

**RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS EN UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN CALI EN
EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2015**

CARLOS JOSÉ BELLO GÁNDARA

**UNIVERSIDAD ICESI
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA
SANTIAGO DE CALI, VALLE
2015**

**RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS
BIOTECNOLÓGICOS EN UNA CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN CALI
EN EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2015**

CARLOS JOSÉ BELLO GÁNDARA

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE PREGRADO EN
QUÍMICA FARMACÉUTICA**

**DIRECTORA:
ELIZABETH PARODY RÚA Ph.D.**

**SANTIAGO DE CALI, COLOMBIA
2015**

APROBADO POR:

Eduardo de Ávila Cantillo
Evaluador

Yoseth Ariza Araujo
Evaluador

Elizabeth Parody Rúa
Directora del Proyecto

Santiago de Cali
02 de Marzo de 2016

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por todo su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios universitarios.

A la profesora Elizabeth Parody, por su valiosa guía a lo largo de todo el proyecto.

Al personal asistencial y administrativo de Comfandi, por su constante colaboración.

CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	13
2.1. PROBLEMA A TRATAR Y JUSTIFICACIÓN	13
2.2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	14
2.2.1. Atención Farmacéutica	14
2.2.3. Problemas Relacionados con Medicamentos	15
2.2.4. Resultados Negativos de la Medicación	15
2.2.5. Artritis Reumatoide	16
3. OBJETIVOS	22
3.1. OBJETIVO GENERAL	22
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
4. METODOLOGÍA	23
4.1. CONSIDERACIONES GENERALES	23
4.1.1. Diseño de Estudio	23
4.1.2. Periodo de Estudio	23
4.1.3. Ámbito de Estudio	23
4.1.4. Población de Estudio	23
4.1.5. Criterios de Inclusión	23
4.1.6. Criterios de Exclusión	24
4.1.7. Muestra de Estudio	24
4.1.8. Captación de Pacientes	24
4.1.9. Fuentes de Información	24
4.1.10. Recolección de Información	24
4.2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	25

4.2.1. Oferta del servicio.....	25
4.2.2. Entrevista farmacéutica inicial	25
4.2.3. Estado de Situación.....	27
4.2.4. Fase de Evaluación	27
4.2.5. Fase de intervención	29
4.2.6. Análisis estadístico	30
4.4. MARCO LÓGICO	32
5. RESULTADOS.....	34
5.1. Características generales de la población	34
5.1.1. Medicamento biotecnológico prescrito	34
5.1.2. Número de medicamentos biotecnológicos previos por paciente.....	35
5.1.3. Número de prescripciones previas por medicamento biotecnológico....	36
5.1.4. Actividad de la enfermedad.....	36
5.1.5. Número total de medicamentos prescritos	37
5.1.6. Medicación concomitante relacionada con el tratamiento de AR	37
5.1.7. Comorbilidades y otros medicamentos concomitantes.....	38
5.2. Resultados Negativos de la Medicación	38
5.2.1. Resultados Negativos de la Medicación asociados a la terapia biológica	39
5.2.2. Medicamentos no biológicos implicados	39
5.2.3. Clasificación de las reacciones adversas	39
5.3. Adherencia Terapéutica.....	40
5.4. Asociación de Factores a RNM	40
5.4.1. Sexo	41
5.4.2. Número total de medicamentos.....	41
5.4.3. Actividad de la enfermedad	41
5.4.4. Capacidad funcional	41
5.4.5. Tipo de AR	42
5.4.6. Uso previo de medicamentos biotecnológicos	42
5.4.7. Adherencia terapéutica.....	42

5.5. Intervenciones Farmacéuticas	43
6. DISCUSIÓN	44
6.1. Características generales de la población	44
6.2. Resultados negativos de la medicación.....	45
6.3. Asociación de factores.....	48
6.4. Adherencia terapéutica.....	49
6.5. Intervenciones farmacéuticas	50
6.6. Limitaciones.....	50
7. CONCLUSIONES	51
8. RECOMENDACIONES.....	52
9. REFERENCIAS	53
ANEXOS.....	56
Anexo 1: Consentimiento informado.....	56
Anexo 2: Carta de aprobación del Comité de Ética de la Universidad Icesi	59
Anexo 3: Carta de aprobación del Comité de Ética de Comfandi.....	61
Anexo 4: Cuaderno recogida de datos	63

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Algoritmo de Naranjo	28
Tabla 2. Tipos de intervenciones farmacéuticas	29
Tabla 3. Tabla de contingencia de RNM respecto a la exposición a un factor	30
Tabla 4. Resumen de las características iniciales de la población	34
Tabla 5. Uso de Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad Convencionales	37
Tabla 6. Uso de corticosteroides.....	38
Tabla 7. Comorbilidades y otros medicamentos concomitantes	38
Tabla 8. Distribución de RNM	39
Tabla 9. Resultados Negativos de la Medicación asociados a la terapia biológica	39
Tabla 10. Clasificación de las RAM	40
Tabla 11. Clasificación de los efectos adversos por sistema afectado	40
Tabla 12. Tabla de contingencia de RNM respecto a sexo.....	41
Tabla 13. Tabla de contingencia de RNM respecto a número total de medicamentos.....	41
Tabla 14. Tabla de contingencia de RNM respecto a actividad de la enfermedad	41
Tabla 15. Tabla de contingencia de RNM respecto a HAQ	41
Tabla 16. Tabla de contingencia de RNM respecto a tipo de AR.....	42
Tabla 17. Tabla de contingencia de RNM respecto a uso previo de medicamentos biotecnológicos	42
Tabla 18. Tabla de contingencia de RNM respecto a adherencia terapéutica	42
Tabla 19. Tabla de contingencia de adherencia terapéutica respecto a HAQ	42
Tabla 20. Clasificación de los efectos adversos por sistema afectado	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo al medicamento biotecnológico prescrito	35
Figura 2. Distribución de pacientes por número de medicamentos biotecnológicos previos	35
Figura 3. Número de prescripciones previas por medicamento biotecnológico	36
Figura 4. Distribución de pacientes por actividad de la enfermedad	36
Figura 5. Distribución de pacientes por número total de medicamentos prescritos	37
Figura 6. Distribución de pacientes de acuerdo a su adherencia terapéutica	40

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta negativamente la calidad de vida y conlleva costos económicos significativos. El presente proyecto estableció estrategias de intervención farmacéutica en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos. Se realizó un estudio de carácter prospectivo y retroelectivo con dicha población en un centro de atención primaria, empleando una adaptación del método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico para la identificación de resultados negativos de la medicación y posterior planteamiento de las intervenciones. Se incluyó 40 pacientes, de los cuales el 55% se encontraba en tratamiento con etanercept, 30% con tocilizumab, 7,5% con infliximab, 5% con adalimumab y 2,5% con certolizumab pegol.

Se detectó 16 RNM en 12 pacientes, el 50% fueron de efectividad, el 43,75% de seguridad y el 6,25% de necesidad. El 75% de los RNM se encontraban asociados a los medicamentos biotecnológicos. Además se determinó un nivel de adherencia por parte de los pacientes al tratamiento del 85%. Posteriormente, se plantearon 63 estrategias de intervención farmacéutica, de las cuales 19% fueron orientadas a cambios en la estrategia farmacológica y 81% estuvieron enfocadas en educación al paciente.

Palabras clave: *Artritis reumatoide, Resultados Negativos de la Medicación, Medicamentos biotecnológicos, Seguimiento farmacoterapéutico, Intervención farmacéutica*

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that adversely affects the quality of life and has significant economic costs. This project established pharmaceutical intervention strategies in patients diagnosed with rheumatoid arthritis treated with biotechnology drugs. A prospective and retroelective study was conducted with this population in a primary care center using an adaptation of pharmacotherapeutic following Dáder method for identifying negative results of medication and subsequent approach to interventions. 40 patients, of which 55% were treated with etanercept, 30% with tocilizumab, 7.5% with infliximab, 5% adalimumab and 2.5% with certolizumab pegol, were included.

16 NRM were detected in 12 patients, 50% were of effectiveness, safety 43.75% and 6.25% of need. 75% of the NRM were associated with biotech drugs. In addition, the level of therapeutic adherence of patients was 85%. Subsequently, it were raised 63 pharmaceutical intervention strategies, of which 19% were aimed at changes in drug strategy and 81% were focused on patient education.

Keywords: Rheumatoid Arthritis Medication Negative results, biotech drugs, Pharmaceutical care, Pharmaceutical intervention

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y autoinmune que genera un impacto negativo significativo en la calidad de vida y genera costos socioeconómicos importantes debido a las limitaciones funcionales que puede generar en los pacientes. Entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran dolor, inflamación y rigidez articular, llegando a producir también deformidad de la articulación y ciertas manifestaciones extraarticulares. El tratamiento de la artritis reumatoide es multifactorial, por lo que incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas enfocadas en mejorar la calidad de vida al controlar la actividad de la enfermedad.

Tradicionalmente, la farmacoterapia para AR involucra fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) obtenidos mediante síntesis química, los cuales son capaces de reducir el daño articular y la actividad de la enfermedad. Sin embargo, los avances en investigación han permitido el desarrollo nuevas alternativas terapéuticas como los medicamentos biotecnológicos, los cuales presentan mayor especificidad y efectividad. Estos fármacos son proteínas obtenidas de procesos productivos complejos y deben aplicarse consideraciones particulares en su almacenamiento, dispensación y administración.

El tratamiento farmacológico de la AR requiere una monitorización estricta y constante, por los efectos secundarios y complicaciones clínicas que se pueden presentar con el uso de los medicamentos. En este contexto, la atención farmacéutica permite generar estrategias enfocadas en el uso adecuado de los medicamentos para así potenciar los efectos benéficos de la farmacoterapia y disminuir los eventos adversos relacionados con la medicación, siendo el seguimiento farmacoterapéutico constituye una de las principales herramientas para lograr dichas metas.

En pacientes diagnosticados con AR, el seguimiento farmacoterapéutico continuo y sistemático trae importantes beneficios ya que permite detectar y solucionar oportunamente problemas de indicación, efectividad y seguridad relacionados con la medicación. Este aspecto toma especial relevancia al considerar que frecuentemente no se alcanza el estado de remisión de la enfermedad, por lo que es necesario monitorear a largo plazo la posible aparición de efectos adversos y la efectividad de los fármacos para controlar los síntomas, considerando además otros factores como presencia de comorbilidades y polimedicación.

El presente proyecto tuvo como finalidad contribuir al conocimiento del perfil de seguridad y efectividad de los medicamentos biotecnológicos usados en el tratamiento de artritis reumatoide y aportar al desarrollo del seguimiento farmacoterapéutico dirigido a pacientes con dicha enfermedad para prevenir, identificar y resolver problemas relacionados con la farmacoterapia.

2. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

2.1. PROBLEMA A TRATAR Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la investigación en atención farmacéutica (AF) es de gran relevancia ya que ésta es una de las principales actividades del químico farmacéutico a nivel asistencial con el fin de contribuir a solucionar los problemas de salud y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, la AF constituye un mecanismo de protección del paciente frente a la aparición o presencia de problemas relacionados con medicamentos (PRM), por lo que abarca ciertas actividades esenciales que permiten alcanzar dicho objetivo, como son la formación en el uso racional de los medicamentos y el seguimiento farmacoterapéutico (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008).

La Organización Mundial de la Salud describe el uso racional de los medicamentos como el hecho que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas en un tiempo y dosis correctas (Parody Rúa & Segu Tolosa, 2005). Dado que los resultados del uso de medicamentos no siempre son óptimos debido a diversos factores que impiden el logro de los objetivos en salud, la atención farmacéutica busca alcanzar el máximo beneficio de la farmacoterapia y minimizar los efectos no deseados. Esto es positivo para los sistemas de salud ya que elimina la medicación innecesaria, logra la efectividad de los tratamientos, evita costos de consultas adicionales y mejora la relación con los pacientes.

En el caso específico de la artritis reumatoide (AR), el uso adecuado de los medicamentos es de gran importancia ya que muchos de los fármacos incluidos en la terapia para esta patología generan un considerable riesgo de aparición de efectos adversos. La AR es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente, afectando entre el 0.5% y el 1% de la población mundial, equivalente a aproximadamente 339 a 678 millones de personas (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010). Dicha enfermedad conlleva un importante deterioro de la calidad de vida y elevados costos de tratamiento, esto último debido principalmente al uso de medicamentos biotecnológicos.

