IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOTECNOLÓGICA EN UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD EN EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2016

JORGE HERNÁN CRESPO LUNA

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

IMPLEMENTACIÓN DE UN PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOTECNOLÓGICA EN UN CENTRO DE ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD EN EL SEGUNDO SEMESTRE DE 2016

JORGE HERNÁN CRESPO LUNA

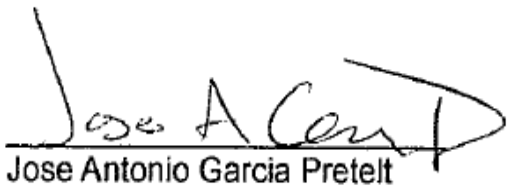
Trabajo de Grado para optar al título de
Químico Farmacéutico

Director: Eduardo Enrique De Ávila Cantillo, MSc

Codirectora: Elizabeth Parody Rúa, PhD

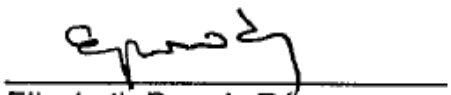
SANTIAGO DE CALI
2016

APROBADO POR:



Jose Antonio Garcia Pretelt
Evaluador

Eduardo de Ávila Cantillo
Tutor del Proyecto.



Elizabeth Parody Rúa
Co-Tutor del Proyecto.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a mi familia, sobre todo a mi madre que fue muy importante en los momentos difíciles y que siempre ha estado apoyándome a lo largo de todo mi proceso de formación, alentándome, aconsejándome y depositando toda su confianza en mí durante la dura tarea del aprendizaje.

Gracias a mi tutor, Eduardo de Ávila y a mi cotutora, Elizabeth Parody por aportarme su tiempo y colaboración durante todo el proceso que me llevó a la culminación de mi proyecto de grado para optar al título de Químico Farmacéutico.

Quiero expresar mi gratitud a todo el personal de la I.P.S Promosalud por permitirme la oportunidad de trabajar estos meses con ellos y hacerme sentir parte de la institución.

Finalmente, una mención especial a mi amigo y compañero Fabián Botero ausente ya entre nosotros pero que siempre tendré presente honrando su memoria con el cumplimiento de mis sueños.

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS 6
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 Y ESTADO DEL ARTE 12
2.2.1. Artritis reumatoide 12
2.2.2. Terapia para la artritis reumatoide y medicamentos biotecnológicos. 14
2.2.3 Reacciones adversas a medicamentos RAM 22
2.2.4 Farmacovigilancia 23
2.2.5 Causalidad 24
3. OBJETIVOS 26
3.1 Objetivo general 26
3.2 Objetivos específicos: 26
4. METODOLOGÍA 27
4.1. Aspectos generales 27
4.1.1. Diseño de estudio 27
4.1.2. Ámbito de estudio 27
4.1.3. Población de estudio 27
4.1.4. Criterios de inclusión 27
4.1.5. Criterios de exclusión 27
4.1.6. Muestra de estudio 27
4.1.6.1. Cálculo de muestra de estudio 28
4.2. Captación de los pacientes 28
4.3. Fuentes de información 29
4.4. Recolección de información 29
4.5. Análisis estadístico 29
4.6. Consideraciones éticas 30
5. RESULTADOS 31
5.1. Características de población de estudio 31

5.2. Participación en el estudio 31
5.3. Prescripción de medicamentos biológicos 32
5.5. Pacientes polimedicados 33
5.6. Incidencia de las reacciones adversas a medicamentos 33
5.7. Características de las reacciones adversas a medicamentos 33
5.8. Clasificación de las RAM 35
5.9. Asociaciones de factores y RAM 36
5.9.1. Asociación por género 37
5.9.2. Pacientes que reciben Etanercept 37
5.9.3. Pacientes que reciben Metotrexato 37
5.10. Intervenciones 37
6. DISCUSIÓN 39
6.1. Limitaciones 43
7. CONCLUSIONES 44
8. RECOMENDACIONES 45
9. REFERENCIAS 46
ANEXOS 50
1. Consentimiento informado para la participación en seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia 50
2. Algoritmo de naranjo 52
3. Cuadernillo recogido de datos, farmacovigilancia 53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de glucocorticoides por tiempo de acción 17
Tabla 2. Tabla de contingencia 30
Tabla 3. Características de la población 31
Tabla 4. Participación en el estudio 32
Tabla 5 Prescripción de medicamentos en pacientes con AR 33
Tabla 6 Características de las RAM.....34
Tabla 7 Reacciones adversas a medicamentos por medicamento 35
Tabla 8 Clasificación de RAM por severidad.....35
Tabla 9 Clasificación de RAM por causalidad según el algoritmo de Naranjo y Cols.....36
Tabla 10 Clasificación alfabética según Rawlins y Thompson para las RAM 36
Tabla 11. Tabla de contingencia de RAM respecto a sexo 37
Tabla 12. Tabla de contingencia de RAM respecto los pacientes que reciben Etanercept 37
Tabla 13. Tabla de contingencia de RAM respecto a pacientes con Metotrexato 37
Tabla 14. Intervenciones realizadas.....38

LISTA DE GRÁFICAS

Gráfico 1 Distribución de edades en los pacientes 31
Gráfico 2 Prescripción de FARMEs biotecnológicos.....32
Gráfico 3 Comorbilidades en pacientes con A.R.....33

RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta mayoritariamente a más mujeres que hombres, tiene una etiología multifactorial pero no se conoce exactamente porque ocurre. Se caracteriza por causar dolor e inflamación en las articulaciones, que desencadenan la destrucción articular y ósea. Por lo cual es una enfermedad que causa incapacidad física y deterioro psicológico al que la padece.

Con el desarrollo de los medicamentos biotecnológicos y el auge de la comercialización ellos en nuestro país para el tratamiento de la artritis reumatoide se debe ejercer un control estricto de los pacientes a los cuales está llegando esta medicación, por lo tanto, el desarrollo y ejecución de un programa de farmacovigilancia debe estar a primera mano cuando se debe monitorear la seguridad de los medicamentos

Este proyecto se realizó con la finalidad de implementar un programa de farmacovigilancia, orientado a la detección de reacciones adversas a medicamentos, en una población con artritis reumatoide pertenecientes a un centro de atención primaria en salud de la ciudad de Cali (Promosalud IPS) que se encuentran en tratamiento con medicamentos biotecnológicos, con el fin de identificar, evaluar y analizar la información sobre estas reacciones adversas.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo y retroelectivo donde se utilizó como herramienta el algoritmo de Naranjo para evaluar la causalidad de presentar una reacción adversa a medicamentos a 53 pacientes que ingresaron a el programa de farmacovigilancia y se establecieron estrategias para mitigar el impacto de las 21 reacciones adversas encontradas.

De los 53 pacientes evaluados 10 eran hombres (18,9%) y 43 mujeres (8.19%), con una media de edad de 53 años. Respecto a las reacciones adversas, se detectaron 21 en la muestra de estudio, de los cuales 18 (85,7%) eran tipo A y 3 (14,3%) eran tipo B. Además, 3 (14,3%) eran graves, 10 (47,6%) eran moderadas y 8 (38,1%) leves. Finalmente, 4 (19%) tenían causalidad definida, 14 (66,7%) causalidad probable, 3 (14,3%) causalidad posible y cero (0,0%) causalidad dudosa.

En el periodo de tiempo en el que se implementó el programa, se establecieron 22 estrategias de intervención farmacéutica y se encontró que el etanercept fue el medicamento que más reacciones adversas a medicamentos produjo.

Palabras clave: *Artritis reumatoide, Medicamentos biotecnológicos, Reacciones adversas a medicamentos, Farmacovigilancia*.

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta principalmente las articulaciones de quien la padece. Dicha enfermedad afecta enormemente la calidad de vida del paciente y la de su familia aproximadamente en un 50% (Capriotti, 2008). Por otro lado, representa un gasto sanitario elevado de más de 36 millones de pesos por paciente al año teniendo en cuenta la perspectiva del sistema de salud (Fernandez, Pérez, & Piñeros, 2012).

En Colombia la AR tiene una prevalencia estimada entre 0,8% y 1,0% (Machado Alba & Ruiz, 2015), afectando tanto a hombres como mujeres en una proporción de 1:3, es decir, por cada hombre con AR existen 3 mujeres que también la padecen.

Cuando esta enfermedad es detectada, se debe instaurar una farmacoterapia cuyo objetivo es mejorar la calidad de vida del paciente disminuyendo la severidad de los brotes de dolor y, así mismo, espaciarlos en el tiempo. Para el tratamiento de la AR existen tanto terapias físicas (rehabilitación, ejercicio) como terapias farmacológicas (antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos y biotecnológicos, antiinflamatorios, antipalúdicos y corticosteroides)

En general la terapia con Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARMEs) Biotecnológicos es utilizada para la AR bien establecida donde a pesar del uso adecuado de los FARMEs sintéticos e incluso el uso concomitante de estos el avance de la enfermedad no es controlado, por la limitada eficacia o la aparición de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010). Por esto se hace importante el análisis desde distintos puntos con el fin de evaluar el riesgo-beneficio de las terapias biológicas.

En el presente proyecto se implementó un programa de farmacovigilancia que se centró en los pacientes con terapia biológica donde se identificó, evaluó, clasificó y analizó, las RAM que se presentaron en este periodo de tiempo. También se estableció la causalidad de dichas reacciones con el algoritmo de Naranjo y Cols, (Rodríguez, Vacca, Pérez Peña, Bigone, & Bergman, 2010) una herramienta ampliamente utilizada que orienta al personal de salud sobre la relación de la aparición de RAM y la administración de un medicamento.

El programa de farmacovigilancia se llevó a cabo en la Institución Prestadora de Salud (IPS) Promosalud, donde se realizó una entrevista directa con el paciente que ha sido diagnosticado con AR, con el objetivo de recolectar información acerca de posibles RAM que había presentado, además, se analizaron los exámenes médicos del paciente teniendo en cuenta parámetros como la cantidad de transaminasas para identificar las RAM que no son posibles de identificar en la entrevista. Por medio de este a este programa se logró hacer intervenciones en pro de la salud de los pacientes evaluados que tienen el objetivo de mitigar o impedir que se presentaran RAM nuevamente en estos pacientes.

2. DESCRIPCION DEL TRABAJO

2.1. PROBLEMA A TRATAR Y JUSTIFICACIÓN

La AR es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en el mundo; que causa incapacidad física muchas veces afectando la vida diaria, impidiendo realizar tareas simples y complejas. Esto impacta de manera clínica, psicológica, económica y social ya que no permite el óptimo desarrollo de las capacidades de las personas afectadas.

La AR se presenta en todas las razas, géneros y condiciones climáticas, pero afectando en mayor medida a la mujer en una proporción estimada de 3 casos a 1. Se tienen evidencias de que va empeorando con el aumento de la humedad atmosférica; también se ha demostrado que su prevalencia es mayor en individuos con bajos recursos socioeconómicos. La AR es más frecuente cuando existen antecedentes de esta enfermedad o de otras reumáticas en la historia familiar. (Colombiana de Salud S.A., 2012)

En Colombia se realizó un estudio epidemiológico en el cual se encontró una prevalencia del 0,4%, pero este estudio no es concluyente ya que fue enfocado en una población afro-colombiana la cual no representa la diversidad racial de nuestro país. En estudios poblacionales en diferentes países, se ha mostrado una prevalencia general de entre 0,5% y 1% de la población. (Quintana Lopez, Grillo Ardila, & Mendez Patarroyo, 2014).

