un costo considerablemente más razonable. Esto parece simple, pero a pesar de los esfuerzos que se realizan falta mucho para lograr mejorar el uso racional de los medicamentos. Una de las principales razones de esta situación radica en la falta de fuentes confiables de información sobre el uso de los medicamentos⁸.

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) tienen por objeto examinar en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) se definen como estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de los mismos, su uso racional⁹.

Para poder medir la utilización de los medicamentos, tan importante como tener un sistema de clasificación adecuado es disponer de una unidad de medida apropiada. Los resultados cuantitativos de un estudio de consumo pueden expresarse de muy diversas

formas: en valor económico, en número de prescripciones, en unidades físicas (gramos, envases, etc.), pero todas ellas carecen de un valor epidemiológico adecuado, o dificultan mucho la posibilidad de comparaciones temporales, entre distintos ámbitos geográficos o entre distintos principios activos o grupos terapéuticos. Para evitar los problemas e inconvenientes de las unidades de medidas tradicionales, el NMD (Norwegian Medicinal Depot) desarrolló una unidad técnica de medida denominada Dosis Diaria Definida (DDD), que se define como “la dosis promedio de mantenimiento en adultos para la indicación principal del principio activo considerado”¹⁰.

Debe quedar claro que la DDD es una unidad de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria recomendada o prescrita, ya que éstas deben basarse en características individuales (edad, peso) y en consideraciones farmacocinéticas. Los datos de consumo expresados en DDD sólo proporcionan una estimación aproximada, y no una fotografía exacta de su utilización real. Las DDDs constituyen una unidad de medida única, independiente del precio y de la forma farmacéutica, que permite evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y llevar a cabo comparaciones entre diferentes poblaciones. No se establecen DDDs para preparados de uso tópico, sueros, vacunas, agentes antineoplásicos, extractos alérgicos, anestésicos locales o generales, ni medios de contraste⁹.

Teniendo en cuenta que existe un número importante de pacientes que son referidos a la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología porque requieren del tratamiento con los anticuerpos monoclonales surge la necesidad de conocer cómo se está utilizando este medicamento, por lo que se planteó el siguiente problema:

¿Cuáles son las características de la utilización de rituximab en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014?

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar las características de la utilización de rituximab en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014.

Objetivos Específicos:

- Determinar el consumo de rituximab de 500 mg, en pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, durante el año 2014 por grupos etáreos.
- Determinar el consumo de rituximab de 500 mg, en pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, durante el año 2014, según sexo.
- Determinar el consumo mensual y anual de rituximab de 500 mg, expresado en la exposición en gramos de medicamento por cada cien pacientes, en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014.
- Determinar la tendencia del consumo mensual de rituximab de 500 mg, expresada en la exposición en gramos de medicamento por cada cien pacientes versus el tiempo de estudio, en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014.
- Determinar el costo mensual y anual de rituximab de 500 mg, expresado en nuevos soles en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD, Lima, año 2014.

II. MATERIAL Y MÉTODO

A. MATERIAL:

A.1. Material de análisis:

Estuvo conformado por el registro informatizado sobre el reporte de consumo y costo de Rituximab de 500 mg en pacientes de la especialidad de Reumatología atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD durante el año 2014, obtenido de la base de datos del Sistema de Gestión Hospitalaria – Servicio de Farmacia del HNERM – EsSALUD.

También incluye una hoja de recolección de datos para el estudio (Ver Anexo N° 01).

A.2. Criterios de Selección:

a Criterios de Inclusión:

Archivos de reportes de consumo y costo de rituximab de 500 mg en pacientes en pacientes de la especialidad de Reumatología atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, desde el 01 de Enero hasta el 31 de diciembre del año 2014.

b Criterio de exclusión:

- Reportes de consumos y costo de rituximab de 500 mg dispensado antes y después del año 2014.

B. MÉTODO:

B.1. TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

El presente trabajo de investigación es un estudio descriptivo, de corte transversal y retrospectivo.

B.2. RECOLECCIÓN DE DATOS:

a Fuentes de Información:

- Bases de datos del Sistema de Gestión Hospitalaria a través del servicio de Farmacia.

- Registro informatizado de pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD.

b Técnica de Recolección:

- Observación estructurada.

c Procedimiento de Recolección:

- Se extrajeron los datos de consumo y costo mensual de rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, durante el año 2014. Luego se procedió a transcribirlos en la “Hoja de Recolección de Datos”.

B.3. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS:

a Determinación del consumo¹¹:

Para determinar el perfil de consumo de rituximab se pensó en utilizar como medida técnica la DDD, este valor es asignado por el Consejo Nórdico de Medicamentos en colaboración con la Oficina Regional de Europa de la OMS, pero ningún DDD ha sido establecido para este tipo de medicamentos, debido al empleo sumamente individualizado y amplias gamas de dosificación. Las dosis usadas varían considerablemente debido a los varios tipos y severidades de las enfermedades neoplásicas y también debido al empleo extenso de terapias de combinación. El consumo de los agentes antineoplásicos en algunos países es moderado en gramos. Recomiendan esto como un método de ser usado internacionalmente para estos agentes particulares. Se empleó para ello la fórmula que se detalla a continuación:

$$\text{Gramos por 100 pacientes} = \frac{U \times cc. Gramos \times 100}{N^{\circ} pacientes \times T}$$

Donde:

U = Unidades consumidas, viene a ser el número de medicamentos consumidos por mes.

$cc.$ *gramos* = Cantidad del principio activo en la forma farmacéutica (expresado en gramos).

N° *pacientes* = Número de pacientes atendidos en cada mes de estudio.

T = Tiempo del período de estudio por cada mes.

Gramos por 100 pacientes = Gramos de medicamento por cada 100 pacientes.

b Determinación del costo:

Para determinar el costo de las unidades dispensadas de Rituximab de 500 mg a la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, se utilizó la siguiente fórmula, los resultados fueron expresados en nuevos soles:

$$C.A. = U \times P$$

Donde:

$C.A.$ = Costo absoluto del medicamento dispensado (en soles).

U = Número de unidades dispensadas o consumidas durante el periodo de estudio.

P = Precio Unitario en nuevos soles, según licitación.

c Determinación de las tendencias de consumo y costo:

Se insertaron los valores de consumo mensual de las unidades dispensadas de Rituximab de 500 mg versus el tiempo en meses en un gráfico de líneas, el cual permitió mostrar una línea de tendencia y su ecuación lineal, calculando también el valor de R^2 (índice de determinación).

De igual forma se realizó con los valores de costo absoluto mensual de las unidades dispensadas de Rituximab de 500 mg.

B.4. ANÁLISIS DE DATOS:

Para el procesamiento de la información obtenida se utilizó una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2013. Los resultados obtenidos se representaron mediante gráficos circulares, de barras y de líneas para evidenciar la magnitud del consumo y costo, además de su evolución temporal. Para la curva de tendencia del consumo y costo se aplicó la prueba estadística de Correlación de Pearson y se realizó un análisis de regresión, ambos con un nivel de significancia estadística del 5% ($\alpha=0.05$).

