

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO  
FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN  
TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOTECNOLÓGICA EN EL SEGUNDO  
SEMESTRE DE 2016**

**ESTEBAN LÓPEZ BURBANO**

**UNIVERSIDAD ICESI  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES  
PROGRAMA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
SANTIAGO DE CALI  
2016**

**IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE SEGUIMIENTO  
FARMACOTERAPÉUTICO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN  
TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOTECNOLÓGICA EN EL SEGUNDO  
SEMESTRE DE 2016**

**ESTEBAN LÓPEZ BURBANO**

**Trabajo de Grado para optar al título de  
Químico Farmacéutico**

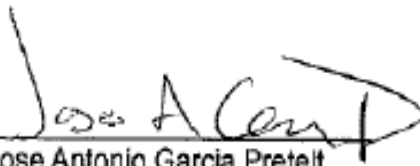
**Director: Eduardo Enrique De Ávila Cantillo, MSc**

**Codirectora: Elizabeth Parody Rúa, PhD**

**SANTIAGO DE CALI  
2016**



APROBADO POR:

  
\_\_\_\_\_  
Jose Antonio Garcia Pretelt  
Evaluador

  
\_\_\_\_\_  
Eduardo de Ávila Cantillo  
Tutor del Proyecto.

  
\_\_\_\_\_  
Elizabeth Parody Rúa  
Co-Tutor del Proyecto.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar doy infinitas gracias a Dios y la virgen por permitirme lograr culminar mi tesis de grado optando al título de Químico Farmacéutico y así lograr cumplir otro peldaño en mi proyecto de vida.

Gracias a mi tutor, el profesor Eduardo y a mi cotutora, la profesora Elizabeth por su tiempo y colaboración que permitieron la culminación de este proyecto. También agradezco a la I.P.S Promosalud y sus empleados por haberme brindado la oportunidad de trabajar en estos meses con ellos.

A la memoria de mi amigo y compañero Fabián, quien siempre estuvo pendiente de la realización de este proyecto y ahora me cuida desde lo más alto. Por ultimo agradezco a mi familia, en especial a mi madre, mi sobrina y mi abuelo los cuales han sido mi inspiración a lo largo de mi vida.

## CONTENIDO

LISTA DE GRÁFICAS.....	7
RESUMEN.....	8
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. DESCRIPCION DEL TRABAJO .....	10
2.1. Problema a tratar y justificación.....	10
2.2. MARCO TEÓRICO .....	11
2.2.1. Artritis reumatoide .....	11
2.2.2. Atención farmacéutica.....	16
2.2.3. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM) .....	16
2.2.4. Seguimiento farmacoterapéutico.....	17
2.2.4.1. S.O.A.P.....	17
2.2.5. Medidor de la efectividad.....	18
2.2.5.1. DAS28.....	18
2.2.6. Adherencia terapéutica.....	19
2.2.6.1. Test de Morisky-Green.....	20
3. OBJETIVOS.....	21
3.1. Objetivo General.....	21
3.2. Objetivos específicos.....	21
1.3.1. bjetivos específicos .....	21
4. METODOLOGÍA .....	22
4.1. Aspectos generales .....	22
4.1.1. Diseño de estudio.....	22
4.1.2. Ámbito de estudio.....	22
4.1.3. Población de estudio .....	22
4.1.4. Criterios de inclusión .....	22
4.1.5. Criterios de exclusión .....	22
4.1.6. Muestra de estudio.....	22
4.1.6.1. Cálculo de muestra de estudio.....	23
4.2. Captación de los pacientes.....	23
4.3. Fuentes de información .....	24
4.4. Recolección de información.....	24

4.5.	Análisis estadístico .....	24
4.6.	Consideraciones éticas.....	25
5.	RESULTADOS .....	26
5.1.	Características de población de estudio .....	26
	.....	26
5.2.	Participación en el estudio .....	26
5.3.	Prescripción de medicamentos biológicos .....	27
5.4.	Actividad de la enfermedad .....	27
5.6.	Pacientes polimedicados .....	28
5.7.	Uso de DMARDs y medicamentos biotecnológicos.....	29
5.8.	Uso de Corticosteroides y medicamentos biotecnológicos.....	30
5.9.	Problemas relacionados con los medicamentos.....	30
5.10.	Interacciones medicamentosas .....	31
5.11.	Adherencia terapéutica.....	31
5.12.	Asociaciones de factores y PRM.....	31
5.12.1.	Sexo.....	32
5.12.2.	Número de pacientes.....	32
5.12.3.	Tipo de A.R.....	32
5.12.4.	Adherencia terapéutica.....	32
5.13.	Intervenciones .....	33
6.	DISCUSION.....	34
6.1.	Limitaciones.....	37
7.	CONCLUSIONES.....	38
8.	RECOMENDACIONES.....	39
9.	REFERENCIAS .....	40
	ANEXOS.....	43
1.	CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y FARMACOVIGILANCIA .....	43
2.	TEST DE MORISKY-GREEN.....	45
3.	CUADERNILLO RECOGIDA DE DATOS, SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO. ....	46

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Factores que influyen en el desarrollo de la A.R. (SIGN, 2011) .....	11
<b>Tabla 2.</b> Medicamentos en diferentes líneas de tratamiento de A.R.....	16
<b>Tabla 3.</b> Clasificación de PRM (Granada, 2007).....	17
<b>Tabla 4.</b> Tabla de contingencia.....	25
<b>Tabla 5.</b> Características de la población.....	26
<b>Tabla 6.</b> Participación en el estudio.....	27
<b>Tabla 7.</b> Prescripción de medicamentos en pacientes con A.R.....	29
<b>Tabla 8.</b> Uso concomitante de medicamentos (DMARDs + biotecnológicos) .....	29
<b>Tabla 9.</b> Uso concomitante de medicamentos (DMARDs + Corticoesteroides).....	30
<b>Tabla 10.</b> PRM hallados .....	30
<b>Tabla 11.</b> Interacciones medicamentosas halladas .....	31
<b>Tabla 12.</b> Adherencia terapéutica.....	31
<b>Tabla 13.</b> Tabla de contingencia de PRM respecto a sexo.....	32
<b>Tabla 14.</b> Tabla de contingencia de PRM respecto a número de medicamentos.....	32
<b>Tabla 15.</b> Tabla de contingencia de PRM respecto a tipo de A.R.....	32
<b>Tabla 16.</b> Tabla de contingencia de PRM respecto a adherencia.....	32
<b>Tabla 17.</b> Intervenciones realizadas .....	33

## LISTA DE GRÁFICAS

<b>Gráfico 1.</b> Distribución de edad de los pacientes .....	26
<b>Gráfico 2.</b> Prescripción de medicamentos biotecnológicos .....	27
<b>Gráfico 3.</b> Actividad de la enfermedad en pacientes con A.R .....	28
<b>Gráfico 4.</b> Comorbilidades en pacientes con A.R.....	28
<b>Gráfico 5.</b> Pacientes polimedicados y no polimedicados .....	29

## RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por la aparición de signos de inflamación y dolor articular frecuente, los cuales aumentan con el pasar del tiempo. Esta es una enfermedad caracterizada por ser de origen autoinmune, crónica y de progresión lenta, la cual afecta tanto jóvenes como adultos sin distinguir edad, raza ni condición socioeconómica.

Este proyecto se realizó con la finalidad de implementar un programa de seguimiento farmacoterapéutico en una población de pacientes con artritis reumatoide pertenecientes a un centro de atención primaria en salud de la ciudad de Cali (Promosalud I.P.S.) que están actualmente en tratamiento con medicamentos biotecnológicos, evaluando la farmacoterapia de los pacientes para identificar problemas relacionados con los medicamentos.

Se evaluó 53 pacientes empleando la metodología S.O.A.P que es uno de los métodos para realizar seguimiento farmacoterapéutico. Se llevó a cabo un estudio prospectivo y retrolectivo el cual permitió establecer intervenciones en pro de la salud de los pacientes. Respecto a los problemas relacionados con los medicamentos se encontró que el de mayor prevalencia en la población de estudio es el PRM1 (23 casos) con un porcentaje de 69,1%, seguido por el PRM4 (4 casos) con un 12,1%.

De los 53 pacientes evaluados 10 eran hombres (18,9%) y 43 eran mujeres (81,9%), con una edad media de 53 años. Respecto al uso de medicamentos biotecnológicos se encontró que 14 (26,4%) pacientes están en tratamiento con etanercept, 10 (18,9%) con certolizumab, 9 (17%) con tocilizumab, 8 (15,1%) con rituximab, 5 (9,4%) con abatacept, 3 (5,7%) con golimumab, 3 (5,7%) con adalimumab y 1 (1,9%) con infliximab. Además, se encontró un total de 16 pacientes de los cuales 4 eran hombres y 12 mujeres, a los que se les cambió el medicamento biotecnológico por tofacitinib debido a que presentaron falla terapéutica, eventos adversos y problemas de inoportunidad en la entrega y administración de los medicamentos biotecnológicos.

**Palabras clave:** artritis reumatoide, medicamentos biotecnológicos, problemas relacionados con los medicamentos, adherencia, seguimiento farmacoterapéutico.

## 1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (A.R) es una enfermedad potencialmente incapacitante que disminuye la expectativa de vida en gran porcentaje de los pacientes afectados. Esta enfermedad es una importante causa de morbi-mortalidad en nuestro país, el cual se refleja en los altos índices de incapacidad laboral. En los últimos 20 años los métodos terapéuticos disponibles han cambiado el curso de la enfermedad ya que el incremento tecnológico ha permitido emplear técnicas de diagnóstico y producción de medicamentos contra dicha enfermedad.

La A.R es una enfermedad articular autoinmune, inflamatoria y crónica, que afecta principalmente las articulaciones. Se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial y deformidad articular. La causa de la A.R aún es desconocida, pero se han identificado factores que aumentan el riesgo de padecer dicha enfermedad, entre los que encontramos factores ambientales, genéticos y endocrinos. La A.R se asocia con altos costos, mala calidad de vida y muerte prematura; por tal razón se han convertido en un problema de salud pública. (Ministerio de salud y promoción social, 2014).