Los comienzos de le AR son insidiosos los pacientes desarrollan síntomas como fatiga, debilidad y anorexia, seguida de una inflamación de la articulación. Pero cuando la enfermedad está establecida, los síntomas más importantes que sufren los pacientes con AR son dolor, inflamación, calor y rigidez articular. Cada uno de estos supone un tipo de limitación para el paciente, que paulatinamente lo llevara a un tipo de incapacidad. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Se han desarrollado varios tipos de fármacos que hacen efecto sobre la enfermedad (FARMEs), disminuyendo la actividad de la enfermedad, retardando el daño articular y mejorando la función física mas no curándola. Estos se clasifican en dos tipos unos obtenidos de forma sintética (FARMEs sintéticos) como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina y cloroquina y otros de forma biológica (FARMEs biotecnológicos) como etanercept, abatacept, rituximab, y adalimumab entre otros. Siendo estos últimos de mayor relevancia para este proyecto.

Los FARMEs biotecnológicos cuentan con mayor especificidad en el tratamiento de la AR. Estos son utilizados cuando incluso la combinación de FARMEs

sintéticos falla. Pero al ser medicamentos biotecnológicos obtenidos a partir de fluidos animales, virus, microorganismos y toxinas, existe la posibilidad de desarrollar toxicidad o hipersensibilidad las moléculas de gran complejidad que los conforman. Por esto es importante hacer un proceso de vigilancia a los fármacos tomados por los pacientes con el fin de establecer un análisis de la Incidencia con la que aparecen las RAM. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La pertinencia de este proyecto radica en que terapias biotecnológicas presentan eventos adversos frecuentes, y algunos pueden tener una alta severidad. Debido a esto, el trabajo del químico farmacéutico en el grupo multidisciplinar que atiende a los pacientes debe ser constante y al frente de un programa de farmacovigilancia para identificar, clasificar y analizar información, que ayude a diseñar estrategias para evitar o mitigar algunas RAM.

2.2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

2.2.1. Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad crónica la cual se caracteriza por dolor, inflamación e incapacidad física en las personas que la padecen. La AR es una enfermedad autoinmune, que afecta de forma indiscriminada a jóvenes y adultos, generando un impacto en la calidad de vida del paciente y da origen a un costo económico y social. Esto se debe a que, desde las primeras fases de la enfermedad, se afecta de manera importante las actividades diarias de quienes la padecen, mayoritariamente en el ámbito funcional y físico, con repercusiones en la salud psicológica y en el desarrollo de actividades sociales y económicas. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La AR tiene una etiología multifactorial, afectando principalmente las membranas sinoviales de las articulaciones diartrodiales de forma simétrica y con posibles compromisos extra articulares, como vasculitis glomerulonefritis, pericarditis, pleuritis, escleritis entre otras. Pero las frecuentes manifestaciones extra articulares son los nódulos reumatoides, los cuales se presentan en 7% de los pacientes con AR temprana y 30% en la etapa tardía de la enfermedad. (Gutiérrez, Martínez, Zuñiga, & Sanchez, 2012)

En este contexto, se han investigado patógenos virales y bacterianos que puedan tener relación con la AR, entre ellos el parvovirus, el Epstein Barr (EBV), citamegalovirus, retrovirus, micoplasma, y micobacterias. Se ha encontrado que los pacientes con AR tienen niveles elevados de células B infectadas y títulos elevados para anticuerpos de EBV comparados con la población general. Además, se tiene evidencia de que el EBV tiene la capacidad de activar las células B y producir el factor reumatoide, señalando a este virus como un potencial precursor de la enfermedad. Aunque no se ha logrado identificar de manera definitiva el microorganismo en el tejido sinovial. (Ortiz, Arévalos, & Rosales, 2010)

Las causas y factores que predisponen la aparición de AR en la población en general son nombrados ampliamente y se tiene evidencia de que la distribución geográfica, los hábitos nutricionales, la etnia y antecedentes genéticos llevan al desarrollo de una reacción auto inmunitaria en los pacientes de estos se cuenta con estudios que demuestran que existe un alto grado de predisposición a desarrollar AR cuando hay familiares que padecen la enfermedad. (Gutiérrez, Martínez, Zuñiga, & Sanchez, 2012)

Patogenia

La patogenia de la AR tiene dos causas, la primera tiene como resultado la inflamación articular mediada por linfocitos T y B. La segunda, conduce a la

destrucción de las articulaciones, donde el conjunto de células sinoviales, fibroblastos y macrófagos constituirán el tejido de granulación que destruirá el cartílago y el hueso del paciente. (Mendoza, Rocha, & Guerra, 2013)

Se cree que en el trascurso de la enfermedad los sinoviocitos A producen la Interleucina (IL) 1B, el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNFa) y la IL-8 los cuales median la destrucción de los tejidos relacionados con las articulaciones. Se han hecho especulaciones acerca de que la IL-8 es la responsable de actuar como precursora de la llegada de neutrófilos a las articulaciones de los pacientes con AR. Además, la producción de IL-6 contribuye a la patología ya que los niveles de esta están estrechamente relacionados con la Proteína C Reactiva (PCR) un indicador de la actividad de la enfermedad. (Mendoza, Rocha, & Guerra, 2013)

Finalmente es necesario explicar el TNFa y la IL-1 debido a que en estos factores se centran muchos de los mecanismos de acción de los FARMEs. Esto sucede porque ambos son potentes estimuladores de las células mesenquimales, fibroblastos sinoviales, osteoclastos y condrocitos. Los cuales son responsables de la liberación de metaloproteinasas que actúan como destructores tisulares. Por otro lado, el TNFa y la IL-1 contribuyen al daño de la articulación por medio de la inhibición de la producción de inhibidores de metaloproteinasas. Además, también inducen la producción de IL-11 que estimula el desarrollo de osteoclastos responsables de la degradación del hueso, teniendo como resultado un daño articular y óseo irreversible. (Mendoza, Rocha, & Guerra, 2013)

Es importante mencionar que la AR se da en cualquier edad, pero el rango de edades con mayor incidencia es de 25 a 50 años (Ortiz, Arévalos, & Rosales, 2010). Por esto se debe tener en cuenta que la AR también puede afectar otros órganos o sistemas con la inducción de inflamación y fibrosis, además, puede producir arteriosclerosis precoz o astenia marcada, anemia u osteoporosis, por esto se considera que esta enfermedad es una causa importante de comorbilidad y mortalidad en estos pacientes (Sanchez, López, & Carreño, 2010)

Pruebas de laboratorio.

Las pruebas de laboratorio son necesarias tanto para diagnosticar como para monitorear al paciente que padece AR, para hacer un diagnóstico definitivo de la AR se cuenta con las pruebas de la European League Againts Rheumatism (EULAR) y se miden factores que predicen la enfermedad, entre estos se encuentran PCR, el Volumen de Sedimentación Globular (VSG), transaminasas, el Factor Reumatoide (FR) y anticuerpos contra el péptido cítrulinado cíclico (anti-CCP). Teniendo en cuenta que estos últimos son más específicos que el FR para el diagnóstico y predicción de la AR erosiva (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2014). Otro aspecto importante es la monitorización del paciente esta incluye la biometría hemática, VSG, determinación de FR y anticuerpos antinucleares. Estas pruebas de laboratorio son hechas debido a que antiguamente solo se realizaba la prueba de FR, pero esta solo tenía sensibilidad del 66% y no cumplía con la

especificidad correcta ya que apenas es del 87%, por lo que puede encontrarse en otras enfermedades autoinmunes, infecciones crónicas, y a veces en personas sanas, por lo que se fueron agregando otras pruebas para tener mayor información acerca de la enfermedad. Por ejemplo, la determinación de anticuerpos antinucleares indica un sistema inmune raramente activo y cerca del 40% de los pacientes dan una prueba positiva (Ortiz, Arévalos, & Rosales, 2010). La PCR es una molécula formada por 5 subunidades de 23 kilodaltons y es sintetizada y formada por los hepatocitos una variedad de citosinas inflamatorias, entre las que se encuentran el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFa) y la interleucina 1 y 6 (IL-1) (IL-6). Por esto los niveles altos de PCR pueden tener efectos directos proinflamatorios. (Mendoza, Rocha, & Guerra, 2013)

En el ámbito de las pruebas de laboratorio también es necesario mencionar el DAS 28, que significa “Disease Activity Score”, el numero 28 hace referencia a las 28 articulaciones que se examinan. Esta es una herramienta que monitorea la evolución y severidad de la enfermedad, gracias a una puntuación obtenida, los valores mayores de 3,2 indican una enfermedad activa y un valor menor a 3,2 lo contrario. (Serrano Belmonte, 2008)

2.2.2. Terapia para la artritis reumatoide y medicamentos biotecnológicos.

A medida que avanzan la investigación y la medicina se logra entender cada vez más los factores y mecanismos que influyen en la sintomatología de la AR como la inflamación y posterior destrucción articular (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010). Asimismo, se han desarrollado terapias con mayor especificidad y efectividad terapéutica, entre ellas se destacan el uso de medicamentos biotecnológicos como los FARMEs que ejercen una gran acción en el control de la enfermedad.

Primero que todo es necesario mencionar que un Medicamento Biotecnológico (MB) es aquel que es obtenido por medio del uso de la información genética, tecnologías y técnicas especiales como Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante y de hibridación, para que las células actúen como fábrica de sustancias de interés terapéutico. Entre ellos se destacan varias hormonas, vacunas, citocinas y FARMEs.

Debido a su método de obtención, los medicamentos biotecnológicos presentan diferencias estructurales importantes y que los distinguen respecto a los fármacos tradicionales obtenidos en su mayoría por síntesis o semi-sintesis. Los MB normalmente poseen estructuras complejas y de gran tamaño, pero proveen mejor especificidad y eficacia comparada con los medicamentos sintéticos. El problema de los MB es que muchas veces las moléculas que los conforman pueden llegar a ser alteradas fácilmente en el proceso de manufactura o por los medios para su obtención, lo que puede llegar a ser un problema cuando se administra el medicamento a los pacientes. (Iglesias, González, Moreno, & Tejerina, 2013)

Afortunadamente el Gobierno colombiano por medio del Artículo 89 de la ley 1438 del 2011 ordenó la reglamentación sanitaria de los MB. Como lo manifiesta el ministerio de salud y protección social:

"Los medicamentos biotecnológicos constituyen el segmento del mercado farmacéutico que más crece en Colombia, en concordancia con lo que pasa en el mundo. En el 2013 cerca del 30% del mercado total farmacéutico en Colombia (2 billones de pesos colombianos anuales) correspondió a medicamentos de origen biológico. Estos medicamentos son costeados principalmente con recursos públicos. De los 10 principales medicamentos recobrados al sistema público de salud 8 son de origen biológico. (Decreto 1782, Ministerio de Salud y Protección Social, 2014)

Es importante tener en cuenta que al ser medicamentos parcialmente nuevos es necesario incrementar los esfuerzos de vigilar la calidad e inocuidad mismos mejorando así el gran aporte mencionado por el ministerio de salud y protección social.