B.5. ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN:

La identidad de los pacientes atendidos en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSALUD no ha sido revelada. El acceso a la información del Sistema de Gestión de Salud se realizó con la autorización de un tutor Químico Farmacéutico del Departamento de Farmacia del HNERM.

III. RESULTADOS

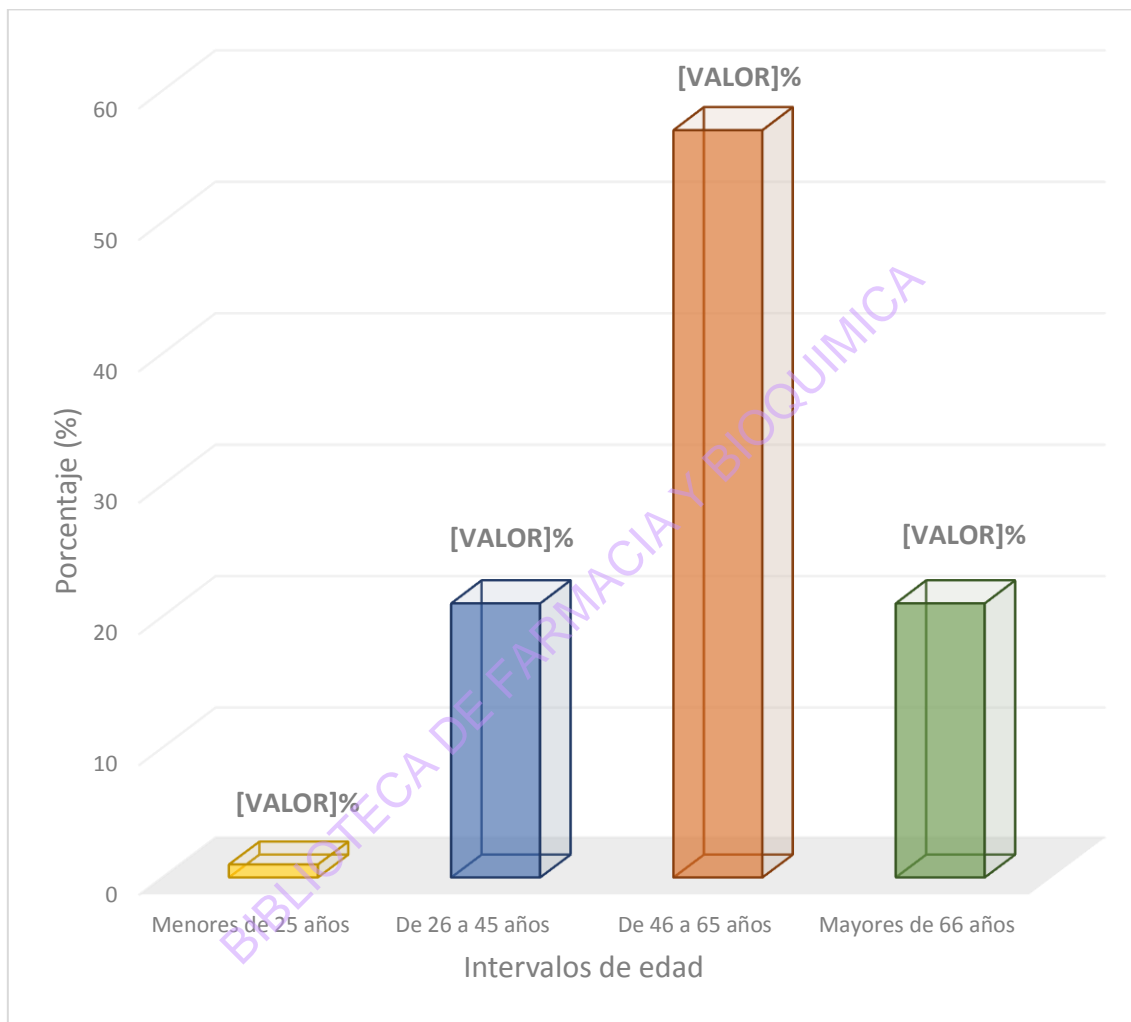


Figura N° 01: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014, por grupos etáreos.

Fuente: Registro informatizado de pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, año 2014.

