

❖ ORIGINAL

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Negative outcomes related to medication, based on the use of biotechnological drugs in patients with rheumatoid arthritis in a primary care center of Cali, Colombia

Parody Rua E¹, Bello-Gándara CJ².

¹Profesora Asociada-Investigadora, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

²Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Universidad Icesi, Cali, Colombia.

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta negativamente la calidad de vida, cuyo tratamiento se basa en fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos o biotecnológicos.

Objetivo: Plantear estrategias de intervención farmacéutica en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

Fecha de recepción 08/11//2017 **Fecha de aceptación** 22/01/2018

Correspondencia: Elizabeth Parody Rua

Correo electrónico: eparody02@yahoo.es

2018 Fundación Pharmaceutical Care España. ISSN 1139-6202



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Métodología: Se realizó un estudio de carácter prospectivo en un centro de atención primaria, empleando una adaptación del método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico para la identificación de resultados negativos de la medicación (RNM) y posterior planteamiento de las intervenciones. Se valoró el cumplimiento terapéutico.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, de los cuales el 55% se encontraba en tratamiento con etanercept, 30% con tocilizumab, 7,5% con infliximab, 5% con adalimumab y 2,5% con certolizumab pegol. Se detectaron 16 RNM en 12 pacientes, el 50% fueron de efectividad, el 43,75% de seguridad y el 6,25% de necesidad. El 75% de los RNM se encontraban asociados a los medicamentos biotecnológicos. Se determinó un nivel de adherencia farmacológica del 85%. Se realizó intervención farmacéutica a los RNM identificados y al cumplimiento terapéutico. Pacientes con *Disease Activity Score (DAS) 28* >3,2 mostraron más riesgo de presentar RNM.

Conclusión: Se detectaron 16 RNM mayoritariamente por el uso de biotecnológicos, los principales RNM fueron de ineffectividad e inseguridad no cuantitativa. Hubo asociación estadísticamente significativa entre una actividad media o alta de la enfermedad y la presencia de RNM.

Palabras clave: *artritis reumatoide; medicamentos; biotecnológicos; efectos adversos; atención farmacéutica; atención primaria en salud.*

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory disease that negatively affects the quality of life and whose treatment is based on synthetic or biotechnological drugs which modify the disease.

Objective: To propose strategies of pharmaceutical intervention in patients with rheumatoid arthritis in treatment with biotechnological drugs.

Methodology: A prospective study was carried out in a primary care center, using an adaptation of the Dáder method of pharmacotherapeutic follow-up for the identification of negative outcomes associated with medication (NOM) and subsequent planning of the interventions. The therapeutic compliance was assessed.

Results: 40 patients were included in the study, among which 55% were in treatment with etanercept, 30% with tocilizumab, 7.5% with infliximab, 5% with adalimumab and 2.5% with certolizumab pegol. Sixteen NOMs were detected in 12 patients, 50% were related to effectiveness, 43.75% to safety and 6.25% to indication. 75% of the NOMs were associated with biotechnological drugs. A level of 85% of pharmacological adherence was determined. Pharmaceutical intervention was carried out in the identified NOMs and also in the therapeutic compliance. Patients with *Disease Activity Score* (DAS) $28 > 3.2$ faced higher risk of developing NOM.

Conclusion: 16 NOMs were detected. They were mainly caused by the use of biotechnology. The most important NRM were related to ineffectiveness and non-

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

quantitative insecurity. There was a statistically significant association between a medium or high activity of the disease and the presence of NOMs.

Keywords: rheumatoid arthritis; biotechnological drugs; side effects; pharmaceutical care; primary healthcare.

INTRODUCCIÓN

La atención farmacéutica (AF) constituye un mecanismo de protección del paciente frente a la aparición o presencia de problemas relacionados con medicamentos (PRM), por lo que abarca ciertas actividades esenciales que permiten alcanzar dicho objetivo, como son la formación en el uso racional de los medicamentos y el seguimiento farmacoterapéutico¹.

