

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA



Hospital Universitario Virgen de las Nieves
SERVICIO DE FARMACIA
Granada

Evaluación e Impacto de la Intervención
Farmacéutica mediante el Seguimiento
Farmacoterapéutico a Pacientes
Diagnosticados de Artritis Reumatoide
en Tratamiento con Terapia Biológica

Memoria de TESIS DOCTORAL

Presentada por:

D. Miguel Ángel Domingo Ruiz

Para la obtención del Grado de Doctor en Farmacia

Granada, 8 de Mayo de 2009

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Miguel Ángel Domingo Ruiz
D.L.: Gr. 2060-2009
ISBN: 978-84-692-2263-8



UNIVERSIDAD
DE
GRANADA

—

D. JULIO JUAN GÁLVEZ PERALTA, Profesor Titular y Director del
Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia:

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral titulada: “Evaluación e Impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide en tratamiento con Terapia Biológica” ha sido realizada por el Licenciado D. Miguel Ángel Domingo Ruiz bajo la dirección de este Departamento.

Y para que conste y surtan los efectos oportunos, firmo el presente informe, en Granada a 09 de Marzo de 2009.-

Fdo: Dr. Julio Juan Gálvez Peralta



**Facultad de Farmacia
Universidad de Granada
Granada**

Directores:

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Prof. Dr. Antonio Zarzuelo Zurita. Dpto. de Farmacología. Facultad de Farmacia.

EL DR. D. MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ, DIRECTOR DE LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE FARMACIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES DE GRANADA Y EL PROFESOR DR. D. ANTONIO ZARZUELO ZURITA, CATEDRÁTICO DE FARMACOLOGÍA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, D. Miguel Ángel Domingo Ruiz, sobre el tema: **“Evaluación e impacto de la Intervención Farmacéutica mediante el Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide en Tratamiento con Terapia Biológica”**, ha sido realizada bajo nuestra dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al Título de Doctor siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada, Mayo de 2009

Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dr. Antonio Zarzuelo Zurita

Ldo. Miguel Ángel Domingo Ruiz

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo en formato de tesis doctoral requiere un gran esfuerzo y colaboración de muchas personas, a nivel profesional y personal. Este es el momento de agradecer la participación desinteresada de todas estas personas.

A mi familia, especialmente a mis padres y mi hermano. A mis padres por haberme apoyado desde la fortaleza del silencio en el trabajo constante y a mi hermano por el apoyo incondicional en cada momento.

Al Servicio de Farmacia y Reumatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, protagonistas en este trabajo y testigo paralelo a la tarea asistencial; especial mención al equipo de enfermería del Hospital de Día de Reumatología, en la 10ª planta del Hospital. Igualmente me gustaría agradecer al Hospital por haberme brindado la oportunidad de mi formación asistencial, investigadora y el nexo de unión de ambas.

A mi compañero y amigo Alberto Jiménez, sin su dedicación no hubiese podido ser posible este trabajo.

La estadística es un área complicada para los profesionales sanitarios; los consejos de Sabina Pérez han sido el motor de la comprensión de los resultados de este trabajo y su posible aplicación en el ámbito asistencial.

Al Dr. José Sánchez Morcillo por su apoyo impetuoso en la tarea investigadora durante la realización del presente trabajo y durante mi periodo de formación como farmacéutico Residente.

Por supuesto, agradecer a todos los pacientes que han participado en el estudio, por la serenidad con la que han llevado a cabo el desarrollo de todos los cuestionarios

en cada visita a la consulta de Seguimiento Farmacoterapéutico; aquellos pacientes que no pudieron participar, mi más sincera comprensión y agradecimiento.

A mi maestro y co-director de este trabajo el Dr. Miguel Ángel Calleja, por haberme empujado a la realización de este trabajo; su apoyo, entrega y dedicación ilimitada en la tarea asistencial e investigadora son un referente a seguir. Sin su ilusión, muchas cosas serían imposible; de verdad, gracias. Al Dr. Antonio Zarzuelo, co-director de esta tesis doctoral, por sus consejos ilustrados en la redacción de este trabajo producto de la experiencia en el ámbito de la investigación.

A Águeda, farmacéutica y compañera. Aunque su participación ha sido corta estuvo en el preciso momento en que la necesité.

A Quintiles, Inc. por su colaboración con el cuestionario Treatment Satisfaction of Medication Questionnaire.

A Inmaculada, por ser el presente y el futuro. Su apoyo es clave para el desarrollo del compromiso que todo investigador debe adoptar con la sociedad para la mejora y bienestar de los ciudadanos.

Y por último, a todas aquellas personan que se alegran por la realización de este trabajo; y a los que no, también.

La vida es un conjunto de ilusiones que comienzan y terminan, y solo algunas, pueden permanecer; creo que éste trabajo es una de ellas. Una ilusión, la vida es una ilusión.

El más bello sentimiento que uno puede experimentar es sentir misterio. Esta es la fuente de todo arte verdadero, de toda verdadera ciencia. Aquel que nunca a conocido esta emoción, que no posee el don de maravillarse ni encontrarse... sus ojos están cerrados...