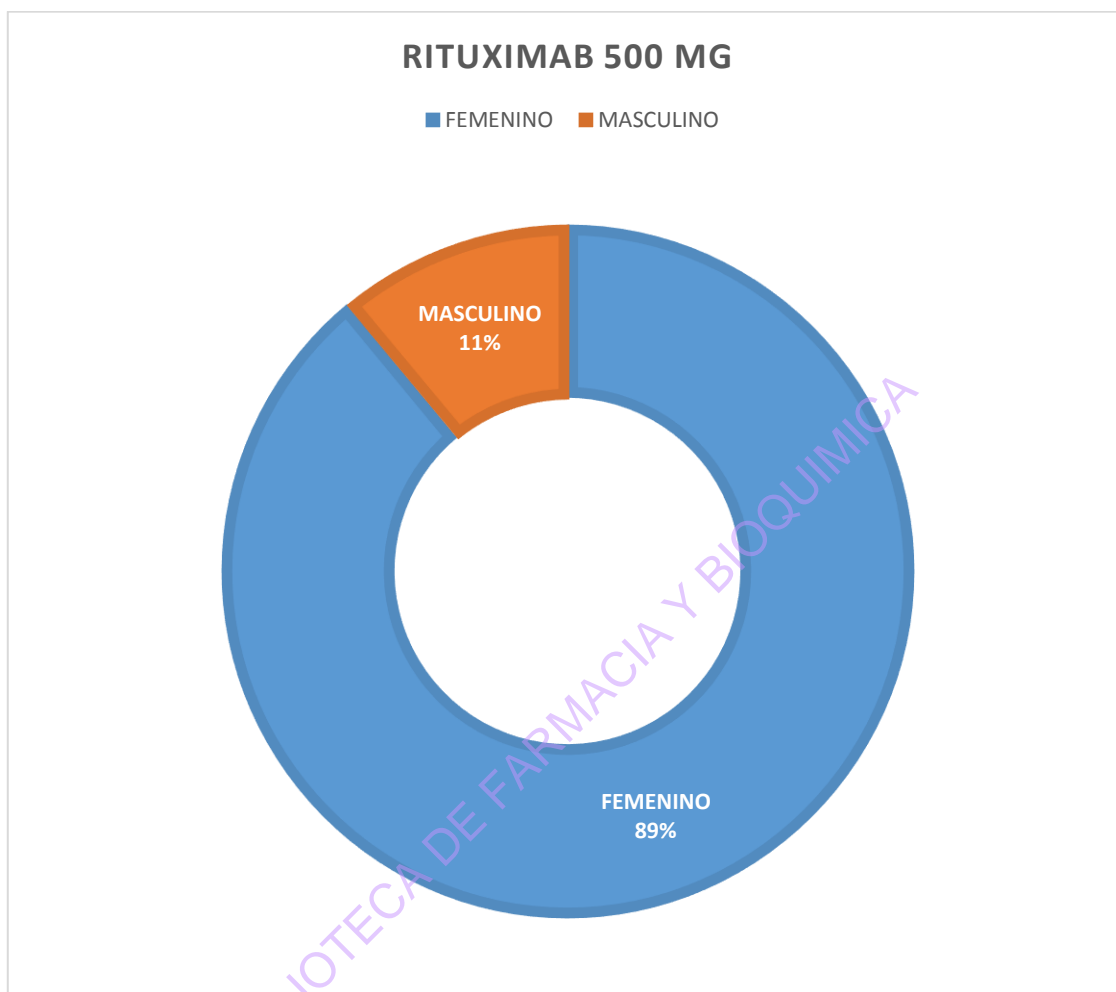


Figura N° 02: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014, según sexo.

Fuente: Registro informatizado de pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, año 2014.

Tabla N° 01: Consumo mensual y anual de rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en exposición en gramos por 100 pacientes, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

MES	UNIDADES CONSUMIDAS	CONCENTRACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO (G)	N° DE PACIENTES ATENDIDOS	N° DE DÍAS DEL PERIODO DE ESTUDIO	GRAMOS POR 100 PACIENTES
ENERO	33	0.5	72	31	0.739
FEBRERO	25	0.5	64	28	0.698
MARZO	19	0.5	53	31	0.578
ABRIL	35	0.5	74	30	0.788
MAYO	34	0.5	73	31	0.751
JUNIO	32	0.5	71	30	0.751
JULIO	30	0.5	69	31	0.701
AGOSTO	29	0.5	68	31	0.688
SETIEMBRE	22	0.5	61	30	0.601
OCTUBRE	33	0.5	73	31	0.729
NOVIEMBRE	44	0.5	78	30	0.940
DICIEMBRE	30	0.5	70	31	0.691
TOTAL	366		826	365	PROM=0.721

Fuente: Registro informatizado de consumo de Rituximab de 500 mg en pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, año 2014. Sistema de Gestión Hospitalaria.

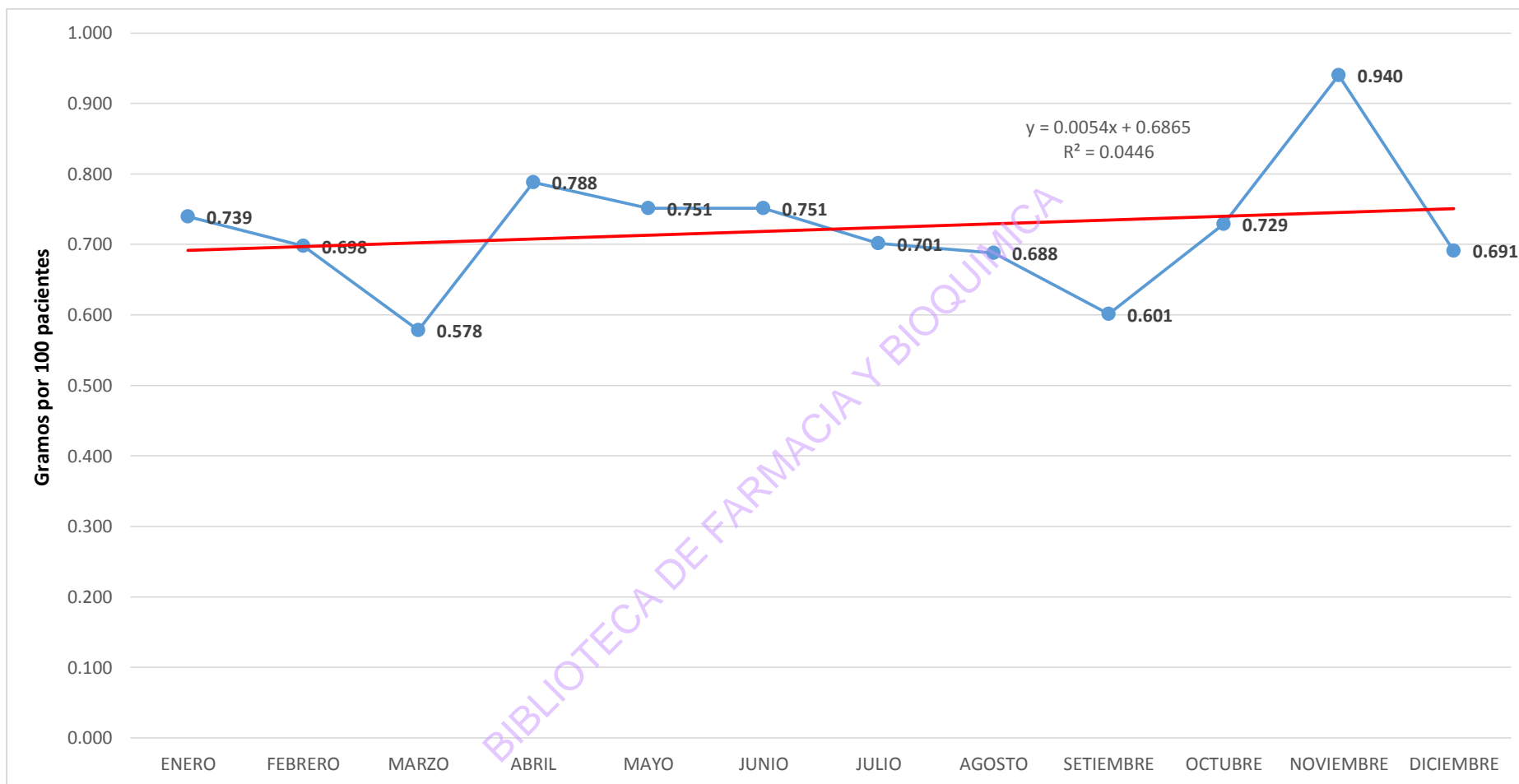


Figura N° 03: Tendencia del consumo mensual de rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en exposición en gramos por 100 pacientes, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

Tabla N° 02: Costo mensual de rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en exposición en gramos por 100 pacientes, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

MES	UNIDADES CONSUMIDAS	COSTO UNITARIO (S/.)	COSTO MENSUAL (S/.)	%
ENERO	33	2089.00	68937.00	9.02
FEBRERO	25	2089.00	52225.00	6.83
MARZO	19	2089.00	39691.00	5.19
ABRIL	35	2089.00	73115.00	9.56
MAYO	34	2089.00	71026.00	9.29
JUNIO	32	2089.00	66848.00	8.74
JULIO	30	2089.00	62670.00	8.20
AGOSTO	29	2089.00	60581.00	7.92
SETIEMBRE	22	2089.00	45958.00	6.01
OCTUBRE	33	2089.00	68937.00	9.02
NOVIEMBRE	44	2089.00	91916.00	12.02
DICIEMBRE	30	2089.00	62670.00	8.20
	366	COSTO ANUAL	764574.00	100.00

Fuente: Registro informatizado de costo de Rituximab de 500 mg en pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, año 2014. Sistema de Gestión Hospitalaria.