Actualmente en el mercado se cuenta con una amplia gama de medicamentos para el tratamiento de la A.R, entre los cuales encontramos dos grandes grupos de medicamentos: los de origen sintético y los de origen biotecnológicos (Fauci, 2012). La artritis reumatoide es una enfermedad que hasta el momento no se puede prevenir, sin embargo si ya se padece dicha enfermedad, existen varias medidas adecuadas que se pueden utilizar para disminuir el dolor, la inflamación y evitar la discapacidad. Como medicamentos de primera línea de tratamiento encontramos los AINEs (Antiinflamatorios no esteroides), los analgésicos y los glucocorticoides los cuales son medicamentos modificadores de los síntomas (Serrano, 2008). En pacientes con alta actividad de la enfermedad y que presentan daño articular, los medicamentos a elección son los FARMES o DMARDs sintéticos (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad), y como última elección encontramos los medicamentos biotecnológicos donde encontramos: etanercept, adalimumab, rituximab entre otros.

Los tratamientos actuales contra la A.R implican que los pacientes reciban más de dos medicamentos, lo que ocasiona en algunos casos interacciones medicamentosas. Además, en varias ocasiones los pacientes con A.R reciben más de cinco medicamentos debido a que padecen otras enfermedades. Debido a esto, es muy importante la elaboración de una historia farmacoterapéutica que permita recopilar a lo largo del tiempo datos, valoraciones, resultados de pruebas de laboratorio e información de cualquier índole, para evaluar y monitorizar los efectos de la farmacoterapia utilizada por el paciente.

## **2. DESCRIPCION DEL TRABAJO**

### **2.1. Problema a tratar y justificación**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica, que causa dolor articular, deformidad y discapacidad. No existe una cura para esta enfermedad, sin embargo la meta de los tratamientos actuales es lograr controlarla antes de que se presente el daño irreversible de las articulaciones (Davila, 2004). La prevalencia de esta enfermedad varía con la población de estudio, pero se encuentra en un rango del 0,2%-0,5% a nivel mundial. En nuestro país se asocian ciertos factores en el desarrollo de la enfermedad, como el tabaquismo, sexo, condición socioeconómica y raza. (Muñetón, 2015).

En los últimos años, han surgido una serie de cambios en la situación de los pacientes con A.R, todo gracias a los avances científicos que han permitido el desarrollo y descubrimiento de nuevas terapias, como son los medicamentos biotecnológicos. Se estima que el costo del tratamiento con estos medicamentos podría alcanzar anualmente los 20,000 dólares. (Montoya, 2011).

Los medicamentos empleados para tratar la A.R tienen diferentes grados de toxicidad y riesgos, dependiendo de las comorbilidades, la dosis y el tiempo de uso de los medicamentos. Estos riesgos pueden ser minimizados si se trabaja conjuntamente con los profesionales de salud, enfocados en la valoración permanente de los riesgos y beneficios del uso de estos medicamentos (Davila, 2004).

Ante esta problemática surge la necesidad de la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico (SFT). El Químico Farmacéutico en el área asistencial se enfoca al medicamento y a la población en general. Respecto a las actividades del químico farmacéutico enfocadas al paciente el SFT es el responsable de la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de una manera sistemática, documentada y continua, con ayuda del paciente y con los demás profesionales de salud, con la meta de lograr resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente (Dader M. J., 2007). Por tanto, el químico farmacéutico al ser uno de los profesionales de la salud más próximos al paciente debe ser uno de los principales protagonistas en la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades. (Carranza, 2003).

En Colombia la implementación de programas de SFT, han demostrado resultados impactantes respecto al cumplimiento de las metas terapéuticas y reducción de los PRM permitiendo disminuir las tasas de fracaso terapéutico.

Por lo descrito anteriormente se planteó este proyecto con la finalidad de implementar un programa de SFT el cual permita evaluar, identificar y proponer estrategias de intervención para disminuir los PRM y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## 2.2. MARCO TEÓRICO

### 2.2.1. Artritis reumatoide

La A.R es una enfermedad crónica y multiorgánica de causa desconocida. El síntoma principal que presenta dichos pacientes es una sinovitis inflamatoria persistente que por lo común afecta las articulaciones periféricas con una distribución simétrica. El síntoma principal de la enfermedad es la inflamación sinovial, lo cual conlleva a una destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fases superiores (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010).

A pesar de su alto potencial destructor, el progreso de la A.R puede ser variable; en algunos pacientes se presenta una inflamación articular con mínimas lesiones articulares por un corto periodo de tiempo, mientras que otros pueden llegar a padecer una poliartritis progresiva que evoluciona hasta la aparición de deformidades articulares importantes (Quesada, 2004). La A.R no es simplemente una enfermedad de las articulaciones ya que estudios han demostrado que se asocia con un aumento de la prevalencia de la enfermedad de la arteria coronaria y el aumento de riesgo significativo de la mortalidad prematura (N.I.H.C.E, Londres. 2009)

#### **Etiología:**

La causa de la A.R sigue siendo desconocida, aunque se tienen hipótesis acerca del origen de la enfermedad. Se cree que intervienen factores ambientales, hormonales, genéticos o alteraciones en el sistema inmunológico interrelacionados que conducen a reacciones inflamatorias anormales (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010).

El mecanismo patogénico de la A.R es complejo y poco claro sin embargo se ha sugerido que es una manifestación de la respuesta del hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso. Dada la distribución mundial de la A.R se piensa que el microorganismo infeccioso debería ser ubicuo. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, *virus de Epstein Barr*, *citomegalovirus*, *parvovirus*; pero no existen pruebas concluyentes de que estos u otros agentes infecciosos sean la causa. El proceso por el que el agente infeccioso podría desencadenar la artritis inflamatoria crónica es también desconocido (Fauci, 2012).

**Tabla 1.** Factores que influyen en el desarrollo de la A.R. (SIGN, 2011)

Factor reumatoide positivo, Marcadores genéticos. Alelos HLA-FRB1
Sexo femenino
Actividad inflamatoria elevada (VSG y PCR elevados)
Dolor en más de dos articulaciones
Inflamación en articulaciones de las manos
Grado de discapacidad elevados, Nódulos reumatoideos
Edad de inicio [ 20-75 años]

**Manifestaciones clínicas:**

Cada persona tiene una experiencia única con la A.R por ende no se puede generalizar los síntomas de alerta. Generalmente los pacientes comienzan a padecer de fatiga, anorexia, debilidad generalizada y síntomas músculos esqueléticos, hasta que se hace evidente la sinovitis. Los síntomas específicos comúnmente comienzan a aparecer de manera gradual en especial en las manos, muñecas, rodillas y pies de forma simétrica (Fauci, 2012).

**Datos de laboratorio:**

En la evaluación inicial de la enfermedad se deben incluir exámenes o pruebas que permitan establecer el estado actual del paciente y órganos que podrían ser afectados con el tratamiento o con el curso de ésta. Entre estos exámenes se destacan: el factor reumatoide (FR), la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), hemograma, transaminasas, albumina sérica, creatinina sérica, radiografía de tórax y demás exámenes que el médico considere necesarios. Estos exámenes, una vez definidos e iniciado el tratamiento, se convierten en parámetros cuantificables que permiten realizar seguimiento, valoración de la efectividad y seguridad de la farmacoterapia (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010).

En general, en el caso de la A.R no se dispone de una prueba diagnóstica específica. Sin embargo se ha encontrado que el FR es positivo en más de las dos terceras partes de los pacientes adultos con A.R. Aunque el FR corresponde a anticuerpos que reaccionan con la fracción constante (Fc) de la molécula de la Inmunoglobulina G (Ig G), las pruebas más utilizadas detectan el FR tipo Inmunoglobulina M (Ig M). En este sentido, durante la identificación de la enfermedad, el seguimiento de los niveles de FR es un parámetro clave (Fauci, 2012).

**Tratamiento:**

El tratamiento de esta enfermedad tiene como principal objetivo mantener al paciente en un nivel de salud óptimo en el cual se logre disminuir los síntomas de dolor en las articulaciones (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010). El tratamiento se compone de terapia no farmacológica, farmacológica y la intervención de un grupo multidisciplinario de especialistas de la salud en cabeza del médico reumatólogo.

En principio se desarrollaron los llamados Anti-inflamatorios no esteroideos. Estos medicamentos logran disminuir los signos de dolor, pero el problema de fondo continuaba, es decir el grado de avance de la A.R seguía progresando. Después se obtuvieron unos nuevos medicamentos llamados “modificadores de la enfermedad” los cuales logran controlar o retardar el avance de la enfermedad. En la actualidad el tratamiento implica el uso de los anti-inflamatorios para el dolor y al mismo tiempo los modificadores de la enfermedad para evitar su avance. (Buritica, 2008).

El tratamiento actual de la A.R implica el uso de medicamentos de distintos grupos farmacológicos. El paciente con esta enfermedad recibe más de un medicamento

para contrarrestar los síntomas y avance de la enfermedad. Principalmente estos pacientes reciben:

- DMARDs, los cuales se encargan de modular los episodios de inflamación y dolor articular.
- Medicamentos biotecnológicos, los cuales cumplen la misma función de los DMARDs, pero adicionalmente contrarrestan el avance de la enfermedad gracias a su acción farmacológica a nivel celular.
- Adicionalmente estos pacientes reciben AINEs y glucocorticoides los cuales se utilizan como medicamentos modificadores de los síntomas. (Rheumatology, 2002).

Al inicio de la terapia los pacientes con A.R deben escalonar el tratamiento evaluando siempre la relación riesgo-beneficio. De acuerdo al grado de avance de la enfermedad y signos de inflamación los pacientes deben iniciar su terapia con medicamentos moduladores de dolor como los AINES, inhibidores de Ciclooxigenasa 2 (celecoxib) y analgésicos (acetaminofén, codeína) (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010). Con el avance de la enfermedad y el aumento de episodios de dolor e inflamación articular, los pacientes deben iniciar el uso de los medicamentos considerados agentes modificadores sin dejar a un lado el uso de los medicamentos mencionados anteriormente. Entre los medicamentos o agentes modificadores encontramos: antimalaricos (cloroquina, hidroxiclороquina), sales de oro (auranofin). Algunos de los medicamentos más usados en la terapia contra la A.R son:

**Metotrexato (MTX):** es el fármaco de primera elección una vez diagnosticada la A.R ya que presenta una alta eficacia, bajo costo, y seguridad. Se emplea en monoterapia o en combinación con otros medicamentos. (O'Dell, Julio 2015) Este fármaco es un antagonista del ácido fólico el cual inhibe la dihidrofolato reductasa. Al producir una deficiencia de ácido fólico se debe suplir esta necesidad sin afectar la efectividad de este medicamento. Además, tiene propiedades antiinflamatorias e inmunosupresora debido a que inhibe la biosíntesis de purinas y la producción de citoquinas. (González, 2011). Se debe utilizar siguiendo una escala de dosis, hasta alcanzar los 15 o 20 mg semanales. Los eventos adversos más frecuentes que presenta son la elevación de transaminasas hepáticas, problemas gastrointestinales y caída de cabello (Buritica, 2008).