Albert Einstein

A mis padres, Inma, Pepe Luís y Rocío

INDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	1
ÍNDICE GENERAL	3
RESUMEN	9
ABREVIATURAS	11
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	15
<u>INTRODUCCIÓN</u>	20

A. DEFINICIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE	20
1.1 ETIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE	20
1.1.1 Concepto de inflamación.....	20
1.1.2 Mecanismo de la inflamación.....	21
1.1.3 Factor de necrosis tumoral.....	22
1.1.4 Factores etiológicos de la artritis reumatoide.....	24
1.1.5 Concepto inmune de la artritis reumatoide.....	25
1.2 DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	26
1.2.1 Importancia en la fase inicial.....	27
1.2.2 Diagnóstico de la artritis reumatoide establecida.....	27
1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	28
1.3.1 Manifestaciones articulares.....	28
1.3.2 Manifestaciones extraarticulares.....	29
1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	30
1.4.1 En España.....	30
1.4.2 En la población mundial.....	30
1.4.3 Impacto socioeconómico.....	32

2. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	33
2.1 TRATAMIENTO CLÁSICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	33
2.1.1 Tratamiento de fondo de la artritis reumatoide: Antiinflamatorios no esteroideos y Corticoides.....	33
2.1.2 Fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad: Metotrexato, Sulfasalacina y Leflunomida.....	35
2.2 TERAPIA BIOLÓGICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	38
2.2.1 Concepto, clasificación y Farmacología: Infliximab, Etanercept y Adalimumab. Efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones.....	38
2.2.2 Desarrollo de fármacos anti-factor de necrosis tumoral.....	44
2.3 OTROS TRATAMIENTOS.....	44
2.3.1 Otros fármacos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide: Farmacología de Anakinra, Rituximab y Abatacept.....	45
2.3.2 Nuevas líneas de investigación.....	47
2.3.2.1 Fármacos anti-Interleucina 6: Tocilizumab.....	47
2.3.2.2 Efectividad de las terapias biológicas y otras líneas terapéuticas.....	48

<p>B. ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO</p> <p>FARMACOTERAPÉUTICO</p>

3. RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.....	49
3.1 CONCEPTO DE RESULTADO NEGATIVO DE LA MEDICACIÓN.....	49
3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.....	51
3.3 IMPORTANCIA ACTUAL DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.....	52
3.4 PREVENCIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN: EVITABILIDAD.....	54
3.4.1 Concepto de evitabilidad.....	54
3.4.2 Importancia actual.....	55

4. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	56
4.1 CONCEPTOS BÁSICOS.....	56
4.2 METODOLOGÍA DADER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.....	59
4.3 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	62
4.3.1 Concepto de intervención farmacéutica: Intervención farmacoterapéutica e Información de medicamentos. Educación para la salud.....	62
4.3.2 Clasificación de las intervenciones farmacéuticas.....	64
4.4 IMPORTANCIA ACTUAL DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	66
4.5 DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LA MEDICACIÓN A LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.....	68

C. IMPORTANCIA DEL TEMA

5. IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	72
5.1 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO: EVALUACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.....	72
5.1.1 Actividad de la enfermedad: Disease Activity Score y Disease Activity Score 28.....	72
5.1.2 Seguridad: base de datos BIOBADASER.....	74
5.1.3 Calidad de vida y estado de salud.....	76
5.1.4 Adherencia y satisfacción con el tratamiento.....	78
<u>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO</u>.....	81
1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	81
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	83
3. OBJETIVO PRINCIPAL.....	84
4. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	84

<u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	85
1. DISEÑO Y VARIABLES DEL ESTUDIO	85
1.1 PROCEDIMIENTO: DISEÑO DEL ESTUDIO.....	85
1.1.1 Ámbito y duración del estudio.....	85
1.1.2 Tipo de estudio.....	85
1.1.3 Selección de los pacientes.....	85
1.1.3.1 Dispensación de medicamentos en el ámbito hospitalario: Infliximab, Etanercept y Adalimumab.....	87
1.1.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	91
1.1.5 Periodo de estudio y procedimiento.....	92
1.2 DISEÑO ESTADÍSTICO.....	93
1.2.1 Variables del estudio.....	93
1.2.2 Diseño estadístico.....	97
2. PROCEDIMIENTO EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL	98
2.1 MEDIDA DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.....	98
2.1.1 Recogida de información: Método DADER.....	98
2.1.2 Criterios de determinación de Resultados negativos de la medicación: clasificación y algoritmo.....	99
2.1.3 Prevención de los Resultados negativos de la medicación: Procedimiento...100	
2.2 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.....	101
2.2.1 Intervención farmacoterapéutica: Informe farmacoterapéutico.....	101
2.2.2 Educación para la salud. Información de medicamentos (hoja de información para fármacos anti-factor de necrosis tumoral).....	103
2.3 MEDIDA DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.....	104
2.3.1 Comisión Asesora para el Uso racional de los medicamentos utilizados en la artritis reumatoide en el Servicio Andaluz de Salud.....	104
2.3.2 Disease activity score 28, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y factor reumatoide.....	105
2.3.3 Seguridad del tratamiento.....	109

2.4 MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.....	110
2.4.1 Test de Morisky-Green-Levine y Simplified Medication Adherence Questionnaire.....	110
2.4.2 Intervención para mejorar la adherencia.....	114
2.5 MEDIDA DE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO.....	114
2.5.1 Mediante el Treatment Satisfaction Questionnaire Medication.....	114
2.6 MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA.....	116
2.6.1 Medida de la capacidad funcional: cuestionario Health Assessment Questionnaire.....	116
2.6.2 Medida del estado de salud general: cuestionario Short Form-36.....	118
<u>RESULTADOS</u>	121
1. Características de los pacientes incluidos en el estudio.....	121
2. Resultados negativos de la medicación.....	130
3. Prevención de los Resultados negativos de la medicación: Evitabilidad.....	137
4. Intervenciones farmacéuticas.....	138
5. Solución de los Problemas de salud en función de la Intervención farmacéutica: Odds Ratio.....	142
6. Adherencia.....	144
7. Satisfacción con el tratamiento.....	148
8. Capacidad funcional.....	153
9. Estado de salud general.....	166
10. Actividad de la artritis reumatoide.....	182
<u>DISCUSIÓN</u>	200
1. Objetivos.....	200
2. Datos descriptivos de los pacientes.....	202
3. Cálculo del tamaño muestral.....	203
4. Validez interna.....	205
5. Diseño del estudio.....	207
6. Resultados negativos de la medicación.....	210