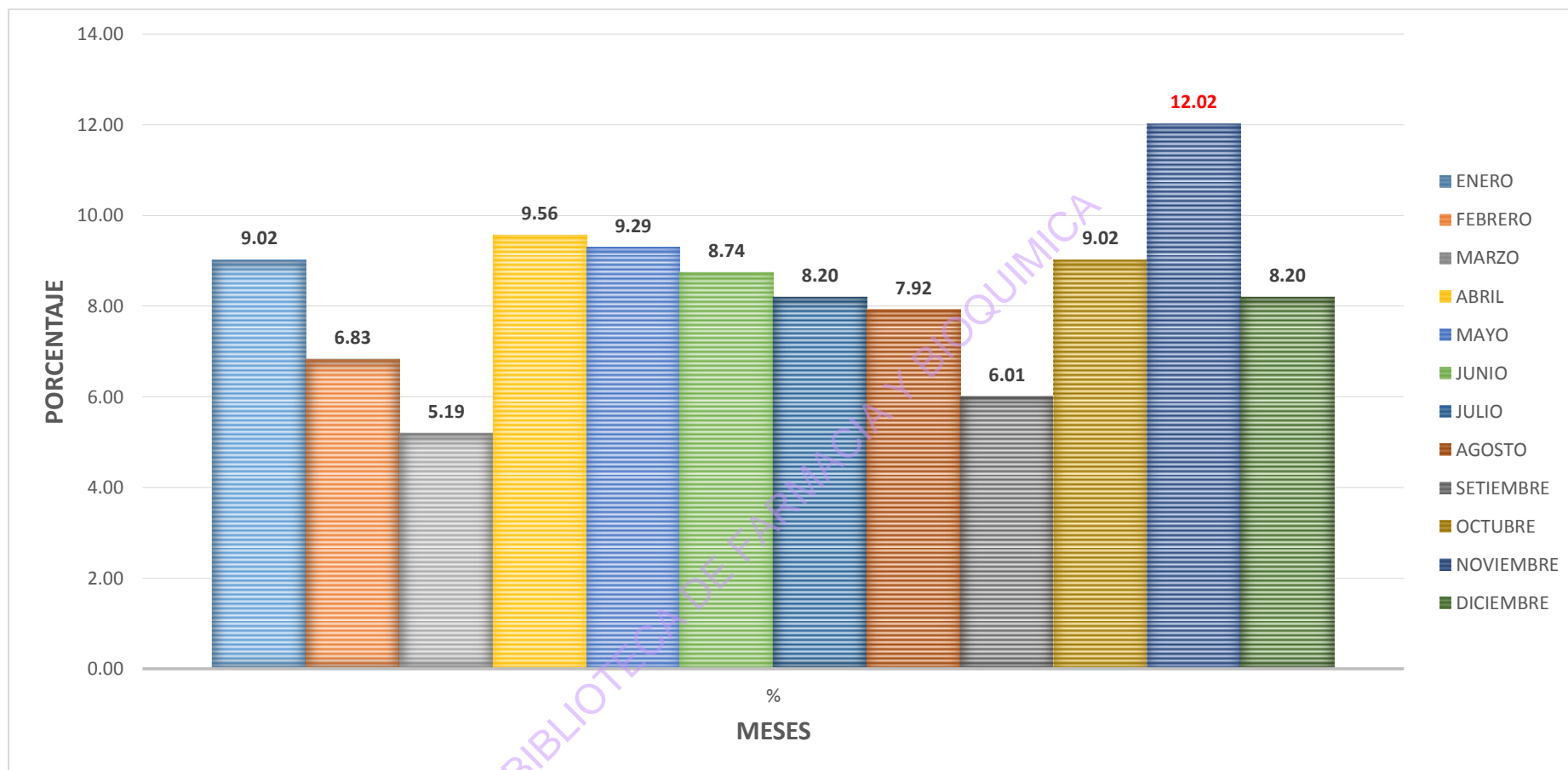


Figura N° 04: Distribución porcentual del costo mensual de Rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

IV. DISCUSIÓN

Como es conocido el sistema de Seguridad Social del Perú (EsSALUD) ofrece y da atención de salud a los trabajadores y su familia que tienen alcance a este derecho. Este proceso se realiza de acuerdo a la complejidad de las enfermedades en centros de salud que se agrupan en redes en las diversas áreas o regiones, asignadas de acuerdo a los recursos humanos y físicos que el sistema de seguridad social dispone. La atención se inicia en niveles primarios y de ser necesario, en relación a la complejidad del padecimiento, se puede dar en hospitales con gran desarrollo de las especialidades médicas y tecnología como lo es el HNERM. En la actualidad un poco menos de la tercera parte de la población del país tiene derecho a recibir atenciones de salud en la institución¹².

La Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) se especializa en la administración de anticuerpos monoclonales a pacientes atendidos en esta especialidad médica. El HNERM cuenta con el fármaco rituximab (anti-CD20), el cual figura en el Petitorio Farmacológico EsSALUD – 2011; en la lista de Medicamentos Especiales que Requieren Supervisión. El manejo de este medicamento es regulado por el Comité Farmacológico, con restricción para las especialidades de Oncología Médica, Reumatología, Nefrología y Hematología. Está indicado según protocolo para pacientes con linfomas indolentes, linfomas agresivos, glomerulopatías corticorresistentes, rechazo vascular y artritis reumatoide refractaria a tratamiento convencional¹³.

En la Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide de EsSALUD, se especifica que el uso de DARMÉs biológicos requiere de la aprobación por la Junta Médica Reumatológica, de acuerdo a las guías de práctica clínica /protocolo de diagnóstico y tratamiento aprobados. Se debe contar con una sala especial de aplicación de medicamentos (UNAR) o alternativamente servicio de hospitalización. Se debe mantener la cadena de frío, tanto en almacén, farmacia, como en el tópic de procedimientos. Debe haber médicos y/o enfermeras entrenados en la administración de estos medicamentos. Etanercept, infliximab y rituximab figuran como los agentes biológicos del petitorio farmacológico los cuales pueden ser usados en enfermedad moderada a severa con factores de mal pronóstico y/o falla a dos DARMÉs no biológicos¹⁴.