**Leflunomida (LFN):** es un medicamento inmunosupresor empleado comúnmente en el tratamiento de la A.R. Es un inhibidor selectivo de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa. Esta enzima es muy importante en la síntesis de pirimidina. Al bloquear la síntesis de pirimidina se dificulta la formación de ADN e inhibe la proliferación de linfocitos causando un efecto inmunosupresor (González, 2011). Los efectos secundarios más comunes son diarrea, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, úlceras en la boca, dolor abdominal y problemas hepáticos. (Buritica, 2008)

**Sulfasalazina (SSZ):** este fármaco se sintetizó en 1930 por la combinación de un compuesto de la familia de la aspirina (5-aminosalicílico) y un antibiótico

(sulfapiridina). Estudios han demostrado que es un medicamento útil en el tratamiento de la A.R.

Este medicamento se encarga de controlar las manifestaciones de dolor, inflamación y rigidez articular por su efecto inmunomodulador sobre el sistema inmune. Además modifica favorablemente el avance de la A.R. (Sociedad Española de reumatología, 2015)

Los eventos adversos asociados a su uso son pocos ya que ha demostrado una buena seguridad y efectividad (Buritica, 2008).

**Tofacitinib:** es un fármaco considerado un DMARD de última generación. Fue aprobado en el año 2012 por la FDA y se usa como alternativa en pacientes intolerantes al MTX. (FDA, 2015).

Es un medicamento inhibidor de la enzima Janus quinasa 1 (JAK1) y Janus quinasa 3 (JAK 3), interfiriendo en la vía de señalización JAK-STAT, que transmite la información extracelular en el núcleo celular, influyendo en la transcripción del ADN disminuyendo los eventos de dolor e inflamación articular (Hossain, 2016).

La última línea del tratamiento de la A.R implica el uso de medicamentos de origen biológicos. El Ministerio de Salud Colombiano define los medicamentos biológicos, como aquellos medicamentos que se derivan de células vivas u organismos. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células (Forero, 2010). Los medicamentos biotecnológicos son un subconjunto de los medicamentos biológicos, la diferencia radica en que los medicamentos biotecnológicos se obtienen mediante manipulación genética, para que las células funcionen como “fabricas” de sustancias que son convertidas posteriormente en medicamentos (MinSalud, 2014).

Actualmente el tratamiento con medicamentos biotecnológicos ha ocasionado una mejoría notable en pacientes que no responden adecuadamente a la terapia convencional. Estos medicamentos ocasionan una respuesta positiva al disminuir la progresión de la enfermedad y los signos de dolor. Los costos de estos medicamentos es quizá la limitación más importante al momento de administrarlos tempranamente, por lo que se deben emplear en casos donde ocurra una falla terapéutica o eventos adversos a la terapia con DMARDs sintéticos y otros medicamentos. (Roche, 2014).

Estos medicamentos son más efectivos en el tratamiento y manejo de la A.R ya que actúa a nivel celular, logrando detener el avance de la enfermedad y controlar los episodios de dolor e inflamación articular. Entre ellos se encuentran los siguientes medicamentos:

**Abatacept:** es una proteína de fusión obtenida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino. Su nombre comercial es Orencia® y viene en una presentación de 250 mg polvo para perfusión.

Este medicamento en combinación con MTX se emplea en el tratamiento de la A.R, en pacientes con actividad moderada o grave (EMA, 2010).

Abatacept actúa en el sistema inmunológico al comienzo de la cascada inflamatoria, modulando selectivamente la activación de los linfocitos T<sub>1</sub>. Los linfocitos T hacen

parte de un grupo de glóbulos blancos cumpliendo un papel importante en la respuesta inmune del organismo (Bristol Myers Squibb, 2010).

**Rituximab:** Su nombre comercial es Mab Thera®. Es un anticuerpo monoclonal quimérico, obtenido por ingeniería genética, que presenta una inmunoglobulina glicosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Este anticuerpo se produce a partir de un cultivo en suspensión de células de mamífero (células de ovario de hámster chino). Rituximab en combinación con MTX está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con A.R activa que han tenido falla terapéutica o eventos adversos a DMARDs (EMA, 2010).

**Etanercept:** es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino. Su nombre comercial es Enbrel®. Su uso se recomienda en combinación con MTX en pacientes con A.R moderada (EMA, 2013).

**Adalimumab:** es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de ovario de hámster chino, su nombre comercial Humira®. Este medicamento induce la muerte celular de linfocitos que se encuentran anormalmente activados. Por otra parte disminuye el efecto del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el cual es una citocina que producen varias células de nuestro cuerpo y que acrecienta los síntomas inflamatorios. Se usa combinación con MTX en tratamiento de la A.R en cuyos pacientes la terapia convencional no ha sido efectiva (EMA, 2010).

**Infliximab:** es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanomurino quimérico derivado de las células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Infliximab o Remicade® controla la actividad biológica del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El Infliximab se une a las áreas de alta afinidad y transmembrana del TNF $\alpha$  e impide que este se una a sus receptores (EMA, 2012).

**Certolizumab:** es un fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) expresado en *Escherichia coli* y conjugado con polietilenglicol (PEG). Cimzia® o certolizumab Pegol ha demostrado disminuir el grado de avance de daño articular evaluado radiográficamente y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con MTX (EMA, 2009).

**Golimumab:** es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano producido en una línea celular de hibridoma murino mediante tecnología de DNA recombinante. Simponi® o Golimumab es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa de administración subcutánea mensual. Ha demostrado eficacia clínica en pacientes con A.R tras fallo con MTX (EMA, 2011).

**Tocilizumab:** es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti receptor de interleucina-6 (IL-6) humana, producido en células de ovario de hámster

chino mediante tecnología de ADN recombinante. La interleucina-6 es una citoquina que desempeña un rol importante en la respuesta inmune y está comprometido en la patogénesis de múltiples enfermedades como enfermedades autoinmunes, cáncer de próstata y mieloma múltiple (EMA, 2010).

Se ha establecido que el uso de medicamentos biotecnológicos se debe ir escalonando a medida que se vaya analizando el estado de salud de los pacientes. Encontramos entonces diferentes líneas de tratamiento como se observa en la tabla 2 (Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica, 2014). Cabe resaltar que el uso de estos medicamentos siempre ira acompañado de otros fármacos como DMARDs sintéticos, analgésicos y corticoesteroides. En cada línea de tratamiento se evalúa el estado del paciente en búsqueda de eventos adversos lo cual implique el uso de un nuevo medicamento de otra línea de tratamiento farmacológica (Servicio de farmacia y sección de reumatología, 2014).

**Tabla 2.** Medicamentos en diferentes líneas de tratamiento de A.R

<b>1ra Línea</b>	Etanercept, Certolizumab, Infliximab, Adalimumab, Golimumab + DMARDs
<b>2da Línea</b>	Rituximab + DMARDs
<b>3ra Línea</b>	Tocilizumab + DMARDs
<b>4ta Línea</b>	Abatacept + DMARDs

### **2.2.2. Atención farmacéutica**

En 1993, la OMS (Organización Mundial de la Salud), definió la atención farmacéutica como: “es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. Es el compendio de las actitudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la presentación de la farmacoterapia, con el objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente” (OMS, 2003).

### **2.2.3. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM)**

En 1990 Strand y Col (Strand LM, 1990) publicaron el primer artículo en el que se trató conceptualmente el término “drug-related problems”, traducido al español como problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Desde entonces, y hasta el año 2007, el debate acerca de la idoneidad y significado de este término permanece abierto.

En España, el término PRM se definió por primera vez en 1998, en el primer consenso de Granada sobre PRM. Diferentes interpretaciones de la definición original supusieron que el concepto se revisara nuevamente en el año 2002. En el segundo consenso de Granada finalmente quedó definido como “problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados” (Granada, 2007).

En el año 2007, el consenso de Granada además de definir que era un PRM, los clasificó, de la siguiente manera:

**Tabla 3.** Clasificación de PRM (Granada, 2007).

<b>Clasificación</b>	<b>PRM</b>	<b>Definición</b>
<b>Necesidad</b>	<b>PRM 1</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita
	<b>PRM 2</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita
<b>Efectividad</b>	<b>PRM 3</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación
	<b>PRM 4</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación
<b>Seguridad</b>	<b>PRM 5</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
	<b>PRM 6</b>	El paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento

#### **2.2.4. Seguimiento farmacoterapéutico**

El SFT es una práctica clínica que pretende monitorizar y evaluar de forma continua la farmacoterapia del paciente con el objetivo de mejorar los resultados en salud. Para realizar SFT se cuenta con diferentes metodologías, en las que encontramos los métodos de Cipolle, Dáder y S.O.A.P (Dader M. J., 2007).

En este estudio se empleó la metodología S.O.A.P ya que es conocida y usada ampliamente por todos los profesionales de salud en comparación con las otras dos metodologías que son conocidos más por los químicos farmacéuticos.

##### **2.2.4.1. S.O.A.P**

La metodología SOAP se emplea para documentar la atención que se le está prestando al paciente, permitiendo una mayor o total comunicación entre los diferentes profesionales que atienden al paciente, ya sean médicos especialistas u otro tipo de profesionales del área de la salud. Está conformado por dos partes: la primera es la lista de problemas donde se documentan todas la información del paciente lo cual facilita que se pueda elaborar una hipótesis del diagnóstico o confirmar el diagnóstico; la información consiste en signos y síntomas, y se tiene en cuenta el entorno del paciente en todas las áreas, para así hacer una aproximación diagnóstica (Lloyd, 1988). La segunda parte es el S.O.A.P note la cual está constituida por los siguientes cuatro ítems:

**Subjetivo:** en éste ítem se describe de forma narrativa la condición actual del paciente. Se toman apuntes de los estilos de vida de cada paciente, su rutina diaria, factores psicosociales, entre otros datos propios de cada paciente.