En este sentido, la utilización de medicamentos biotecnológicos ha aumentado la capacidad de mejorar el curso de la enfermedad en gran cantidad de pacientes con AR. Sin embargo, según el Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER), la presencia de eventos adversos es la causa más frecuente de suspensión del tratamiento, seguida de la ineficacia o pérdida de la eficacia. Entre los acontecimientos adversos encontrados los más frecuentes son las infecciones, seguido de trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Adicionalmente, cabe resaltar que un 17,2% de los eventos adversos registrados se han notificado como graves y el 1,2% han sido letales (Sociedad Española de Reumatología, 2014).

Considerando lo anterior, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es una práctica ideal en el proceso de tratamiento de los pacientes con AR con terapia biológica ya que permite la prevención, detección y resolución de PRM de una manera sistemática y documentada. La implementación de programas SFT beneficia a los centros de salud que atienden a pacientes con enfermedades reumáticas al fortalecer sus equipos de trabajo, mejorar la calidad del servicio prestado, aumentar los niveles de satisfacción de los usuarios, optimizar el control de los pacientes, minimizar los fallos terapéuticos y las interacciones medicamentosas adversas y disminuir problemas de infectividad o seguridad de la terapia farmacológica (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008).

Teniendo en cuenta los aspectos descritos, se planteó el proyecto de intervención farmacéutica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos como una manera de mejorar los resultados farmacoterapéuticos de los pacientes con esta enfermedad crónica y así mismo contribuir al avance de la atención farmacéutica en el contexto local.

2.2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.2.1. Atención Farmacéutica

El término de atención farmacéutica abarca un conjunto de actividades orientadas al paciente llevadas a cabo por el químico farmacéutico, con el objetivo de conseguir el máximo beneficio de sus medicamentos, así como la promoción de acciones que fomenten salud y prevengan enfermedades (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008).

Sin embargo, la farmacoterapia puede fallar cuando no consigue los objetivos esperados o cuando provoca daños adicionales. Dichos fallos tienen una repercusión negativa en la salud de los pacientes y representan un costo para los sistemas sanitarios, lo que los convierten en un problema de salud pública (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008).

En el caso de la AR, las actividades de atención farmacéutica, especialmente el seguimiento farmacoterapéutico, la educación sanitaria y la formación en el uso racional de los medicamentos, contribuyen a alcanzar los objetivos terapéuticos pretendidos para mejorar el estado de salud del paciente.

2.2.2. Seguimiento Farmacoterapéutico

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) se define como:

“el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de

resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.” (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008, p.88)

La realización de SFT en el caso de enfermedades crónicas como la AR ha mostrado múltiples beneficios para todos los actores del sistema de salud, ya que contribuye a alcanzar los resultados benéficos de la farmacoterapia y reduce el uso de servicios adicionales para tratar complicaciones clínicas a causa de inefectividad o inseguridad de los medicamentos, además de mejorar de adherencia terapéutica y el autocuidado de los pacientes (Amariles Muñoz & et al., 2011).

2.2.3. Problemas Relacionados con Medicamentos

Es cualquier suceso indeseable experimentado por el paciente que se asocia o se sospecha asociado a una terapia realizada con medicamentos y que interfiere o potencialmente puede interferir con el resultado deseado para el paciente. (Amariles Muñoz & et al., 2011)

2.2.4. Resultados Negativos de la Medicación

Son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos. La clasificación de los RNM se fundamenta en los tres aspectos básicos de una farmacoterapia: necesaria, efectiva y segura; a partir de las cuales el Tercer Consenso de Granada establece los siguientes RNM (Faus Dáder, Amariles Muñoz, & Martínez-Martínez, 2008):

Necesidad

- Problema de salud no tratado. El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita
- Efecto de medicamento innecesario. El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita

Efectividad

- Inefectividad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
- Inefectividad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad

- Inseguridad no cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de la medicación (Reacción Adversa a Medicamentos)
- Inseguridad cuantitativa. El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de la medicación.

Para realizar una evaluación de causalidad entre una posible Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y un medicamento en particular, existen instrumentos como el algoritmo de la OMS, el algoritmo de Naranjo y el algoritmo de Karch-Lasagna que permiten establecer una aproximación a la probabilidad que la RAM haya sido causada por el medicamento sospechoso (Amariles Muñoz & et al., 2011).

Adicionalmente, resulta fundamental identificar la presencia de incumplimiento terapéutico ya que este es la causa de fracaso de muchos tratamientos farmacológicos, lo cual conlleva una serie de problemas económicos y de calidad de vida. Por lo tanto, para determinar la adherencia al tratamiento farmacológico se han desarrollado diferentes cuestionarios para su aplicación en la práctica clínica, entre los que se encuentran el test de Haynes-Sackett, test de Morisky-Green, test de Batalla, test de la comprobación fingida, test de Prochaska-Diclemente, test de Hermes y test de Herrera Carranza (Rodríguez Chamorro & et al., 2008).

2.2.5. Artritis Reumatoide

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica y de naturaleza autoinmune, caracterizada por la destrucción progresiva de las articulaciones sinoviales y que se acompaña habitualmente de edema y dolor articular (Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2014). La AR puede generar diversos grados de alteraciones, puesto que puede producir desde lesiones articulares mínimas hasta destrucción ósea y deformidad.

Generalmente, la inflamación de las articulaciones es simétrica y se manifiesta principalmente en muñecas, metacarpofalángicas e interfalángicas, incluyendo además un amplio espectro de daños sistémicos (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

Dado que la AR tiene un curso progresivo en la mayoría de los pacientes, el hecho de no recibir un tratamiento oportuno puede afectar gravemente la calidad de vida debido al deterioro físico y funcional ocasionado por la enfermedad, lo que conlleva una disminución de entre 4 a 10 años en la esperanza de vida y aparición de comorbilidad, además de diversos problemas económicos, sociales y psicológicos (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

2.2.5.1. Epidemiología de la Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad frecuente cuya prevalencia se sitúa entre 0.5% - 1% de la población mundial. Se estima que la incidencia de AR en mujeres y hombres es de 0.24-0.88 y de 0.15-0.46 casos por cada 1000 personas al año, respectivamente. Aunque puede afectar a los niños, generalmente aparece entre los 40 y 50 años de edad y la frecuencia de aparición es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres. No existen datos definitivos acerca de la prevalencia e incidencia de la AR en Colombia. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

2.2.5.2. Diagnostico

En 1987, el Colegio Americano de Reumatología estableció los siguientes criterios diagnósticos para AR:

- Rigidez matinal mayor de una hora
- Artritis de tres o más zonas articulares, observada por el médico
- Artritis de una o más articulaciones de las manos
- Artritis simétrica
- Nódulos reumatoides (subcutáneos) observados por el médico
- Factor reumatoide sérico
- Cambios radiológicos

Para afirmar la existencia de AR se requiere que el paciente reúna cuatro de los siete criterios. Las manifestaciones clínicas deben tener por lo menos seis semanas de evolución (Chalem & Escandón, 1997).

2.2.5.3. Manifestaciones Clínicas

Adicionalmente a los signos y síntomas mencionados anteriormente para el diagnóstico, la AR también puede causar diferentes manifestaciones extraarticulares entre las que se encuentran: compromiso pulmonar, angeítis, escleritis, conjuntivitis, uveítis, compromiso hematológico, síndrome de Felty, compromiso renal, osteoporosis, fibromialgia, pericarditis y endocarditis (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

2.2.5.4. Tratamiento

El tratamiento de la artritis reumatoide es multifactorial, por lo que incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas enfocadas en mejorar la calidad de vida al controlar la actividad de la enfermedad y el dolor articular.

La terapia no farmacológica usada en AR puede incluir descanso, terapia física, uso de dispositivos de apoyo, reducción de peso e incluso intervención quirúrgica. Esta última opción se emplea en pacientes con un estado grave de la enfermedad,

a los cuales se les realizan procedimientos como tenosinovectomía, reparación de tendón y reemplazo articular. (DiPiro & et al., 2011)

Por su parte, la terapia farmacológica va dirigida a disminuir la actividad inflamatoria y evitar la progresión de la lesión estructural articular. En general, se emplean analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides para atenuar los síntomas de la enfermedad, pero deben administrarse Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs) para modificar el curso de la AR de forma favorable. (DiPiro & et al., 2011)

- **Analgésicos y Antiinflamatorios no Esteroideos**

Son medicamentos cuyo objetivo es el manejo sintomático de la inflamación y el dolor pero no modifican los factores desencadenantes que conducen al daño articular, por lo cual no deben ser usados como monoterapia para el tratamiento de la AR (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

- **Corticosteroides**

Los corticosteroides son usados en AR por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Interfieren en la presentación del antígeno a los linfocitos T, inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y disminuyen generación de radicales superóxido por los neutrófilos y monocitos. Además, los corticosteroides atenúan la migración celular y causan redistribución de monocitos, linfocitos y neutrófilos, debilitando así la respuesta inflamatoria y autoinmune.

Los corticosteroides son absorbidos rápidamente en el tracto gastrointestinal, aunque también pueden ser administrados por vía parenteral. La duración de su efecto pueden ser de corta (hidrocortisona), intermedia (prednisona, metilprednisolona) o larga (betametazona, dexametasona). Al igual que los analgésicos y los AINEs, los corticosteroides no deben ser usados en monoterapia ya que no modifican el curso de la enfermedad (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010).

- **Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FAMEs)**

Los FAMEs son un grupo de medicamentos que tiene la capacidad de disminuir la actividad de la enfermedad, reducir el daño articular y mejorar la función física del paciente. Se recomienda que todos los pacientes con AR sean tratados con un FAME tan pronto como se establezca el diagnóstico clínico de la enfermedad. Los FAMEs se pueden clasificar en sintéticos y biotecnológicos:

- ❖ **FAMEs Sintéticos:**

En este grupo se encuentran metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, cloroquina, hidroxiclороquina, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, sales de oro y D-penicilamina, siendo los cuatro primeros los más utilizados en la práctica clínica.

- **Metotrexato**

El metotrexato es considerado como el FAME de primera elección para el tratamiento de AR, ya sea en monoterapia o en combinación. Este fármaco inhibe la biosíntesis de purinas y la producción de citoquinas, además de estimular la liberación de adenosina. De este modo, el metotrexato tiene efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios que mejoran el estado funcional.

Debido a que es un antagonista del ácido fólico, el metotrexato puede inducir deficiencia de este compuesto. Esta deficiencia es parcialmente responsable de los síntomas de toxicidad asociados al fármaco, por lo que la suplementación con ácido fólico disminuye los efectos adversos. La adición de ácido fólico no compromete la eficacia del medicamento (DiPiro & et al., 2011).

- **Leflunomida**

La leflunomida inhibe la síntesis de pirimidina, lo cual disminuye la proliferación de linfocitos y modula la inflamación. Generalmente se da una dosis de carga de 100 mg diarios por 3 días seguida de una dosis de 20 mg diarios. La leflunomida tiene una eficacia similar al metotrexato para el tratamiento de AR. Puede causar toxicidad hepática y está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática preexistente (DiPiro & et al., 2011).

- **Sulfasalazina**

La sulfasalazina es un profármaco que es transformado por bacterias del colon en sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico. Se cree que la sulfapiridina es la principal responsable de las propiedades antirreumáticas, pero el mecanismo de acción exacto es desconocido. La absorción de sulfasalazina puede disminuirse cuando se usan antibióticos que destruyen la flora bacteriana intestinal (DiPiro & et al., 2011).

❖ **FAMEs biotecnológicos:**

Los FAMEs biotecnológicos generalmente son empleados cuando el paciente no responde adecuadamente a los FAMEs sintéticos en monoterapia e incluso en combinación. Estos medicamentos poseen una eficacia bien establecida y han mejorado la capacidad de inducir la remisión de la enfermedad. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- **Etanercept**

El etanercept es una proteína de fusión compuesta por dos porciones p-75 del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF α) unidas a un fragmento Fc de IgG1 humana. Este fármaco se une al TNF α , haciéndolo biológicamente inactivo y previniendo que interactúe con los receptores de membrana que pueden producir la activación celular inflamatoria (DiPiro & et al., 2011).

- **Infliximab**

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que combina porciones de IgG1 murina y humana. Fue desarrollado exponiendo ratones al TNF α humano para que generaran anticuerpos anti-TNF α , cuya región de unión posteriormente fue fusionada a una fracción constante de IgG1 humana para reducir la antigenicidad de la proteína foránea. Una vez administrado, el infliximab se une al TNF α e impide su interacción con los receptores TNF α de las células inflamatorias (DiPiro & et al., 2011).