Rituximab se usa en dosis de 500 mg a 1000 mg por vía endovenosa, siguiendo un protocolo para su infusión, con pre-medicación con dexametasona o metilprednisolona, paracetamol y clorfenamina. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con Artritis Reumatoide refractaria al tratamiento con DARMES no biológicos y/o biológicos, o por intolerancia o contraindicación de estos. En caso de contraindicación para uso de anti-TNFs puede ser uno de los agentes biológicos a ser usado¹⁴.

En la Figura N° 01, se observa la distribución porcentual por grupos etáreos de los pacientes que recibieron rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del HNERM durante el año 2014, existiendo un mayor consumo de este medicamento en el intervalo de 46 a 65 años (57%), en segundo y tercer lugar se ubican los pacientes de entre 26 a 45 años (21%) y mayores de 66 años (21%), en el menor porcentaje los pacientes menores de 25 años (1%).

En la Figura N° 02, se puede observar la distribución porcentual según sexo de pacientes que recibieron rituximab de 500 mg en la UNAR del HNERM durante el año 2014, el 89% corresponde al sexo femenino y el 11% al sexo masculino. En total suman 100 pacientes los que recibieron este medicamento para tratamiento de artritis reumatoide (ver **Anexo N° 03**) y durante todo el año 2014 el servicio de UNAR atendió a 826 pacientes (ver **Tabla N° 01**).

La Artritis Reumatoide (AR) suele iniciarse entre los 20 y 40 años, aunque puede comenzar a cualquier edad, la susceptibilidad a la AR está determinada de manera genética. Esta enfermedad está ampliamente distribuida en el mundo. La prevalencia mundial de la AR es aproximadamente del 1% de la población (oscila entre el 0.3 y el 2.1%); las mujeres se afectan aproximadamente con una frecuencia 3 veces mayor a la de los varones. La prevalencia aumenta con la edad, manifestándose una incidencia de la AR en las mujeres de 60 a 64 años que es más de seis veces mayor que en las de 18 a 29 años¹⁵.

La prevalencia de AR en el Perú es acorde a la prevalencia reportada a nivel mundial fluctuando entre el 0,5% a 1% de la población general; se manifiesta predominantemente en mujeres en un intervalo que varía entre los 45 a 65 años de edad¹⁶.

A nivel nacional, en un estudio de prevalencia de enfermedades reumáticas e incapacitantes basado en el enfoque del COPCORD y realizado por el Servicio de Reumatología del Hospital Guillermo Almenara el 2007, siguiendo pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la International League of Rheumatology Associations (ILAR), basado en 12 mil personas de una comunidad urbano marginal peruana se determinó una alta prevalencia de trastornos reumáticos y discapacidad, entre ellas la artritis reumatoide con una prevalencia de 0,5% (IC 95%, 0,3-0,9%)¹⁷.

Nuevamente en Perú, dos estudios poblacionales, uno en el distrito de San Juan de Miraflores estimó una prevalencia del 1%, y otro en el distrito de Villa El Salvador encontró una prevalencia menor de 1%, similares a la prevalencia mundial¹⁸.

En el estudio realizado por Pacífico J. en el año 2009 donde estudió la utilización de los medicamentos biológicos infliximab, etanercept y rituximab en el servicio de Reumatología del HNERM de enero del 2006 a junio del 2007, se observó que la mayoría de pacientes tratados por artritis reumatoide estuvieron en el rango de 40 a 60 años, seguido luego por el grupo de 31 a 24 años. En el año 2006 fueron atendidos unos 1459 pacientes y el 2007 se atendieron a 1521 pacientes¹⁹.

En la Tabla N° 01 y Figura N° 03 se observa el promedio anual y el consumo mensual de rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del HNERM durante el año 2014. El mes con mayor consumo de rituximab fue noviembre con 0.940 g por 100 pacientes, es decir que cada paciente estuvo expuesto a 0.940 g de rituximab por cada 100 pacientes atendidos al mes. El mes de marzo fue el de menor consumo con una cifra de 0.578 g por paciente. El promedio anual de rituximab fue de 0.721 g por paciente y se observa una tendencia creciente del consumo.

Para determinar las tendencias de consumo se aplicó la prueba de Correlación de Pearson, que permite medir la relación lineal entre dos variables aleatorias cuantitativas, para establecer el grado de asociación de éstas. De esta forma se obtuvo valores de una asociación baja de las variables en estudio para rituximab ($r^2 = 0.044$, $r = 0.211$, $p = 0.509 > 0.05$) y con pendiente positiva, lo cual indica tendencia creciente del consumo.

Comparando con otros hallazgos, en un estudio realizado por Mendoza J. y Minaya S. sobre utilización de anticuerpos monoclonales en el Hospital Víctor Iazarte Echeagaray

de Trujillo entre los años 2011 al 2013, se determinó que Rituximab se utilizó en 36 casos de AR refractaria al tratamiento con DARMES (9.1%). El consumo promedio anual, expresado en gramos por 100 pacientes, fue de 1.549 g en el año 2011, 1.940 g en el 2012 y 2.171 g en el 2013 respectivamente. La tendencia de consumo en este período de tiempo fue creciente y estadísticamente significativa ($p = 0.001 < 0.05$) con una asociación media de variables (ver **Anexo N° 06**)²⁰.

La guía NICE sobre el manejo de artritis reumatoide en adultos establece que un curso de rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1,000 mg administrados con 2 semanas de diferencia. Los cursos de rituximab deben administrarse a intervalos de no menos de 16 semanas^{21, 22}.

El protocolo estándar internacional establece que debe administrarse 1,000 mg de rituximab en infusión intravenosa, luego repetir después de 2 semanas (2 infusiones separadas por 2 semanas es 1 curso). Repita en el transcurso de 24 semanas o en base a la evaluación clínica (pero no antes de las 16 semanas). Se recomienda utilizar en combinación con metotrexate. Debe administrarse la pre-medicación con glucocorticoides 30 minutos antes de la infusión para reducir reacciones adversas durante la infusión. No debe exceder 1,000 mg/dosis²³.

La mayoría de los pacientes atendidos en la UNAR tuvieron dos sesiones de terapia recibiendo 1,000 mg de rituximab en cada sesión, lo que es acorde con lo establecido por las guías clínicas de referencia. Los pacientes que recibieron sólo una sesión de tratamiento se presume que fue por criterios de tolerancia al tratamiento o porque fallecieron antes de recibir la segunda sesión. Unos pocos recibieron más de dos sesiones con el fin de lograr el objetivo terapéutico; tratándose de casos agudos.

En la Tabla N° 02 y Figura N° 04 se observa el costo total anual y el costo mensual de rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del HNERM durante el año 2014. El costo total anual para este anticuerpo monoclonal fue de S/.764,574.00 nuevos soles, el mes con el mayor gasto fue noviembre con S/.91,916.00 nuevos soles (12.2% del gasto total), y corresponde también al mes con mayor número de unidades consumidas (44). Por otra parte, el mes con el menor costo fue marzo con S/.39,691.00 nuevos soles (5.19% del gasto total) y de igual forma resultó ser el mes con menor cantidad de unidades consumidas (19).