En el caso específico de la artritis reumatoide (AR), el uso adecuado de los medicamentos es de gran importancia ya que muchos de los fármacos generan un considerable riesgo de aparición de efectos adversos, siendo la principal causa de suspensión del tratamiento². La AR es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente, afectando entre el 0,5% y el 1% de la población mundial, equivalente a aproximadamente 339 a 678 millones de personas³. Dicha enfermedad conlleva un importante deterioro de la calidad de vida y elevados costos de tratamiento, esto último debido principalmente al uso de medicamentos biotecnológicos.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Considerando lo anterior, el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) es una práctica ideal en el proceso de tratamiento de los pacientes con AR con terapia biológica ya que permite la prevención, detección y resolución de PRM de una manera sistemática y documentada. La implementación de programas de SFT beneficia a los centros de salud que atienden a pacientes con enfermedades reumáticas al fortalecer sus equipos de trabajo, mejorar la calidad del servicio prestado, aumentar los niveles de satisfacción de los usuarios, optimizar el control de los pacientes, minimizar los fallos terapéuticos y las interacciones medicamentosas adversas y disminuir problemas de infectividad o seguridad de la terapia farmacológica¹.

Teniendo en cuenta los aspectos descritos, se planteó el presente estudio con el objetivo de establecer estrategias de intervención farmacéutica enfocadas a solucionar o prevenir los Resultados Negativos de la Medicación (RNM) en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali (Valle del Cauca, Colombia) durante el segundo semestre de 2015, determinando la incidencia y caracterización de RNM en dicha población con base en el método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico, así como su adherencia terapéutica.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rúa E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

MÉTODOLÓGÍA**Diseño de Estudio**

Estudio transversal en un centro de atención primaria en pacientes afectados de artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

Periodo de Estudio

Entre junio y noviembre de 2015.

Ámbito de Estudio

El proyecto se desarrolló en una Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) de la Caja de Compensación Familiar del Valle del Cauca Comfamiliar Andi (Comfandi), IPS Torres, en la cual se centraliza el programa de reumatología que atiende a los afiliados a la Entidad Promotora de Salud (EPS) S.O.S. de la ciudad de Cali, Colombia.

Población de Estudio

Pacientes afectados de AR en tratamiento con medicamentos biotecnológicos.

Criterios de Inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes con edad igual o mayor a 18 años, con AR, en tratamiento con medicamentos biotecnológicos que firmaran consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con alteraciones mentales o físicas que imposibilitaran la adecuada recolección de información.

Muestra de Estudio

Se decidió evaluar la totalidad de la población que cumplía con los criterios de inclusión, 56 pacientes que podían ser participantes potenciales del estudio.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Captación de Pacientes

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

Fuentes de Información

La información del estudio se obtuvo de las historias clínicas registradas en el Sistema de Información para Sanidad (SAP) y de las entrevistas farmacéuticas a los pacientes.

Recolección de Información

Se elaboró un cuaderno de recogida de datos (CRD) en formato digital para el registro de la información necesaria de cada paciente obtenida de la entrevista farmacéutica y de la historia clínica. La información obtenida fue: Grado de dolor de la articulación, grado de rigidez matutina, duración de la fatiga, limitación funcional y pruebas del laboratorio clínico (proteína C Reactiva-PCR, Velocidad de Sedimentación Globular-VSG-, Factor Reumatoide-FR-, Anticuerpos Antipeptidos Cíclicos Citrulinados, recuento de leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas, hemoglobina, enzimas hepáticas y creatinina sérica).

Así mismo, de la historia clínica también se obtuvo los resultados de otros parámetros empleados en el seguimiento de la AR, tales como:

Resultado del *Disease Activity Score (DAS) 28*: es un índice compuesto que mide la actividad de la enfermedad a través la valoración de forma asimétrica de cuatro componentes: el número articulaciones dolorosas, el número de articulaciones

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rúa E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

tumefactas, la velocidad de sedimentación globular y la valoración global de la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual análoga. El DAS28 evalúa 28 articulaciones preestablecidas⁴. De acuerdo al valor del DAS28, la actividad de la enfermedad se clasifica en: Actividad Baja <3,2, Actividad Moderada de 3,2 a 5,1 y Actividad Alta >5,1

Resultado del *Health Assessment Questionnaire* (HAQ): es un cuestionario que evalúa la capacidad funcional del paciente. Se compone de 20 preguntas relacionadas con las actividades de la vida diaria, que se agrupan en ocho categorías. A partir de las respuestas se calcula un valor numérico general que varía desde 0 hasta 3, indicando este último la mayor limitación funcional^{5,6}.