**Objetivos:** en esta sección se compila los hallazgos a partir de la exploración física y los resultados de las pruebas y procedimientos diagnósticos. Se incluyen los signos vitales, la apariencia general y los hallazgos del examen físico.

**Análisis:** en éste ítem se hace un resumen de la historia clínica del paciente que debe incluir los datos importantes hallados en los exámenes diagnósticos, así pues los datos subjetivos y objetivos deben utilizarse para evaluar y analizar el estado del paciente incluyendo también la evaluación de la terapia para así identificar los factores de riesgos biológicos, socio-familiares y además determinar cuáles son los PRMs.

**Plan:** por último, una vez evaluados los datos subjetivos y objetivos, en el plan se describen las conductas que se tomarán según los diagnósticos descritos en el análisis. Se pueden incluir pruebas de laboratorio, pruebas de imágenes, medicamentos, indicaciones y procedimientos a realizar (Lloyd, 1988).

## **2.2.5. Medidor de la efectividad**

Durante el tratamiento de la enfermedad es importante seguir un control estricto que permita observar la evolución de la efectividad del tratamiento y la actividad de la enfermedad. En los pacientes con A.R se cuenta con la herramienta clinimétrica llamada DAS28 la cual permite evaluar lo mencionado anteriormente.

### **2.2.5.1. DAS28**

El DAS28 es una herramienta clinimétrica, que establece la evolución y severidad de la patología en el paciente a través de la valoración de las articulaciones. DAS significa "Disease Activity Score" y el número 28 se refiere a las 28 articulaciones que se examinan en esta evaluación.

El DAS28 es una puntuación compuesta, procedente de las siguiente cuatro medidas:

- Contar el número de articulaciones inflamadas.
- Contar el número de articulaciones dolorosas.
- Tomar muestras de sangre para medir la velocidad de sedimentación globular (VSG).
- Pedir al paciente hacer una "evaluación global de la salud", mediante el uso de una escala de mejoría del tratamiento que va de 1 a 100.

Estos resultados se incorporan después en la siguiente fórmula matemática para obtener la puntuación global de actividad de la enfermedad.

El DAS28 proporciona una indicación absoluta de actividad de la enfermedad en un intervalo que va de 0,49 a 9,07.

$$\text{DAS28: } 0,56*(\text{NAD})^{1/2}+0,28*(\text{NAT})^{1/2}+0,7*\text{Ln}(\text{VSG})+0,014*\text{GH} \quad (1)$$

**Donde:**

NAD, es el recuento de dolor en 28 articulaciones.

NAT, es el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones.

Ln (VSG), es el logaritmo neperiano de la velocidad de sedimentación globular.

GH, es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad en los últimos siete días.

Valores de DAS28 mayor de 3,2 implica una enfermedad activa. Un DAS28 menor de 3,2 indica una baja actividad de la enfermedad (Serrano, 2008).

Este instrumento tiene limitaciones ya que excluye tres grupos articulares, como: caderas, tobillos (el cual se ve afectado en más del 50% de los casos) y pies, pero es la herramienta de rutina más efectiva disponible para la medición de la evolución y severidad de la A.R. (SIGN, 2011).

### **2.2.6. Adherencia terapéutica**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la Adherencia a un tratamiento como el cumplimiento del mismo; es decir, tomar la medicación de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito.

La no adherencia a un tratamiento es un problema relevante y prevalente a nivel mundial en la práctica clínica, especialmente en el tratamiento de enfermedades crónicas (OMS, 2003). La no adherencia se ha convertido en un tema prioritario de salud pública ya que conllevan a consecuencias negativas como aumento del índice de mortalidad, fracasos terapéuticos y aumento de costes sanitarios (Infac, 2011).

En pacientes con A.R la cual es una enfermedad crónica, la no adherencia al tratamiento es un problema grave ya que esto implica el avance de la enfermedad y la aparición de eventos de dolor e inflamación articular lo cual conlleva al deterioro de la salud de los pacientes. Al ser este un problema de salud pública se deben de implementar estrategias que permitan aumentar la adherencia en estos pacientes; algunas intervenciones a tener en cuenta son (Silva, 2005):

- Dar a conocer al paciente su enfermedad de forma clara explicando los tratamientos con sus pros y contras.
- Conocer las expectativas de los pacientes con respecto al tratamiento aclarando sus dudas.
- Ayudar a los pacientes en la toma de decisiones en pro de su salud evaluando el riesgo beneficio.

Algunos factores asociados a los medicamentos que afectan la adherencia son: la polimedición, cuando el medicamento implica la aparición de eventos adversos

de consideración (impotencia, calvicies, etc.), cuando la vía de administración requiere que sea aplicado por personal especializado (Silva, 2005) .

Existen varios métodos para medir la adherencia, que se clasifican en directos e indirectos. Todos tienen sus ventajas y desventajas, aunque ninguno se considera de referencia. Los métodos directos radican en cuantificar la cantidad de fármaco presentes en muestras biológicas, pero su desventaja es que son caros y poco aplicables en atención primaria. Los métodos indirectos son los más empleados, aunque tienen la desventaja de que son poco objetivos, debido a que la información utilizada proviene del paciente y en general sobreestima la adherencia al tratamiento. Dentro de los métodos indirectos, la entrevista personalizada es el más recomendado por la mayoría de los autores (Infac, 2011).

Para valorar la adherencia se emplean varios cuestionarios, entre ellos encontramos el Test de Morisky-Green. Este test tiene las siguientes características: consta de seis preguntas, tiene un 72% de sensibilidad y 91% de especificidad. Además, es un instrumento sencillo y breve de usar, basado en preguntas al paciente sobre sus hábitos en la toma de la medicación. Como resultado clasifica los pacientes como adherente y no adherentes (Moral, 2013).

#### **2.2.6.1. Test de Morisky-Green**

Es uno de los métodos más usados para medir adherencia en pacientes con enfermedades crónicas y permite valorar el cumplimiento de la medicación por parte de los pacientes. Consiste en una serie de preguntas dicotómicas respecto a la medicación que recibe cada paciente. El resultado permite identificar los pacientes adherentes y no adherentes al tratamiento, y a su vez permite establecer intervenciones de educación al paciente para mejorar la adherencia (Chamorro, 2008).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo General**

Proponer estrategias que permitan mejorar la efectividad de la farmacoterapia en los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que están siendo tratados con medicamentos biotecnológicos mediante la implementación de un programa de seguimiento farmacoterapéutico, en un centro de atención primaria en salud de la ciudad de Cali para el segundo semestre del año 2016.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Identificar los pacientes que no presentan mejoría con tratamiento de la artritis reumatoide y que están recibiendo medicamentos biotecnológicos, empleando como medidor de efectividad el DAS28.
- Identificar las causas que puedan estar ocasionando la aparición de los problemas relacionados con los medicamentos mediante el uso de la metodología S.O.A.P, en cuyos pacientes el índice del DAS28 sea mayor a 3,2.
- Proponer estrategias de intervención para mejorar la efectividad farmacoterapéutica y aumentar la respuesta positiva ante el tratamiento de la artritis reumatoide, en pacientes medicados con fármacos biotecnológicos.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Aspectos generales**

#### **4.1.1. Diseño de estudio**

Estudio prospectivo y retrolectivo iniciado en el segundo semestre del 2016 en un centro de atención primaria en pacientes diagnosticados con A.R en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

#### **4.1.2. Ámbito de estudio**

El estudio se realizó en el centro de atención primaria en salud Promosalud, el cual atiende los pacientes con artritis reumatoide de Coomeva E.P.S brindándoles servicios de consulta especializada con el médico reumatólogo y programas especiales en el manejo y tratamiento de la artritis reumatoide. Esta I.P.S cuenta con un grupo multidisciplinario conformado por médicos, auxiliar de enfermería, nutricionista, psicóloga y químico farmacéutico los cuales evalúan conjuntamente los pacientes. El periodo de ejecución del estudio fue del mes julio a noviembre de 2016.

#### **4.1.3. Población de estudio**

Pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos, cuyo DAS28 sea mayor a 3,2.

#### **4.1.4. Criterios de inclusión**

- Pacientes con artritis reumatoide.
- Índice DAS28 superior a 3,2.
- Ser mayor de 18 años.
- Estar recibiendo medicamentos biotecnológicos.
- Acceder de manera voluntaria a ser parte del estudio.
- Firmar el consentimiento informado.

#### **4.1.5. Criterios de exclusión**

- El paciente tenga una enfermedad del sistema nervioso central la cual implique que no pueda tomar decisiones por sí mismo.
- El paciente no cuente con el tiempo suficiente para realizar la entrevista.
- Pacientes con enfermedades que comprometan el sistema inmune, como por ejemplo VIH y tuberculosis.

#### **4.1.6. Muestra de estudio**

De acuerdo con los pacientes que son atendidos en la I.P.S Promosalud y que cumplen con los criterios de inclusión se determinó un total de 83 pacientes con un índice de confianza del 80%.

#### 4.1.6.1. Cálculo de muestra de estudio

De acuerdo con el total de pacientes que son atendidos en la I.P.S Promosalud, se calculó la muestra de estudio teniendo en cuenta los siguientes parámetros estadísticos:

$$n: \frac{K^2 * p * q * N}{(e^2(N-1)) + K^2 * p * q} \quad (2)$$

En donde:

**n:** es el tamaño de la muestra

**N:** es el tamaño de la población de estudio (141 pacientes).

**k:** es el poder o nivel de confianza que se asigna.

Este poder indica la probabilidad de que los resultados de la investigación sean ciertos. Para estudios en salud es difícil establecer poderes altos, y tomando como referencia estudios anteriores hechos por la Universidad Icesi se definió un nivel de confianza del 80%.

**e:** es el error muestral el cual es de un 5%.

**p:** es la hipótesis nula.

**q:** es la proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir (1-p).

**Ho:** 0,4500

**Ha:** 0,3000

Se obtuvo como resultado una muestra de 83 pacientes, la cual es estadísticamente significativa para nuestro estudio.

## 4.2. Captación de los pacientes

Coomeva E.P.S tiene tercerizado los servicios de atención médica, aplicación y entrega de los medicamentos biotecnológicos. El primer servicio es prestado por Promosalud lugar donde se llevó a cabo el estudio; el segundo servicio lo presta Medex (medicamentos especializados).

El programa de atención al paciente con A.R brinda por la I.P.S ofrece atención con medicina general y médico especialista. Además cuenta con servicios de atención farmacéutica, psicología, nutricionista y enfermería.