Por otro lado, los MB implican para la sociedad costos muy altos y todos los esfuerzos que se hagan para identificar la aparición RAM causadas por ellos, se recompensaran con vidas humanas y mejoramiento de la calidad de vida. Además, tener conocimientos acerca de los efectos no deseados del fármaco supondrá un ahorro monetario por parte de la salud pública. (Mora Ruiz, 2011)

En este sentido se debe entonces saber que la terapia para la artritis reumatoide tiene como meta la remisión de la enfermedad, y de no ser posible, se debe procurar que el paciente tenga el menor grado de inflamación posible. Para lograrlo es necesario el uso de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas.

Terapias no farmacológicas.

Estas terapias se centran en la protección articular y en el cuidado de la salud del paciente, no afectan la actividad de la enfermedad, pero pueden mejorar la salud general y psicológica para producir una sensación de bienestar.

Por ejemplo, los pacientes que sufren AR normalmente presentan episodios de fatiga por lo que se recomienda sesiones de reposo de acuerdo con la severidad de estos episodios. Además, debido a que el paciente siente dolor e inflamación disminuye su actividad física de manera que aumenta la inmovilidad y el sedentarismo que desencadena atrofia muscular, contracturas, y el aumento del riesgo cardiovascular por lo que se recomida hacer ejercicios como piscina en donde no haya impacto de las articulaciones con el suelo. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Otro aspecto importante es la terapia ocupacional que ha demostrado que tiene efectos positivos en la salud del paciente y que es una forma de educar al paciente en la valoración de sus actividades diarias, como el aseo personal, la alimentación,

vestuario, diversión y como protegerse las articulaciones. Finalmente, el control del peso es una alternativa importante en pacientes con AR debido a que tener un alto peso representa una carga más para las articulaciones que se encuentran afectadas por la enfermedad. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Terapias farmacológicas.

En esta terapia se tienen varios grupos que cumplen una función específica durante el tratamiento de la AR, cada una de sus funciones y cómo actúan en el cuerpo están descritas a continuación debido a que esto es de vital importancia para entender porque se presentan algunas RAM.

Analgésicos.

Si bien los analgésicos no modifican el avance de la enfermedad, si tienen un papel en el manejo del dolor leve. Por ejemplo, hay ensayos que demuestran que acetaminofén y codeína son eficaces en la reducción del dolor. Por esta razón pueden utilizarse en los pacientes de forma concomitante con otros fármacos, pero no en monoterapia. (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2014)

Antinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Estos han sido de uso habitual hace largo tiempo para el tratamiento de la AR a diferencia de los analgésicos estos además de manejar el dolor también disminuyen la inflamación. Algunos ejemplos son el diclofenaco, ibuprofeno, indometaxina, celecoxib, y nimesulida. Pero al igual que los analgésicos no disminuyen el avance de la enfermedad por lo que no deben utilizarse en monoterapia y nunca sustituyen el uso de FARMEs. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Corticoides.

Es un grupo usado para el manejo de los síntomas en pacientes con AR, son de acción rápida y muy eficaces. Existen evidencias que demuestran que estos medicamentos a dosis bajas (10mg/día de prednisolona) son capaces de aumentar el efecto de los FARMEs y retardar la destrucción de la articulación. Pero estos medicamentos deben usarse como terapia puente y no se debe exceder su uso a más de 6 meses, debido a que el uso de corticoides se asocia a varios posibles eventos adversos como la osteoporosis, hipertensión arterial e hiperglucemia. (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2014)

Su clasificación se muestra en la tabla 1 donde se organizan según los tiempos de acción de cada uno de cada uno de ellos. (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2014)

Tabla 1. Clasificación de glucocorticoides por tiempo de acción

Tiempo de acción	Corticoide
Acción corta	Hidrocortisona Cortisona
Acción intermedia	Prednisona Prednisolona Metilprednisona
Acción prolongada	Betametasona Dexametasona

FARMEs sintéticos.

Los FARMEs son los únicos medicamentos capaces de disminuir el avance de la enfermedad mejorando los niveles séricos de los marcadores como lo son la PCR o el VSG. Los FARMEs sintéticos son de vital importancia debido a que normalmente las terapias con los medicamentos biotecnológicos los incluyen de forma concomitante gracias a que se ha demostrado que la combinación de ambos mejora significativamente el tratamiento.

Metotrexato (MTX).

Es un medicamento que disminuye el sistema inmunológico y funciona como antiinflamatorio su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la dihidrofolato reductasa, impidiendo su activación a ácido tetrahidrofolico o ácido folínico, teniendo como resultado la inhibición de las reacciones de transmetilación en las que participa el ácido fólico, además es precursor en la liberación de la adenosina y de este modo impide la síntesis de FR tipo IgM y de IL-1, IL-6 y TNFa.

El MTX ha mostrado ser en monoterapia muy efectivo para el tratamiento de los pacientes con AR, como también en combinación con glucocorticoides, FARMEs sintéticos y biotecnológicos, por tanto, es un medicamento clave y de primera elección en el tratamiento de la AR. (Ministerio de Salud Gobierno de Chile, 2014) Sus dosis normales van desde una dosis única de 7.5mg hasta una dosis máxima de 25mg, la respuesta terapéutica se espera dentro de las siguientes 3 a 6 semanas llegando al pico después de 12 semanas de iniciado el tratamiento. Su perfil de toxicidad es aceptable comparado con la eficacia que ha mostrado al ser usado con glucocorticoides y anti TNFa. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La prescripción de ácido fólico de por lo menos 5mg a la semana produce una interacción que disminuye la intolerancia a MTX y es ampliamente recomendado su uso concomitante. (Acosta Colman, 2010)

Entre los efectos adversos que puede ocasionar el MTX están la citopenia, infecciones serias, elevación de enzimas hepáticas y problemas moco cutáneos. (Acosta Colman, 2010)

Leflunomida (LFN).

Es un derivado del isoxazol, su mecanismo de acción consiste en la inhibición potente de la dihidroorotato deshidrogenasa y de la tirosinacinasa siendo la primera clave para la biosíntesis de nucleótidos de pirimidinas, lo que confiere propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y evita la proliferación estimulada por linfocitos T y B. (Acosta Colman, 2010)

La terapia de este medicamento normalmente inicia con una dosis de carga de 100mg/día pro 3 días y después una dosis de mantenimiento de 20mg/dia, esto causara que el paciente tenga una respuesta en 4 o 6 semanas y alcance su máxima efectividad aproximadamente a los 6 meses de tratamiento. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Las RAM más comunes del tratamiento con leflunomida incluyen circunscriben molestias gastrointestinales, hipertensión arterial, cefalea, hepatotoxicidad, infecciones y caída de cabello. (Acosta Colman, 2010)

Sulfasalazina (SSZ).

Es un profármaco que se convierte en 5-aminosalicilico y sulfapiridina, esta última interfiere en la síntesis de leucotrieno B4 y tromboxano A2 impidiendo la actividad migratoria pro inflamatoria, la angiogénesis sinovial y la proliferación de fibroblastos. Por otra parte, la SSZ reduce indirectamente la producción de IL-1, IL-6, FR, y TNFa. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La terapia de este medicamento normalmente inicia con 500mg/día durante una semana y se va ajustando la dosis aumentando 500mg/día cada semana hasta alcanzar un máximo de 3g/día, pero la respuesta al tratamiento se demora aproximadamente 12 semanas lo que supone que durante este proceso el paciente sigue padeciendo los síntomas de la AR. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Las RAM más frecuentes que presenta el medicamento son los trastornos gastrointestinales, las reacciones mucocutáneas y anormalidades hematológicas. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Cloroquina (CQ).

Este medicamento es un derivado de la 4-aminoquinolona. Su mecanismo de acción en la AR no está totalmente descrito, pero ha demostrado tener la capacidad de atenuar la presentación de autoantígenos. Además, inhibe la producción de inmunoglobulinas, la liberación de prostaglandinas y de enzimas del lisosoma. (Acosta Colman, 2010)

Su reacción adversa más conocida es la toxicidad en la retina dificultando la visión de los pacientes lo que obliga a estar monitoreada la función ocular para evitar la pérdida total de visión. (Acosta Colman, 2010)

FARMEs biotecnológicos

Infliximab (IFX).

Es un anticuerpo monoclonal quimérico con una fracción variable de murina y una fracción constante de humano tipo Inmunoglobulina G1. Su mecanismo de acción consiste en impedir la unión del TNFa a su receptor, gracias a que tiene una gran afinidad a la porción unida y la soluble de la membrana del TNFa, de esta forma es capaz de mejorar los síntomas y signos de la enfermedad sustancialmente. (Acosta Colman, 2010) (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La terapia consiste en la aplicación de 3-5mg/kg a la semana seguido de aplicaciones a la segunda y sexta semana, como dosis de mantenimiento de ahí en adelante se aplica cada 8 semanas en infusión intravenosa por 2 horas. Teniendo respuesta entre las primeras 12 semanas de tratamiento. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

La respuesta clínica de IFX mejora si es administrado concomitantemente con MTX por lo que se debe utilizar mientras MTX no este contraindicado. (Acosta Colman, 2010)

Entre las reacciones adversas más comunes de IFX están el rash cutáneo, náuseas, problemas respiratorios, y fatiga por lo que se debe tener en cuenta a la hora de evaluar su perfil de seguridad. (Micromedex® Solutions, 2016)

Adalimumab (ADA).

Es el primer anticuerpo monoclonal tipo Inmunoglobulina G1 humanizado, fue aprobado en 1997 para el uso en pacientes. Su mecanismo de acción se basa en la unión especifica al TNFa, neutralizando su actividad. Varios estudios han demostrado que ADA tiene una eficacia bastante alta en ellos se halló que aproximadamente el 49% de los pacientes en terapia concomitante con MTX mostraron remisión clínica (DAS28<2,6) y se demostró que también influía en la inhibición progresiva del daño estructural. (Acosta Colman, 2010)

Las RAM más frecuentes en ADA son de tipo dermatológico, aunque puede presentarse cefalea y sinusitis. No se recomienda el uso pediátrico debido a la alta aparición de enfermedades infecciosas en los niños. (Micromedex® solutions, 2016)

Etanercept (ETA).