7. Prevención de los resultados negativos de la medicación: Evitabilidad.....	215
8. Tipos de intervención farmacéutica.....	216
9. Solución de los resultados negativos de la medicación en función de la intervención (Odds Ratio).....	218
10. Adherencia.....	221
11. Satisfacción con el tratamiento.....	223
12. Capacidad funcional.....	225
13. Estado de salud general.....	229
14. Actividad de la enfermedad.....	232
<u>CONCLUSIONES</u>	237
<u>ANEXOS</u>	239
ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES (ADAPTADOS AL PROCESO ASISTENCIAL)	239
ANEXO 2: HOJAS DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES: INFLIXIMAB, ETANERCEPT Y ADALIMUMAB	241
ANEXO 3: CONSEJOS PRÁCTICOS A PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ARTRITIS REUMATOIDE	249
ANEXO 4: CUESTIONARIO TREATMENT SCORE QUESTIONNAIRE MEDICATION (TSQM)	250
ANEXO 5: CUESTIONARIO HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ) Y CÁLCULO DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE (DAS28)	253
ANEXO 6: CUESTIONARIO SHORT FORM-36 (SF-36)	255
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	266

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El Seguimiento farmacoterapéutico es una de las funciones principales del farmacéutico en cuanto a la farmacoterapia. No son conocidos los Resultados negativos al tratamiento (RNM) con terapia biológica de la artritis reumatoide ni el tipo de intervenciones que puede hacer el Farmacéutico en cuanto a la farmacoterapia en este tipo de pacientes y fármacos.

OBJETIVO: Evaluar el impacto de la Intervención farmacéutica mediante el Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con Infliximab, Etanercept y Adalimumab.

MÉTODO: Se trata de un estudio prospectivo, randomizado y controlado de 83 pacientes divididos en tres grupos: infliximab, etanercept y adalimumab. El periodo de estudio fue de 6 meses; se realizaron visitas periódicas a los pacientes cada 2 meses. La intervención farmacéutica consistió en el Seguimiento farmacoterapéutico y la Educación sanitaria de los pacientes incluidos en el estudio. Al grupo control solo se le dispensó la medicación. Se evaluó: Resultados negativos asociados a Infliximab, Etanercept y Adalimumab, tipo de intervenciones del farmacéutico, adherencia al tratamiento biológico, satisfacción con el tratamiento biológico, efectividad y seguridad del los fármacos estudiados así como la calidad de vida a través de los cuestionarios HAQ y SF-36.

RESULTADOS: Hubo un 28.8% de RNM asociados a la terapia biológica en el grupo de infliximab, 34.0% en etanercept y 37.2% en adalimumab atribuidos a la terapia biológica. La odds ratio (OR) en el grupo de infliximab fue de 15.2 ($p=0.007$), en etanercept de 0.58 ($p=0.408$) y en adalimumab de 22 ($p<0.05$). El 62.25% de las intervenciones fueron dirigidas al paciente, el 24.51% sobre la dosis de agente biológico y el 13.24% sobre la estrategia farmacológica. No hubo diferencias en cuanto a satisfacción con el tratamiento. Mejoró la adherencia entre los grupos de intervención respecto los grupos control de los tres grupos, así como la PCR, VSG y DAS28. El SF-

36 y el HAQ mejoraron en alguna de las dimensiones medidas en los grupos de intervención respecto a los grupos control.

CONCLUSIÓN: El Seguimiento farmacoterapéutico y la Intervención del Farmacéutico en este tipo de pacientes mejoran algunos aspectos de la salud y calidad de vida, así como una tendencia a la mejora de las variables del estudio; por tanto, se recomienda este tipo de estrategia en el seguimiento de estos pacientes tratados con terapia biológica.

ABREVIATURAS

AAS: Ácido acetilsalicílico.

ACR: American Collage of Rheumatology.

AEM: Agencia Española del Medicamento.

AF: Atención farmacéutica.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

AR: Artritis reumatoide.

ARPAS: Antirretroviral, Pacientes, Adherencia y Satisfacción.

ATC: Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química.

ATM: Articulación temporomandibular.

AZA: Azatioprina.

BIOBADASER: Base de datos de productos biológicos de la Sociedad Española de Reumatología.

BONO: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

CAFV: Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

CCL: chemokine (C-C modif) ligand 2.

CCP: Péptido cíclico citrulinado.

CD: Cluster of differentiation.

CDAI: Clinical Disease Activity Index.

CESTA: Cuestionario Español de Satisfacción con el Tratamiento Antirretroviral.

CICL: Ciclofosfamida.

CIE: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud.

CLINHAQ: Clinical Health Assessment Questionnaire.

CORT: Corticoides.

COX: Ciclooxygenasa.

CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

DAS: Disease Activity Score.

DH: Diagnóstico hospitalario.

DMAR: Fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad.

DNA: Ácido desoxiribonucleico.

DT: Desviación típica.

EBV: Epstein - Barr virus.

ELAM: Molécula de adhesión de leucocito endotelial.

EMEA: Agencia Europea del Medicamento.

EMECAR: Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la Artritis Reumatoide.

EPISER: Prevalencia e Impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española.

EULAR: European League Against Rheumatism.

EVA: Escala analógica visual.

FORO: Foro de atención farmacéutica.

FR: Factor reumatoide.

GINF: Guía para la inclusión de nuevos fármacos de la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía.

HAQ: Health Assessment Questionnaire.

HIV: Human Infected Virae.

HIVTSQ: Treatment Satisfaction Questionnaire Human Infected Virae.

HLA: Human leukocyte antigen.

HSV: Herpes simplex virus.

HTA: Hipertensión arterial.

HTLV1: Human T-lymphotropic virus.

IC: Intervalo de confianza.

ICAM: Molécula de adhesión intercelular.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Ig: Inmunoglobulina.

IL: Interleucina.

INF: Interferón.

INSALUD: Instituto nacional de la salud.

ITU: Infección de tracto urinario.

LEFL: Leflunomida.

LP: Lipoxinas.

LT: Leucotrienos.