- **Adalimumab**

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano, estructural y funcionalmente análogo a la inmunoglobulina G1 natural humana. Este medicamento actúa unirse con alta especificidad y afinidad al TNF α , impidiendo interacción de este último con sus receptores p55 y p75 en la superficie celular. Debido a que no posee componentes proteicos foráneos, es menos antigénico que infliximab (van de Putte & et al., 2004).

- **Golimumab**

El golimumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k que se une al TNF α soluble y transmembrana, formando complejos de alta afinidad. Es producido por una línea celular de hibridomas murinos con tecnología de DNA recombinante, la cual permite obtener anticuerpos monoclonales con una relativamente baja inmunogenicidad y un tiempo de vida media prolongado (Rossini & et al., 2014).

- **Certolizumab pegol**

Es un fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce y neutraliza al TNF α , tanto su forma soluble como la unida a membrana. Se encuentra conjugado con polietilenglicol (PEG), lo cual retrasa la eliminación de las moléculas peptídicas del torrente sanguíneo al disminuir el aclaramiento renal, la proteólisis y la inmunogenicidad (Delgado Frías & Díaz González, 2011).

- **Abatacept**

Es una proteína de fusión recombinante que actúa al unirse a los receptores CD80/CD86 en las células presentadoras del antígeno, lo cual interrumpe la activación de las células T y reduce los niveles de citoquinas. Abatacept está formado por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTL4) y un fragmento genéticamente modificado de la región Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1) (Herrero-Beaumont & et al., 2012).

- **Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal quimérico consistente en una inmunoglobulina G1 humana que contiene secuencias murinas en la región de unión al antígeno, las cuales se ligan al receptor CD20 de los linfocitos B. Esto produce una depleción

selectiva de estas células, con lo que se disminuye la secreción de citoquinas proinflamatorias (DiPiro & et al., 2011).

- **Tocilizumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe competitivamente la unión de la interleuquina-6 (IL-6) a su receptor, con lo que impide la activación de una serie de mecanismos proinflamatorios en los cuales interviene la IL-6, como la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, la activación de los linfocitos T, la inducción de reactantes de fase aguda por los hepatocitos o la producción de plaquetas. Además, la IL-6 contribuye al desarrollo de destrucción articular presentes en la AR mediante la proliferación de los fibroblastos sinoviales (Rueda Gotor & Blanco Alonso, 2011).

- **Anakinra**

Es un antagonista competitivo del receptor de interleuquina-1 (IL-1), lo cual reduce la respuesta inflamatoria (DiPiro & et al., 2011). La IL-1 puede contribuir a daño articular en la AR mediante mecanismos como la estimulación de la liberación de metaloproteinasas de la matriz, la inhibición de los mecanismos de reparación del cartílago, y el aumento de la resorción ósea a través de activación de los osteoclastos (Fleischmann & et al., 2003).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Establecer estrategias de intervención farmacéutica en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali en el segundo semestre de 2015.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la incidencia de Resultados Negativos de la Medicación en la población con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos incluida en el estudio, empleando el método Dáder.
2. Caracterizar los Resultados Negativos de la Medicación identificados.
3. Determinar la adherencia al tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.
4. Realizar estrategias de intervención farmacéutica enfocadas a solucionar o prevenir los Resultados Negativos de la Medicación identificados.

4. METODOLOGÍA

Inicialmente, en esta sección se describirán las características metodológicas generales del estudio, para luego detallar las etapas del seguimiento farmacoterapéutico que se realizó a los pacientes.

4.1. CONSIDERACIONES GENERALES

4.1.1. Diseño de Estudio

Estudio de intervención farmacéutica de carácter prospectivo y retroelectivo en un centro de atención primaria en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

4.1.2. Periodo de Estudio

El desarrollo de las actividades del estudio se llevó a cabo entre junio de 2015 y noviembre de 2015.

4.1.3. Ámbito de Estudio

El proyecto se desarrolló en una Institución Prestadora de Servicios de Salud de la Caja de Compensación Familiar del Valle del Cauca Comfamiliar Andi (Comfandi) llamada IPS Torres, la cual está ubicada en el nororiente de Santiago de Cali y ofrece diversos servicios entre los que se encuentran programas de promoción y prevención, urgencias, ayudas diagnósticas, consulta externa general y especializada, entre otros. En la IPS Torres se centraliza el programa de reumatología que atiende a los afiliados a la EPS S.O.S. de la ciudad.

4.1.4. Población de Estudio

Pacientes en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos, aceptando la posibilidad de presencia de comorbilidad.

4.1.5. Criterios de Inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor a 18 años
- Pacientes diagnosticados con artritis reumatoide
- Pacientes en tratamiento con medicamentos biotecnológicos
- Pacientes que firmen el consentimiento informado

4.1.6. Criterios de Exclusión

- Pacientes con alteraciones mentales o físicas que impidan la adecuada recolección de información

4.1.7. Muestra de Estudio

Se definió evaluar la totalidad la población que cumplía con los criterios de inclusión, lo cual equivale a 56 pacientes que podían ser participantes potenciales del estudio.

4.1.8. Captación de Pacientes

Durante su cita periódica para administración de medicamentos biotecnológicos, los pacientes fueron informados sobre las características del estudio y se invitó a participar voluntariamente. En caso de aceptar, el paciente debió leer, entender y firmar el consentimiento informado para luego proceder a la realización de la entrevista farmacéutica inicial de acuerdo a los parámetros descritos en el numeral 4.2.2.

4.1.9. Fuentes de Información

La información del estudio se obtuvo de las historias clínicas registradas en el SAP (Sistema de Información para Sanidad) y de las entrevistas farmacéuticas a los pacientes. A cada paciente se le realizó una entrevista farmacéutica inicial y, dependiendo del estado de situación encontrado, a algunos pacientes posteriormente se les efectuó una entrevista de seguimiento.

4.1.10. Recolección de Información

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos en formato digital para el registro de la información necesaria de cada paciente obtenida de la entrevista farmacéutica y de la historia clínica. De ésta última se tomó la siguiente información:

- **Observaciones Subjetivas:**

Grado de dolor de la articulación
Grado de rigidez matutina
Duración de fatiga
Limitación funcional

- **Pruebas de Laboratorio Clínico:**

Proteína C Reactiva
Velocidad de Sedimentación Globular
Factor Reumatoide
Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados
Recuento de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas
Hemoglobina

Enzimas hepáticas
Creatinina sérica

Así mismo, de la historia clínica también se obtuvo los resultados de otros parámetros empleados en el seguimiento de la AR, lo cuales se presentan a continuación:

Resultado del Disease Activity Score 28 (DAS28): es un índice compuesto que mide la actividad de la enfermedad a través la valoración de forma asimétrica cuatro componentes: el número articulaciones dolorosas, el número de articulaciones tumefactas, la velocidad de sedimentación globular y la valoración global la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual análoga. El DAS28 evalúa 28 articulaciones preestablecidas. (Domingo Ruiz, 2009).

Resultado del Health Assessment Questionnaire (HAQ): es un cuestionario que evalúa la capacidad funcional del paciente. Se compone de 20 preguntas relacionadas con las actividades de la vida diaria, que se agrupan en ocho categorías. A partir de las respuestas se calcula un valor numérico general que varía desde 0 hasta 3, indicando este último la mayor limitación funcional. (Rodríguez & et al., 1998)

Adicionalmente, en el cuaderno de recogida de datos se registrará la información obtenida en la entrevista farmacéutica a través de las preguntas presentadas en el numeral 4.2.2.

4.2. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Se empleó el método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico con adaptaciones a los objetivos del estudio. Se efectuaron las siguientes etapas (Sabater Hernández, Silva Castro, & Faus Dáder, 2007):

4.2.1. Oferta del servicio

En esta etapa se dio los pacientes la información relacionada con el estudio a realizar y se preguntó acerca del interés de participar voluntariamente en el mismo. En caso de recibir la aceptación se procedió a realizar la firma de consentimiento informado y se aclaró cualquier duda acerca del desarrollo del proyecto.

4.2.2. Entrevista farmacéutica inicial

En la primera entrevista farmacéutica se buscó obtener información del paciente que permitiera complementar los datos obtenidos de la historia clínica y que aporte a la construcción del perfil farmacoterapéutico individual. Dicha entrevista se inició con un conjunto de preguntas abiertas que indagan sobre las preocupaciones particulares del paciente respecto a su estado de salud para luego efectuar preguntas semiabiertas enfocadas en recopilar información acerca de cada medicamento prescrito. Finalmente se hicieron preguntas específicas acerca del

estado de ciertos órganos y sobre la posible aparición de síntomas característicos que puedan ser un indicio de RNM.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la primera etapa se realizaron las siguientes preguntas (Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, 2005):

- ¿Cuáles son sus principales preocupaciones respecto a su estado de salud?
- ¿Desde hace cuánto tiene estos problemas?
- ¿Estos problemas afectan su estado de ánimo, la relación con otras personas o sus actividades diarias?

Posteriormente, se formularon los siguientes interrogantes para cada medicamento que tenía prescrito el paciente:

- ¿Desde cuándo?: tiempo desde que lo toma. Sirve para establecer relaciones causales entre problemas y medicamentos
- ¿Cuánto?: pauta posológica del medicamento. Da indicios de efectos dosis-dependientes.
- ¿Cómo lo toma?: Manera de tomarlo a lo largo del día (con las comidas, antes de las comidas, a una hora determinada, entre otros)
- ¿Hasta cuándo?: Por cuanto tiempo debe tomar el medicamento.
- ¿Cómo le va?: Indica la percepción de efectividad del medicamento por parte del paciente.
- ¿Algo extraño?: si relaciona algún efecto indeseable con la toma del medicamento.

Finalmente, se indagó sobre el estado de ciertas partes específicas del organismo con el fin de descubrir nuevos problemas de salud que no hayan sido considerados. Entre las zonas que se consideraron se encuentran: cabello, oídos, ojos, nariz, boca, garganta, manos, brazos, corazón, pulmón, aparato digestivo, riñón, piernas, pies, músculos, piel. Todas las anotaciones obtenidas de esta etapa se realizaron en el formato de entrevista encontrado en el cuaderno de recogida de datos.

Además, en esta etapa también se llevó a cabo el test de Morisky-Green para evaluar la adherencia al tratamiento. Este consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Las preguntas, que se deben realizar entremezcladas con la conversación y de forma cordial, son las siguientes (Rodríguez Chamorro & et al., 2008):

1. ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
2. ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

El paciente es considerado como adherente al tratamiento si se responde de forma correcta a las 4 preguntas, es decir, No/Sí/No/No.

4.2.3. Estado de Situación

Consistió en recopilar toda la información obtenida de la entrevista farmacéutica y la historia clínica sobre los problemas de salud y los medicamentos del paciente, empleando el formato del cuaderno de recogida de datos que está destinado para tal fin.

4.2.4. Fase de Evaluación

En esta fase se identificaron los resultados negativos de la medicación que pudo presentar el paciente. Para esto se examinó la necesidad, efectividad y seguridad de cada medicamento que el paciente este recibiendo, así como los posibles problemas de salud no tratados. Para esto se empleó una adaptación del método de análisis propuesto por Parody et al. en el cual se plantean un conjunto de preguntas con el fin de guiar la detección de los RNM. Los interrogantes propuestos se presentan a continuación (Parody Rúa E. , 2003):

- Indicación

- ¿El paciente recibe el tratamiento adecuado, para cada uno de sus problemas de salud?
- ¿De las patologías tratadas, alguna requiere uso concomitante con otro fármaco?
- ¿El paciente está en una condición que requiere profilaxis, y no la está recibiendo?
- ¿Recibe el paciente un medicamento para una enfermedad que no consta como diagnosticada?
- ¿Recibe el paciente un medicamento que no requiere por sus condiciones?
- ¿Recibe el paciente dos (o más) medicamentos de igual indicación, con el mismo mecanismo de acción, o con el mismo principio activo?
- ¿El paciente está tomando medicamentos de valor intrínseco nulo?

- Efectividad

¿Recibe el paciente un medicamento no efectivo (o que pueda causar resistencia) para su problema de salud?

Si el paciente está recibiendo un medicamento para un problema de salud ¿existe una alternativa más efectiva?

¿La dosis o duración de tratamiento pautada para los fármacos que toma el paciente son inferiores a las necesarias?

¿La vía de administración del fármaco es la más adecuada?