Es una proteína fusión recombinante con una fracción humana constante y un receptor 2 del TNFa, por lo que su mecanismo de acción consiste en la unión de la molecula al TNFa impidiendo que este interactúe con su verdadero receptor y disminuyendo la acción del mismo. (Acosta Colman, 2010)

Su vía de administración es subcutánea. Es posible utilizar MTX en combinación con ETA en pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia. (Acosta Colman, 2010)

Las reacciones adversas más comunes que presenta este medicamento son de tipo respiratorio y dermatológico, aunque también puede presentar algunas infecciones en general este medicamento tiene un buen perfil de seguridad. (Micromedex® solutions, 2016)

Golimumab (GOL): Este medicamento tiene una acción anti-TNFa debido a que bloquea el TNF soluble y la transmembrana. Esta indicado en el tratamiento de la AR moderada y severa, normalmente es usado en combinación con MTX. Algunos ensayos clínicos muestran que GOL es bien tolerado por los pacientes. (Acosta Colman, 2010)

Las RAM más frecuentes son de tipo dermatológico, hepático, inmunológico y respiratorio, aunque también puede presentar trastornos neurológicos como confusión. (Micromedex®solutions, 2016)

Abatacept (ABT): Este medicamento es una proteína fusión recombinante compuesta por una fracción del dominio extracelular del CTLA-4 unida a la porción inactiva de la inmunoglobulina G1, producida por tecnología de ADN recombinante de células de hámster chino. Su mecanismo de acción depende de la interrupción en la activación de las células T. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Se ha demostrado que en combinación con MTX tiene una buena respuesta para tratar la AR moderada o grave, su uso está reservado para los pacientes adultos que no hayan tenido respuesta al tratamiento o hayan tenido RAM a otros FARMEs incluyendo los anti-TNFa. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Las RAM más frecuentes son de tipo gastrointestinal, inmunológico y respiratorio por lo cual se debe mantener monitoreada la acción de este medicamento. (Micromedex® solutions, 2016)

Rituximab (RTX): Es un anticuerpo monoclonal quimérico con una fracción variable murino y otra fracción constante humano, además, fue el primer agente reductor selectivo de las células B aprobado para la AR. su obtención es producto de las células ováricas de hámster chino, lo que lo convierte en una inmunoglobulina de tipo G1. Su mecanismo de acción consiste en que el RTX se una específicamente al antígeno CD20, la cual es una proteína fosforilada transmembrana que no se encuentra glucosinlada dentro de los linfocitos B, esta unión reduce la secreción de citoquinas proinflamatorias y logrando la acción terapéutica. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Se ha demostrado que RTX en combinación con MTX sirve para tratar a los pacientes con mayor actividad de la enfermedad. Su dosificación consiste en administrar 1gr a la primera semana y repetir la dosis 2 semanas después este ciclo de tratamiento se hará aproximadamente cada 6-12 meses dependiendo de la actividad de la enfermedad y la recomendación del médico. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Las RAM más frecuentes incluyen prurito, anemia, espasmos musculares, infecciones renales, y trastornos gastrointestinales. (Micromedex® solutions, 2016)

Certolizumab (CRT): Es un medicamento que posee alta afinidad por el TNFa por esto tiende a unirse a esta citoquina específicamente y lo neutraliza, logrando la disminución de la inflamación. La dosificación de este medicamento debe ser por medio de una dosis inicial de carga de 400mg a las semanas 0,2 y 4. Luego se debe continuar con dosis de mantenimiento de 200mg cada 2 semanas, es posible combinar este medicamento con MTX para obtener mejores resultados terapéuticos. (EMA, 2009)

Las RAM más frecuentes son de tipo infeccioso, trastornos de la sangre como leucopenia, y cefaleas. (EMA, 2009)Pero cabe destacar que posee una rapidez en su acción y una mejor tolerancia que otros FARMEs. (Acosta Colman, 2010)

Tocilizumab (TCZ): Es un medicamento que posee actividad sobre el receptor de IL-6R. Esta aprobado por la FDA. Varios estudios han confirmado la efectividad de TCZ sobre todo cuando se encuentra en combinación con MTX a una dosis de 8mg/Kg. (Acosta Colman, 2010)

Las RAM más frecuentes de este medicamento suelen ser la neutropenia, aumento en las transaminasas, infecciones respiratorias y aumento en el colesterol. (Acosta Colman, 2010)

Otros FARMEs.

Tofacitinib (TFB): Es un inhibidor selectivo de la Janus Kinasa 1 y 3 logrado por un bloqueo competitivo en el sitio de unión del ATP. Es indicado para la AR activa moderada-severa, que no ha respondido a uno o más FARMEs como el MTX. Posee la característica de ser via oral por lo que se facilita su ingesta con dosis de 5 mg 2 veces al día. (Citera & Shneeberger, 2014)

Se ha encontrado que este medicamento puede ser utilizado con MTX u otros FARMEs sintéticos, pero se restringe su uso concomitante con MB o inmunosupresores potentes. Eso se debe a que el tofacitnib puede aumentar el riesgo de infecciones en el tracto respiratorio con la posibilidad de desarrollar neumonías. (Citera & Shneeberger, 2014)

2.2.3 Reacciones adversas a medicamentos RAM.

Según la organización mundial de la salud las reacciones adversas a medicamentos se definen como:

"*Todo efecto nocivo y no deseado de un medicamento que ocurre con las dosis habitualmente usadas para el diagnóstico, la terapéutica de una enfermedad o la modificación de una función fisiológica"* (Faus Dader, 2007)

El concepto se utiliza cuando reacción adversa es asociada de forma causal a la administración del medicamento. Solo en Estados Unidos, cada año 100.000 de personas fallecen por RAM. (Mejía Acosta, Alvarez Risco, Solis Tarazona, & Matos Valerio, 2016) Debido a esto se han hecho diversos estudios en varios países donde se ha determinado que entre un 1,7% y un 28% de las atenciones en hospitales pueden deberse a efectos indeseables. (Machado & Moncada, 2006)

Clasificación de las RAM

En 1991 Rawlins y Thompson propusieron una clasificación de las RAM, en la cual se destacan el tipo A debido a que cerca del 80% de los efectos indeseados de los medicamentos son de este tipo y el tipo B por ser reacciones raras que ocurren en bajo porcentaje pero que generalmente presentan efectos indeseados de alta peligrosidad. Además, existen otras que es importante tenerlas en cuenta, por lo que es necesario mencionarlas a continuación. (Faus Dader, 2007)

Reacciones con clasificación alfabética según Rawlins y Thompson:

- **Reacciones tipo A (Aumentadas):** Son las más comunes y se presentan en más del 70% de los casos en que se identifica una RAM. Estas normalmente son previsibles ya que están ligadas al efecto principal del fármaco y son dependientes de la dosis. También se dan por un aumento de la farmacocinética del fármaco lo que conlleva directamente a aun aumento de la acción farmacológica. Las poblaciones más vulnerables son aquellas que tienen trastornos en la función hepática o renal como los ancianos, ya que normalmente el riñón y el hígado son aquellos que intervienen en el metabolismo de los fármacos. (Faus Dader, 2007)
- **Reacciones tipo B (Bizarras):** Estas reacciones son de tipo imprevisible, aunque no son comunes como el tipo A normalmente suelen ser más severas que estas. Se presentan en personas susceptibles genéticamente y están orientadas a aparecer debido al mecanismo de acción del fármaco o de formación de sustancias toxicas derivadas del metabolismo.
- **Reacciones tipo C (Crónicas):** Son aquellas que aparecen por el uso extendido en el tiempo de los medicamentos. Normalmente, son reacciones difíciles de encontrar por la industria farmacéutica en sus estudios preclínicos y clínicos ya que no cuentan con el tiempo necesario para evaluarse. Los pacientes tienden a mostrar los síntomas por medio del desarrollo de diferentes patologías.

- **Reacciones tipo D (Retardadas):** Reacciones poco frecuentes que se manifiestan mucho después de la administración del fármaco. Estas tienen la característica de aparecer en la descendencia de los pacientes.
- **Reacciones tipo E (Fin de dosis**): Las reacciones de este tipo no ocurren normalmente, pero se dan como consecuencia de una interrupción en la administración del medicamento.
- **Reacciones tipo F (Fallo inesperado):** Reacciones tipo dosis dependiente que surgen a partir de interacciones no documentadas. Estas se caracterizan por que tienen efectos indeseados, pero no por acción del principio activo del medicamento si no por impurezas excipientes o contaminantes.

Otro tipo de clasificación de las RAM son de acuerdo a la severidad con la que se manifiesten, ya que esto condiciona muchas veces como se maneja el efecto indeseado, por ejemplo, algunas reacciones pueden afectar la calidad de vida o incluso ser causantes de la muerte del paciente. Por esto se clasifican como: (Aida, Barrios, Aguilera, & Jiménez, 2012)

- **Leve:** Son molestas para el paciente, pero no demanda tratamiento ni cambios en el medicamento.
- **Moderada**: Son reacciones con mayor grado de severidad, que sugieren un cambio en la farmacoterapia ya sea con la suspensión del fármaco, la modificación de la posología o inclusión de medicamentos que eviten o mitiguen este tipo de reacciones.
- **Grave**: son aquellas que ponen en riesgo la vida del paciente y requieren la suspensión del medicamento que causa la reacción adversa al medicamento. (Likanen, 2000)
- **Letal:** Causan la muerte del paciente.

2.2.4 Farmacovigilancia.

La farmacovigilancia surge de la necesidad que se tiene de proveer seguridad a aquellos que toman los medicamentos. El termino según la OMS se define como:

"*la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos*."(Organización Mundial de la Salud, 2004)

Los objetivos de la farmacovigilancia incluyen; la evaluación, comunicación de los riesgos y beneficios de los medicamentos, identificación de la causalidad entre el medicamento administrado y la aparición de RAM, promover el uso y formación de la misma en la práctica clínica, finalmente mejorar la salud y seguridad públicas en lo relacionado a los medicamentos. Estos objetivos son logrados a partir de una detección temprana de reacciones adversas e interacciones desconocidas hasta ese momento y la detección del aumento en la frecuencia de reacciones adversas conocidas. (Rodríguez, Vacca, Pérez Peña, Bigone, & Bergman, 2010)

Existen dos tipos de farmacovigilancia activa y pasiva. La primera se basa en salir a buscar tendencias, factores de riesgo y contar con metodologías que establezcan un diseño que se aplique a una muestra representativa de una población, por ejemplo. Cohortes, ensayos clínicos, casos y controles o estudios de prevalencia. Mientras, la segunda en la detección espontanea de eventos adversos a medicamentos la cual no se está buscando de metodologías establecidas, pero que ocurre y es notificada por el profesional a cargo de hacerlo. (Roldán Saelzer, 2015)

La farmacovigilancia debe hacerse siempre, ya que un fármaco al empezar a comercializarse se le ha comprobado la eficacia y la seguridad en un corto periodo de tiempo, y en ocasiones son pocas las personas que son seleccionadas para recibir el fármaco antes de su comercialización y rara vez superan las 5000.