Del mismo modo a los datos de costo también se les aplicó la prueba de Pearson. Se observa una asociación ($r^2 = 0.088$, $r = 0.298$, $p = 0.347 > 0.05$), con pendiente positiva lo cual indica tendencia creciente del costo, sin embargo, no fue estadísticamente significativa (ver **Anexo N° 05 y N° 07**).

La versión de rituximab de 500 mg que compra EsSALUD es Reditux[®], se trata de un producto biosimilar, a diferencia de MabThera[®], que es el producto innovador de laboratorios ROCHE. Es fabricado por el laboratorio Dr. Reddy's en la India e importado por Farminindustria a nivel nacional. El Departamento de Farmacia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins adquirió Reditux[®] el año 2014 con un precio de S/. 2,089.00 nuevos soles (ver **Tabla N° 02**). Según el último reporte actualizado del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID en la ciudad de Lima, el precio de Reditux[®] en el sector público oscila entre los S/. 2,140.00 y los S/. 2,611.25 nuevos soles. Por otro lado, en el sector privado MabThera[®] tiene un precio que oscila entre los S/. 3,875.00 y los S/. 7,656.41 nuevos soles²⁴.

Las terapias con anticuerpos monoclonales son de alto costo para el sector salud. Tratándose de EsSALUD, podemos observar que el costo anual para el tratamiento de artritis reumatoide refractaria en el servicio de UNAR fue de S/.764,574.00 nuevos (366 unidades consumidas, ver **Tabla N° 02**), el cual es bastante elevado. La gran demanda de este medicamento por un determinado grupo especial de pacientes asegurados le permite a EsSALUD adquirirlo a un costo más bajo a comparación de otros centros de salud públicos y privados que registraron sus precios como Hospital Nacional Cayetano Heredia, Hospital Arzobispo Loayza, Clínica Internacional, Clínica OncoSalud y otros²⁴.

EsSALUD invierte gran cantidad de presupuesto para la adquisición de rituximab no sólo para su uso en Reumatología, sino para otras especialidades como Oncología, Hematología y Nefrología, para pacientes adultos y pediátricos. El reporte de consumo total de este fármaco durante el año 2014 según el Servicio de Farmacia fue de S/. 2,788,815.00 nuevos soles. Por tratarse de un fármaco de alto costo es por eso que para su indicación requiere previamente diversas evaluaciones exhaustivas y la sustentación ante el Comité Farmacológico. El Servicio de Farmacia optimiza la utilización de éste anticuerpo monoclonal mediante la Unidad Centralizada de Mezclas Oncológicas evitando al máximo la pérdida, que se traduce en ahorro económico.

V. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. El mayor consumo de rituximab de 500 mg se evidenció entre las edades de 46 a 65 años (57%) entre ambos sexos.
2. El sexo femenino fue el que reportó mayor consumo de Rituximab (89%).
3. El consumo promedio anual de rituximab de 500 mg en el año 2014 fue de 0.721 g por cien pacientes. El mes de mayor consumo fue Noviembre con 0.940 g por cien pacientes.
4. La tendencia de consumo mensual de rituximab de 500 mg en el año 2014 fue creciente pero no significativa ($r^2 = 0.044$, $r = 0.211$, $p = 0.509 > 0.05$).
5. El costo total anual de rituximab de 500 mg en el año 2014 fue de S/. 764,574.00 nuevos soles. El mes de mayor gasto fue Noviembre con S/. 91,916.00 nuevos soles (12.02%).

RECOMENDACIONES:

1. Incluir otros anticuerpos monoclonales que sean administrados en la Unidad de Infusión Ambulatorio de Reumatología y que se utilicen el tratamiento de artritis reumatoide (etanercept, infliximab, etc.) para realizar un estudio comparativo de utilización.
2. Incluir el reporte de optimización económica de la Unidad Centralizada de Mezclas Oncológicas para poder considerar las cifras de ahorro en nuevos soles en el consumo de rituximab.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Machado N, Téllez G, Castaño J. Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas. *Infectio*. 10(3): 186-197. 2006. Colombia. . [en línea]. [citado 2015 Octubre 05]. Disponible en URL: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06>
2. Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Anticuerpos monoclonales en Oncología. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona. España. Vol. 26. N° 1, 28-43, 2002. [en línea]. [citado 2015 Octubre 03]. Disponible en URL: <http://www.sefh.es/fh/2002/n1/5.pdf>
3. Jonathan C, Edwars M, et all. Efficacy of B-Cell-Targeted Therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 350: 2572-81. 2004. [en línea]. [citado 2015 Octubre 04]. Disponible en URL: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa032534>
4. Blake T, Rao V, et al. The perplexity of prescribing and switching of biologic Drugs in rheumatoid arthritis: a UK regional audit of practice. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014, 15:290. [en línea]. [citado 2015 Octubre 05]. Disponible en URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/15/290>
5. Temprano K, et all. Rheumatoid Arthritis Treatment & Management. *Medscape*. [actualizado el 29 de Junio del 2015]. [en línea]. [citado 2015 Octubre 05]. Disponible en URL: <http://emedicine.medscape.com/article/331715-treatment>
6. García M. Artritis Reumatoide. Fisiopatología y Tratamiento. Costa Rica. 2004. [en línea]. [citado 2015 Octubre 05]. Disponible en URL: <http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed4.pdf>
7. Scott D, Kingsley G. Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*; 355:704-712. 2006. [en línea]. [citado 2015 Octubre 06]. Disponible en URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct055183>
8. Herrera M. Farmacoeconomía. Eficiencia y Uso Racional de Medicamentos. *Rev. Bras. Cienc. Farm. Braz J. Pharm. Sci*. Vol. 40, n° 4. [en línea]. [Citado 2015 Octubre 03]. Disponible en URL: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4a02.pdf>
9. Altamiras J, Bautista j, Puigventós F. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. *Farmacia Hospitalaria*. [en línea]. [citado 2015 Octubre 04]. Disponible en URL: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>