- Seguridad

¿El paciente presenta una alergia o efecto adverso, que pueda ser atribuido al medicamento?

¿Existe contraindicación absoluta de algún fármaco que toma el paciente con algunas patologías o condición que padece?

¿En pacientes que toman más de un fármaco, existe evidencia de interacciones clínicamente relevantes?

¿La dosis prescrita del (los) fármaco(s) superan los rangos recomendados?

¿La duración del tratamiento es inadecuada – superior a la recomendada?

Adicionalmente, en esta etapa se evaluó la relación de causalidad entre una posible Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y el medicamento sospechoso. Para esto empleó el algoritmo de Naranjo, el cual se presenta a continuación (Holloway & Green, 2003):

Tabla 1. Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis	+1	0	0

o disminuyó al reducirla?			
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
Puntuación total			

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: la RAM es: segura: >9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

4.2.5. Fase de intervención

La finalidad de esta etapa es resolver o prevenir los RNM, preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados y asesorar al paciente para conseguir un mejor cuidado y un óptimo uso de sus medicamentos. Las intervenciones farmacéuticas se clasifican de la siguiente manera (Sabater & et al., 2005):

Tabla 2. Tipos de intervenciones farmacéuticas

	Intervención	Definición
Intervenir sobre cantidad de medicamento	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez.
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento.
	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día.
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento(s)	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente.
	Retirar un medicamento(s)	Abandono de la administración de un determinado(s) medicamento(s) de los que utiliza el paciente.
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración.
Intervenir sobre la educación al paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento)	Educación en las instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento.
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento)	Refuerzo de la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento.
	Educar en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos.
*se define intervención farmacéutica como la propuesta de actuación sobre el tratamiento y/o la actuación sobre el paciente, encaminada a resolver o prevenir un resultado clínico negativo de la farmacoterapia		

Tomado de: Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2005; 3(2): 90-97.

Las intervenciones sobre la cantidad de medicamento y sobre la estrategia farmacológica consistieron en recomendaciones escritas dirigidas a la química farmacéutica encargada del programa de farmacovigilancia de la institución de

salud, con el fin que posteriormente se trasmitieran dichas sugerencias al médico tratante, ya que este último es el profesional con la facultad de realizar modificaciones en la terapia. Por lo tanto, el investigador no realizó cambios directos en la terapia prescrita de los pacientes.

Las intervenciones sobre la educación al paciente se realizaron de manera verbal durante la entrevista farmacéutica.

4.2.6. Análisis estadístico

Los datos registrados en el cuaderno de recogida de datos fueron analizados empleando Microsoft® Excel 2010. Para describir las variables categóricas se utilizó la proporción. Para las variables continuas, si la distribución es normal se empleó la media como estadístico de centralización y la desviación estándar como estadístico de dispersión. Si la distribución no es normal, se utilizó la mediana y percentiles.

Adicionalmente, se realizó un análisis de asociación para explorar posibles patrones entre algunos factores demográficos, fisiopatológicos y terapéuticos respecto a los RNM encontrados. Para esto se calculó el riesgo relativo (RR), el cual mide la fuerza de la asociación entre la exposición a un factor y la presencia de enfermedad (Pita Fernández & et al., 1997). Para el caso específico de este estudio, el RR indica la probabilidad de que se desarrolle RNM en los expuestos a un factor en relación al grupo de los no expuestos. Su cálculo se estima dividiendo la incidencia de la RNM en los expuestos (I_e) entre la incidencia de RNM en los no expuestos (I_o). Por lo tanto, de acuerdo a la Tabla 3, el RR se hallaría según la Ecuación 1:

Tabla 3. Tabla de contingencia de RNM respecto a la exposición a un factor

	RNM		Total
	Si	No	
Expuestos	a	b	a+b
No expuestos	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

$$RR = \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{I_e}{I_o} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad (1)$$

Además, es necesario determinar el intervalo de confianza (IC) del riesgo relativo para realizar el análisis. Si al construir el intervalo de confianza del 95% el intervalo no incluye el valor 1 se concluye que el riesgo relativo es estadísticamente significativo $p < 0.05$. Si el riesgo relativo fuese menor de 1 y su intervalo de confianza también, se trata de un factor de protección (Pita Fernández & et al., 1997).

Para el cálculo de los intervalos de confianza es necesario hacer la transformación a logaritmo del riesgo relativo, ya que puede este tomar valores positivos o negativos, y tiene una distribución simétrica que es aproximadamente normal. El error estándar del logaritmo del riesgo relativo se determina empleando la Ecuación 2:

$$EE (Ln RR) = \sigma = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}} \quad (2)$$

Por lo tanto, el IC del $Log(RR)$ es: $Log(RR) \pm z_{1-\alpha/2} \sigma$. A partir de esta expresión se determina el IC del RR a través del exponencial de los resultados (Pita Fernández & et al., 1997).

Cabe resaltar que en el presente estudio se expresa el riesgo relativo crudo, ya que no se realizó análisis estratificado para controlar el fenómeno de confusión, por lo que no se estimó el riesgo relativo ajustado.

4.3. Consideraciones éticas

El estudio se realizó siguiendo las directrices de la Resolución 008430 de 1993 (4 de octubre de 1993), mediante la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Para la aplicación de este estudio se contó con la aprobación previa de los pacientes seleccionados. Se les expresó que es una investigación sin riesgo, ya que el método que se empleó no se modifica de manera intencionada las variables biológicas, fisiológicas o sociales de los pacientes que accedan a participar en el estudio. Además, se garantizó la confidencialidad de los participantes, protegiendo sus derechos y velando por su bienestar (artículo 11).

En los pacientes que se encontraron RNM se notificó al líder de farmacovigilancia de la institución de salud, dándole la opinión sobre las posibles estrategias de intervención que permitan prevenir y/o resolver los RNM. Lo anterior se realizó con el fin que dicha información se transmita al médico tratante, el cual tiene la potestad para aceptar o rechazar la de la estrategia de intervención propuesta al considerar el balance de riesgos y beneficios.

4.3.1. Comité de ética

Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de Comfandi y por el comité de ética de la Universidad Icesi (ver Anexos 2 y 3).

4.4. MARCO LÓGICO

Objetivo General			
Establecer estrategias de intervención farmacéutica en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali.			
Objetivos Específicos	Actividades	Supuestos	Indicador
Objetivo específico 1. Determinar la incidencia de Resultados Negativos de la Medicación en la población con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos incluida en el estudio, empleando el método Dáder.	Firma del consentimiento informado de participación en el estudio por parte de los pacientes.	Aprobación del estudio por parte de los comités de ética de Comfandi y la Universidad Icesi.	
	Revisión de historias clínicas.	Aceptación de participación por parte del paciente.	- Número de pacientes incluidos en el estudio.
	Entrevistas iniciales a los pacientes incluidos en el estudio.	Disponibilidad de tiempo para la realización de las entrevistas.	- Número de RNM en la población estudiada.
	Estudio de los datos obtenidos con base en bibliografía científica.	Acceso a sistema informático de historias clínicas.	
	Identificar los RNM presentes en los pacientes estudiados.	Acceso a bases de datos académicas.	

Objetivo específico 2. Caracterizar los Resultados Negativos de la Medicación identificados.	Clasificar los RNM de acuerdo a las categorías de Categoría, Tipo y Gravedad.	Disponibilidad de la información requerida Acceso a sistema informático de historias clínicas Acceso a bases de datos académicas	- Distribución porcentual de los RNM de acuerdo a su Categoría, Tipo y Gravedad.
Objetivo específico 3. Establecer la adherencia al tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.	Realización de test de Morisky – Green. Análisis estadístico de los datos obtenidos.	Bajo sesgo por parte del paciente al responder el cuestionario.	- Porcentaje de adherencia de la población estudiada.
Objetivo específico 4. Realizar estrategias de intervención farmacéutica enfocadas a solucionar los Resultados Negativos de la Medicación identificados.	Realizar sugerencias de cambio en la farmacoterapia. Educación sanitaria a los pacientes sobre estilos de vida saludable y uso adecuado de los medicamentos.	Disponibilidad de un medio de comunicación con las el médico prescriptor de la terapia, la enfermera y el paciente.	-Número de intervenciones propuestas. -Distribución porcentual de las intervenciones de acuerdo a su tipo. - Porcentaje de intervenciones aceptadas.

5. RESULTADOS

Inicialmente, se presentan las características generales de la población estudiada teniendo en cuenta las variables demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas relevantes para la finalidad del estudio. Posteriormente, se exponen los resultados negativos de la medicación encontrados junto a su clasificación. Luego se presenta la adherencia terapéutica y finalmente se expone el análisis de asociación entre la presencia de RNM y distintos factores con posible relación.

5.1. Características generales de la población

En el estudio fueron incluidos un total de 40 pacientes que cumplieron los criterios establecidos para su participación, en los cuales se determinó una edad media de 50 ± 11 años y el 82,5% de sexo femenino. Dicha población fue diagnosticada mayoritariamente con AR seropositiva (80%), con una media de DAS28 de $2,59 \pm 0,85$. En la Tabla 4 se presenta un resumen de las características iniciales de la población estudiada.

Tabla 4. Resumen de las características iniciales de la población

Parámetro	N=40
Edad	50 ± 11 años
Femenino	33 (82,5%)
Seropositiva	32 (80%)
Tiempo de evolución de AR	$10,3 \pm 4,8$ años
Nº total de medicamentos	$5,8 \pm 2,8$ medicamentos
Nº de biológicos previos	$1,0 \pm 1,2$ medicamentos
DAS28	$2,59 \pm 0,85$
HAQ	$0,80 \pm 0,56$
PCR	$8,15 \pm 14,38$
VSG	$26,8 \pm 24,11$

La cantidad potencial de pacientes que cumplían con los criterios de inclusión al momento de iniciar el estudio era 56 individuos. Sin embargo, se incluyeron efectivamente 40 pacientes debido a factores que impidieron que los otros restantes acudieran al centro de salud a firmar el consentimiento informado y participar en la entrevista farmacéutica. Dichos factores se encuentra expuestos en las limitaciones del estudio, descritas en la discusión (numeral 6.6.).

5.1.1. Medicamento biotecnológico prescrito

Se estableció que 22 pacientes se encontraban en tratamiento con etanercept al iniciar el estudio, por lo cual este constituye el medicamento biotecnológico más prescrito en la población analizada (55%). Tocilizumab fue el segundo con mayor

cantidad de prescripciones, con inicialmente 12 pacientes en tratamiento con dicho medicamento (30%). La Figura 1 muestra de forma detallada la distribución de pacientes de acuerdo al medicamento biotecnológico prescrito.

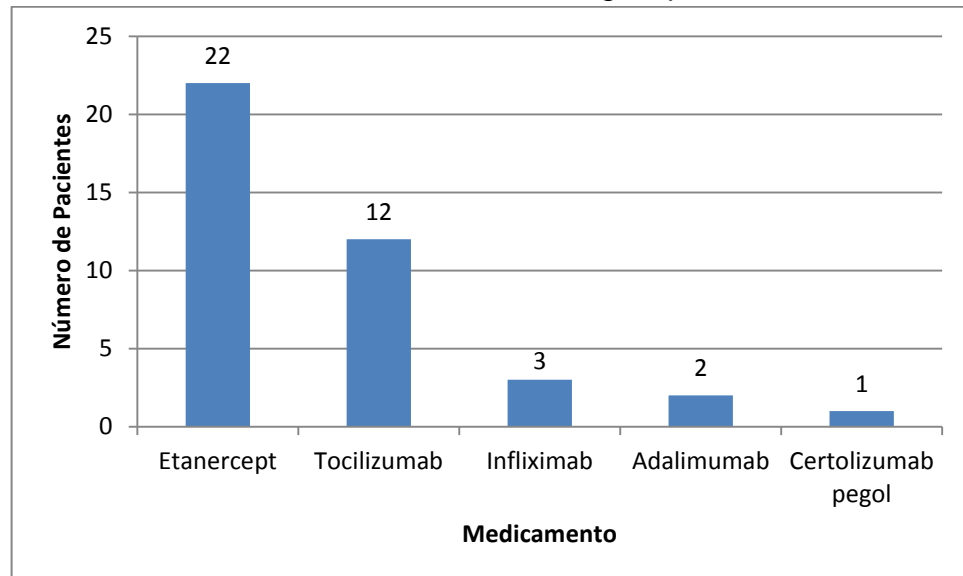


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo al medicamento biotecnológico prescrito

5.1.2. Número de medicamentos biotecnológicos previos por paciente

Se encontró que 15 pacientes (37,5%) no habían tenido medicamentos biotecnológicos previos, mientras que 17 pacientes (42,5%) habían tenido un biotecnológico antes que el prescrito actualmente. En total, 25 pacientes (62,5%) habían tenido uno o más biotecnológicos con anterioridad al actual.