MD-HAQ: Health Assessment Questionnaire multidimensional.
m-HAQ: Health Assessment Questionnaire modificado.
MMP: Metaloproteasas de matriz.
MTX: Metotrexato.
NO: Óxido nitroso.
NPH: Nottingham health profile.
OMERACT: Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials.
OMS: Organización mundial de la salud.
OR: Odds ratio.
PAF: Factor activador de plaquetas.
PCNE: Pharmaceutical Care Network Europe.
PCR: Proteína C reactiva.
PECVEC: Perfil calidad de vida de enfermos crónicos.
PGs: Prostaglandinas.
PPD: Derivado de proteína purificada.
PRM: Problema relacionado con los medicamentos.
PROSEREME: Programa de selección y revisión de medicamentos.
PS: problema de salud.
RAI: Índice articular de Ritchie.
REFLEX: A Randomised Evaluation of Long-term Efficacy of RituXimab in RA.
REGISPONSER: Registro de espondiloartropatías de la SER.
RNM: Resultados negativos de la medicación.
SAFH: Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.
SAR: Sociedad Andaluza de Reumatología.
SAS: Servicio Andaluz de Salud.
SDAI: Simplified Disease Activity Index.
SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
SER: Sociedad Española de Reumatología.
SF-36: Short form de 36 ítems.
SFT: Seguimiento farmacoterapéutico.
S-HAQ: Stanford Health Assessment Questionnaire.
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
SIP: Sickness Impact Profile.

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire.

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences.

TACE: TNF activating converting enzyme.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

URM: Uso racional del medicamento.

USA: United Staded of American.

VCAM: Moléculas de adhesión a membranas vasculares.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIGOR: Investigación de Resultados Gastrointestinales con Vioxx®.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

WONCA: World Organisation of Family Doctors.

XP: eXtreme Programing.

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

- Figura 1: Fisiopatología inmune de la Artritis reumatoide. Métodos de Inhibición farmacológica.
- Figura 2: Monitorización de fármacos antirreumáticos.
- Figura 3: Estructura de Infliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico.
- Figura 4: Estructura de Etanercept: Receptor soluble del TNF α .
- Figura 5: Estructura de Adalimumab: Anticuerpo monoclonal totalmente humanizado.
- Figura 6: Eficacia comparada de las terapias biológicas.
- Tabla 1: Clasificación ATC.
- Figura 7: Esquema general del estudio.
- Figura 8: Diseño temporal del estudio e intervención farmacéutica (grupo de Intervención).
- Figura 9: Esquema general del estudio.
- Figura 10: Tipo de Intervenciones en la metodología DADER.
- Figura 11: Criterios de actividad y mejoría de la Artritis reumatoide de la EULAR.
- Figura 12: Valoración de la gravedad de un Resultado negativo de la medicación.
- Figura 13: Cuestionario de Morisky-Green-Levine.
- Figura 14: Cuestionario SMAQ.
- Figura 15: Cuestionario adaptado utilizado en el estudio.
- Figura 16: TSQM: parámetros y número de ítems evaluados.
- Figura 17: HAQ: parámetros y número de ítems evaluados.
- Figura 18: Escalas y número de ítems del cuestionario SF-36.
- Tabla 2: Distribución de pacientes por sexo.
- Tabla 3: Distribución de pacientes por edad.
- Tabla 4: Distribución de pacientes por tiempo desde el diagnóstico de la Artritis reumatoide.
- Tabla 5: Distribución de pacientes por tiempo en tratamiento con terapia biológica.
- Tabla 6: Distribución de pacientes por tratamiento antirreumático concomitante.
- Tabla 7: Otros fármacos antirreumáticos utilizados por los pacientes.
- Tabla 8: Número de fármacos asociados a la terapia biológica.

Tabla 9: Clasificación ATC del tratamiento concomitante a la terapia biológica.

Tabla 10: Clasificación de los Resultados negativos de la medicación en el estudio, distribuidos por pacientes.

Figura 19: Distribución de pacientes en el estudio.

Figura 20: Distribución de Resultados negativos asociados a terapia biológica (%).

Figura 21: Categoría de Resultados negativos asociados a terapia biológica (%).

TABLA 11: Resultados negativos del tratamiento biológico nº 5 (efectos adversos no dosis dependiente).

Tabla 12: Clasificación de los Resultados negativos de la medicación según su gravedad.

Tabla 13: Distribución de los Resultados negativos de la medicación según su manifestación.

Tabla 14: Evitabilidad de los Resultados negativos de la medicación.

Tabla 15: Tipo de intervenciones farmacéuticas realizadas en el estudio.

Figura 22: Tipo de intervenciones por fármaco.

Figura 23: tipo de intervenciones (%).

Tabla 16: Solución de los problemas de salud en función de la intervención farmacéutica.

Tabla 17: Solución de los Resultados negativos de la medicación en el grupo control y de intervención.

Tabla 18: Solución de los Resultados negativos de la medicación en la 3^a/4^a visita.

Tabla 19: Odds Ratio.

Tabla 20: Resultados de la adherencia según grupo de intervención y control.

Figura 24: Adherencia con Etanercept (grupo de intervención).

Figura 25: Adherencia con Etanercept (grupo control).

Figura 26: Adherencia con Adalimumab (grupo de intervención).

Figura 27: Adherencia con Adalimumab (grupo control).

Tabla 21: Resultados del cuestionario TSQM en el estudio.

Figura 28: TSQM con Infliximab (grupo de intervención).

Figura 29: TSQM con Infliximab (grupo control).

Figura 30: TSQM con Etanercept (grupo de intervención).

Figura 31: TSQM con Etanercept (grupo control).

Figura 32: TSQM con Adalimumab (grupo de intervención).

Figura 33: TSQM con Adalimumab (grupo control).

Tabla 22: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ en la categoría vestirse, levantarse y comer en el estudio.

Tabla 23: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ categoría caminar, higiene y alcanzar en el estudio.

Tabla 24: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ categoría prensión, otras actividades y HAQ global en el estudio.

Figura 34: Evolución temporal HAQ vestirse. Grupo de Intervención.

Figura 35: Evolución temporal HAQ vestirse. Grupo Control.

Figura 36: Evolución temporal HAQ levantarse. Grupo de Intervención.