En los primeros meses de estudio se decidió hacer la entrevista presencial al paciente una vez ellos salían de consulta con el médico. Al pasar estos primeros meses se notó que muchos pacientes no querían hacer parte del estudio por motivos como: tiempo, factores económicos y falta de interés.

Debido al poco número de pacientes que se tenían evaluados en los primeros meses se decidió hacer la entrevista vía telefónica sin dejar de un lado la metodología presencial. Esta nueva metodología permitió evaluar un mayor número de pacientes en los meses restante ya que los pacientes respondían a la entrevista desde la comodidad de su hogar.

Cabe resaltar que todos los pacientes siempre estuvieron al tanto del alcance, objetivos y riesgos del estudio los cuales estaban plasmados en el consentimiento

informado. Para lograr esto a los pacientes se les abordaba en los días que tenían la cita en la I.P.S y se les hacía firmar el consentimiento informado explicándoles la metodología del estudio con la promesa de llamarlos posteriormente.

### 4.3. Fuentes de información

Una vez realizada la entrevista se llenaban los cuadernillos de recogida de datos. Para verificar la información brindada por los pacientes se buscaba la historia clínica de cada paciente en el programa llamado Zeus salud. En ocasiones no existía trazabilidad en la información almacenada en este programa ya que no se encontraban historias clínicas anteriores, lo cual era de vital importancia para identificar parámetros como el DAS28 y pruebas de laboratorio lo cual facilitaría el análisis del estado de salud de cada paciente. La búsqueda de PRM, se llevó a cabo en base de datos basadas en la evidencia como Pubmed, Micromedex y epocrates.

### 4.4. Recolección de información

Promosalud I.P.S emplea un cuadernillo de recogida de datos (ver anexos) el cual es una adaptación de la metodología S.O.A.P la cual permite identificar parámetros clínicos de vital importancia como: creatinina, PCR, VSG, transaminasas entre otros. Además, permite identificar el listado de medicamentos que reciben los pacientes de todas las enfermedades que llegasen a presentar. Por último permite la elaboración de un Análisis y Plan teniendo en cuenta los datos hallados anteriormente. Para medir la adherencia de los pacientes al tratamiento se empleó una adaptación del test de Morisky-Green.

### 4.5. Análisis estadístico

Los datos obtenidos y registrados en el cuadernillo de recogida de datos se analizaron en Microsoft Excel. Se realizó un análisis descriptivo empleando variables cualitativas y cuantitativas. Este estudio tiene variables las que se analizaron con un análisis de proporciones. Además, se realizó un análisis de asociación para medir la relación entre algunos factores que pueden desencadenar la aparición de PRMs. Para esto se calculó el riesgo relativo (R.R) el cual se define como el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de riesgo y el riesgo en el grupo de referencia como índice de asociación.

Para hallar el R.R se debe dividir la incidencia de la PRM en los expuestos (Ie) entre la incidencia de PRM en los no expuestos (Io) ecuación 3.

$$R.R: \frac{\text{Ie}}{\text{Io}} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad (3)$$

**Tabla 4.** Tabla de contingencia

	<b>PRM</b>		
	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Total</b>
<b>Expuestos</b>	a	b	a+b
<b>No expuestos</b>	c	d	c+d
<b>Total</b>	a+c	b+d	a+b+c+d

#### **4.6. Consideraciones éticas**

Para el presente estudio se tuvo en cuenta la normativa dada por la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud y Protección Social. Para lo cual se tuvo que tener en cuenta el artículo 6 y 11, en el cual se recomienda hacer uso del consentimiento informado (anexo 1), para las investigaciones en seres humanos. Por último, según la clasificación dada por el artículo, el estudio es una investigación sin riesgo.

## 5. RESULTADOS

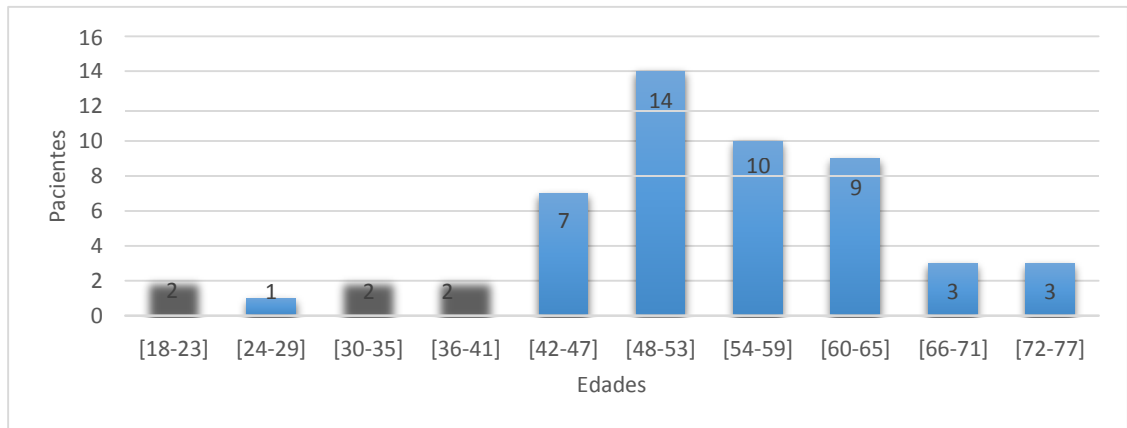
### 5.1. Características de población de estudio

Se evaluó 53 pacientes de los cuales 10 son hombres y 43 mujeres. De los 53 pacientes se encontraron 21 pacientes que tienen A.R seropositiva y 32 pacientes con A.R seronegativa.

**Tabla 5.** Características de la población

<b>Rango de edad</b>	18-77 años	
<b>Edad media</b>	53 años	
<b>Parámetro</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Hombres</b>	10	18,9
<b>Mujeres</b>	43	81,1
<b>Seropositiva</b>	21	40
<b>Seronegativa</b>	32	60

Se encontraron pacientes con edades entre los 18 y 77 años, los cuales se agruparon en intervalos de 5 años encontrándose que los pacientes entre 48 y 53 años son la muestra en mayor proporción de nuestro estudio. Además, la edad media de los pacientes es de 53 años.



**Gráfico 1.** Distribución de edad de los pacientes

### 5.2. Participación en el estudio

Se encontró que 16 pacientes están en tratamiento con tofacitinib el cual es un DMARD de última generación; estos pacientes al momento de ser evaluados se encontraron que habían suspendido el uso del medicamento biotecnológico debido a la aparición de eventos adversos (rash cutáneo, alergia, problemas intestinales) y a la inoportunidad en la entrega de dicho medicamento. Muchos pacientes esperaban más de dos meses a que se les administrara la dosis del medicamento

biotecnológico, tiempo en el cual los signos de inflamación y dolor articular iban aumentando significativamente.

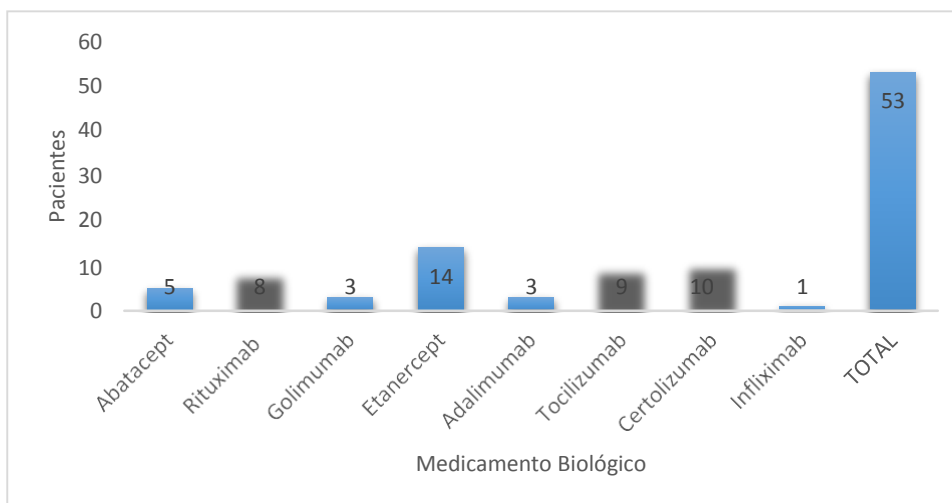
Por último se encontraron 8 pacientes los cuales al momento de hacerles la entrevista y explicarles claramente los objetivos, alcance y riesgos del estudio decidieron no participar. Los motivos expuestos por los pacientes fueron: falta de tiempo, falta de interés y falta de conocimiento del servicio de atención farmacéutico.

**Tabla 6.** Participación en el estudio

Motivo	n	% Participación
No participaron	8	9,6
Tofacitinib	16	19,3
Evaluados	53	63,9
Restantes	6	7,2

### 5.3. Prescripción de medicamentos biológicos

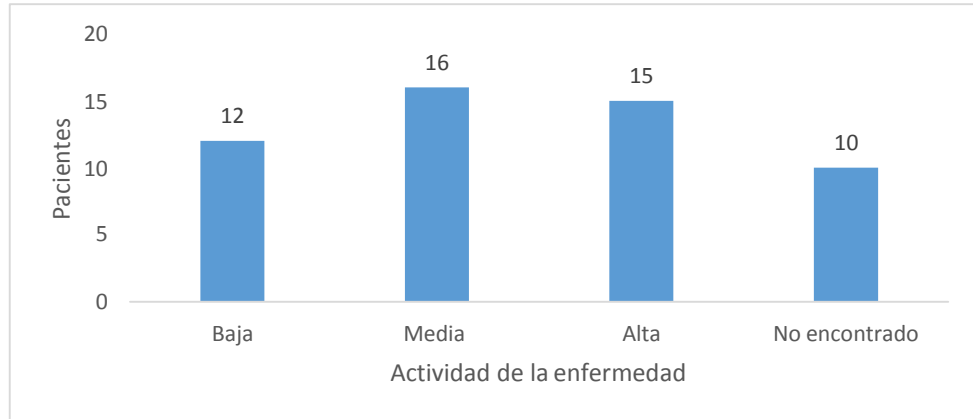
Se evaluó 53 pacientes de los cuales 14 de ellos tenían prescrito etanercept, siendo este el medicamento biotecnológico más recetado, seguido por el certolizumab con 10 prescripciones y el medicamento menos prescrito es el infliximab con solo 1 caso.