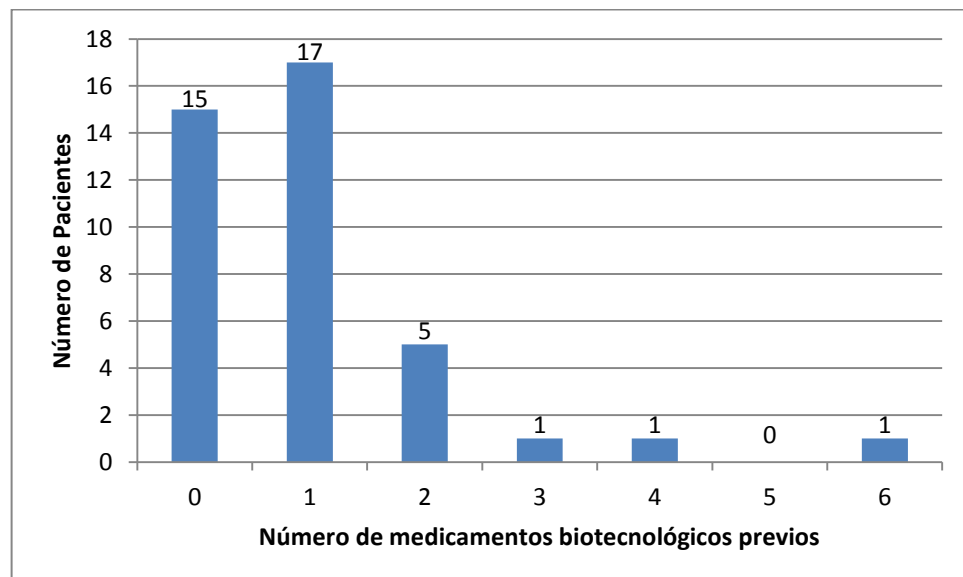


Figura 2. Distribución de pacientes por número de medicamentos biotecnológicos previos

5.1.3. Número de prescripciones previas por medicamento biotecnológico

El medicamento biotecnológico que más se prescribió previamente en la población es el adalimumab, ya que 18 pacientes (45%) tuvieron este medicamento con anterioridad al actual.

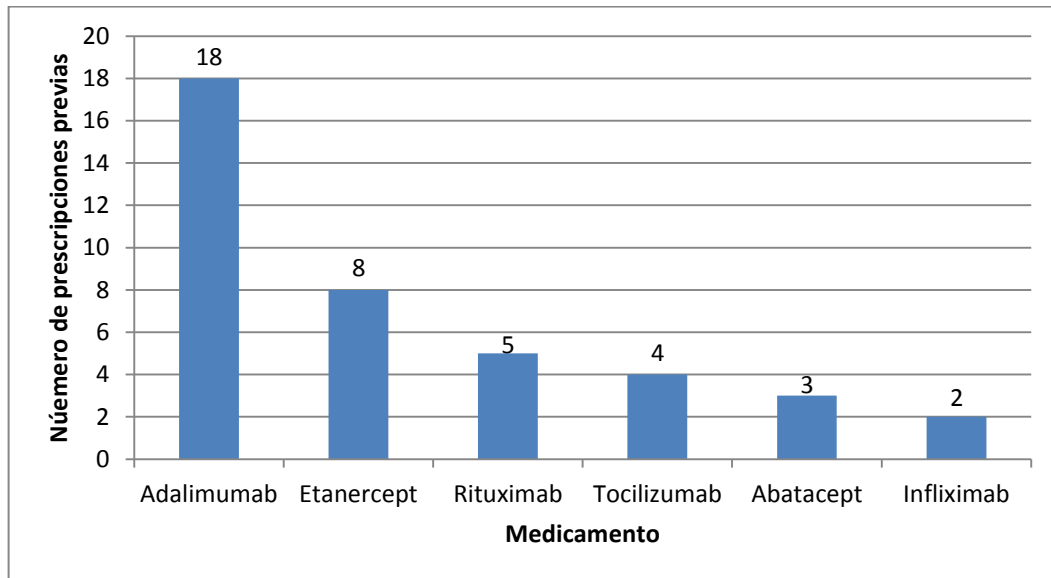


Figura 3. Número de prescripciones previas por medicamento biotecnológico

5.1.4. Actividad de la enfermedad

De acuerdo al valor de DAS28, la actividad de la enfermedad se clasifica en: Actividad Baja <3,2, Actividad Moderada de 3,2 a 5,1 y Actividad Alta >5,1. Teniendo en cuenta lo anterior, la distribución de la población en función de la actividad de la enfermedad se muestra en la Figura 4.

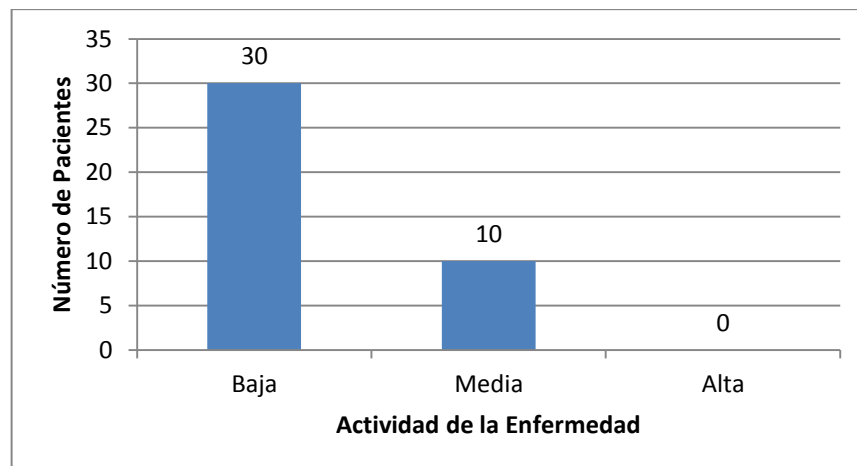


Figura 4. Distribución de pacientes por actividad de la enfermedad

5.1.5. Número total de medicamentos prescritos

La mayor parte de la población (60%) tiene de 5 a 8 medicamentos prescritos. En general, el 72,5% tienen 5 o más medicamentos prescritos.

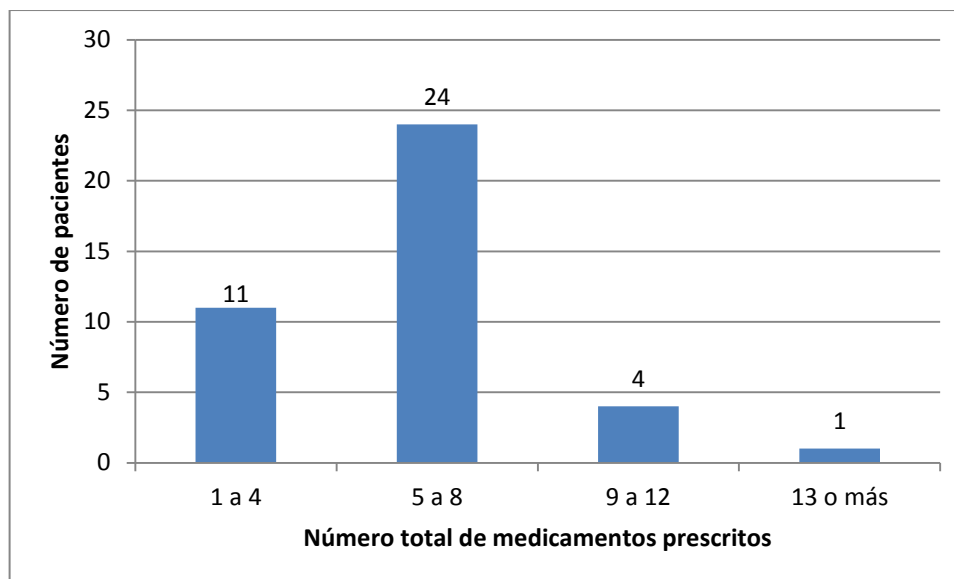


Figura 5. Distribución de pacientes por número total de medicamentos prescritos

5.1.6. Medicación concomitante relacionada con el tratamiento de AR

En la Tabla 5 y 6 se presentan los medicamentos para el tratamiento de la AR usados en forma concomitante con los biotecnológicos. En general, se encontraron prescripciones de los principales FAMEs convencionales y combinaciones de FAMEs, además de prednisolona (corticosteroide).

Tabla 5. Uso de Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad Convencionales

	MTX	LEF	CLQ	SSZ+CLQ	MTX+CLQ	MTX+LEF	MTX+CLQ+SSZ
Etanercept	12	2	1	-	5	1	1
Tocilizumab	1	-	1	1	1	-	-
Infliximab	2	-	-	-	-	-	-
Adalimumab	1	-	-	-	-	-	-
Certolizumab pegol	-	-	-	-	1	-	-
Total	16	2	2	1	7	1	1

MTX: Metotrexato, **LEF:** Leflunomida, **CLQ:** Cloroquina, **SSZ:** Sulfasalazina

Tabla 6. Uso de corticosteroides

	Prednisolona	Deflazacort
Etanercept	19	1
Tocilizumab	7	-
Infliximab	2	-
Adalimumab	1	-
Certolizumab pegol	1	-
Total (%)	30	1

5.1.7. Comorbilidades y otros medicamentos concomitantes

Las principales comorbilidades presentes en la población y los grupos terapéuticos utilizados para los respectivos tratamientos se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Comorbilidades y otros medicamentos concomitantes

Patologías y grupos terapéuticos	n
<i>Hipertensión arterial</i>	11
Inhibidores de la ECA	2
Diuréticos	4
ARA- II	7
Bloqueadores de los canales de calcio	2
Beta bloqueadores	2
<i>Diabetes</i>	3
Insulinas	1
Biguanidas	2
Sulfonilureas	1
<i>Dislipedimia</i>	8
Inhibidores de la HMG CoA reductasa	7
Fibratos	1
<i>Hipotiroidismo</i>	3
Hormonas tiroideas	3
<i>Dispepsia</i>	5
Inhibidores de la bomba de protones	5

ECA: Enzima convertidora de angiotensina, **ARA-II:** Antagonistas de los receptores de angiotensina II

5.2. Resultados Negativos de la Medicación

Se presentaron un total de 16 RNM en 12 pacientes, distribuidos de acuerdo a su clasificación como se muestra en la Tabla 8. La mayor cantidad de RNM encontrados fueron de efectividad (50%), seguido de los relacionados con seguridad (43,75%).

Tabla 8. Distribución de RNM

Categoría	Tipo	Cantidad
Necesidad	Problema de salud no tratado	1
	Efecto de medicamento innecesario	-
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	5
	Inefectividad cuantitativa	3
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	7
	Inseguridad cuantitativa	-
Total		16

5.2.1. Resultados Negativos de la Medicación asociados a la terapia biológica

De los 16 RNM hallados, 12 de ellos se encontraban relacionados directamente con los medicamentos biotecnológicos, específicamente con etanercept, tocilizumab y certolizumab pegol. En estos casos los RNM pertenecieron a las categorías de efectividad y seguridad.

Tabla 9. Resultados Negativos de la Medicación asociados a la terapia biológica

Categoría	Tipo	ETN	TCZ	CZP	Total
Necesidad	Problema de salud no tratado	-	-	-	-
	Efecto de medicamento innecesario	-	-	-	-
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	3	1	1	5
	Inefectividad cuantitativa	-	1	-	1
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	2	4	-	6
	Inseguridad cuantitativa	-	-	-	-
Total		5	6	1	12

ETN: Etanercept, TCZ: Tocilizumab, CZP: Certolizumab pegol

5.2.2. Medicamentos no biológicos implicados

Se presentaron RNM de inefectividad con Losartán y Atorvastatina. Adicionalmente se presentaron las siguientes interacciones clínicamente relevantes según la base de datos Micromedex®:

- Ácido acetilsalicílico - Metotrexato
- Hidroclorotiazida - Metotrexato

5.2.3. Clasificación de las reacciones adversas

Dentro de los RNM encontrados, aquellos correspondientes a reacciones adversas a medicamentos (es decir, aquellos catalogados como *inseguridad no cuantitativa*) se clasificaron de acuerdo a su puntaje según el algoritmo de Naranjo, como se muestra en la Tabla 10:

Tabla 10. Clasificación de las RAM

Categoría (Puntaje)	n
Dudosa (0)	-
Posible (1 - 4)	1
Probable (5 - 8)	5
Probada (≥ 9)	-

Además, se clasificó las RAM de acuerdo al órgano o sistema afectado según los grupos establecidos en *medDRA*, tal como se presenta en la Tabla 11.