Figura 37: Evolución temporal HAQ levantarse. Grupo Control.

Figura 38: Evolución temporal HAQ comer. Grupo de Intervención.

Figura 39: Evolución temporal HAQ comer. Grupo Control.

Figura 40: Evolución temporal HAQ caminar. Grupo de Intervención.

Figura 41: Evolución temporal HAQ caminar. Grupo Control.

Figura 42: Evolución temporal HAQ higiene. Grupo de Intervención.

Figura 43: Evolución temporal HAQ higiene. Grupo Control.

Figura 44: Evolución temporal HAQ alcanzar. Grupo de Intervención.

Figura 45: Evolución temporal HAQ alcanzar. Grupo Control.

Figura 46: Evolución temporal HAQ prensión. Grupo de Intervención.

Figura 47: Evolución temporal HAQ prensión. Grupo Control.

Figura 48: Evolución temporal HAQ otras actividades. Grupo de Intervención.

Figura 49: Evolución temporal HAQ otras actividades. Grupo Control.

Tabla 25: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría función física y rol físico en el estudio.

Tabla 26: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría dolor corporal y estado de salud general en el estudio.

Tabla 27: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría vitalidad y función social en el estudio.

Tabla 28: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría rol emocional y salud mental en el estudio.

Tabla 29: Resultados del cuestionario SF-36 global.

Figura 50: Evolución temporal SF-36 función física. Grupo de Intervención.

Figura 51: Evolución temporal SF-36 función física. Grupo Control.

Figura 52: Evolución temporal SF-36 rol físico. Grupo de Intervención.

- Figura 53: Evolución temporal SF-36 rol físico. Grupo Control.
- Figura 54: Evolución temporal SF-36 dolor corporal. Grupo de Intervención.
- Figura 55: Evolución temporal SF-36 dolor corporal. Grupo Control.
- Figura 56: Evolución temporal SF-36 estado de salud general. Grupo de Intervención.
- Figura 57: Evolución temporal SF-36 estado de salud general. Grupo Control.
- Figura 58: Evolución temporal SF-36 vitalidad. Grupo de Intervención.
- Figura 59: Evolución temporal SF-36 vitalidad. Grupo Control.
- Figura 60: Evolución temporal SF-36 función social. Grupo de Intervención.
- Figura 61: Evolución temporal SF-36 función social. Grupo Control.
- Figura 62: Evolución temporal SF-36 rol emocional. Grupo de Intervención.
- Figura 63: Evolución temporal SF-36 rol emocional. Grupo Control.
- Figura 64: Evolución temporal SF-36 salud mental. Grupo de Intervención.
- Figura 65: Evolución temporal SF-36 salud mental. Grupo Control.
- Tabla 30: Resultados de valores analíticos de actividad de la Artritis reumatoide. Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y Factor reumatoide.
- Figura 66: Evolución temporal de la velocidad de sedimentación globular 1ª hora. Grupo de Intervención.
- Figura 67: Evolución temporal de la velocidad de sedimentación globular 1ª hora. Grupo Control.
- Figura 68: Evolución temporal de la Proteína C Reactiva. Grupo de Intervención.
- Figura 69: Evolución temporal de la Proteína C Reactiva. Grupo Control.
- Figura 70: Evolución temporal del Factor Reumatoide. Grupo de Intervención.
- Figura 71: Evolución temporal del Factor Reumatoide. Grupo Control.
- Tabla 31: Resultados de parámetros clínicos para el Seguimiento farmacoterapéutico de la Artritis reumatoide.
- Figura 72: Evolución temporal Número de articulaciones tumefactas. Grupo de Intervención.
- Figura 73: Evolución temporal Número de articulaciones tumefactas. Grupo Control.
- Figura 74: Evolución temporal Número de articulaciones dolorosas. Grupo de Intervención.
- Figura 75: Evolución temporal Número de articulaciones dolorosas. Grupo Control.
- Figura 76: Evolución temporal Escala analógica visual. Grupo de Intervención.
- Figura 77: Evolución temporal Escala analógica visual. Grupo Control.
- Tabla 32: Valores del Índice de actividad de la Artritis reumatoide (DAS28).

Figura 78: DAS28 con Infliximab (grupo de intervención).

Figura 79: DAS28 con Infliximab (grupo control).

Figura 80: DAS28 con Etanercept (grupo de intervención).

Figura 81: DAS28 con Etanercept (grupo control).

Figura 82: DAS28 con Adalimumab (grupo de intervención).

Figura 83: DAS28 con Adalimumab (grupo control).

Tabla 33: Valores del Índice de actividad de la Artritis reumatoide con PCR (DAS28-PCR).

Figura 84: DAS28-PCR con Infliximab (grupo de intervención).

Figura 85: DAS28-PCR con Infliximab (grupo control).

Figura 86: DAS28-PCR con Etanercept (grupo de intervención).

Figura 87: DAS28-PCR con Etanercept (grupo control).

Figura 88: DAS28-PCR con Adalimumab (grupo de intervención).

Figura 89: DAS28-PCR con Adalimumab (grupo control).

Figura 90: Resultado de los Resultados negativos de la medicación en distintos estudios utilizando el método DADER.

Tabla 34: Variación global del HAQ.

Tabla 35: Variación global del SF-36.

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE ARTRITIS REUMATOIDE.

1.1 ETIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter progresivo que produce dolor, rigidez y tumefacción de las articulaciones y que con el tiempo puede llegar a degenerar en deformaciones importantes produciendo distintos grados de discapacidad, limitación de la calidad de vida y de las expectativas del paciente¹. Se propone el mecanismo inmunológico como el más aceptado para explicar la etiología de la enfermedad.

1.1.1 Concepto de inflamación.

La inflamación es un proceso fisiopatológico donde el organismo responde a un daño producido en el propio tejido. Existen un conjunto de mediadores celulares y humorales que colaboran para eliminar el agente causal que produce el daño; no obstante es un proceso defensivo. Paracelso en el s. I definió los cuatro signos cardinales de todo proceso inflamatorio: rubor, dolor, calor y tumor. Galeno añadió un quinto signo que lo definió como pérdida de función.