10. Alvarez F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y Metodología. *Pharmacy Practice*, vol. 2, núm. 3: 129-136. 2004. Centro de Investigaciones y Publicaciones Farmacéuticas. Granada. España. [en línea]. [citado 2015 Octubre 03]. Disponible en URL: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=69020301>
11. Zavaleta J. Uso de Rituximab y Trastuzumab en pacientes hospitalizados y de consulta externa del Servicio de Oncología del Hospital IV Víctor Lazarte Echegaray – Trujillo durante el año 2011. Informe de Prácticas Pre-profesionales. 2012. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo.
12. Acevedo E. Algunos aspectos de la artritis reumatoide en Perú. *Rev Soc Peru Med Interna*; vol. 25 (1). 2012. [en línea]. [citado 2015 Octubre 16]. Disponible en URL: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1501/1/Pacifico_bj.pdf
13. Petitorio Farmacológico EsSALUD. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. 2011. [en línea]. [citado 2015 Octubre 12]. Disponible en URL: http://www.essalud.gob.pe/empresarial/petitorio/RGG_1127_2011.pdf
14. Ortega F. Guía de Práctica Clínica de Artritis Reumatoide. Gerencia Central de Prestaciones de Salud. 2011. [en línea]. [citado 2015 Octubre 11]. Disponible en URL: http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia_artritisreumatoide2011.pdf
15. García M. Artritis Reumatoide. Fisiopatología y Tratamiento. Costa Rica. 2004. [en línea]. [citado 2015 Octubre 05]. Disponible en URL: <http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed4.pdf>
16. Becerra F, Benites C, et al. Costo efectividad de Abatacept en comparación con otras terapias biológicas para para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severamente activa en pacientes que han fallado al tratamiento con metotrexato en EsSalud para el año 2010. *Acta Med Per* 28(4) 2011. [en línea]. [citado 2015 Octubre 14]. Disponible en URL: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n4/a05.pdf>
17. Gamboa R, Medina M, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Disability in an Urban Marginal Latin American Population: A Community Based Study Using the Copcord Model Approach. *American College of Rheumatology*. 2007. [en línea]. [citado 2015 Octubre 13]. Disponible en URL: <https://acr.confex.com/acr/2007/webprogram/Paper8282.html>

18. Núñez C, Lozada-Requena I, et al. Efecto de Uncaria tomentosa (uña de gato) sobre la población y activación de células dendríticas en sangre periférica de pacientes con artritis reumatoidea. Acta Med Per 25(3) 2008. [en línea]. [citado 2015 Octubre 13]. Disponible en URL: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v25n3/a03v25n3.pdf>
19. Pacífico J. Estudio de utilización de medicamentos biológicos en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins: enero 2006-junio2017. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UNMSM. 2009. [en línea]. [citado 2015 Octubre 13]. Disponible en URL: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/1501/1/Pacifico_bj.pdf
20. Mendoza J, Minaya S. Evolución de la prescripción y uso de anticuerpos monoclonales en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray 2011-2013. Tesis II. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional de Trujillo.
21. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE guidelines [CG79]. 2009. [en línea]. [citado 2015 Octubre 16]. Disponible en URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG79/chapter/2-Related-NICE-technology-appraisal-guidance>
22. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance [TA195]. 2010. [en línea]. [citado 2015 Octubre 16]. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta195/chapter/3-The-technologies>
23. Medscape. Drugs and diseases. Rituximab, dosing and uses. [en línea]. [citado 2015 Octubre 15]. Disponible en URL: <http://reference.medscape.com/drug/rituxan-rituximab-342243>
24. DIGEMID. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Información de Precios. [en línea]. [citado 2015 Octubre 17]. Disponible en URL: http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=3437*3&total=1*1&con=500mg/50mL&ffs=16&ubigeo=15&cad=R EDITUX*500mg/50mL*Inyectable

ANEXOS

BIBLIOTECA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ANEXO N° 02: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014, por grupos etáreos.

INTERVALO DE EDAD	PACIENTES UNAR	
	N° de Px	%
Menores de 25 años	1	1
De 26 a 45 años	21	21
De 46 a 65 años	57	57
Mayores de 65 años	21	21
TOTAL	100	100

Leyenda:

- N° de Px.: Número de pacientes.

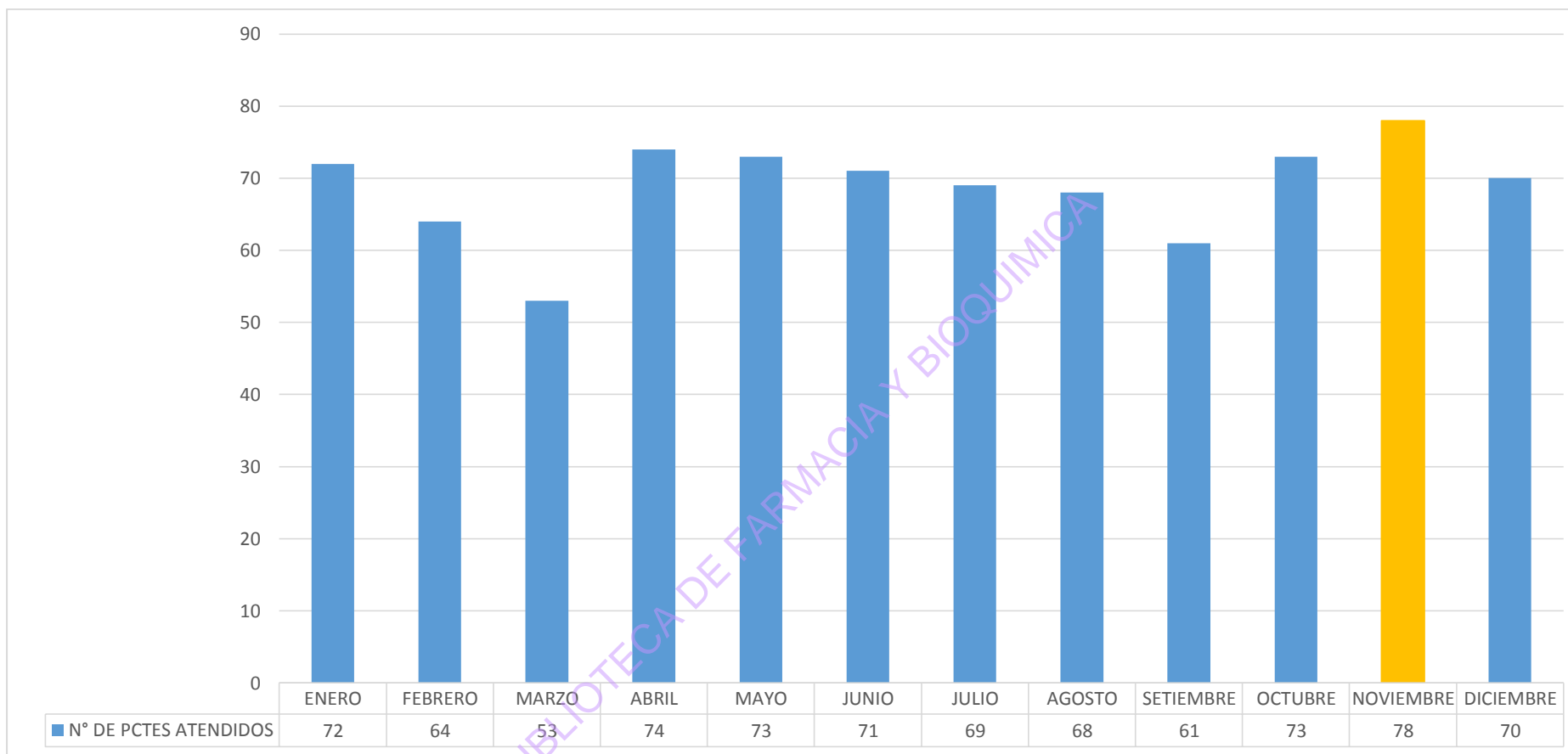
ANEXO N° 03: Distribución porcentual de pacientes que recibieron Rituximab de 500 mg en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014, según sexo.