Tabla 11. Clasificación de los efectos adversos por sistema afectado

Reacciones adversas	N=40	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	4	10
Trastornos del sistema nervioso	1	2,5
Trastornos cardiacos	1	2,5
Total	6	15

5.3. Adherencia Terapéutica

De acuerdo a los resultados del test de Morisky-Green, el 85% de la población presentaba adherencia al tratamiento. Se catalogaron como adherentes los pacientes de acuerdo a lo establecido en el numeral 6.2.2.

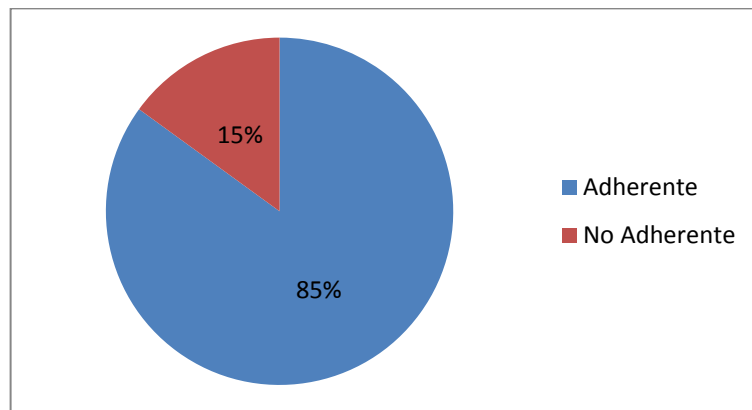


Figura 6. Distribución de pacientes de acuerdo a su adherencia terapéutica

5.4. Asociación de Factores a RNM

Se realizó un análisis de asociación entre algunas variables demográficas, fisiopatológicas y terapéuticas respecto a la presencia de resultados negativos de

la medicación. Para esto, se elaboraron tablas de contingencia y se halló el riesgo relativo (RR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

5.4.1. Sexo

Tabla 12. Tabla de contingencia de RNM respecto a sexo

		RNM		Total
		Si	No	
Sexo	Hombre	1	6	7
	Mujer	11	22	33
Total		12	28	40

RR: 0,43 95% IC (0,07; 2,80)

5.4.2. Número total de medicamentos

Tabla 13. Tabla de contingencia de RNM respecto a número total de medicamentos

		RNM		Total
		Si	No	
Número total de medicamentos	≥5	9	20	29
	<5	3	8	11
Total		12	28	40

RR: 1,14 95% IC (0,38; 3,44)

5.4.3. Actividad de la enfermedad

Tabla 14. Tabla de contingencia de RNM respecto a actividad de la enfermedad

		RNM		Total
		Si	No	
DAS28	>3,2	6	4	10
	≤3,2	6	24	30
Total		12	28	40

RR: 3,00 95% IC (1,25; 7,21)

5.4.4. Capacidad funcional

Tabla 15. Tabla de contingencia de RNM respecto a HAQ

		RNM		Total
		Si	No	
HAQ	≥0,87	8	13	21
	<0,87	4	15	19
Total		12	28	40

RR: 1,81 95% IC (0,65; 5,06)

5.4.5. Tipo de AR

Tabla 16. Tabla de contingencia de RNM respecto a tipo de AR

		RNM		Total
		Si	No	
Tipo de AR	Seropositiva	10	22	32
	Seronegativa	2	6	8
Total		12	28	40

RR: 1,25 95% IC (0,34; 4,61)

5.4.6. Uso previo de medicamentos biotecnológicos

Tabla 17. Tabla de contingencia de RNM respecto a uso previo de medicamentos biotecnológicos

		RNM		Total
		Si	No	
Uso previo de 1 o más biotecnológicos	Si	10	15	25
	No	2	13	15
Total		12	28	40

RR: 3,00 95% IC (0,76; 11,88)

5.4.7. Adherencia terapéutica

Tabla 18. Tabla de contingencia de RNM respecto a adherencia terapéutica

		RNM		Total
		Si	No	
Adherencia terapéutica	Si	11	23	34
	No	1	5	6
Total		12	28	40

RR: 1,94 95% IC (0,30; 12,40)

Tabla 19. Tabla de contingencia de adherencia terapéutica respecto a HAQ

		Adherencia terapéutica		Total
		Si	No	
HAQ	$\geq 0,87$	16	5	21
	$< 0,87$	18	1	19
Total		34	6	40

RR: 0,80 95% IC (0,62; 1,04) OR: 0,18 95% IC (0,02; 1,69)

5.5. Intervenciones Farmacéuticas

Se realizaron 63 estrategias de intervención farmacéutica enfocadas en solucionar de los RNM y fortalecer la adherencia terapéutica de los pacientes. Dado lo anterior, el 81% de las intervenciones se enfocó en la educación al paciente mientras que el 19% se orientaron a sugerir cambios en la estrategia farmacológica, como se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Clasificación de los efectos adversos por sistema afectado

Categoría	Tipo	Subtotal	Total
Cantidad de Fármaco	Modificar la dosis	-	0
	Modificar la dosificación	-	
	Modificar la pauta de administración	-	
Estrategia Farmacológica	Añadir un medicamento	1	12
	Retirar un medicamento	-	
	Sustituir un medicamento	11	
Educación al Paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario	17	51
	Disminuir el incumplimiento voluntario	17	
	Educación un medidas no farmacológicas	17	
Total			63

6. DISCUSIÓN

Se presenta inicialmente el análisis de las características generales de la población para posteriormente tratar sobre los resultados negativos de la medicación encontrados y la asociación de factores en relación con la presencia de RNM. Luego se aborda la adherencia terapéutica, las intervenciones farmacéuticas propuestas y finalmente se exponen algunas limitaciones encontradas durante el desarrollo del estudio.

6.1. Características generales de la población

La evaluación de los datos obtenidos acerca de las características generales de la población indica varias concordancias respecto a la información reportada en la bibliografía, incluyendo los resultados obtenidos en diversos estudios clínicos sobre artritis reumatoide. Se observó una edad media de 50 ± 11 años y una marcada mayoría (82,5%) de sexo femenino, lo cual es similar al estudio de atención farmacéutica elaborado por Romero et al. (2005), donde se reportó un promedio de edad de 54 ± 14 años y un 74% de mujeres.

Se estima que la incidencia de AR en las mujeres y en los hombres es de 0.24-0.88 y de 0.15-0.46 casos por cada 1000 personas al año, respectivamente. En general, la frecuencia de aparición de la AR es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010). Esta tendencia se puede evidenciar en la población estudiada, ya que se encontró que habían aproximadamente 4.7 veces más mujeres que hombres.

Así mismo, la AR frecuentemente se manifiesta por primera vez entre los 40 y 50 años de edad y generalmente el pico de incidencia se presenta entre los 35-50 años de edad (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010). Esto también concuerda con los resultados obtenidos ya que se determinó un promedio de edad de 50 ± 11 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de $10,3 \pm 4,8$ años desde el diagnóstico.

Considerando los parámetros relacionados con la enfermedad, la población fue diagnosticada principalmente con AR seropositiva (80%), es decir, presentan valores elevados de autoanticuerpos como el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados. En general, el factor reumatoide tiene valor pronóstico ya que se asocia a alta actividad de la enfermedad, con más extensión del compromiso articular, mayor destrucción y discapacidad (Sociedad Española de Reumatología, 2011)

Además, una observó una media de DAS28 de $2,59 \pm 0,85$, lo cual puede catalogarse como una actividad baja. En cuanto a la capacidad funcional de la población estudiada, el valor promedio de HAQ fue de $0,80 \pm 0,56$, indicando que en general no población no presenta demasiada limitación funcional que conlleve a invalidez. Sin embargo, se evidencia que los niveles promedio de los reactantes de fase aguda (PCR y VSG) se encuentran elevados, lo que muestra una persistencia de la actividad inflamatoria.

Por otra parte, etanercept fue el medicamento biotecnológico que más pacientes tenían prescrito al inicio del estudio, lo cual coincide con las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica publicada por la Sociedad Española de Reumatología (2011) respecto al tratamiento farmacológico, ya que esta indica que en caso de respuesta insatisfactoria a metotrexato en dosis máximas, se recomienda utilizar leflunomida, sulfasalazina o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al metotrexato.

Lo anterior también ayuda a explicar el hecho que el 40% de los pacientes tenían tratamiento concomitante con metotrexato y otro 17,5% con metotrexato y cloroquina. Además, se evidenció un uso extendido de la prednisolona (75% de los pacientes) puesto que se recomienda la utilización de glucocorticoides por vía oral a dosis bajas como terapia antiinflamatoria para controlar de los síntomas (Sociedad Española de Reumatología, 2011).

Adicionalmente, teniendo en cuenta que se define al paciente crónicamente polimedicado como aquellos que tienen 5 o más fármacos prescritos para un periodo de mínimo de 3 meses (Parody Rúa & Segú Tolosa, 2005), se determinó que el 72,5% de los pacientes presentaban esta característica, lo cual se puede elevar sustancialmente el riesgo de presentar un RNM.

6.2. Resultados negativos de la medicación

Durante el periodo de estudio se detectaron un total de 16 RNM en 12 pacientes, de los cuales la mayor cantidad fueron de efectividad (50%), seguido de los relacionados con seguridad (43,75%). De estos RNM hallados, el 75% se encontraban relacionados con los medicamentos biotecnológicos, específicamente con etanercept, tocilizumab y certolizumab pegol, los cuales presentaron RNM principalmente de ineffectividad no cuantitativa e inseguridad no cuantitativa. Estos resultados concuerdan con los reportados por Domingo Ruiz (2009), que encontró

que el 83,6% de los RNM se asoció a la terapia con biotecnológicos, los cuales eran mayoritariamente de seguridad (55,6%) y de efectividad (27,2%).

Entre los medicamentos biotecnológicos que presentaron casos de inefectividad no cuantitativa se encuentra etanercept, cuya eficacia ha sido evaluada en varios estudios clínicos. Uno de ellos fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo. El ensayo evaluó 234 pacientes adultos con artritis reumatoide activa y los resultados se expresaron en forma de porcentaje de mejoría de la artritis reumatoide utilizando los criterios de respuesta del Colegio Americano de Reumatología (ACR). La respuesta ACR20 y 50 a los 3 y 6 meses, fue mayor en los pacientes tratados con etanercept que en los pacientes tratados con placebo (European Medicines Agency, 2015). Sin embargo, en el presente estudio se observaron 3 casos de falla terapéutica a etanercept, lo cual puede explicarse por factores que afectan la efectividad, como variaciones en las fechas de aplicación del medicamento respecto a la posología ideal.

Así mismo, la eficacia de tocilizumab también ha sido ampliamente evaluada. En los ensayos clínicos AMBITION, LITHE, OPTION, TOWARD y RADIATE, los pacientes tratados con tocilizumab a una dosis de 8 mg/kg tuvieron unas tasas de respuesta en ACR 20, 50 y 70 significativamente mayores a los 6 meses que los controles. En el estudio AMBITION, se demostró la superioridad de tocilizumab frente al comparador activo metotrexato. (European Medicines Agency, 2015). No obstante, en el presente estudio se detectó un caso de inefectividad de tocilizumab.

Respecto a certolizumab pegol, su eficacia fue evaluada en los estudios fase 3 denominados RAPID, los cuales fueron ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos para evaluar la eficacia y seguridad de CZP en combinación con MTX. Se observó que certolizumab pegol redujo significativamente los signos y síntomas de la AR comparado con placebo en ambos estudios (Goel & Stephens, 2010). Sin embargo, en el presente estudio se observó un caso de falla terapéutica a certolizumab pegol.

Los ensayos clínicos anteriormente descritos muestran que los fármacos implicados en los RNM poseen adecuada evidencia que respalda su eficacia. Sin embargo, en las condiciones de la práctica clínica habitual frecuentemente ocurren variaciones que afectan la efectividad, por lo cual se debe monitorizar estrechamente la evolución del paciente para realizar los ajustes que sean necesarios durante el tratamiento y disminuir los fallos terapéuticos.