La inflamación se divide en dos tipos: inflamación aguda y crónica. La inflamación aguda es de corta duración y consiste en la extravasación de fluidos proteicos y contenido celular, principalmente neutrófilos; en la inflamación crónica se extravasan linfocitos y macrófagos y es característica la formación de fibrosis. Los agentes que pueden producir inflamación son muy variables, desde todo tipo de microorganismos, agentes extraños, agentes físicos y químicos a material del propio tejido del organismo.

Los cambios fisiológicos que se producen son: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento y activación de neutrófilos² y fiebre.

1.1.2 Mecanismo de la inflamación.

Sobre el endotelio vascular se produce vasodilatación, permeabilidad vascular y adhesión de leucocitos gracias a sustancias solubles proinflamatorias. Los leucocitos y plaquetas se rompen y liberan más mediadores proinflamatorios perpetuando el proceso inflamatorio. A su vez, la activación de la coagulación, la fibrinólisis y el sistema del complemento aumentan el proceso inflamatorio. En la inflamación crónica hay extravasación y migración de monocitos y linfocitos³.

Las *cininas* son un grupo de proteasas que tras el proceso en cascada desembocan en bradicinina que produce contracción del músculo liso y aumento de la permeabilidad vascular⁴.

Mediadores lipídicos.

Incluyen leucotrienos (LT), prostaglandinas (PGs), el factor activador de plaquetas (PAF) y lipoxinas (LP); todos son productos del metabolismo del ácido araquidónico. La enzima limitante es la ciclooxigenasa (COX) de la que existen 2 isoformas: la *ciclooxigenasa 1* constitutiva implicada en la obtención de prostanoides para la homeostasis fisiológica y la *ciclooxigenasa 2* inducida por el proceso inflamatorio.

Las prostaglandinas pueden tener acciones proinflamatorias (PGE₂) y antiinflamatorias (PGI₂); la diferencia radica en la síntesis de prostaglandinas sintasas características del proceso inflamatorio. Se producen en los macrófagos y linfocitos T y se unen a receptores específicos, como el receptor FP para la PGF₂α. Sobre la COX actúan fármacos como los glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y paracetamol.

Los leucotrienos y lipoxinas son sintetizados por las *lipooxigenasas*. Son producidos por los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Producen vasoconstricción y aumentan la permeabilidad vascular así como la adhesión de leucocitos al endotelio, jugando un papel fundamental en el proceso asmático. El grupo de fármacos denominados “lukast” son antagonistas de leucotrienos. El más importante es el

leucotrieno B4 (LTB4) que produce broncoconstricción y aumento de la formación de mucus⁵. Los nuevos fármacos inhiben específicamente la COX2, la lipooxigenasa ó los receptores de prostanoïdes o leucotrienos.

Otros mediadores lipídicos son el PAF; se trata de un lípido complejo que incrementa la adhesión al endotelio vascular de los leucocitos, agregación plaquetaria y degranulación de éstas, siendo mediador importante en los procesos alérgicos.

Citoquinas proinflamatorias.

Este es el campo más importante de investigación en la Farmacología inflamatoria. Entre las citoquinas proinflamatorias se encuentran la IL-1, IL-6, IL-12, interferón α (INF α) y TNF α , siendo la IL-1 y el TNF α los más importantes. Su acción está en la activación de macrófagos, polimorfonucleares y linfocitos T produciendo otros mediadores solubles (PGs, LTs, PAF, bradicinina...). A su vez, existen citoquinas antiinflamatorias que equilibran el proceso inflamatorio, como la IL-4, IL-14, IL-10...

La histamina y serotonina son secretadas por los mastocitos, basófilos y plaquetas y cuya función es aumentar la permeabilidad vascular. El óxido nítrico (NO) se sintetiza a partir de la L-arginina a través de la NO sintasa y es un mediador inflamatorio importante.

1.1.3 Factor de necrosis tumoral.

Es el mediador inflamatorio más importante en infecciones por bacterias gram negativas y responsable de muchas complicaciones en procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos. Se identificó en el suero de animales tratados con lipopolisacárido bacteriano; producía la necrosis de tumores, de ahí su denominación. Posteriormente se demostró su implicación en numerosos procesos y enfermedades como el shock séptico, la caquexia en pacientes neoplásicos y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide, la artrosis, enfermedad inflamatoria intestinal...esclerosis múltiple, fallo cardíaco, malaria cerebral, alzheimer, tuberculosis, fatiga crónica...⁶

Es producido por multitud de células inflamatorias como los macrófagos, neutrófilos y linfocitos. Se sintetiza inicialmente como un homotrímero en la membrana

celular y posteriormente se libera la parte extracelular por un enzima metaloproteasa denominada *factor de necrosis tumoral activating converting enzyme* (TACE). La mayoría de los efectos se deben a esta forma soluble.

Funciones y acciones.

Existen dos receptores para el TNF, el TNF-R1 (proteína de 55 KDa) y el TNF-R2 (proteína de 75 KDa), siendo el más importante en las funciones del factor de necrosis tumoral el receptor TNF-R1. El factor de necrosis tumoral induce la expresión de selectinas e integrinas en células endoteliales permitiendo la unión de leucocitos. A su vez, estimula a las células endoteliales a través de la producción de citoquinas y produce apoptosis en algunos tipos celulares.

Existen dos tipos de factor de necrosis tumoral, el TNF α y el TNF β (también conocido como linfotóxina β). Ambos comparten los dos receptores de membrana pero tienen funciones y acciones similares ó distintas según el tipo celular donde se expresen los receptores. La forma extracelular del receptor del factor de necrosis tumoral (soluble) se libera normalmente para modular la acción del TNF α . Estos receptores modulan de forma natural fundamentalmente al TNF α de tal forma que el grado de inflamación articular depende de la concentración del receptor soluble y del TNF α .⁷ Normalmente el factor de necrosis tumoral se encuentra en forma de homotrímeros y los receptores transmembrana son monoméricos. La unión se puede producir tanto en la superficie celular como en el espacio extracelular. Cada factor de necrosis tumoral se puede unir a dos ó más receptores de membrana para iniciar la transducción intracelular.