Identificación e intervención de RNM

Se empleó el método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico⁷ con adaptaciones a los objetivos del estudio. Se analizó los RNM que pudo presentar el paciente; se valoró la necesidad, efectividad y seguridad de cada medicamento que el paciente estaba recibiendo, así como los posibles problemas de salud no tratados. Se realizaron una serie de preguntas sistemáticas para la detección de RNM⁷ y de PRM⁸.

La relación de causalidad entre una posible Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) y el medicamento sospechoso se valoró a través del algoritmo de Naranjo⁹. Además, se valoró la adherencia terapéutica a través del test de Morisky-Green¹⁰.

En cuanto a la intervención farmacéutica, su finalidad es resolver o prevenir los RNM, preservar o mejorar los resultados positivos alcanzados y asesorar al paciente para conseguir un mejor cuidado y un óptimo uso de sus medicamentos¹¹. Las intervenciones sobre la cantidad de medicamento y sobre la estrategia farmacológica

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

consistieron en recomendaciones escritas dirigidas al farmacéutico encargado del programa de farmacovigilancia de la institución de salud, con el fin de que posteriormente se transmitieran al médico tratante, ya que este último es el profesional con la facultad de realizar modificaciones en la terapia. Estas recomendaciones se realizaron acorde a cada RNM identificado, si era un RNM por un problema de salud no tratado, la recomendación fue adicionar un medicamento; en el caso de ineffectividad no cuantitativa se sugirió cambio de medicación y en ineffectividad cuantitativa aumentar la dosis; mientras que para los RNM de seguridad no cuantitativa la recomendación fue monitorizar al paciente. Las intervenciones sobre la educación al paciente se realizaron de manera verbal durante la entrevista farmacéutica, enfocadas especialmente al cumplimiento terapéutico.

Análisis estadístico

Los datos registrados en el CRD fueron analizados empleando Microsoft® Excel 2010. Se realizó un análisis de asociación para explorar posibles patrones entre algunos factores demográficos, fisiopatológicos y terapéuticos respecto a los RNM encontrados. Para esto se calculó el riesgo relativo (RR) de que se desarrolle RNM en los expuestos a un factor en relación al grupo de los no expuestos.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Comfandi y por el Comité de Ética de la Universidad Icesi. Los pacientes que aceptaron participar estaban informados y firmaron su consentimiento informado. Además, se garantizó la confidencialidad de los participantes.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las características iniciales de la población estudiada. Se incluyeron 40 pacientes, con una edad media de 50 años, el 82,5% mujeres y mayoritariamente AR seropositivas y actividad baja de la enfermedad. La mayor parte de la población tenía en total de 5 a 8 medicamentos prescritos. Entre las comorbilidades presentes en los pacientes, la más frecuente fue la hipertensión arterial.