En cuanto a los RNM de inseguridad no cuantitativa, estos correspondieron a reacciones adversas a medicamentos, las cuales tuvieron en su mayoría una relación de causalidad probable con el biotecnológico, tomando como referencia el algoritmo de Naranjo y colaboradores.

En general, las RAM que más se presentaron fueron reacciones cutáneas (10% del total de pacientes) que producían prurito y eritema, frecuentemente localizado en las extremidades superiores, cuello y abdomen. En ensayos clínicos de etanercept, las RAM notificadas con más frecuencia fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión, prurito y erupción cutánea (European Medicines Agency, 2015). Para tocilizumab, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección, infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales, infecciones cutáneas, reacciones alérgicas, prurito, y fiebre (European Medicines Agency, 2015).

Cabe destacar que según el Registro Español de Acontecimientos Adversos a Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas (BIOBADASER) (2014), los eventos adversos más frecuentes son las infecciones e infestaciones, que suponen el 36,1% de todos los acontecimientos adversos registrados, seguido de los trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración con un 7,2% y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con un 6.4%. Dichos eventos adversos se evidenciaron en el presente estudio, pero en este caso se observó que la mayor cantidad de RAM involucraba trastornos de la piel.

Algunos de los efectos adversos observados en el estudio pudieron originarse por la inmunogenicidad, la cual se define como la capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune. En las terapias biológicas, este fenómeno ocasiona el desarrollo de anticuerpos contra la proteína terapéutica, los cuales se denominan anticuerpos anti-fármaco (Brinks & et al., 2011).

Los anticuerpos anti-fármaco pueden ser neutralizantes o no neutralizantes, lo que determina sus consecuencias a nivel clínico. Los anticuerpos neutralizantes son aquellos que se unen al sitio activo de la proteína terapéutica y por lo tanto inhiben su función, lo cual puede disminuir su eficacia y producir una falla terapéutica. Por su parte, los anticuerpos no neutralizantes son aquellos que se unen a la proteína terapéutica pero que no afectan su actividad intrínseca, por lo que aparentemente no tienen efectos biológicos, pero pueden formar inmunocomplejos que potencialmente alteran la farmacocinética (Brinks & et al., 2011).

En AR, la frecuencia de anticuerpos anti-etanercept fue de 2% a 5.6%, los cuales fueron no neutralizantes y no se asociaron a una disminución en la respuesta clínica. La incidencia de anticuerpos anti-adalimumab en pacientes con AR varía de 6% a 87% y la de anticuerpos anti-infliximab oscila de 12% a 44%. En estos dos casos los anticuerpos son de tipo neutralizante, por lo que pueden afectar la efectividad del tratamiento (Emi Aikawa & et al., 2010).

Respecto a las interacciones farmacológicas, cabe destacar que se encontraron dos que eran clínicamente significativas, ambas relacionadas con el uso de metotrexato. Una de estas interacciones corresponde al uso de ácido acetilsalicílico concomitante a la terapia con metotrexato, debido a que puede dar lugar a un aumento de la toxicidad de metotrexato. Esta interacción está presumiblemente relacionada con la inhibición de la secreción tubular renal de metotrexato por la aspirina (Micromedex®, Truven Health Analytics).

Otra interacción encontrada fue entre hidroclorotiazida y metotrexato, ya que puede resultar en una mayor exposición a metotrexato y una mayor mielosupresión. En general, los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los efectos mielosupresores de agentes antineoplásicos. En ensayos clínicos se observó que pacientes con cáncer de mama tratadas con una combinación de ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y un diurético tiazídico experimentaron niveles significativamente más altos de granulocitos durante los ciclos de tratamiento sin la tiazidas en comparación con los ciclos que incluían las tiazidas (Micromedex®, Truven Health Analytics).

En la población estudiada no se presentaron interacciones clínicamente significativas que involucraran medicamentos biotecnológicos. Sin embargo, es importante considerar ciertas contraindicaciones respecto al uso de dichos fármacos, como la aplicación de vacunas vivas y la administración junto con inmunosupresores como sirolimus, tacrolimus y ciclosporina. Además, el uso concomitante de dos o más medicamentos biotecnológicos para AR puede causar un incremento del riesgo de infecciones graves (Micromedex®, Truven Health Analytics).

6.3. Asociación de factores

De acuerdo a los resultados del análisis de asociación, se determinó que una actividad de la enfermedad media o alta es un factor de riesgo estadísticamente significativo ya que en los pacientes con valores de DAS28 iguales o mayores a

3,2 se encontró un riesgo relativo (RR) de 3,0 respecto a la presencia de RNM, comparado con los pacientes que poseen valores inferiores.

Respecto a la capacidad funcional medida a través del cuestionario HAQ, se estableció 0,87 como valor a partir del cual se presenta mayor discapacidad, tomando como referencia los resultados del estudio de Hogrefe et al. (2009). Teniendo en cuenta lo anterior, se determinó que pacientes con valores iguales o superiores a 0,87 presentaban un mayor riesgo relativo de presentar RNM respecto a aquellos con valores menores, pero dicho resultado no fue estadísticamente significativo.

Por su parte, se observó que ciertos factores como ser de sexo femenino, tener 5 o más medicamentos prescritos, tener AR seropositiva y haber tenido 1 o más medicamentos biotecnológicos, generan un aumento del riesgo relativo de presentar RNM. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% indica que dichos factores no fueron estadísticamente significativos.

6.4. Adherencia terapéutica

Se observó que la adherencia terapéutica de los pacientes incluidos en el estudio fue del 85%, de acuerdo a los resultados del test de Morisky-Green. Este método, que está validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial y actualmente es uno de los más utilizados (Rodríguez Chamorro & et al., 2008).

El resultado obtenido evidencia una mayor adherencia que el reportado en el estudio de Chaparro del Moral et al. (2013), donde se encuestaron 345 pacientes con AR en tratamiento con biotecnológicos mediante el cuestionario SMAQ y se observó una adherencia del 50%. Sin embargo, la adherencia encontrada en el presente estudio fue similar a la reportada por Domingo Ruiz (2009), donde se obtuvo una adherencia global del 88,65% en pacientes en tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab.

Aunque en la población estudiada se estableció un alto cumplimiento, se debe tener en cuenta que la adherencia terapéutica es un fenómeno complejo que está influido por diversos factores relacionados intrínsecamente, como los asociados con el paciente, el fármaco, la naturaleza de la enfermedad y el personal sanitario (Dilla et al. 2009). Por esto es indispensable fortalecer continuamente la educación

a todos los actores del sistema de salud para evitar las consecuencias negativas, tanto en el ámbito clínico como económico, del incumplimiento terapéutico.

6.5. Intervenciones farmacéuticas

El 81% de las intervenciones farmacéuticas se enfocaron en la educación al paciente para fortalecer el cumplimiento terapéutico y educar en medidas no farmacológicas. Estas estrategias de educación sanitaria se efectuaron en todos los pacientes que presentaron RNM y en aquellos que resultaron no adherentes al tratamiento de acuerdo con el test de Morisky-Green.

Por su parte, el 19% de las intervenciones se orientaron a sugerir cambios en la estrategia farmacológica, entre los cuales se planteó principalmente la sustitución del medicamento biotecnológico debido a la presencia de factores que indicaban ineficacia, como valores de PCR y VSG persistentemente elevados o poca disminución del DAS28.

6.6. Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio se destaca la falta de ciertos datos como paraclínicos en algunas historias clínicas, lo que dificultaba el análisis completo de del paciente respecto a aspectos como la efectividad de los medicamentos, la vigilancia de posibles signo de infección y la monitorización de la función hepática y renal. Además, el acceso a la información del sistema SAP fue limitado debido a que se tenían restricciones para obtener todos los datos clínicos.

Otra limitación es la subjetividad en los datos obtenidos del paciente en la entrevista farmacéutica, especialmente con respecto a la adherencia terapéutica. Esto implica que puede existir sesgo en las respuestas acerca del uso por parte del paciente de los medicamentos prescritos.

Adicionalmente, se presentó inasistencia de los pacientes a la aplicación de medicamentos por diversas causas como infecciones, intervenciones quirúrgicas y motivos personales, lo que impidió que se pudiera proponer la participación en el estudio a todos los pacientes que potencialmente cumplían los criterios de inclusión al inicio del proyecto. Otra barrera fue el corto tiempo de seguimiento, por lo que no se puede evaluar la aceptación y efecto de las intervenciones propuestas.

7. CONCLUSIONES

1. Se detectó 16 Resultados Negativos de la Medicación en la población de estudio, de los cuales el 50% fueron de efectividad, el 43.75% de seguridad y el 6,25% de necesidad.
2. El 75% de los Resultados Negativos de la Medicación se encontraban asociados a los medicamentos biotecnológicos, encontrándose 6 casos de inseguridad no cuantitativa, 5 inefectividad no cuantitativa y 1 de inefectividad cuantitativa.
3. Se encontró la asociación estadísticamente significativa entre una actividad media o alta de la enfermedad y la presencia de RNM, ya que existe un riesgo relativo tres veces mayor de presentar RNM en pacientes con DAS28 igual o superior a 3,2 respecto a los que poseen valores inferiores.
4. La adherencia al tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio fue del 85%, de acuerdo a los resultados del test de Morisky-Green.
5. Se establecieron 63 estrategias de intervención farmacéutica dirigidas a solucionar o prevenir los Resultados Negativos de la Medicación identificados, de las cuales el 81% se enfocó en la educación al paciente mientras que el 19% se orientaron a sugerir cambios en la estrategia farmacológica.

8. RECOMENDACIONES

- Evaluar la aceptación de las intervenciones propuestas, para lo cual se requiere un tiempo de estudio más prolongado y una interacción directa y coordinada con todo el personal de salud, especialmente con el médico que prescribe la farmacoterapia.
- Llevar un registro detallado de asistencia a la aplicación de los medicamentos biotecnológicos y compáralo con la pauta ideal, ya que esto puede ayudar a explicar casos de ineficacia derivados de la falta de continuidad en el tratamiento, aunque se debe tener en cuenta que dichas situación no puede asumirse como baja adherencia porque existen diferentes causas de inasistencia.
- A futuro, un aporte al objetivo de obtener los mejores beneficios de la farmacoterapia estaría enfocado en guiar y respaldar las intervenciones farmacéuticas a través de la monitorización farmacocinética de los medicamentos biotecnológicos por parte del farmacéutico, ya que la determinación de los niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco permitiría realizar ajustes de dosis y modificar o suspender oportunamente tratamientos inefectivos, lo cual puede generar beneficios clínicos y económicos (García Martínez & et al., 2014).

9. REFERENCIAS

- Amariles Muñoz, P., & et al. (2011). *Farmacoseguridad: Farmacovigilancia y Seguimiento Farmacoterapéutico*. Medellín: Humax Pharmaceutical.
- Brinks, V., & et al. (2011). Immunogenicity of Therapeutic Proteins: The Use of Animal Models. *Pharmaceutical Research*, 2379-2385.
- Chalem, F., & Escandón, J. (1997). Artritis reumatoidea. En F. Chalem, J. Escandón, J. Campos, & R. Esguerra, *Medicina Interna* (pág. 2150). Bogotá.
- Delgado Frías, E., & Díaz González, J. F. (2011). Certulizumab pegol. *Reumatología clínica*, S7-S11.
- DiPiro, J., & et al. (2011). *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill.
- Domingo Ruiz, M. (2009). *Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratameitno con terapia biológica*. Editorial de la Universidad de Granada.
- Emi Aikawa, N., & et al. (2010). Immunogenicity of Anti-TNF α Agents in Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 82-89.
- European Medicines Agency. (14 de Julio de 2015). *Enbrel®: EPAR - Product Information*. Recuperado el 18 de Octubre de 2015, de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- European Medicines Agency. (17 de Agosto de 2015). *RoActemra®: EPAR - Product Information*. Recuperado el 18 de Octubre de 2015, de http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
- Faus Dáder, M. J., Amariles Muñoz, P., & Martínez-Martínez, F. (2008). *Atención farmacéutica conceptos, procesos y casos prácticos*. Madrid: Ergon.