Por esto cuando se hace un proceso de farmacovigilancia se capta más información sobre el uso de fármacos en la población, en especial los niños, mujeres embarazadas, y ancianos, evaluando el nivel de eficacia y seguridad que ofrece un producto tras largo tiempo de utilización. La práctica demuestra que cuando se evalúa en el ámbito real los medicamentos tienden a mostrar en años posteriores que llegan a tener reacciones adversas cuando, son combinados con otros medicamentos o alimentos, son usados de manera crónica o usados por algún tipo de población, por ejemplo, mujeres embarazadas. (Organización Mundial de la Salud, 2004)

2.2.5 Causalidad.

Es la relación entre el medicamento sospechoso y la reacción adversa. No es común establecer la causalidad fácilmente debido a que muchas veces las reacciones adversas pueden mostrar cuadros clínicos inespecíficos y factores externos como la poca tendencia del prescriptor a aceptar que el medicamento a la dosis administrada produzca un efecto nocivo. Debido a esto y con el objetivo de analizar más fuertemente esta relación muchos autores han publicado diferentes algoritmos o escalas con el fin de obtener mayor concordancia en la evaluación de las reacciones adversas. (Organización Panamericana de la Salud, 2010)

Las categorías de causalidad descritas por el monitoreo de Uppsala son:

Definitiva: es cuando un acontecimiento clínico, que es definitivo desde todos los puntos de vista como farmacológico o fenomenológico y que recurre cuando es sometido a una reexposición.

Probable: cuando manifestaciones clínicas, incluso en pruebas de laboratorio, que ocurren en una secuencia temporal y no hacen parte de síntomas atribuibles a la enfermedad, a otras sustancias o a otros medicamentos. Pero que al retirar el medicamento se observa una respuesta clínicamente favorable.

Posible: cuando manifestaciones clínicas, incluso en pruebas de laboratorio, que ocurren en una secuencia temporal, pero pueden hacer parte de síntomas atribuibles a la enfermedad, a otras sustancias o a otros medicamentos.

Improbable: es cuando un acontecimiento clínico, aparece fuera de la secuencia temporal razonable y puede hacer parte de los síntomas atribuibles a la enfermedad, a otras sustancias o a otros medicamentos.

Condicional/no clasificada: manifestación clínica notificada como reacción adversa, pero de la cual se necesita obtener más información para ser clasificada.

No evaluable/ inclasificable: notificación que sugiere una posible reacción adversa, pero de la cual no se tiene información suficiente y no puede ser comprobada ni se poseen datos sobre ella.

Los algoritmos creados por diferentes autores son un conjunto de preguntas que evalúan la sospecha de la relación medicamento-reacción con un determinado grado de probabilidad y se analizan de acuerdo a la puntuación o respuesta de cada pregunta. Los criterios usados para evaluar la causalidad de si un paciente manifiesta un problema de seguridad según la sociedad española de farmacovigilancia son: (Rodríguez, Aguirre, García, & Palop, 2002)

1) *"Cronología entre el comienzo del tratamiento y la aparición del efecto indeseado.*
2) *Criterio bibliográfico en cuanto a que este efecto no deseado sea conocido o este referenciado en literatura científica.*
3) *Evolución tras la retirada del medicamento*
4) *Efecto de la readministración.*
5) *Existencia de causas alternativas, es decir, que para que el caso hubiera una explicación no medicamentosa."*

Existen más de 30 algoritmos, pero, entre los más usados se destacan el algoritmo de Naranjo y Cols, el algoritmo de la organización mundial de la salud y el algoritmo de Karch Lasagna.

El algoritmo de la organización mundial de la salud es creado para armonizar los reportes que reciben, por medio de este se tiene la siguiente clasificación (Probada, Probable, Posible, Improbable, Condicionada o no clasificada, Inclasificable o no evaluable) para las reacciones adversas que se presenten en relación a la administración del medicamento.

El algoritmo de Naranjo y Cols data 1981 (ver anexo 2) y se basa en 10 preguntas con un puntaje determinado que se responden Si, No, o se desconoce. Con esto, clasifica las RAM como probada o definida (puntuación mayor o igual a 9), probable (puntuación entre 5y8), posible (puntuación entre 1y4) y dudosa (puntuación menor o igual a cero) (Moya, Bernal, Rojas, & Barthel, 2012)

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general.

Implementar un programa de farmacovigilancia orientado a la detección de RAM en los pacientes con artritis reumatoide, los cuales están siendo medicados con fármacos biotecnológicos, en un centro atención primaria en salud de la ciudad de Cali.

3.2 Objetivos específicos:

- Identificar evaluar y analizar información sobre los eventos adversos que presente el paciente por medio de una entrevista presencial y un seguimiento telefónico.
- Evaluar la causalidad entre la administración del medicamento y la aparición de las RAM empleando como herramienta el algoritmo de Naranjo.
- Analizar medicamentos asociados a la aparición de RAM
- Proponer estrategias para mitigar el impacto de reacciones adversas a medicamentos identificadas.

4. METODOLOGÍA

4.1. Aspectos generales

4.1.1. Diseño de estudio

Estudio prospectivo y retroelectivo iniciado en el segundo semestre del 2016 en un centro de atención primaria en pacientes diagnosticados con AR 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:

$$n= \frac{k^{\wedge}2*p*q*N}{(e^{\wedge}2*(N-1))+k^{\wedge}2*p*q} \quad \textbf{(1)}$$

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, y aplicación 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 ofrece atención con medicina general y médico especialista. Además, cuenta con servicios de atención farmacéutica, farmacovigilancia, 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, desconfianza 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 estrategia 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 (ver anexo 1). Para incluirlos en el estudio fue necesario abordar a los pacientes en los días que tenían la cita en la I.P.S se les mostraba el consentimiento informado y al terminar de leerlo se le explicaba de forma verbal cualquier inquietud, finalmente se les pedía firmar el consentimiento con la promesa de llamarlos posteriormente.

4.3. Fuentes de información

Una vez realizada la entrevista se llenaba el cuadernillo de recogida de datos. Con el fin de verificar de que el paciente no tuviese alguna RAM oculta se buscaban los resultados de pruebas de laboratorio en 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 o los resultados de las pruebas de laboratorio eran muy antiguos por lo que se confiaba en la información brindada por los pacientes y se comparaba en bases de datos como Medscape, Micromedex ® y epocrates.

4.4. Recolección de información

Promosalud I.P.S emplea un cuadernillo de recogida de datos (ver anexo 3) el 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. Para las RAM se tiene un cuadro donde se reporta si el paciente tiene o no reacción adversa.

Se usó este algoritmo debido a que es una herramienta muy conocida y que además era usado en la IPS para hacer el proceso de farmacovigilancia, por lo que la interpretación de los datos recogidos por el proyecto serviría para ser usados por la IPS en caso de ser necesarios, y así el flujo de información es entendido por todas las partes que trabajaban conjuntamente con la realización de este proyecto.

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 analizó las variables categóricas 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 RAM. 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 el número de expuestos al evento (Ie) sobre los que no fueron expuestos (Io) como se observa en la *ecuación 2*.

$$R.R: \frac{\text{Incidencia en expuestos}}{\text{Incidencia en no expuestos}} = \frac{Ie}{Io} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} \quad \textbf{(2)}$$

Tabla 2. Tabla de contingencia

	RAM		
	Si	**No**	**Total**
Hombres	a	b	a+b
Mujeres	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

4.6. Consideraciones éticas

Para este proyecto se tendrá en cuenta la normativa dada por la Resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud y Protección Social y que se encuentra disponible en la página web del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) (Ministerio de salud de la Republica de Colombia, 1993) . Para lo cual se tendrán en cuenta el artículo 5, 6, 8, 11, 14,15 y 16 en el cual se especifica cómo hacer uso del consentimiento informado, para las investigaciones en seres humanos. Por último, según la clasificación dada por el artículo11 numeral b, este proyecto será una investigación con riesgo mínimo.

Este proyecto fue evaluado por el comité de ética de la Universidad Icesi con el fin de asegurar que se cumple con todos los requisitos y disposiciones legales para realizarse. La IPS solo exigió la aprobación del comité de ética de la universidad para realizar el estudio en sus instalaciones.

5. RESULTADOS

5.1. Características de población de estudio

Como se observa en la tabla 3 se evaluaron 53 pacientes de los cuales el 81,1% son femeninos y el 60% tenían A.R seronegativa.

Tabla 3. Características de la población

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

En el gráfico 1 se observa que la mayor proporción de pacientes se situaba en el rango de 48 y 53 años.

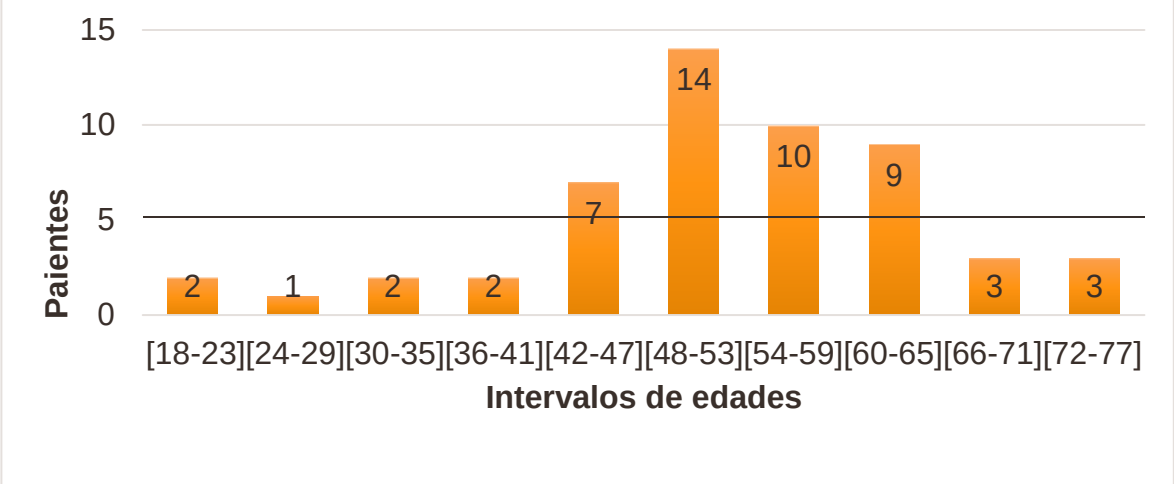


Gráfico 1 Distribución de edades en los pacientes

5.2. Participación en el estudio

Mientras se realizaba el estudio se encontró 16 pacientes que se habían considerado en el cálculo de la muestra y que recibían medicamentos biotecnológicos recibieron un cambio en la medicación por diferentes motivos como la aparición de eventos adversos (rash cutáneo, alergia, problemasintestinales) o por inoportunidad en la entrega del FARMEs biológico, lo cual hacia que el medico

tomara la determinación de prescribir tofacitinib, con el fin de aliviar los signos de inflamación y dolor de los pacientes que a veces pasaban hasta 3 meses sin recibir medicación. Lastimosamente al momento de entrevistarlos los pacientes ya no recibían el biológico por lo que no cumplían con los criterios de inclusión.

En la tabla 4 se observa que 8 pacientes a los cuales se les explico los detalles del estudio decidieron no participar. Los motivos de estos pacientes incluían: falta de tiempo, temor por la seguridad de sus datos, falta de interés y falta de conocimiento del servicio de atención farmacéutico.

Finalmente, debido a la alta rotación de químicos farmacéuticos en la IPS y a que por regla interna en la institución no era posible entrevistar los pacientes sin supervisión del profesional a cargo de la atención farmacéutica y la farmacovigilancia, no se lograron evaluar 6 pacientes.

Tabla 4. 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

Como se observa en el gráfico 2 de los 53 pacientes evaluados 14 de ellos tenían prescrito etanercept, siendo este el MB más prescrito, seguido por el certolizumab con 10 prescripciones y tocilizumab con 9 prescripciones.