**Gráfico 2.** Prescripción de medicamentos biotecnológicos

### 5.4. Actividad de la enfermedad

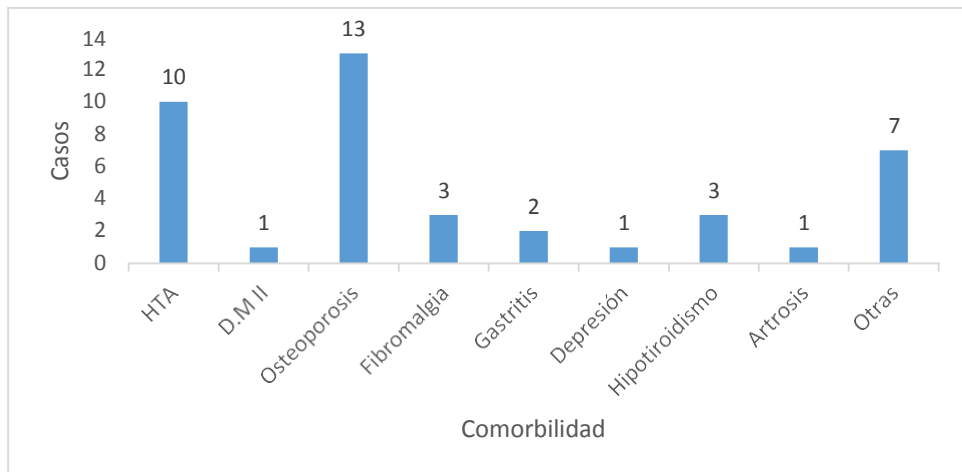
Respecto a la actividad de la enfermedad se realizó un seguimiento a través del tiempo teniendo en cuenta los valores de DAS28 en los pacientes evaluados. Se encontró 12 pacientes con una actividad de la enfermedad baja ( $DAS28 < 3,2$ ), 16 pacientes con actividad media ( $DAS28$  entre  $3,2-5,1$ ) y 15 pacientes con actividad alta ( $DAS28 > 5,1$ ). Diez pacientes no fue posible clasificarlos en las anteriores categorías ya que no se halló el valor del DAS28 en el sistema.



**Gráfico 3.** Actividad de la enfermedad en pacientes con A.R

### 5.5. Comorbilidades

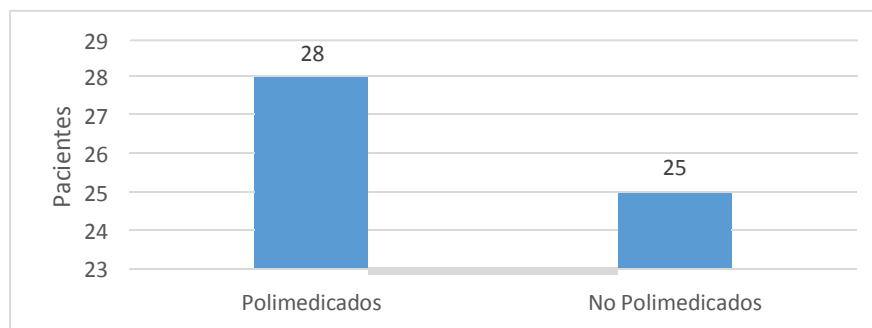
Más de 20 pacientes presentan comorbilidad. Se encontró 13 casos de pacientes que tenían osteoporosis la cual está asociada intrínsecamente a la A.R debido al daño articular y óseo. En segundo lugar se encontró 10 casos de hipertensión arterial (HTA). En el siguiente gráfico se observan el tipo de enfermedades halladas y el número de casos.



**Gráfico 4.** Comorbilidades en pacientes con A.R

### 5.6. Pacientes polimedicados

Más del 50% de los pacientes evaluados están polimedicados (más de 5 medicamentos), esto se debe a que los pacientes no solo padecen de A.R sino que tienen otras enfermedades como HTA, diabetes, hipotiroidismo lo cual implica el uso de medicamento para el manejo de estas enfermedades.



**Gráfico 5.** Pacientes polimedicados y no polimedicados

El número de medicamentos prescritos tanto para la A.R y otras enfermedades se observa en tabla 7. El 42,7% de los pacientes tenían entre 1 a 4 medicamentos prescritos y se consideran pacientes no polimedicados. El 49,1% de los pacientes tenían entre 5 a 7 medicamentos prescritos. Por últimos solo el 3,8% de la población tiene más de 7 medicamentos prescritos. Teniendo en cuenta solo los medicamentos prescritos para la A.R encontramos que solo el 5,7% de los pacientes tienen de 4 a 6 medicamentos.

**Tabla 7.** Prescripción de medicamentos en pacientes con A.R

Número de Medicamentos prescritos	%	Número de medicamentos A.R	%
1 a 4	47,2	1 a 3	94,3
5 a 7	49,1	4 a 6	5,7
> 7	3,7	>7	0,0

## 5.7. Uso de DMARDs y medicamentos biotecnológicos

En la siguiente tabla se muestra el uso concomitante de terapia con medicamentos biotecnológicos y DMARDs. Esta tabla corrobora la información obtenida de las guías de uso de medicamentos biotecnológicos y de tratamiento de la A.R. En todos los casos hallamos que el MTX es el DMARDs que más se emplea conjuntamente con los medicamentos biotecnológicos.

**Tabla 8.** Uso concomitante de medicamentos (DMARDs + biotecnológicos)

	MTX	Cloroquina	LEF	SSZ
<b>Abatacept</b>	2		1	
<b>Adalimumab</b>	2	1		
<b>Certolizumab</b>	4		5	
<b>Etanercept</b>	7	1	7	1
<b>Golimumab</b>	3			
<b>Infliximab</b>	1		1	
<b>Rituximab</b>	3		3	1
<b>Tocilizumab</b>	6		3	
<b>Total</b>	28	2	20	2

## 5.8. Uso de Corticosteroides y medicamentos biotecnológicos.

Las guías de administración de medicamentos biotecnológicos y de tratamiento de la A.R también hablan del uso concomitante de corticoesteroides y medicamentos biotecnológicos. Como se observa en la tabla 9 se encontró que la prednisolona es la más usada (14 ocasiones) y solo se halló un caso de deflazacort.

**Tabla 9.** Uso concomitante de medicamentos (DMARDs + Corticoesteroides)

	<b>Prednisolona</b>	<b>Deflazacort</b>
<b>Abatacept</b>	<b>3</b>	
<b>Adalimumab</b>	<b>1</b>	
<b>Certolizumab</b>	<b>3</b>	
<b>Etanercept</b>	<b>2</b>	
<b>Golimumab</b>	<b>1</b>	
<b>Infliximab</b>		
<b>Rituximab</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>1</b>	
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>1</b>

## 5.9. Problemas relacionados con los medicamentos

Se presentaron un total de 33 PRM, distribuidos como se muestra en la tabla 10. El PRM de necesidad fue el que más se presentó con un 60,6%, seguido por el PRM de efectividad con 12,1% y por último el PRM de seguridad con un 9,1%. El PRM1 se debe a que a los pacientes no están recibiendo la medicación que necesita, lo que provoca problemas de salud como dolor e inflamación articular.

**Tabla 10.** PRM hallados

		<b>PRM</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>PRM</b>	<b>Necesidad</b>	<b>PRM 1</b>	23	69,7
		<b>PRM 2</b>	3	9,1
		<b>PRM 3</b>		0,0
	<b>Efectividad</b>	<b>PRM 4</b>	4	12,1
		<b>PRM 5</b>		0,0
	<b>Seguridad</b>	<b>PRM 6</b>	3	9,1

## 5.10. Interacciones medicamentosas

Tabla 11. Interacciones medicamentosas halladas

Interacción	Significancia	Mecanismo
<b>Esomeprazol-MTX</b>	Media	Esomeprazol aumenta los niveles de metotrexato al disminuir la depuración renal. Aumento del riesgo de toxicidad con dosis mayores.
<b>Leflunomida-MTX</b>	Alta	Leflunomida aumenta la toxicidad del metotrexato por sinergismo farmacodinámico. Hepatotoxicidad aditiva, pancitopenia.
<b>ASA-MTX</b>	Alta	La aspirina aumenta los niveles de metotrexato al disminuir la depuración renal. Debe tenerse precaución cuando se administran salicilatos en combinación con metotrexato. El riesgo de interacciones con metotrexato es mayor durante la terapia con dosis altas de metotrexato.

## 5.11. Adherencia terapéutica

Se obtuvo un total de 24 pacientes adherentes (45,3%) y 29 pacientes no adherentes (54,7%) como se observa en la tabla 12. Estos resultados se obtuvieron empleando el test de Morisky-Green.

Tabla 12. Adherencia terapéutica

	n	%
<b>Adherente</b>	24	45,3
<b>No Adherente</b>	29	54,7

## 5.12. Asociaciones de factores y PRM

Se realizó un análisis de asociación de variables respecto a la aparición de problemas relacionados con la medicación. A continuación se muestran las siguientes tablas de contingencia que me relaciona variables usando un intervalo de confianza del 95%.

### 5.12.1. Sexo

Tabla 13. Tabla de contingencia de PRM respecto a sexo

		PRM		Total
		Si	No	
Sexo	H	3	7	10
	M	30	13	43
Total		33	20	53

R.R: 0,43

95% I.C: [0,16 - 1,13]

### 5.12.2. Número de pacientes

Tabla 14. Tabla de contingencia de PRM respecto a número de medicamentos

		PRM		Total
		Si	No	
Número de medicamentos	<5	13	12	25
	≥5	20	8	28
Total		33	20	53

R.R: 0,73

95% I.C: [0,47 - 1,13]

### 5.12.3. Tipo de A.R

Tabla 15. Tabla de contingencia de PRM respecto a tipo de A.R

		PRM		Total
		Si	No	
Tipo de A.R	Seropositiva	13	8	21
	Seronegativa	20	12	32
Total		33	20	53

R.R: 0,73

95% I.C: [0,47 - 1,13]

### 5.12.4. Adherencia terapéutica

Tabla 16. Tabla de contingencia de PRM respecto a adherencia

		PRM		Total
		Si	No	
Adherencia	Si	14	10	24
	No	19	1	29
Total		33	20	53

R.R: 0,89

95% I.C: [0,24 - 2,25]

### 5.13. Intervenciones

Se realizó un total de 69 intervenciones enfocadas en solucionar PRM y la falta de adherencia terapéutica. La intervención que más se realizó fue la priorización en la entrega a tiempo de los medicamentos biotecnológicos y DMARDs sintéticos. En la siguiente tabla se encuentra el total de intervenciones realizadas en el periodo de estudio.