Cuando se produce en cantidades elevadas, se vierte al torrente sanguíneo y actúa como una hormona a varios niveles:

- 1 Produciendo fiebre (también por la IL-1) a través de la síntesis de PGs en el hipotálamo.
- 2 En el hepatocito aumentando la síntesis de proteínas de fase aguda, como el fibrinógeno y la proteína A amiloide.
- 3 A largo plazo, produce caquexia caracterizada por pérdida de masa muscular y grasa. El TNF induce la disminución del apetito a nivel central. Inhibe la

lipoproteína lipasa por lo que el tejido periférico no puede utilizar los ácidos grasos libres como fuente energética.

- 4 En concentraciones por encima de 10^{-7} M inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, produciendo hipotensión pudiendo llegar al shock.
- 5 Produce trombosis vascular, ya que estimula en el endotelio el factor tisular que es un potente activador de la coagulación. La trombosis local produce necrosis de tumores.
- 6 Puede producir alteraciones metabólicas tales como hipoglucemia.

A nivel articular, todas las funciones y acciones producen una reabsorción del hueso, destrucción del cartílago e inflamación articular característica de la artritis reumatoide.

La IL-1 es otra citoquina estructuralmente diferente al factor de necrosis tumoral pero con funciones y acciones idénticas y sinérgicas.

1.1.4 Factores etiológicos de la artritis reumatoide.

La artritis reumatoide es una enfermedad de origen multifactorial y secundaria a uno ó varios factores que actúan en una población predispuesta. Entre los factores que pueden originar la Enfermedad reumatoide destacan:

a) Factores genéticos, donde encontramos:

Herencia familiar: el 10% de los pacientes que padecen la enfermedad tienen un familiar de primer grado que también padece la enfermedad. Además, en poblaciones no endogámicas, el 15% de los gemelos univitelinos padecen la enfermedad.

Sistema mayor de histocompatibilidad: está establecido que un gen ha sido identificado y asociado a la susceptibilidad y severidad de la enfermedad; se trata de un locus del complejo mayor de histocompatibilidad ó HLA de clase II⁸.

Podemos destacar: 1. HLA DR4 en el norte de Europa y HLA DR1 en el sur de Europa⁹. 2. Epítipo compartido. Existe una secuencia conservada de aminoácidos que se asocia a la presencia de la enfermedad; esto se dedujo del estudio de los 14 alelos del DR4, esta secuencia se denominó *epítipo compartido*. Esta misma secuencia se encontró en pacientes judíos ashkenazis con AR que eran DR1 y no DR4 positivos¹⁰. 3. Variantes alélicas de otros genes en el locus del TNF α .

- b) Factores ambientales. Estos factores inciden sobre la base genética predispuesta para iniciar el proceso autoinmune de la enfermedad. Se apunta a agentes infecciosos que participarían como antígenos desencadenando la respuesta inmune, tales como virus (HTLV1, EBV, HSV, rubéola, Parvovirus B19...) ó bacterias (distintas especies de micoplasma, Mycobacterias, Campylobacter, Yersinia, Salmonella...).

1.1.5 Concepto inmune de la artritis reumatoide.

La artritis reumatoide, al igual que otras enfermedades como la artritis psoriásica, psoriasis, uveítis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) parecen tener una etiopatología de base autoinmune inflamatoria claramente establecida; no obstante, el agente que desencadena dicha respuesta, virus ó bacteria, es todavía una incertidumbre. La base central es una estimulación de la respuesta inmune con una alteración de la regulación del equilibrio. Están comprometidos gran variedad de órganos y el papel del factor de necrosis tumoral está establecido¹¹.

En la artritis reumatoide existen dos fenómenos¹²: uno de inflamación articular y otro de destrucción articular con neoformación de vasos sanguíneos y células sinoviales, fibroblastos, macrófagos que destruirán el cartílago y el hueso. Existe una trasudación del líquido sinovial con migración de linfocitos a la membrana sinovial y polimorfonucleares al líquido sinovial, todo el proceso mediado por moléculas de adhesión. Los linfocitos T son activados por un antígeno desconocido en las células presentadoras de antígeno y esto llevará a la activación del linfocito B que formará inmunoglobulinas específicas; todo el proceso es mediado por multitud de citoquinas. Se activan las células Th1 que producen IL-1, 2 y TNF; también se atraen macrófagos que liberan IL-1, 6 y TNF. La concentración de factor de necrosis tumoral aumenta en el suero y en el líquido sinovial de los enfermos. El factor de necrosis tumoral juega un papel crucial en la infiltración celular y la formación de *pannus* en la articulación; existe aumento de IL-1, 6 y 8 que estimulan los fibroblastos y condrocitos. Estas células producen metaloproteinasas causantes de la destrucción ósea y cartilaginosa. La destrucción tisular y la infiltración de linfocitos en la sinovial producen neoantígenos,

como el colágeno tipo II que cronifica el proceso; un autoanticuerpo típico de la enfermedad es el factor reumatoide. Figura 1.