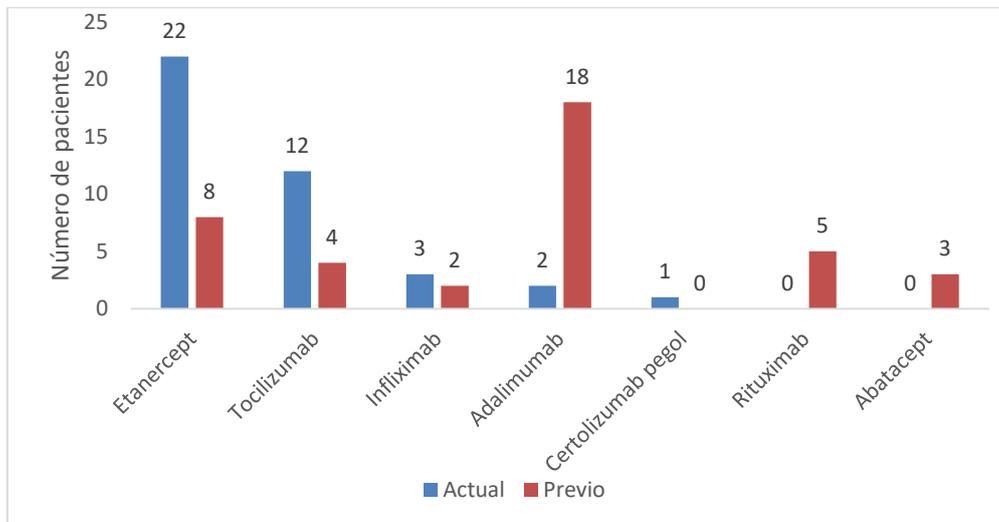


Figura 1: Prescripción de biotecnológicos actuales y previos



Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Parámetro	N=40
Edad (media –ds-)	50 ± 11 años
Femenino	33 (82,5%)
AR seropositiva	32 (80%)
Tiempo de evolución de AR	10,3 ± 4,8 años
N° total de medicamentos	5,8 ± 2,8
1 – 4 medicamentos	11
5 – 8	24
9 – 12	4
13 o más	1
N° de biotecnológicos previos	1,0 ± 1,2
Cero	15
Uno	17
Dos	5
Tres o más	3
DAS28	2,59 ± 0,85
Baja	30
Media	10
Alta	0
HAQ	0,80 ± 0,56
PCR	8,15 ± 14,38
VSG	26,8 ± 24,11
Comorbilidades	
Hipertensión arterial	11
Diabetes mellitus	3
Dislipidemia	8
Hipotiroidismo	3
Dispepsia	5

60

ds: desviación estándar, AR: artritis reumatoide, DAS: disease activity score, HAQ: health assessment questionnaire, PCR: proteína C reactiva, VSG: la velocidad de sedimentación globular

Tabla 1: Características basales de la población estudiada

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

25 pacientes tuvieron por lo menos un medicamento biotecnológico previo, que en un 45% de dichos casos fue adalimumab, mientras que el biotecnológico en terapia actual más prescrito fue etanercept (Figura 1). Adicionalmente, metotrexato, metotrexato + cloroquina y prednisolona fueron los medicamentos más prescritos para el tratamiento de la AR usados en forma concomitante con los biotecnológicos.

Se identificaron un total de 16 RNM en 12 pacientes (Tabla 2); la mayor cantidad de RNM encontrados fueron de efectividad (50%), seguido de los relacionados con seguridad (43,8%). De los 16 RNM hallados, 12 de ellos se encontraban relacionados directamente con los medicamentos biotecnológicos, específicamente con etanercept, tocilizumab y certolizumab pegol. Además, se identificó otros medicamentos que ocasionaron RNM, como metotrexato, losartán y atorvastatina.

Los RNM relacionados con medicamentos biotecnológicos se categorizaron en inseguridad no cuantitativa (6 casos), inefectividad no cuantitativa (5 casos) e inefectividad cuantitativa (1 caso).

Las RAM (*inseguridad no cuantitativa*) se clasificaron según el algoritmo de Naranjo como posible (1 caso) y probable (5 casos). De las RAM presentadas por biotecnológicos las más frecuentes fueron por trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (4 casos), seguido por trastornos del sistema nervioso (1 caso) y trastornos cardiacos (1 caso). Por su parte, de acuerdo a los resultados del test de Morisky-Green, el 85% de la población presentaba adherencia al tratamiento.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Categoría	Tipo	RNM total medicamentos prescritos	RNM medicamentos biotecnológicos	Medicamentos biotecnológicos implicados
Necesidad	Problema de salud no tratado	1	-	-
	Efecto de medicamento innecesario	-	-	-
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa	5	5	Etanercept, tocilizumab, certolizumab pegol
	Inefectividad cuantitativa	3	1	Tocilizumab
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa	7	6	Etanercept, tocilizumab,
	Inseguridad cuantitativa	-	-	-
Total		16	12	-

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación

Tabla 2: Resultados negativos asociados a la medicación en la población estudiada

El DAS28 mayor de 3,2 es un factor asociado a RNM, estadísticamente significativo; mientras que el uso previo de medicamentos biotecnológicos, tener un, ser mujer, puntuación de HAQ mayor o igual a 0,87, ser AR positiva y tener 5 o más medicamentos prescritos, aunque se asociaban a mayor riesgo de RNM no fue con significación estadística (Tabla 3).