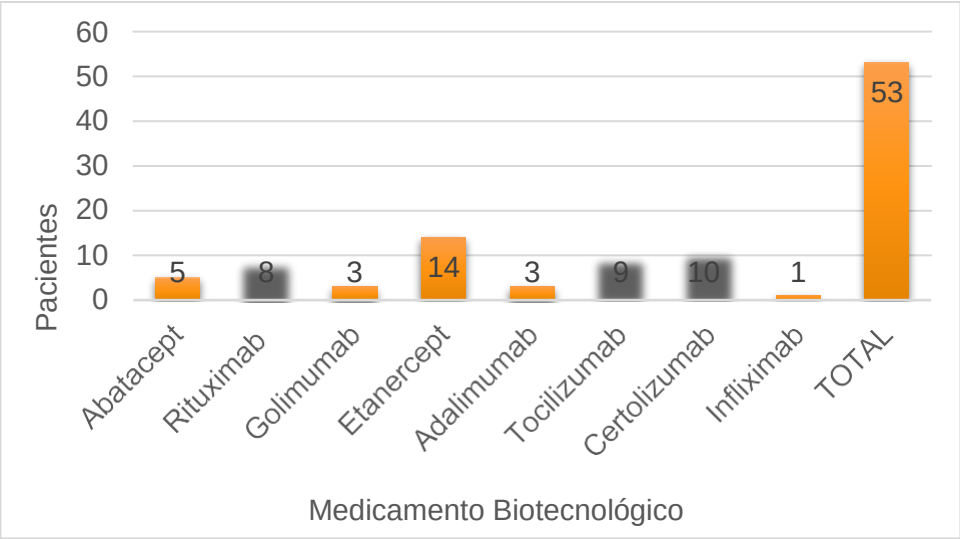


Gráfico 2 Prescripción de FARMEs biotecnológicos

5.4. Comorbilidades

Como se observa en el gráfico 3 la mayor comorbilidad es la osteoporosis con 13 casos, seguida de la hipertensión arterial la cual estuvo presente en 10 pacientes. A continuación, se muestra más detalladamente cada una de las comorbilidades.

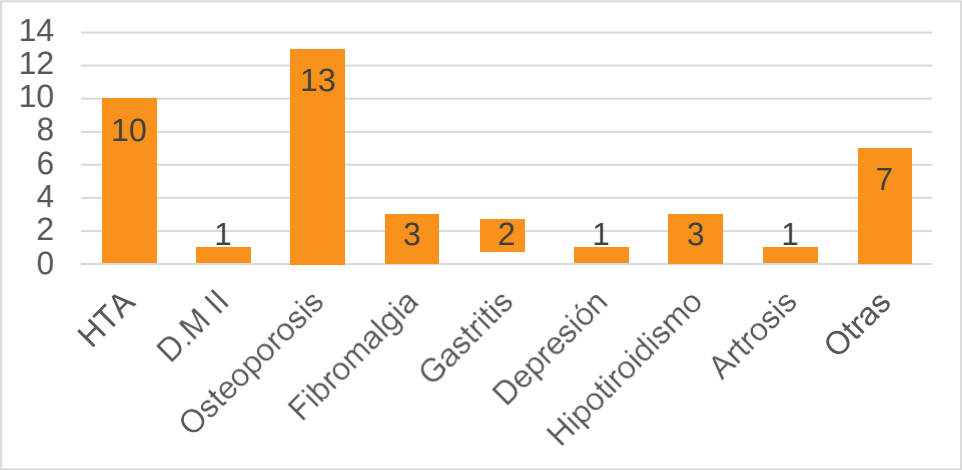


Gráfico 3 Comorbilidades en pacientes con A.R

5.5. Pacientes polimedicados

Como se observa en la tabla 5 más el 50% de los pacientes evaluados se encuentran polimedicados debido a que usan más de 5 medicamentos.

Tabla 5 Prescripción de medicamentos en pacientes con AR

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

5.6. Incidencia de las reacciones adversas a medicamentos

Se encontró que 21 pacientes de los que fueron evaluados presentaron algún tipo de reacción adversa a medicamento durante la ejecución del programa de farmacovigilancia. Lo cual indica que el 39,6% de los pacientes que entraron al estudio presentaron una RAM, mientras el 60,4% de los pacientes no

5.7. Características de las reacciones adversas a medicamentos.

De las 21 reacciones adversas identificadas se realizó la tabla 6 la cual muestra los tratamientos que recibían cada uno de los pacientes que presentaron una RAM con el fin de analizar cuantos pacientes estuvieron expuestos a las mismas condiciones.

Como se observa en la tabla 6 la terapia para la AR en el estudio es variable, pero se puede identificar que la combinación de Golimumab y MTX presenta una reacción adversa por cada paciente expuesto. Además, se puede ver que el medicamento biotecnológico que más está presente cuando ocurre una RAM es el Etanercept con un 28.8% del porcentaje de RAM, seguido por, Tocilizumab con un 19,2%.

Tabla 6 Características de las RAM

Descripción de la RAM	**Causal**	**n de pacientes**	**n pacientes expuestos**	**%total de RAM**
Caída de cabello	Certolizumab +MTX	2	5	9,5
Caída de cabello	Golimumab +MTX	2	3	9,5
Caída de cabello	Rituximab+LFN	1	2	4,8
Caída de cabello	Etanercept+ MTX	1	8	4,8
Elevación de transaminasas	Infliximab+ LFN	1	1	4,8
Elevación de transaminasas	Etanercept	1	15	4,8
Hematomas en las piernas	Rituximab+SSZ	1	1	4,8
Infección Viral Respiratoria	Etanercept+ LFN	1	6	4,8
Pérdida de visión	Adalimumab+ cloroquina	1	1	4,8
Problemas intestinales	Tocilizumab+MTX	1	5	4,8
Problemas intestinales	Etanercept+MTX+LFN	1	2	4,8
Prurito Nasal	Etanercept+ LFN	1	6	4,8
Rash cutáneo	Golimumab +MTX	1	3	4,8
Rash cuero cabelludo	Abatacept+ MTX	1	2	4,8
Ulceras orales	Etanercept+MTX	1	6	4,8
Ulceras orales	Tocilizumab+MTX+LFN	1	1	4,8
Urticaria	Rituximab+MTX	1	3	4,8
Urticaria	Tocilizumab	1	9	4,8
Urticaria	Tocilizumab+MTX	1	5	4,8

Sin embargo, al hacer el algoritmo de naranjo para evaluar la causalidad de las RAM encontradas se obtiene la tabla 7 que muestra que los medicamentos biotecnológicos aportan el 52,4% de las RAM y el 47,6% restante es debido al uso concomitante de FARMEs sintéticos.

Tabla 7 Reacciones adversas a medicamentos por medicamento

Medicamento	n de RAM	% RAM
Leflunomida	1	4,8
Metotrexato	8	38,1
Tocilizumab	3	14,3
Golimumab	1	4,8
Etanercept	4	19,0
Rituximab	2	9,5
Adalimumab	1	4,8
Infliximab	1	4,8

.

5.8. Clasificación de las RAM

En la tabla 8 se observa que la severidad de las RAM más predominante fue la moderada 47,6%, pero cabe mencionar que se presentaron 3 reacciones adversas graves las cuales fueron elevación de transaminasas e infección viral respiratoria y requirieron la suspensión del tratamiento farmacológico.

Tabla 8 Clasificación de RAM por severidad

Severidad	n de RAM	% de RAM
Grave	3	14,3
Moderada	10	47,6
leve	8	38,1
total	21	100

.

En la tabla 9 se muestran los resultados del algoritmo de Naranjo donde se encontró que el 66,7% de las reacciones adversas a medicamentos tenían una relación causal probable, mientras que el 19% tenía una causalidad definida.

Tabla 9 Clasificación de RAM por causalidad según el algoritmo de Naranjo y Cols.

Causalidad	n de RAM	% de RAM
No clasificada	0	0,0
No evaluable	0	0,0
Dudosa	0	0,0
Posible	3	14,3
Probable	14	66,7
Definida	4	19,0
Total	21	100

En la tabla 10 se observa que el 85,7% de las reacciones adversas a medicamentos pertenecían al tipo A, mientras que el 14,3% pertenecía al tipo B.

Tabla 10 Clasificación alfabética según Rawlins y Thompson para las RAM

Clasificación alfabética	n de RAM	% de RAM
Tipo A	18	85,7
Tipo B	3	14,3
Total	21	100

5.9. Asociaciones de factores y RAM

Se realizó un análisis de asociación de variables respecto a la aparición de reacciones adversas a medicamentos con el fin de encontrar alguna relación. A continuación, se muestran las siguientes tablas de contingencia que relacionan las variables usando un intervalo de confianza del 95%.

5.9.1. Asociación por género

Tabla 11. Tabla de contingencia de RAM respecto a sexo

		RAM		
		Si	**No**	**Total**
Sexo	H	3	7	10
	M	18	25	43
Total		21	32	53

R.R: 0,72 95% I.C: [0,26 - 1,97]

5.9.2. Pacientes que reciben Etanercept

Tabla 12. Tabla de contingencia de RAM respecto los pacientes que reciben Etanercept

		RAM		
		Si	**No**	**Total**
Etanercept	**Reciben**	6	9	15
	No Reciben	15	23	38
Total		21	32	53

R.R: 1,01 95% I.C: [0,49 – 2,11]

5.9.3. Pacientes que reciben Metotrexato

Tabla 13. Tabla de contingencia de RAM respecto a pacientes con Metotrexato

		RAM		
		Si	**No**	**Total**
Metotrexato	**Expuestos**	15	15	30
	No expuestos	6	17	23
Total		21	32	53

R.R: 1,92 95% I.C: [0,88 – 4,16]

5.10. Intervenciones

Se realizaron 22 intervenciones enfocadas en mitigar o evitar un daño de las RAM. Las intervenciones se hicieron con el fin de mejorar la salud de los pacientes y se pusieron a disposición de la IPS para su revisión. Entre las intervenciones más destacadas están, la disminución de dosis de algún medicamento, la suspensión de medicamentos, recomendación de prescripción de un medicamento y el cambio de dieta. Finalmente, en la siguiente tabla 14 se encuentra el total de intervenciones realizadas en el periodo de estudio.

Tabla 14. Intervenciones realizadas

Intervenciones		
Tipo	**Objetivo**	**n**
Disminución de dosis	Disminución de reacciones adversas por dosis máximas	3
Suspensión de medicamentos	Evitar que las RAM se sigan presentando en el paciente	3
División de la dosis	Evitar alta concentración de fármaco libre y dar al cuerpo el tiempo suficiente para no alcanzar dosis toxicas.	7
Prescripción de un medicamento	Disminuir las reacciones de hipersensibilidad con el control de la histamina	5
Traer paraclínicos	Explorar si existen problemas subsecuentes.	2
	Otras	2

6. DISCUSIÓN

Como característica más descrita en la literatura se observa que el sexo es un factor con estrecha relación a la aparición de la AR en la población en general este estudio encontró que el 81,1% de los pacientes que padecían la enfermedad son de sexo femenino y que la relación encontrada es de 4:1, lo que indica que por cada 4 mujeres que padecen AR un hombre la padece, esto en comparación con los resultados de otros estudios muestra congruencia por ejemplo en el estudio de caracterización clínico-epidemiológico de pacientes con artritis reumatoide, (Gonzalez Otero, Mesa, Fusté, & Reyes, 2015) donde se encontró que por cada 5 mujeres que padecen AR 2 hombres también la padecen.