- Fleischmann, R., & et al. (2003). Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHuIL-1ra), in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 927-934.
- García Martínez, T., & et al. (2014). Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *Revista de la O.F.I.L.*, 139-147.
- Goel, N., & Stephens, S. (2010). Certolizumab pegol. *Landes Bioscience*, 137-147.
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. (2005). Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharmaceutica*, 309-337.
- Herrero-Beaumont, G., & et al. (2012). Mecanismo de acción de abatacept: concordancia con su perfil clínico. *Reumatología clínica*, 78-83.
- Hogrefe, J., & et al. (2009). Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. *Revista Argentina de Reumatología*, 23-27.
- Holloway, K., & Green, T. (2003). *Comités de farmacoterapia Guía práctica*. Organización Mundial de la Salud.
- Micromedex®, Truven Health Analytics. (s.f.). *Micromedex®*. Recuperado el 29 de Octubre de 2015, de http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/0BD6BE/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/A14143/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindDrugI
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2014). *Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide*. Bogotá.
- Parody Rúa, E. (2003). *Problemas Relacionados con Medicamentos en Atención Primaria*. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Parody Rúa, E., & Segu Tolosa, J. (2005). Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria. *Atención Primaria*, 472-477.
- Pita Fernández, S., & et al. (1997). Determinación de factores de riesgo. *Cadernos de atención primaria*, 75-78.

- Rodríguez Chamorro, M. Á., & et al. (2008). Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*, 413-417.
- Rodríguez, D., & et al. (1998). Validación de la versión colombiana del cuestionario de evaluación de salud de Stanford. *Acta Médica Colombiana*, 62-68.
- Rossini, M., & et al. (2014). Why golimumab in the treatment of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis? *Reumatismo*, 285-303.
- Rueda Gotor, J., & Blanco Alonso, R. (2011). Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 529-532.
- Sabater Hernández, D., Silva Castro, M., & Faus Dáder, M. (2007). *Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico*. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada.
- Sabater, D., & et al. (2005). Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento farmacoterapéutico*, 90-97.
- Sociedad Española de Reumatología. (2011). *Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España*.
- Sociedad Española de Reumatología. (2014). *Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas*. Madrid.
- Uribe Botero, L., Gómez Rojas, L., & Amariles Muñoz, P. (2010). *Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide*. Medellín: Mediacarte.
- van de Putte, L., & et al. (2004). Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 508-516.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Intervención Farmacéutica en Pacientes con Artritis Reumatoide en Tratamiento con Medicamentos Biotecnológicos

Nombre del investigador: Carlos José Bello

Nombre de la organización: Universidad Icesi

Propósito: Este estudio hace parte de un Proyecto de Grado, como requisito para la obtención del título de Químico Farmacéutico.

Este consentimiento informado se compone de dos partes:

1. Hoja informativa (Le mostrará información acerca del estudio).
2. Consentimiento informado (Para su firma en caso de que decida hacer parte del estudio).

1. HOJA INFORMATIVA

Introducción

El presente proyecto consistirá en la adaptación de un método de seguimiento farmacoterapéutico para monitorear y evaluar los efectos de los medicamentos que se le están administrando. Esto permitirá determinar si los medicamentos que usted toma están realmente cumpliendo con el objetivo esperado, si realmente son los que usted necesita y evitar que con estos se presenten efectos indeseados en su salud.

Este estudio se encuentra dirigido por la Dra. Elizabeth Parody, perteneciente a la Facultad de Ciencias Naturales de la Universidad Icesi. Así mismo, se cuenta con el aprobación de Comfandi a través del apoyo de química farmacéutica Diana Agudelo y la enfermera jefe Deisy Agudelo, pertenecientes a dicha institución.

Hay algunos términos que usted seguramente no entienda. Por favor consulte al investigador acerca de cualquier duda que tenga.

Finalidad del estudio

Se espera con el desarrollo de este proyecto mostrar la importancia de la implementación del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide. Con este servicio de atención farmacéutica el alcance es promover el uso adecuado de los medicamentos tanto en el profesional de salud como en los pacientes.

Selección de las participantes

Se invita a participar a los pacientes en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

Participación voluntaria

Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Usted escoge participar o no en el estudio. Si usted escoge o no participar, todos los servicios que usted recibe en la IPS Comfandi Torres continuarán con normalidad y no cambiarán.

Desarrollo del estudio

Si usted decide participar en el estudio se le realizará una primera entrevista para conocer algunos aspectos relacionados con los medicamentos, posteriormente se revisará su historia clínica y finalmente se hará una segunda entrevista. Esta información será analizada confidencialmente.

Los resultados que se obtenga serán notificados a su médico tratante, quien se encargará de ajustar todo lo relacionado con sus medicamentos en caso de que sea necesario.

Duración del estudio

El estudio se llevará a cabo entre junio de 2015 y diciembre de 2015. Las entrevistas se realizarán los días que tenga programada una cita para la administración de medicamentos.

Riesgos

No hay ningún riesgo asociado a la participación en el estudio.

Beneficios

Las intervenciones que se hagan se harán con el fin de generar y mantener resultados positivos en su salud.

Confidencialidad

La información que usted suministre para este proyecto será confidencial, no será divulgada ni utilizada para otros fines. No se compartirá la información a otras personas, exceptuando a la directora del proyecto y a otros Químicos Farmacéuticos de la institución o a sus médicos.

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído la información previa o alguien la ha leído para mí. He entendido de qué se trata el estudio. He tenido la oportunidad de preguntar y que se respondan de forma pertinente mis dudas. Reconozco que mi información personal será tratada con confidencialidad. Consiento voluntariamente a participar en el estudio.

Nombre del participante _____

Firma del participante _____

Fecha _____

Día/mes/año

He leído con exactitud la hoja de información para el participante potencial. Me aseguré de que el participante entendiera el propósito del estudio y respondí a las consultas de forma pertinente.

Nombre del investigador _____

Firma del investigador _____

Fecha _____

Día/mes/año

Una copia del consentimiento informado ha sido entregada al participante

Anexo 2: Carta de aprobación del Comité de Ética de la Universidad Icesi

 UNIVERSIDAD ICESI	COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN HUMANA. UNIVERSIDAD ICESI
--	---

Acta de Aprobación N° 035

Proyecto:

"INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS"

Sometido por:

Elizabeth Parody

El Comité de Ética de Investigación Humana de la Universidad Icesi, creado mediante la Resolución de Rectoría No. 763 del 13 de Abril del 2010, se rige por la Resolución 008430 del 04 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión en 2002; y el Código de Regulaciones Federales, título 45, parte 46, para la protección de sujetos humanos, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos 2000

Este Comité certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

<input type="checkbox"/> Resumen del Proyecto	<input checked="" type="checkbox"/> Protocolo de Investigación
<input checked="" type="checkbox"/> Formato de consentimiento informado	<input type="checkbox"/> Instrumento de recolección de datos
<input type="checkbox"/> Folleto del investigador (si aplica)	<input type="checkbox"/> Carta de instrucciones a participantes
<input type="checkbox"/> Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)	

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por el Comité:

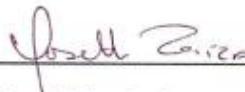
3. Según las categorías de riesgo establecidas en el artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio tiene la siguiente Clasificación de Riesgo:

<input checked="" type="checkbox"/> Sin Riesgo	<input type="checkbox"/> Riesgo Mínimo	<input type="checkbox"/> Riesgo Mayor del Mínimo
--	--	--

4. Que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

5. La forma de obtener el consentimiento informado de los participantes en el estudio es adecuada
6. Este proyecto será revisado nuevamente en la próxima reunión plenaria del Comité, sin embargo, el Comité puede ser convocado a solicitud de algún miembro del Comité o se las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio
7. Informará inmediatamente a las directivas institucionales:
 - a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
 - b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.
8. Informará inmediatamente a las directivas institucionales toda información que reciba acerca de:
 - a. Lesiones a sujetos humanos.
Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas
 - b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por el Comité
9. El presente proyecto ha sido aprobado por un periodo de 1 año a partir de la fecha de aprobación.
Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados
10. El investigador principal deberá informar al Comité
 - a. Cualquier cambio que se proponga introducir en este proyecto. Estos cambios no podrá iniciarse sin la revisión y aprobación del Comité excepto cuando sean necesarios para eliminar peligros inminentes para los sujetos.
 - b. Cualquier problema imprevisto que involucre riesgos para los sujetos u otros.
 - c. Cualquier evento adverso serio dentro de las primeras 24 horas de ocurrido, al secretario (a) y al presidente.
 - d. Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio, que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes
 - e. Cualquier decisión tomada por otros comités de ética
 - f. La terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto
 - g. El investigador principal deberá presentar un informe al final del año de aprobación. Los proyectos de duración mayor a un año, deberán ser sometidos nuevamente con todos los documentos para revisión actualizados.

Firma:



Fecha:

08

07

2015

Nombre: Yoseth Ariza-Araujo

Teléfono: 5552334 ext. 8140

Capacidad representativa: Presidente del Comité de Ética Humana

Anexo 3: Carta de aprobación del Comité de Ética de Comfandi



Santiago de Cali, 9 de junio de 2015

CD-046994-S010010105

Doctor
CARLOS JOSE BELLO GANDARA
Investigador
UNIVERSIDAD ICESI
Calle 18 # 122-135
Santiago de Cali

Asunto: COMUNICACION CEI
Proyecto "Intervención farmacéutica en pacientes con artritis reumatoide y tratamiento con medicamentos biotecnológicos"

En la reunión del 25 de Mayo de 2015, en la reunión del Comité de ética en investigación de Comfandi, sobre el proyecto de la referencia se conceptuó que:

Los objetivos específicos no son claros, al igual que la justificación. No se trata de una intervención formativa; por tanto, se trata de una intervención y como tal, tiene riesgo. Se debe aclarar la intervención farmacéutica porque de acuerdo a ella se debe reconocer el perfil de riesgo por el medicamento biológico.

Se sugiere modificar el título, el objetivo general y los objetivos específicos, de tal manera que sean coherentes entre sí. ¿Se trata de una intervención farmacéutica o un seguimiento a eventos adversos de los medicamentos?

Se sugiere no utilizar el nombre completo de la institución en la cual se va desarrollar la investigación, sino uno genérico como "en un programa de artritis reumatoide de Cali".

Además, el consentimiento no debe estar en primera persona.

Radicación No. CD-046994 - Fecha: Santiago de Cali, 9 de junio de 2015

Página 1 de 2

CAJA DE COMPENSACIÓN FAMILIAR DEL VALLE DEL CAUCA - NIT. 890.303.208-5
Regional Cali, Carrera 23 No. 26B-46, El Prado. - Pbx: 334 0000, Centro de Contacto 684 1000 - A.A. 1991
Regional Buga, Calle 5 No. 16-79 - Pbx: 237 5858 - Regional Cartago, Carrera 4 No. 9-45 - Pbx: 211 0111
Regional Palmira, Calle 32A No. 28-03 - Tel. 270 5800 - Regional Tuluá, Calle 26 No. 21-20 - Tel. 224 4004
www.comfandi.com.co

Teniendo en cuenta lo anterior, la decisión del comité es aprobar este proyecto con las modificaciones y aclaraciones sugeridas arriba.

Se recuerda al investigador principal informar al Comité sobre cualquier cambio que se proponga realizar, cualquier peligro inminente que involucre riesgos para los sujetos del estudio o para otros, cualquier evento adverso, cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo/beneficio para los sujetos participantes, cualquier decisión tomada por otros Comités de ética o sobre la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando la razón para esto

Además, el investigador principal debe presentar un informe de avance resumido cada tres meses y un informe anual detallado de avance o finalización del proyecto.

Cordialmente,



MARTHA LUCIA RAMOS
Jefe Evaluación Gestión Servicios de Salud

Copia a: UNIVERSIDAD ICESI - CARLOS JOSE BELLO GANDARA
Elizabeth Arbelaez Prado

Anexo 4: Cuaderno recogida de datos

Nombre del Paciente:			Fecha:
Sexo:	Edad:	IMC:	Alergias:

Estado de Situación							Evaluación		
Problemas de Salud			Medicamentos				N	E	S
Desde	Problema de Salud	Controlado	Desde	Medicamento	Pauta prescrita	Pauta usada			

Observaciones Subjetivas	Parámetros Cuantificables			
	Fecha	Prueba	Resultado	Evaluación
Estado de la AR:		PCR		
		VSG		
		FR		
		Anti-CCP		
		Creatinina sérica		
		Enzima ALT o GPT		
		Enzima AST o GOT		
Hábitos:		Bilirrubina		
		Fosfatasa alcalina		
		Eritrocitos		
		Leucocitos		
		Hematocrito		
	Hemoglobina			

Cuestionarios				
DAS28		HAQ-20		QOF-RA

Plan de Actuación			
Objetivo	Intervención	Fecha	Aceptación de la Intervención