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Se propuso una estrategia de intervención farmacéutica para cada RNM identificado, enfocada a solucionar los RNM, en especial a sugerir cambios en la estrategia farmacológica, como sustituir un medicamento por otro o monitorizar al paciente. Además, se realizó una intervención para fortalecer la adherencia terapéutica de los pacientes no cumplidores, enfocadas a la educación al paciente.

Variable	%RNM	RR	IC (95%)
Sexo: Mujer	33,3%	2,33	0,36 -15,26
Número de medicamentos prescritos: 5 o más	31,0%	1,14	0,38 – 3,44
Cumplimiento terapéutico: no cumplidor	16,7%	0,52	0,08 – 3,29
Uso previo de medicamentos biotecnológicos	40,0%	3,0	0,76 – 11,88
DAS 28 (>3,2)	60,0%	3,0	1,25 – 7,21
HAQ (>=0,87)	38,1%	1,81	0,65 – 5,06
AR seropositiva	31,3%	1,25	0,34 – 4,61

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación RR: riesgo relativo, IC: intervalo de confianza, DAS: disease activity score, HAQ: health assessment questionnaire, AR: artritis reumatoide

Tabla 3: Factores asociados a los resultados negativos asociados a la medicación

DISCUSIÓN

Se identificaron 16 RNM, en el 30% de los pacientes con AR evaluados, 12 asociados al uso de biotecnológicos. Se realizó una intervención farmacéutica a todos los RNM identificados y a los pacientes que no cumplían con el tratamiento farmacológico.

La AR frecuentemente se manifiesta por primera vez entre los 40 y 50 años de edad y generalmente el pico de incidencia se presenta entre los 35-50 años de edad³. Esto se

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rúa E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

encuentra acorde con los resultados obtenidos, ya que se determinó un promedio de edad de 50 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 10,3 años desde el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes eran mujeres, similar al estudio de atención farmacéutica elaborado por Romero et al.¹², donde se reportó un promedio de edad de 54 años y un 74% eran mujeres. En general, la frecuencia de aparición de la AR es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres³.

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

En cuanto al tratamiento farmacológico para la AR, el etanercept fue el medicamento biotecnológico más prescrito, lo cual coincide con las recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica publicada por la Sociedad Española de Reumatología (SER)¹³, que indican que en caso de respuesta insatisfactoria a metotrexato a dosis máximas, se recomienda utilizar leflunomida, sulfasalazina o un agente anti-TNF como segundo escalón terapéutico, en terapia de sustitución o en adición al metotrexato.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

Lo anterior también ayuda a explicar el hecho que el 40% de los pacientes tenían tratamiento concomitante con metotrexato y otro 17,5% con metotrexato y cloroquina. Además, se evidenció un uso extendido de la prednisolona (75% de los pacientes) puesto que se recomienda la utilización de glucocorticoides por vía oral a dosis bajas como terapia antiinflamatoria para controlar los síntomas¹³.

La mayor frecuencia de RNM identificados fueron de efectividad, seguido de los relacionados con seguridad. De estos RNM hallados, el 75% se encontraban relacionados con los medicamentos biotecnológicos, específicamente con etanercept, tocilizumab y certolizumab pegol, los cuales presentaron RNM principalmente de ineffectividad e inseguridad no cuantitativa. Estos resultados concuerdan con otro estudio⁴, que encontró que el 83,6% de los RNM se asoció a la terapia con biotecnológicos, los cuales eran mayoritariamente de seguridad (55,6%) y de efectividad (27,2%).

Entre los medicamentos biotecnológicos que presentaron casos de ineffectividad no cuantitativa se encuentran el etanercept (3 casos), tocilizumab (1 caso) y certolizumab pegol (1 caso); no obstante, su eficacia ha sido evaluada en varios estudios clínicos, evidenciando mejores resultados comparado con placebo o metotrexato en términos de criterios de respuesta según *American College of Rheumatology* (ACR) 20, ACR 50 o disminución significativa de signos y síntomas¹⁴⁻¹⁶.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

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

Aunque no se reportó RNM de efectividad con adalimumab, se observó que fue el biotecnológico que más tenían prescrito los pacientes antes del inicio del presente estudio; sin embargo, en la revisión de su medicación actual, solo dos pacientes lo tenían prescrito; es posible que el cambio se haya debido a la disminución de la efectividad del medicamento después de un tiempo de tratamiento. No obstante, su eficacia ha sido demostrada¹⁷. El cambio de terapia también pudo requerirse debido a factores farmacocinéticos que afectaran a la eficacia del fármaco¹⁸.