Por otra parte, se encontró que 58,5% de los pacientes evaluados se encontraban en la distribución de 40 a 59 años (gráfico 1), al igual que en otros trabajos como el de González Otero (Gonzalez Otero, Mesa, Fusté, & Reyes, 2015) la mayor parte de los pacientes evaluados se encontraron en este rango de edad. demostrando así que a pesar de tener una muestra reducida los resultados muestran congruencia.

Por otro lado, otro aspecto evaluado fue la edad media de los pacientes que ingresaron al programa de farmacovigilancia, aquí se encontró que la media de edad es de 53 años. resultado que al compararse con otro estudio hecho en el centro de reumatología en el hospital docente clínico quirúrgico muestra semejanza. (Prada, Molinero Rodriguez, Martell, & Gomez, 2012) Si bien los resultados no son idénticos se encuentra una marcada tendencia de la aparición de la AR entre los 40 y 60 años como también es mencionado en el trabajo de maestría de Agustín Martínez que muestra la misma tendencia (Martínez Alhambra, 2007)

Al ver la tabla 3 se encontró que el tipo de AR que más predominante fue la seronegativa con un 60% esto significa que en un examen serológico la prueba para FR dio negativa, pero realmente la importancia de estos pacientes se centra en la actividad que tienen algunos medicamentos dependiendo del tipo de AR que sufren los pacientes, debido a que algunos medicamentos por ejemplo rituximab tienen un menor efecto en la respuesta de los pacientes seronegativos que en los seropositivos según muestran algunos estudios. (Velloso Feijoo, 2015)

Ya descritas las características de la muestra de estudio, se observó en el gráfico 3 que el medicamento etanercept fue prescrito 14 veces debido a que este es un fármaco de primera elección cuando se tiene una AR moderada y en la cual no han funcionado los FARMEs sintéticos. También se observa que el certolizumab fue prescrito 10 veces y el tocilizumab 9, estos últimos medicamentos también hacen parte de la primera línea de inicio de la terapia biotecnológica pero estos tienen la característica de ser indicados cuando el paciente tiene una AR de moderada o alta actividad por lo que es normal que se encuentren mayormente prescritos debido a que el programa se centraba en pacientes con DAS 28 mayor a 3,2. (Horta Hernández, Lázaro, Tornero, & Moya, 2011)

Por otro lado, se encontró que rituximab fue prescrito 8 veces, este posee la característica de estar en una línea más alta de tratamiento, lo que podría disminuir el número de prescripciones, pero en este caso es alta. Esto puede explicarse debido a las características de la población ya que al tener un DAS 28 muy elevado los pacientes no tienen la AR controlado lo que conlleva al que el profesional de la salud que los atiende se vea obligado buscar otras alternativas, otra explicación es que debido a algunos problemas del sistema de atención que serán descritos más adelante la aplicación de RTX que es cada 9 meses según lo observado en el centro de salud facilita que estos pacientes reciban su medicación sin problemas.

Se describió de manera observacional el número de pacientes polimedicados, para conocer la tendencia que existe últimamente al hecho de tomar más medicamentos de los clínicamente apropiados, y que convierten al paciente en un paciente susceptible, que reta al sistema de salud en casi todos los aspectos y por lo que siempre deberían tenerse en cuenta en un estudio. (Villafaina Barroso & Gavilán Moral, 2011) Por esto en la tabla 5 se analiza la cantidad de pacientes polimedicados del estudio donde se observa que la mayoría de los pacientes con más de 5 fármacos y algunos incluso con más de 7. Al compararse con otros estudios de este tipo se confirma que existe una tendencia de polimedicación en la población de pacientes que tienen AR. (Gándara Bello, 2016)

Los medicamentos biotecnológicos han revolucionado los tratamientos para la AR no solo en nuestro país sino también en el mundo, pero también han planteado una incógnita acerca de la posibilidad de la aparición de RAM. Con el fin de aportar a la investigación en este aspecto se ha analizado la incidencia de las RAM y se encontró que 39,6% de los pacientes habían tenido RAM, esto representa casi un 40% de la muestra por lo que se puede ver que las RAM aparecen en muchos tratamientos con medicamentos biotecnológicos.

Con el fin de analizar más afondo esta situación se identificaron las terapias que más contribuían al porcentaje de RAM en el grupo de pacientes evaluados, se encontró entonces según la tabla 6 que el 28,8% de RAM tenia presente al etanercept en la terapia, seguido de cerca por tocilizumab con un 19,2% de participación. Esto lleva a poner en consideración la seguridad de los tratamientos con estos medicamentos, que por un lado son más recetados, pero también están produciendo mayor incidencia de RAM.

Además, analizando la tabla 6 se hace una observación importante, cada terapia en la que está involucrado el Golimumab combinado con el MTX presenta una reacción adversa con una relación 1:1 en cuanto a la exposición al tratamiento. Debido a que para algunos tratamientos la reacción adversa presentada y la exposición al tratamiento tuvieron un “n” muy pequeño no se pudo concluir nada más la tabla 6 por que cualquier conclusión no sería estadísticamente significativa.

Posteriormente, ya al haber analizado la cantidad de RAM que se presentaron por tratamiento, se evaluó específicamente incidencia arrojada asociada a cada medicamento y se encontró que los FARMEs biológicos fueron responsables del

57,1% de las RAM en el estudio, pero cabe resaltar que solo 2 FARMEs sintéticos fueron los responsables del 42,9% de las RAM y el más destacado de cada grupo fue el Etanercept y el MTX respectivamente, con un aporte de 19,0% y 38,1% de aporte al número de RAM, identificando así un factor de riesgo de la terapia con Etanercept y MTX. Para la confirmación de esta sospecha se hizo un análisis estadístico con la tabla de contingencia (tabla 12), encontrándose que con un nivel de confianza del 95% hay un R.R de 1,01 de tener un evento adverso con el uso de Etanercept que, si no se usa, pero de mayor importancia se destaca el MTX que según la tabla 13 con un nivel de confianza del 95% hay un R.R de 1,97 de sufrir una RAM si se usa el MTX. Explicado de otra forma la probabilidad de sufrir una reacción adversa al usar MTX es 1.97 veces mayor que si no se usa. Por otro lado, debido a que el intervalo de confianza contenía estos valores los riesgos no son estadísticamente significativos.

Como parte del análisis de las RAM se evaluó específicamente la causalidad arrojada por el algoritmo de Naranjo asociada a cada medicamento y se encontró que el 66,7% de las RAM son probables un 19,0% son definidas, 14,3% son posibles y 0,0% son dudosas. Esto indica un gran número de RAM que tienen una alta probabilidad de ser producidas por el medicamento. La herramienta del algoritmo de Naranjo ha sido utilizada en múltiples estudios para evaluar la causalidad de las reacciones adversas incluso de las interacciones a medicamentos, pero esta herramienta incluye algunas preguntas que no son posibles de resolver en el momento de la consulta farmacéutica debido a que son preguntas usadas normalmente en estudios de cohortes o de casos y controles. Por lo que se tiene un porcentaje de error apreciativo entre los profesionales que lo utilizan. Un ejemplo preguntas las cuales no se pueden resolver es la de “¿reaparece la reacción adversa tras la administración de un placebo?” una pregunta que es muy difícil de responder cuando se trata de un tratamiento para un paciente que padece una patología caracterizada por mucho dolor.

De acuerdo a la severidad de las reacciones adversas se encontró que la mayor parte de las reacciones adversas fueron moderadas o leves con el 85,7%, pero también se encontró que hay un porcentaje de 14,3% de reacciones que fueron clasificadas como graves y el 100% de estas reacciones involucran un medicamento biológico por lo que siempre será importante la evaluación del riesgo-beneficio de utilizar medicamentos biotecnológicos, ya que normalmente estas reacciones son de carácter poco frecuentes, pero la mayoría de los FARMEs biológicos las producen y han sido reportadas en sus fichas técnicas. (Uribe Botero, Gómez Rojas, & Amariles Muñoz, 2010)

Se analizó además las RAM según la clasificación de Rawlins y Thompson, encontrándose un porcentaje de 85,7% tipo A y un 14,3% de tipo B, al hacer una revisión bibliográfica se encuentra que estos porcentajes se acercan mucho a la literatura (80% RAM tipo A) instaurando congruencia a todos los datos analizados y confirmando así que las reacciones adversas que más se presentan son de tipo A debido a que son ligadas al efecto principal del fármaco. (Faus Dader, 2007)

Análisis metodológico

En un principio se planeó evaluar mediante entrevistas presenciales a 83 pacientes. Se esperaba comenzar a mitad del año 2016 pero en ese momento la IPS se encontraba en capacitaciones por lo que se retrasó un poco el inicio de las entrevistas. Al iniciar, se contó con el apoyo de una química farmacéutica con la que se desarrolló la ejecución del proyecto. Aproximadamente 1 mes y medio después la profesional abandono la institución y no se había logrado ni el 25% de la meta trazada. Debido a reglas internas de la IPS como estudiantes no podíamos entrevistar a los pacientes sin supervisión. En ese momento se decidió probar otra estrategia y con el aval de la coordinadora medica cuando se contratará el químico farmacéutico, procedería a realizar las entrevistas por vía telefónica.

En el periodo de tiempo en el que la IPS no tenía químico farmacéutico se abordaba a los pacientes con el fin de que firmaran el consentimiento informado con la promesa de una llamada posterior para realizar la entrevista. Esta estrategia además de que hacía que se aprovechara el tiempo mientras se contrataba el químico farmacéutico era más cómoda para los pacientes que manifestaron su satisfacción de manera verbal, a pesar de esto algunos pacientes no aceptaron participar en el estudio y otros que se encontraban en la población de estudio inicial habían sido prescritos con tofacitinib un FARME sintético de última generación por lo que no entraban en el estudio.

A principios del mes de octubre que llego el nuevo químico farmacéutico, se avanzó mucho en el proyecto, se comenzaron a hacer las llamadas prometidas a los pacientes y a hacer entrevistas presenciales donde se recogieron gran parte de los datos analizados. Finalmente, en el mes de noviembre se pensó que se podía alcanzar la meta de pacientes a evaluar, pero desafortunadamente por problemas internos entre la IPS y Coomeva los 3 médicos reumatólogos los cuales evaluaban muchos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, no hicieron consulta en todo el mes de noviembre y principios de diciembre, esto hizo que por muchos días no se lograra captar ningún paciente para el estudio. A pesar de todos los inconvenientes que se presentaron se llegó a un total de 69 pacientes evaluados de los cuales 16 tenían tofacitinib y los 53 restantes fueron la muestra total presentada.