CÓDIGO ATC	MEDICAMENTO	FEMENINO		MASCULINO		TOTAL
		N° de Px	%	N° de Px	%	
L01XC02	RITUXIMAB 500 MG	89	89	11	11	100

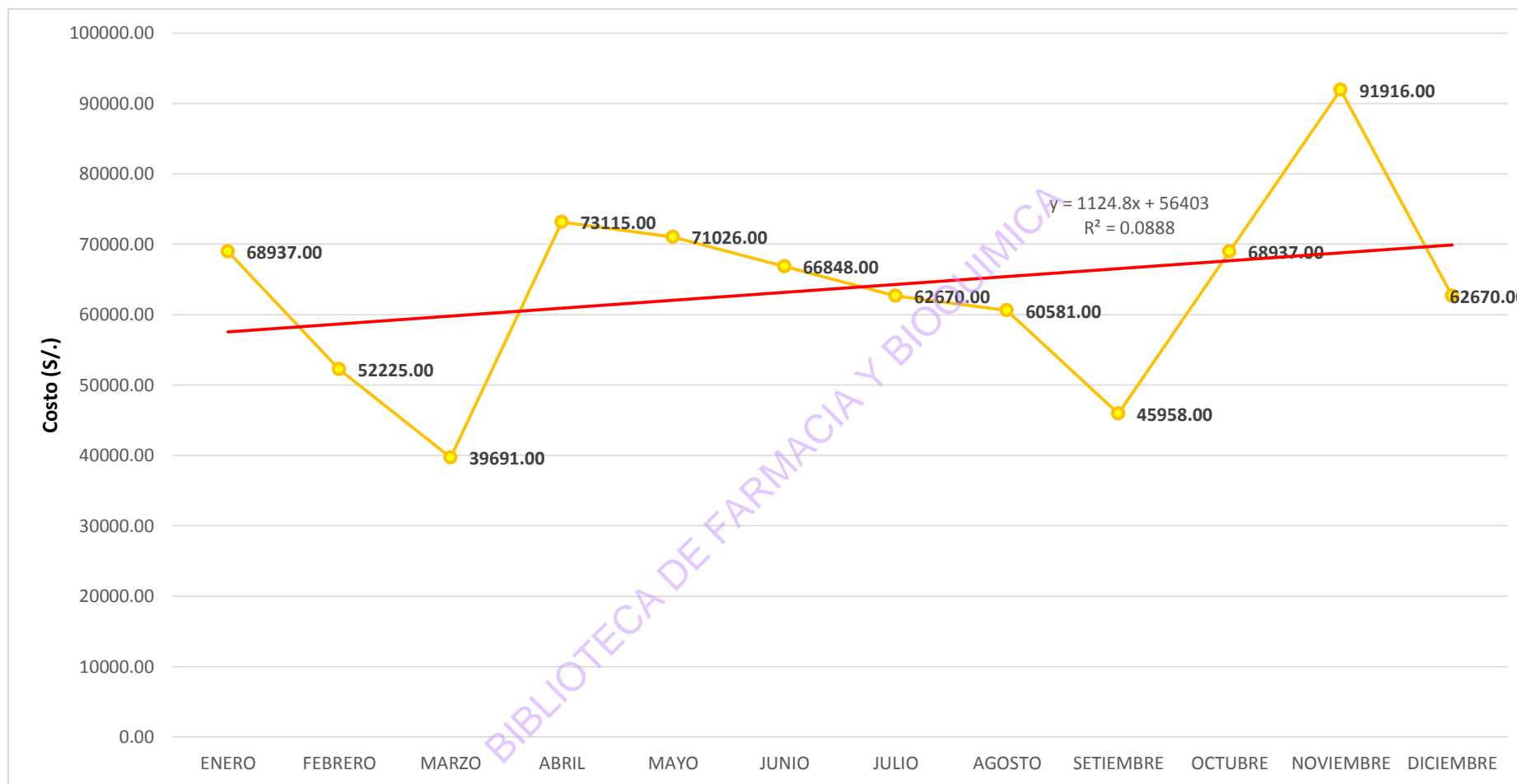
Fuente: Registro informatizado de pacientes de la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, año 2014.

Leyenda:

- N° de Px.: Número de pacientes



Anexo N° 04: Número de pacientes atendidos mensualmente en la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.



Anexo N° 05: Tendencia del costo mensual de Rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en nuevos soles, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

Anexo N° 06: Análisis de regresión de los datos de consumo mensual de Rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en exposición en gramos por 100 pacientes, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

Resumen

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.211195201
Coefficiente de determinación R ²	0.044603413
R ² ajustado	-0.050936246
Error típico	0.093994589
Observaciones	12

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Regresión	1	0.004124679	0.004124679	0.46685757	0.509956598
Residuos	10	0.088349828	0.008834983		
Total	11	0.092474507			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95.0%</i>	<i>Superior 95.0%</i>
Intercepción	0.686459636	0.057849671	11.86626695	3.24589E-07	0.557562537	0.815356735	0.557562537	0.815356735
MES	0.005370652	0.007860222	0.683269764	0.509956598	-0.012143015	0.022884319	-0.012143015	0.022884319

Anexo N° 07: Análisis de regresión de los datos de costo mensual de Rituximab de 500 mg en pacientes atendidos por la Unidad de Infusión Ambulatoria de Reumatología (UNAR) expresado en nuevos soles, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSALUD, Lima, año 2014.

Resumen

<i>Estadísticas de la regresión</i>	
Coefficiente de correlación múltiple	0.297964323
Coefficiente de determinación R²	0.088782738
R ² ajustado	-0.002338989
Error típico	13627.23827
Observaciones	12

ANÁLISIS DE VARIANZA

	<i>Grados de libertad</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Promedio de los cuadrados</i>	<i>F</i>	<i>Valor crítico de F</i>
Regresión	1	180934878.4	180934878.4	0.974331164	0.346883167
Residuos	10	1857016229	185701622.9		
Total	11	2037951107			

	<i>Coefficientes</i>	<i>Error típico</i>	<i>Estadístico t</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Inferior 95%</i>	<i>Superior 95%</i>	<i>Inferior 95.0%</i>	<i>Superior 95.0%</i>
Intercepción	56403	8386.985383	6.725062394	5.20028E-05	37715.63202	75090.36798	37715.63202	75090.36798
MES	1124.846154	1139.566912	0.987082147	0.346883167	-1414.267158	3663.959465	-1414.267158	3663.959465