Cabe destacar que una de las causas por las que se ve afectada la eficacia de los biotecnológicos en AR es si son anti-fármaco neutralizante o no neutralizante; en este sentido, en AR, la frecuencia de anticuerpos anti-etanercept fue de 2% a 5,6%, los cuales fueron no neutralizantes y no se asociaron a una disminución de la respuesta clínica. La incidencia de anticuerpos anti-adalimumab en pacientes con AR varía de 6% a 87% y la de anticuerpos anti-infliximab oscila de 12% a 44%. En estos dos casos los anticuerpos son de tipo neutralizante, por lo que pueden afectar a la efectividad del tratamiento^{19,20}.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rúa E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

En cuanto a los RNM de inseguridad no cuantitativa, estos correspondieron a RAM, las cuales tuvieron en su mayoría una relación de causalidad probable con el biotecnológico, tomando como referencia el algoritmo de Naranjo y colaboradores. En general, las RAM que más se presentaron fueron reacciones cutáneas que producían prurito y eritema, frecuentemente localizado en las extremidades superiores, cuello y abdomen.

Algunos de los efectos adversos observados en el estudio pudieron originarse por la inmunogenicidad, la cual se define como la capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune. En las terapias biológicas, este fenómeno ocasiona el desarrollo de anticuerpos contra la proteína terapéutica, los cuales se denominan anticuerpos anti-fármaco²⁰.

De acuerdo a los resultados del análisis de asociación, se determinó que una actividad de la enfermedad media o alta es un factor de riesgo estadísticamente significativo ya que en los pacientes con valores de DAS28 iguales o mayores a 3,2 se encontró un riesgo relativo (RR) de 3,0 respecto a la presencia de RNM, comparado con los pacientes que poseen valores inferiores.

Se observó que factores como ser de sexo femenino, tener 5 o más medicamentos prescritos, tener capacidad funcional (HAQ) mayor o igual a 0,87, ser AR seropositiva y haber tenido 1 o más medicamentos biotecnológicos, generan un aumento del riesgo

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

relativo de presentar RNM. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% indica que dichos factores no fueron estadísticamente significativos.

La adherencia terapéutica de los pacientes incluidos en el estudio fue del 85%, valor superior a la adherencia reportada en un estudio²¹, donde se encuestaron 345 pacientes con AR en tratamiento con biotecnológicos y se observó una adherencia del 50%. Sin embargo, la adherencia encontrada en el presente estudio fue similar a la reportada por otro estudio⁴, donde se obtuvo una adherencia global del 88,65% en pacientes en tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab.

Las intervenciones farmacéuticas se orientaron a sugerir cambios en la estrategia farmacológica, entre los cuales se planteó principalmente la sustitución del medicamento biotecnológico debido a la presencia de factores que indicaban ineficacia, como valores de la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) persistentemente elevados o poca disminución del DAS28. Adicionalmente, se realizó la educación a los pacientes para fortalecer el cumplimiento terapéutico y educar en medidas no farmacológicas.

La principal limitación del estudio fue la falta de seguimiento a los pacientes y no evaluar al 100% de los pacientes que presentaron AR. Esto se debió a que no acudieron a la administración de medicamentos por diversas causas como infecciones, intervenciones quirúrgicas y motivos personales, lo que impidió que se pudiera proponer la participación en el estudio a todos los pacientes que potencialmente

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

cumplían los criterios de inclusión al inicio del proyecto o hacer seguimiento a los ya incluidos. No obstante, se logró incluir al 71% de los pacientes con AR de la institución.

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

En conclusión, se detectó 16 RNM en la población de estudio, mayoritariamente por el uso de biotecnológicos; los principales RNM fueron de ineffectividad e inseguridad no cuantitativa. Hubo asociación estadísticamente significativa entre una actividad media o alta de la enfermedad y la presencia de RNM. Se realizó intervención farmacéutica a todos los RNM identificados y a los casos de incumplimiento terapéutico.