6.1. Limitaciones

Una de las principales limitaciones del estudio es la falta de trazabilidad en los datos paraclínicos 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 dificultó la detección de RAM ocultas en estas pruebas de laboratorio que son importantes para todos los profesionales.

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 por lo tanto no se puede evaluar aspectos generales como la marca del medicamento, si el medicamento es un biosimilar o no, entre otras.

Como se dijo anteriormente una limitación importante es la alta rotación de los químicos farmacéuticos en la IPS ya que esto dificulta que se siga una trazabilidad adecuada y un ritmo de trabajo constante, por lo que muchas veces afecta el programa de farmacovigilancia y la atención farmacéutica.

Por último, la falta de interés y de tiempo por parte de los pacientes 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 detectaron 21 RAM en la población de estudio, de los cuales el 85,7% eran tipo A y el 14,3% eran tipo B. además, 14,3% eran graves, 47,6% eran moderadas y el 38,1% leves.
- Se encontró que un 19% de las RAM eran definidas, 66,7% eran probables, 14,3% posibles y el 0,0% dudosas.
- La Etanercept es el medicamento con más RAM en el grupo de los FARMEs biológicos
- Se encontró que existe un 1,97% más de probabilidad de presentar una RAM cuando se usa MTX y un 1,01% más de probabilidad de presentar una RAM cuando se usa Etanercept.
- Se establecieron 22 estrategias de intervención farmacéutica enfocadas a evitar y mitigar las RAM.

8. RECOMENDACIONES

- Trabajar conjuntamente con el personal administrativo y asistencial de Medex para llevar un registro de los medicamentos entregados, lo cual facilitaría la detección de eventos adversos.
- Evaluar el efecto de los medicamentos biosimilares en la incidencia de RAM en pacientes con AR, en estudios posteriores y con mayor tiempo de realización.
- Aumentar el tiempo necesario para este tipo de estudios con el fin de evaluar las 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.
- Incluir a los pacientes que estén recibiendo tofacitinib en el programa de farmacovigilancia e incentivar a nuevos estudiantes a realizar un estudio de RAM para estos pacientes, ya que es relativamente nuevo en el mercado y es una alternativa al uso de medicación de FARMEs biológicos.
- Con el desarrollo de los medicamentos Biotecnológicos y el auge de la comercialización de biosimilares en nuestro país para el tratamiento de la AR se debe ejercer un control estricto de los pacientes a los cuales está llegando esta medicación, por lo tanto, el desarrollo y ejecución de un programa de farmacovigilancia debe estar a primera mano cuando se debe monitorear la seguridad de los medicamentos Este tipo de estudios deben tener un tiempo mayor debido a que muchas veces no se alcanzan a encontrar todas las RAM como por ejemplo algunas de tipo crónico o diferido.

9. REFERENCIAS

Acosta Colman, M. i. (2010). *Eficacia y Seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide.* Barcelona: Universidad autonoma de Bacelona.

Capriotti, A. (2008). *Calidad de vida en pacientes con diagnostico de Artritis Reumatoide.* Rosario: Universidad Abierta Interamericana .

Citera, G., & Shneeberger, E. (2014). *Actualizacion de las guias de practica clinica en el tratamiento de la artritis reumatoidea: Tofacitinib.* Buenos Aires: Sociedad Argentina de Reumatologia .

Colombiana de Salud S.A. (2012). *Guia de manejo consulta especializada de reumatologia.* Tunja: Colombiana de Salud S.A.

Coomeva. (2010). *Diagnóstico de la situación de salud de la poblacion afiliada a Coomeva E.P.S.*

Decreto 1782, Ministerio de Salud y Protección Social. (18 de Septiembre de 2014). *minsalud.* Obtenido de https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf

EMA. (2009). *Ficha técnica, Cimzia.* European Medicines Agency.

Faus Dader, M. J. (2007). *Atención Farmacéutica: conceptos procesos y casos prácticos (pp.139-150).* Madrid: Publicaciones ERGON.

Fernandez, P. A., Pérez, R. N., & Piñeros, C. S. (2012). Terapias biológicas en artritis reumatoide: Análisis del coste de las alternativas terapéuticas. *Galicia Clínica* | *Sociedade Galega de Medicina Interna*, 143-146.

Gándara Bello, C. J. (2016). *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.* Cali: Universidad Icesi.

Gonzalez Otero, Z., Mesa, J., Fusté, C., & Reyes, E. (2015). Caracterización clínico–epidemiológica de pacientes con artritis. *Revista Finlay*, 264-274.

Gutiérrez, O., Martínez, M. P., Zuñiga, M., & Sanchez, S. H. (2012). Artritis Reumatoide: Prevalencia, Inmunopatogenia y antígenos relevantes para su diagnóstico. *iMedPub Journals*, 1-7.

Horta Hernández, A., Lázaro, A., Tornero, J., & Moya, P. (2011). *Informe Técnico de terapias Biológicas para reumatologia: Artritis reumatoide, Espondilitis*

anquilosante, artritis psoriasica. La mancha : Servicio de salud de castilla-La mancha .

Iglesias, O. C., González, C. J., Moreno, U., & Tejerina, T. (2013). Desarrollo y Regulación de Medicamentos Biotecnológicos. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*, 223-228.

Likanen, E. (2000). *DIRECTIVA 2000/38/CE DE LA COMISIÓN de 5 de junio de 2000 por la que se modifia el capítulo V.* Diario Oficial de laas comunidades Europeas.

Machado Alba, J. E., & Ruiz, A. F. (2015). The epidemiology of rheumatoid arthritis in a cohort of Colombian patients. *Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA*, 148-152.

Machado, A. J., & Moncada, E. J. (2006). Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Revista de Salud Pública*, 200-208.

Martínez Alhambra, A. (2007). *Artritis Reumatoide en Contingencias Comunes.* Barcelona: Universidad de Barcelona.

Mejía Acosta, N., Alvarez Risco, A., Solis Tarazona, Z., & Matos Valerio, E. (2016). Reacciones Adversas a Medicamentos repor- tadas como resultado de la implementación de Atención Farmacéutica en la Farmacia Institu- cional DIGEMID - Ministerio de Salud de Perú. *Pharmaceutical CARE*, 67-74.

Mendoza, G., Rocha, A., & Guerra, A. d. (2013). Artritis reumatoide y dislipidemias. *El Residente*, 12-22.

Micromedex® solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedex*. Obtenido de adalimumab adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com

Micromedex® solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedex*. Obtenido de Abatacept adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com

Micromedex® solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedex*. Obtenido de Rituximab adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com

Micromedex® Solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedex*. Obtenido de Infliximab adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true

Micromedex® solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedez*. Obtenido de methotrexate adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com

Micromedex®solutions. (8 de Diciembre de 2016). *Micromedex*. Obtenido de golimumab adverse effects: https://www.micromedexsolutions.com

Ministerio de salud de la Republica de Colombia. (4 de Octubre de 1993). *invima.gov.co*. Obtenido de https://www.invima.gov.co/resoluciones-medicamentos/2977-resolucion-no-8430-del-4-de-octubre-de-1993.html

Ministerio de Salud Gobierno de Chile. (2014). *Guía Clínica AUGE "Artritis Reumatoide" Serie Guías Clínicas MINSAL,2014.* Santiago de Chile: Publicaciones Ministerio de Salud Gobierno de Chile.

MinSalud. (2014). *ABCÉ sobre medicamentos biotecnológicos.* Bogotá.

Mora Ruiz, M. G. (2011). *Implementación del sistema de farmacovigilancia en pacientes de hospitalización del área clínica y ginegología en el instituto ecuatoriano de seguridad social iess-riobamba.* Riobamba: Publicaciones Escuela Superior Politecnica de chimborazo.

Organización Mundial de la Salud. (2004). *La farmacovigilancia : garantía de seguridad en el uso de los medicamentos.* Ginebra: Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos.

Organización Panamericana de la Salud. (2010). *Buenas prácticas de farmacovigilancia para las Américas.* Washington, DC: Publicaciones Red PARF.

Ortiz, L., Arévalos, M., & Rosales, D. (2010). Artritis Reumatoide: algunos aspectos inmunologicos. *Revista Medica de la Extensión Portuguesa .ULA*, 41-56.

Prada, D., Molinero Rodriguez, C., Martell, R., & Gomez, J. (2012). Estudio descriptivo de la actividad clínica y utilización de los fármacos. *Revista Cubana de Reumatología*.

Quesada, S. (2004). *Artritis reumatoide fisiopatolgía y tratamiento.*

Quintana Lopez, G., Grillo Ardila, C., & Mendez Patarroyo, P. (2014). *Guía de Práctica Clínica para la deteccion temprana, diagnostico y tratamiento de la artritis reumatoide.* Bogota: Ministerio de salud y proteccion social-colciencias.

Rodríguez, .., Vacca, C., Pérez Peña, J., Bigone, I., & Bergman, M. (2010). *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas.* Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud.

Roldán Saelzer, J. (2015). *Metodología de Farmacovigilancia pasiva y activa.* Santiago: Instituto de Salud publica gobierno de Chile.

Sanchez, S., López, F., & Carreño, L. (2010). Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: mas allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatologia Clinica*, 20-24.

Serrano Belmonte, M. Á. (2008). Is the DAS28 Score the Most Adequate Method to Estimate Activity in Rheumatoid Arthritis? Clinimetric Considerations and Simulations Scenarios. *Reumatología clínica*, 183-190.

Uribe Botero, L., Gómez Rojas, L., & Amariles Muñoz, P. (2010). *Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide.* Medellin: Publicaciones Medicarte S.A.

Velloso Feijoo, M. L. (2015). *Análisis descriptivo de efectividad y seguridad de una seriede pacientes con artritis reumatoide, tratada con ciclos sucesivos de rituximab .* Sevilla: Universidad de Sevilla.

Villafaina Barroso, A., & Gavilán Moral, E. (9 de 12 de 2011). *Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario.* Obtenido de Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/PolimedicadosVol35n4.pdf

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 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. Algoritmo de naranjo
(Moya et al., 2012)

	Sí	No	No Sabe
¿Existen evidencias en la literatura que respalden la reacción observada?	1	0	0
¿Se produjo la reacción adversa después re-administrar el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Mejoró la situación clínica luego del retiro o tras la administración de un antagonista del fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Reaparece la reacción adversa tras la re-administración del fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿Existen otras causas que den cuenta de la situación clínica observada? (fisiopatología, otros fármacos,etc.)	-1	2	0
¿Reaparece la situación clínica con la administración de un placebo?	-1	1	0
¿Se detectó el fármaco en sangre u otros fluidos en concentraciones tóxicas?	1	0	0
¿Cambió la intensidad de la reacción al modificar las dosis del fármaco sospechosos?	1	0	0
¿Ha tenido el paciente alguna reacción similar en una exposición anterior al fármaco sospechoso?	1	0	0
¿Se confirmó la reacción adversa con evidencia objetiva?	1	0	0
Puntuación total			

Causalidad de reacción adversa	Puntuación
Definida	9 o más puntos
Probable	5-8 puntos
Posible	1-4 puntos
Dudosa	0 ó menos

3. Cuadernillo recogido de datos, farmacovigilancia

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			
Descripción de la RAM:			
Plan:			