**Tabla 17.** Intervenciones realizadas

<b>Intervenciones</b>		
<b>Tipo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>N</b>
<b>Educación al paciente</b>	Educación al paciente con medidas no farmacológicas	3
<b>Interacciones entre medicamentos</b>	Buscar la severidad de las interacciones	7
<b>Uso de dosis Máxima</b>	Modificación de dosis	2
<b>Adherencia</b>	Disminuir el incumplimiento farmacoterapéutico	29
<b>Administrativas</b>	Inoportunidad en la entrega de medicamentos	23
	Otras	5

## 6. DISCUSION

Los resultados obtenidos corroboran la información encontrada en la literatura acerca de la A.R; por ejemplo se comprobó que esta enfermedad afecta principalmente mujeres en edad mayor a los 40 años debido a factores hormonales e inmunológicos (Muñetón, 2015). El porcentaje de mujeres que participaron en este estudio fue del 81,1%. Se estima que la aparición de nuevos casos de A.R es tres veces mayor en mujeres que en hombres (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010).

Respecto a los parámetros inmunológicos de los pacientes se encontró que el 21% están diagnosticados con A.R seropositiva, es decir, presentan elevados valores de anticuerpos. Esta información también es congruente con la reportada en la teoría, la cual expresa que uno de los orígenes de la A.R es de problemas del sistema inmune (Fauci, 2012).

El objetivo del tratamiento en la A.R es lograr detener el avance de la enfermedad. En muchos pacientes lograr este objetivo es casi imposible debido a factores económicos, culturales y sociales. Entonces, las terapias contra la A.R en muchos casos también se centra en mantener mínima la actividad clínica de la enfermedad disminuyendo los síntomas de dolor y tumefacción articular (González, 2011).

La respuesta al tratamiento incluye una serie mínima de parámetros que deben ser evaluados en cada paciente, como el número de articulaciones dolorosas, articulaciones tumefactas, dolor evaluado por el paciente, evaluación global de la enfermedad efectuada de forma independiente por el médico y el enfermo, reactantes de fase aguda ( VSG y PCR), evaluación de la capacidad funcional, evaluación de daño estructural y valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (Botero, Guía de Actuación Farmacéutica, 2010).

La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas debe ser monitorizada ya que permite identificar motivos por los que los pacientes no logran una mejoría en el tratamiento de la enfermedad (OMS, 2003). En el estudio se encontró un porcentaje alto de pacientes no adherentes al tratamiento (54,7%), lo cual conlleva a la reactivación de síntomas de la enfermedad. Este alto porcentaje se debe en gran medida a que no se les está entregando a tiempo la medicación para el tratamiento de la A.R debido a problemas de autorización por parte de la E.P.S y problemas de inoportunidad en la entrega y aplicación de los medicamentos a tiempo por parte de Medex. En otros casos se encontró que los pacientes se les olvidan tomar su medicación o no lo toman por miedo a la aparición de eventos adversos.

Es importante resaltar que el incumplimiento del tratamiento es la causa principal de que no se obtengan todos los beneficios que los medicamentos pueden proporcionar a los pacientes y originen complicaciones médicas y reducción de la calidad de vida de los pacientes (OMS, 2003). Para aumentar el número de pacientes adherentes se propusieron estrategias de intervención farmacéuticas como educación al paciente donde se les dio a conocer el riesgo y beneficio del uso de los medicamentos de una manera clara y sencilla. Además se realizó jornadas

de concientización en la cual se hablaba acerca de la enfermedad y los medicamentos que se usan. También se realizó 5 intervenciones administrativas en las cuales se expuso el caso de cuyos pacientes tenían una alta actividad de la enfermedad a Coomeva E.P.S para que agilizará el proceso de dispensación de los medicamentos.

Se intervino en 2 pacientes quienes tenían la dosis máxima de MTX (20 mg/semana) y les provocó la elevación de transaminasas y caída de cabello. Se explicó los riesgos que se corrían si se continuaba usando la misma dosis de este medicamento. Además, se halló siete interacciones medicamentosas de las cuales cuatro eran de baja gravedad, una de gravedad media y dos de alta gravedad como se observa en la tabla 11.

Debido a la no adherencia al tratamiento, la actividad de la enfermedad aumentaría significativamente. La evaluación de la actividad de la enfermedad se realiza empleando el índice DAS28, el cual es una herramienta objetiva, reproducible y de fácil aplicación clínica. Se considera que la enfermedad está activa y por lo tanto no se ha conseguido el objetivo terapéutico cuando se presenta un DAS28 mayor a 3,2 y como consecuencia se debe realizar un cambio en el tratamiento (Vicedo, 2007). En el estudio se encontró que el 73% de los pacientes tienen un valor de DAS>3,2 esto indica una alta actividad de la enfermedad. Uno de los motivos de este alto porcentaje es la poca adherencia de los pacientes al tratamiento por la inoportunidad en la entrega de la medicación (PRM 1), siendo esta la principal causa atribuible de estos valores de DAS28 tan altos ya que se ven afectados variables como VSG, PCR, que modifican el cálculos del DAS28 (ecuación 1).

Por otra parte, se encontró que el etanercept fue el medicamento biotecnológico que más pacientes estaban usando, seguido por certolizumab, como se observa en el gráfico 3. Esta información obtenida coincide con las guías de uso de medicamentos biotecnológicos, como se observa en la tabla 2 (Servicio de farmacia y sección de reumatología, 2014).

Respecto al uso concomitante de DMARDs y medicamentos biotecnológicos, se encontró que el MTX es el fármaco que se emplea con todos los medicamentos biotecnológicos, esto se debe a que el MTX ha demostrado efectividad y seguridad en estudios realizados, (O'Dell, Julio 2015). En algunos casos cuando el uso de MTX desencadenó la aparición de eventos adversos como elevación de transaminasa, caída de cabellos, úlceras en la boca y problemas intestinales se sustituyó su uso por otros DMARDs como la sulfasalazina, Leflunomida como se observa en la tabla 8. Por último se halló 14 casos en los cuales los pacientes no tenían usaban ningún DMARDs debido a falla terapéutica y aparición de eventos adversos, sino que usaban prednisolona. A pesar de reducir el número de medicamento llegando a usar solo prednisolona se encontraron casos en los que los pacientes referían haber aumentado de peso desde el inicio de la terapia con este corticoesteroide. Además, un paciente presentaba síndrome de Cushing debido a que está usando una dosis alta de este corticoesteroide.

En la población evaluada se encontró pacientes polimedicados, que tenían cinco o más medicamentos. Este hecho aumenta la aparición de PRMs e interacciones medicamentosas (Dader M. J., 2007).

En la aparición de PRMs se encontró tres casos en los cuales los pacientes sufrían de un problema de salud por recibir medicamentos que no necesita (PRM 2). Encontramos que el omeprazol y esomeprazol era recetado en pacientes que actual y anteriormente no presentaban gastritis. En otro caso un paciente usaba concomitantemente sin prescripción médica Naproxeno e Ibuprofeno (Micromedex®).

Se halló tres pacientes con PRM 6, los cuales sufren un problema de salud debido a la inseguridad cuantitativa de prednisolona y rituximab. Con la prednisolona los pacientes desarrollaron síndrome de Cushing y con el rituximab rash cutáneo en la primera aplicación. En ambos casos se suspendió el uso de los dos medicamentos.

Las interacciones medicamentosas halladas están descritas en la tabla 11, cabe resaltar que nos enfocamos en intervenir dichas interacciones con una significancia media o alta. Los PRMs e interacciones hallados fueron llevadas al químico farmacéutico de la I.P.S quien posteriormente las expuso ante el comité médico de la I.P.S para evaluar si era pertinentes hacer algún cambio en la medicación de los pacientes afectados. No se encontró interacciones clínicamente significativas que involucraran medicamentos biotecnológicos. Sin embargo a todos los pacientes se les realizó una intervención de educación en la cual se les comentaba los cuidados que deben tener por el hecho de usar medicamentos biotecnológicos; por ejemplo no visitar pacientes enfermos u hospitales ya que son focos de contaminación microbiana que puede afectar al paciente que tiene su sistema inmune bajo.

Inicialmente se había planteado evaluar mediante citas presenciales un total de 83 pacientes. Cuando se inicio el estudio a mitad del año 2016, la I.P.S contaba con el apoyo de una nueva Química Farmacéutica con la cual se desarrolló el proyecto alrededor de un mes. Pasado unos meses se tenía menos del 25% de la meta trazada, momento en el cual se decidió con aprobación de la coordinadora medica realizar también el seguimiento farmacoterapéutico por medio de llamadas telefónicas. Cabe resaltar que los pacientes siempre estuvieron al tanto de los objetivos, alcance y riesgos del estudio.

Con esta nueva metodología se avanzó significativamente, ya que se logró evaluar 53 paciente que cumplían con los criterios de inclusión. En el mes de septiembre la química farmacéutica encargada renunció al cargo y por ende no se hizo evaluaciones farmacéuticas debido a que desde el inicio del estudio se había estipulado con la coordinadora médica que todas las entrevistas y llamadas se debían hacer en compañía del químico farmacéutico encargado. Ya para finales de septiembre llegó a la I.P.S un nuevo compañero con el que se continuó en la realización del proyecto. Por último en el mes de noviembre se pensó que se podía alcanzar la meta de pacientes a evaluar pero desafortunadamente por problemas internos entre la I.P.S y Coomeva los tres médicos reumatólogos no hicieron consulta durante el mes de noviembre y hasta la primera semana de diciembre; esto causo que el número de pacientes evaluados por día en muchas ocasiones fuera

cero, ya que estos médicos atienden pacientes que cumplían con todos los criterios de inclusión. Apesar de todos los inconvenientes se llegó a un total de 69 pacientes evaluados de los cuales 16 están en tratamiento con tofacitinib pero no cumplían con los criterios de inclusión, los 53 restantes fue la muestra evaluada finalmente.

## **6.1. Limitaciones**

Una de las principales limitaciones del estudio es la falta de trazabilidad en los datos paraclínicos y de DAS28 de los pacientes, ya que en muchas ocasiones no se encontraban en la historia clínica o si lo estaban eran de hace mucho tiempo atrás. Esto no permitió evaluar la efectividad del tratamiento ya que el DAS28 es la herramienta que permite esto.