Como recomendaciones para futuros estudios de SFT en AR, sería ideal evaluar la aceptación de las intervenciones propuestas, para lo cual se requiere un tiempo de estudio más prolongado y respaldar las intervenciones farmacéuticas a través de la monitorización farmacocinética de los medicamentos biotecnológicos por parte del farmacéutico, ya que la determinación de los niveles de fármaco y anticuerpos antifármaco permitiría realizar ajustes de dosis y modificar o suspender oportunamente tratamientos ineffectivos, lo cual puede generar beneficios clínicos y económicos¹⁸.

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

BIBLOGRAFÍA

- 1 Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez-Martínez, F. Atención farmacéutica conceptos, procesos y casos prácticos. Madrid: Ergon; 2008.
- 2 Sociedad Española de Reumatología. Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas. Madrid; 2014.
- 3 Uribe Botero L, Gómez Rojas L, Amariles Muñoz P. Guía de Actuación Farmacéutica en pacientes con Artritis Reumatoide. Medellín: Medicarte; 2010.
- 4 Domingo Ruiz MA. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica [tesis doctoral]. [Granada (ES)]: Editorial de la Universidad de Granada; 2009.
- 5 Rodríguez D, Plata C, Gutiérrez J. Validación de la versión colombiana del cuestionario de evaluación de salud de Stanford. Acta Médica Colombiana, 1998; 23(2): 62-68.
- 6 Hogrefe JF, Marengo MF, Schnerberger, Rosemffet M, Maldonado Cocco JC, Citera G. Valor de corte de HAQ para predecir discapacidad laboral en pacientes con artritis reumatoidea. Revista Argentina de Reumatología, 2009; 20(2): 23-27.
- 7 Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Método Dáder para el seguimiento farmacoterapéutico. Ars Pharm. 2005; 46(4): 309-337.
- 8 Parody E, Segú JL, Caminal J. Detección precoz de problemas relacionados con medicamentos. Diseño e implantación de un programa de intervención comunitaria. Cienc Tecnol Pharm 2004; 14(2):60-67.
- 9 Naranjo CA, Shear NH, Lanctot KL. Advances in the diagnosis of adverse drug reactions. J Clin Pharmacol. 1992; 32(10): 897-904.
- 10 Rodríguez Chamorro MA, García Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. Aten Primaria. 2008; 40(8): 413-417.
- 11 Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. Seguimiento farmacoterapéutico. 2005; 3(2): 90-97.

70

Resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con medicamentos biotecnológicos en un centro de atención primaria en Cali, Colombia

Parody Rua E, Bello-Gándara CJ.

❖ ORIGINAL

- 12 Romero Crespo I, Antón Torres R, Borrás Blasco J, Navarro Ruiz A. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con etanercept. *Farm Hosp.* 2005; 29(3):171-176
- 13 Sociedad Española de Reumatología. Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Artritis Reumatoide en España. 2011.
- 14 Agencia Europea de Medicamentos. Enbrel: EPAR - Información de producto. [Internet]. 2015 Jul 14. [citado 2015 Oct 18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- 15 Agencia Europea de Medicamentos. RoActemra: EPAR - Información de producto. [Internet]. 2015 Ago 17. [citado 2015 Oct 18]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf
- 16 Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *mAbs.* 2010; 2(2): 137-147.
- 17 van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell A, van Riel PLCM, Settas L, Bijlsma J, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2014; 63(5): 508-516.
- 18 García Martínez T, Bellés Medall MD, Ferrando Piqueres R, Gallego Iglesias B, Liñana Granell C, Ibañez Beneges E. Monitorización farmacocinética y respuesta clínica de adalimumab en reumatología. *Rev. O.F.I.L.* 2014; 24(3): 139-147.
- 19 Emi Aikawa, N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF α Agents in Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010; 38(2-3): 82-89.
- 20 Brinks V, Jiskoot W, Schellekens H. Immunogenicity of Therapeutic Proteins: The Use of Animal Models. *Pharm Res.* 2011; 28(10): 2379-2385.
- 21 Chaparro del Moral R, Rillo OL, Benegas M, Correa MA, Citera G, Maldonado Cocco JA, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos. *Rev Arg Reumatol.* 2013; 24(4): 18-26.