Otro gran problema es que como Coomeva terceriza el servicio de entrega y administración de los medicamentos, no se puede llevar un control riguroso en la dispensación de los medicamentos y así facilitar las intervenciones para la entrega de medicamentos.

Por último, la falta de interés y de tiempo por parte de los pacientes en que se les realice la intervención farmacéutica es un gran problema, ya que muchos de ellos no consideran pertinente el trabajo de los químicos farmacéuticos, sino que se centran en la atención brindada por los médicos; para solucionar esto se realizaron campañas de concientización.

## 7. CONCLUSIONES

- Se detectó 33 PRMs en la población de estudio, de los cuales el 78,9% eran de necesidad, 12,1% de efectividad y 9% de seguridad.
- El PRM1 fue el que más veces se presentó a lo largo del estudio, debido a la inoportunidad en la entrega y administración del medicamento.
- Se corroboró la información obtenida de la literatura correspondiente a la incidencia de la A.R en mujeres y la edad de aparición de dicha enfermedad.
- Se encontró 29 pacientes no adherente al tratamiento los cuales fueron evaluados mediante el test de Morisky-Green; esta no adherencia se debe en gran medida al PRM1 y a la falta de educación de los pacientes respecto al uso de medicamentos.
- Se estableció 69 estrategias de intervención farmacéutica enfocadas a: educación del paciente, solución de interacciones medicamentosas, solución de PRM, administrativas y de adherencia.

## **8. RECOMENDACIONES**

- Trabajar conjuntamente con el personal administrativo y asistencial de Medex para llevar un registro de los medicamentos entregados, lo cual facilitaría intervenciones administrativas y la detección de eventos adversos.
- Evaluar la efectividad del tratamiento de la A.R, en estudios posteriores y con mayor tiempo de realización.
- Evaluar la intervenciones realizadas conjuntamente con el personal asistencial involucrado, pero teniendo en cuenta que el médico es el que tiene la potestad de hacer cualquier cambio en la farmacoterapia del paciente.
- Proponer un estudio de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes que estén recibiendo tofacitinib, ya que como se observó este DMARD está siendo usado en muchos casos y lleva poco tiempo en el mercado.

## 9. REFERENCIAS

- Botero, L. U. (2010). Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide. Medellín: Mediacarte.
- Botero, L. U. (2010). Guía de Actuación Farmacéutica. Medellín: Mediacarte.
- Bristol Myers Squibb. (2010). Orencia.
- Burítica, H. G. (2008). Artritis reumatoidea. Carta de la Salud.
- Carranza, J. H. (2003). Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica. En J. H. Carranza, Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica (págs. 13-16). Madrid: ELSEVIER.
- Chamorro, A. R. (2008). Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Salamanca.
- Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. (2014). Documento de consenso sobre el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Murcia.
- Coomeva. (2010). Diagnóstico de la situación de salud de la población afiliada a Coomeva E.P.S.
- Dader, M. J. (2007). Guía de seguimiento farmacoterapéutico. Granada: Tercera edición.
- Dader, M. J. (2007). Guía de Seguimiento farmacoterapéutico. Granada.
- Davila, C. C. (2004). Avances en el tratamiento de la artritis reumatoide. Fundación Valle del Lili.
- EMA. (2009). Ficha técnica, Cimzia. European Medicines Agency.
- EMA. (2010). Ficha Técnica, Humira. European Medicines Agency.
- EMA. (2010). Ficha técnica, Orencia. European Medicines Agency.
- EMA. (2010). Ficha técnica, RoActemra. European Medicines Agency.
- EMA. (2011). Ficha técnica, MabThera.
- EMA. (2011). Ficha técnica, Simponi. European Medicines Agency.
- EMA. (2012). Ficha técnica, Remicade. European Medicines Agency.
- EMA. (2013). Ficha técnica, Enbrel. European Medicines Agency.
- Fauci, A. (2012). Principios de medicina interna. En A. Fauci, Harrison Principios de medicina interna (págs. 2084-2092). Mexico: Mc Graw Hill.

- FDA. (Diciembre de 2015). Obtenido de FDA: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm480758.htm>
- Forero, E. (2010). Risk management for prescribing biological therapies. Revista Colombiana de Reumatología.
- González, M. F. (2011). Guía de manejo de la Artritis Reumatoide. Madrid.
- Granada, G. d. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). España.
- Hossain, A. (2016). Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA).
- Infac. (2011). Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. Obtenido de farmacoterapia de los profesionales sanitarios del País Vasco: <http://www.osanet.euskadi.eus/cevime/es>
- Lloyd, L. (1988). Workbook for clinical pharmacy and therapeutics. Michigan.
- Ministerio de salud y promoción social. (2014). Guía práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Bogotá.
- MinSalud. (2014). ABCÉ sobre medicamentos biotecnológicos. Bogotá.
- Montoya, N. (2011). Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. Revista Colombiana de Reumatología.
- Moral, R. C. (2013). Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoide que reciben medicamentos biológicos. Buenos Aires.
- Muñetón, G. A. (2015). La epidemiología de la Artritis reumatoide. Revista Colombiana de Reumatología, ELSEVIER.
- N.I.H.C.E. (Londres. 2009). National Institute for Health and Clinical Excellence - National Clinical Guideline for Management and Treatment in Adults Rheumatoid Arthritis. Royal College and Physicians.
- Network, S. I. (Febrero 2011). Management of early rheumatoid arthritis.
- O'Dell, J. R. (Julio 2015). Therapies for Active Rheumatoid Arthritis. The New England Journal of medicine.
- OMS. (2003). Adherence to long term therapies: evidence for action.
- Quesada, S. (2004). Artritis reumatoide fisiopatología y tratamiento.
- Rheumatology, A. C. (2002). Guidelines for the management of rheumatoid arthritis

Roche. (2014). Biologic treatment options for rheumatoid arthritis .

Serrano, M. Á. (29 de Mayo de 2008). Reumatología clínica. Obtenido de <http://www.reumatologiaclinica.org>

Servicio de farmacia y sección de reumatología. (2014). Protocolo de uso de agentes biológicos en reumatología. Castilla.

SIGN. (2011). Management of early rheumatoid arthritis . Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Silva, G. E. (2005). Adherencia al tratamiento Implicaciones de la no-adherencia. Acta médica Colombiana.

Sociedad Española de reumatología. (2015). Sulfasalazina. Madrid.

Strand LM, M. P. ( 1990). Drug-related problems: their structure and function. Drug Intell Clin Pharm.

Vicedo, D. T. (2007). Enfermedades reumáticas. En D.T. Vicedo, Manual de residente de farmacia Hospitalaria (págs. 583-590). Madrid.

## ANEXOS

### 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y FARMACOVIGILANCIA

**Nombre del investigador:** Esteban López Burbano- Jorge Crespo Luna

**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 implementación de un programa de farmacovigilancia y seguimiento farmacoterapéutico, estableciendo estrategias de intervención para aumentar la efectividad del tratamiento de la artritis reumatoide. Es importante resaltar que este proyecto se encuentra bajo la supervisión del Químico Farmacéutico Eduardo de Ávila Cantillo el cual es docente de la Universidad Icesi.

Hay algunos términos que usted seguramente no entienda. Por favor pregúnteme y me tomaré el tiempo de explicarle. Si tiene preguntas, no dude en consultarme.

##### Finalidad del estudio

Evaluar los diferentes factores asociados al fallo de la terapia, como los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), eventos adversos y fallas en la adherencia terapéutica, mediante la metodología S.O.A.P. Esto con el fin de aumentar el número de casos exitosos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

##### Selección de las participantes

Se invita a participar a los pacientes diagnosticados con artritis reumatoide que se encuentren en el centro de atención primaria en salud Promosalud.

##### 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 este centro de atención continuarán con normalidad y no cambiarán.

##### Desarrollo del estudio

Se le hará una entrevista una vez usted firme el consentimiento informado en la cual le haré preguntas acerca del uso de medicamentos que está tomando para la artritis reumatoide, con las cuales pueda identificar efectos adversos y demás. Por último se le realizará el test de Naranjo el cual consiste en diez preguntas y nos permite

analizar la relación de causalidad, entre la administración del medicamento y la generación de efectos adversos.

**Duración del estudio**

Diez minutos.

**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. Sólo yo conoceré sus datos y como se mencionó, será una guía para mi estudio. No se compartirá la información a otras personas, exceptuando a la directora del proyecto y a otros Químicos Farmacéuticos de la clínica o a sus médicos.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído la información previa o alguien la ha leído para mí. He entendido 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: \_\_\_\_\_

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: \_\_\_\_\_

*Una copia del consentimiento informado ha sido e*

## 2. TEST DE MORISKY-GREEN

<b>Test Adherencia</b>			
Nombre:		No Id:	
Teléfono/ celular		Sexo: M F	Edad:
Marque con una "X" la respuesta de cada apartado con la que usted se sienta identificado			

<b>PREGUNTA</b>	<b>RESPUESTA</b>
1. ¿Alguna vez, Olvida tomar sus medicamentos?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2. ¿Toma siempre los medicamentos a la hora adecuada?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3. ¿En algunas ocasiones, deja de tomar los medicamentos si se siente mal?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4. ¿Durante este fin de semana ha olvidado tomar los medicamentos?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
5. ¿En la última semana cuantas veces no tomo una dosis?	(0) (1-2) (3-5) (6-10) (>10)
6. Desde la última visita a la IPS cuantos días, completos no tomó sus medicamentos	

### 3. CUADERNILLO RECOGIDA DE DATOS, SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

Paciente:		Diagnostico:	Fecha de diagnóstico:	
Edad:		Sexo:	Fecha inicio de la terapia	
Peso:		Historia clínica:	Comorbilidades:	
Cédula				

Paraclínicos	VSG	PCR	Creatinina	Plaquetas	ALT	AST

Das 28	
--------	--

Perfil farmacoterapéutico						
Medicamento	Presentación	Dosis /frecuencia	Target	Inicio	Última aplicación	Recomendaciones especiales
Terapia Biológica			si	No	Observaciones (¿cuál?, ¿desde hace cuánto?)	
El paciente presenta terapia biológica						
El paciente ha presentado falla terapéutica a algún biológico						
El paciente ha presentado reacción alérgica a algún biológico						
<b>Análisis:</b>						
<b>Plan:</b>						