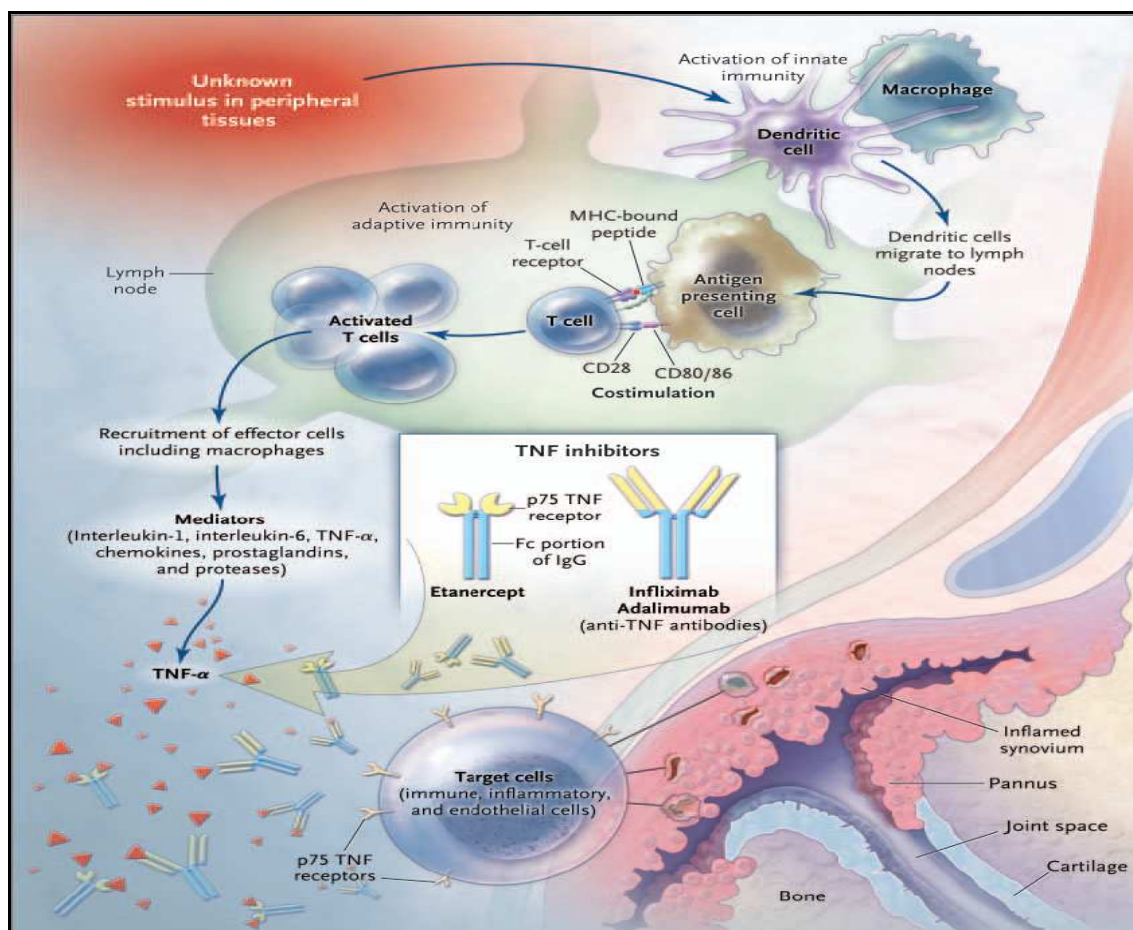


Figura 1: Fisiopatología inmune de la artritis reumatoide. Métodos de Inhibición farmacológica. Tomada de: Scott DL et al. *N Engl J Med* 2006; 355:704-12.

1.2 DIAGNÓSTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Existen dos aspectos fundamentales en el diagnóstico de la artritis reumatoide: el diagnóstico temprano en su fase inicial y el diagnóstico una vez está establecida la enfermedad. Se basa en la anamnesis de la historia clínica y la exploración para evidenciar sinovitis presente al menos durante 6 semanas, el ritmo del dolor (inflamatorio ó mecánico), simetría de la afectación articular, mejoría parcial con AINEs y el estudio de las articulaciones afectadas. A ello se le debe asociar un estudio analítico y radiográfico.

En cuanto a las manifestaciones extraarticulares, debemos observar sequedad de mucosas, úlceras, afectación ocular, disnea y otros síntomas sistémicos. Para establecer el diagnóstico se utilizan los criterios de la ACR (American College of Rheumatology) de 1987¹³.

1.2.1 Importancia en la fase inicial.

Es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad para evitar las erosiones en el cartílago y hueso, pero esto es difícil. Lo más característico de la enfermedad es la cronicidad y la destrucción articular y ambas tardan un tiempo en manifestarse. Diversos estudios¹⁴ han demostrado que el tratamiento precoz aumenta la probabilidad de controlar la inflamación y el daño estructural; es lo que se conoce como *ventana terapéutica de oportunidad*¹⁵.

El diagnóstico precoz no está establecido y es un reto para la organización sanitaria la coordinación entre la Atención Primaria y la Atención Especializada.

1.2.2 Diagnóstico de la artritis reumatoide establecida.

Los criterios ACR de 1987 han demostrado una gran sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y clasificación de pacientes con enfermedad avanzada pero no en el diagnóstico precoz. Su sensibilidad varía del 75-95% y su especificidad del 73-95%. Son 7 criterios de los que el paciente debe ser positivo a 4 para ser diagnosticado de la enfermedad¹³:

1. Rigidez matutina de más de 1 hora.
2. Artritis de 3 ó más áreas articulares.
3. Artritis de las articulaciones de las manos.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Presencia de factor reumatoide.
7. Alteraciones radiológicas compatibles.

Los criterios 1 a 4 deben estar presentes al menos durante 6 semanas y los criterios 2, 3, 4 deben ser objetivados por el médico.

Las pruebas biológicas son una buena fuente de información del estado de la enfermedad; los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular a la 1ª hora (VSG), el análisis del líquido sinovial, el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulina (anti CCP). El líquido sinovial inflamatorio indica actividad de la enfermedad pero es poco específico de la artritis reumatoide. Los reactantes de fase aguda son aquellos que varían al menos un 25% ante un proceso inflamatorio.

La PCR y VSG son sensibles pero no específicos¹⁶ de la enfermedad.

El FR elevado en sangre hace muy probable el diagnóstico pero su ausencia no lo excluye (sensibilidad del 40-80%). Es un autoanticuerpo de tipo inmunoglobulina M (Ig M) dirigido contra la fracción Fc de la inmunoglobulina G. Además del valor diagnóstico también tiene valor pronóstico ya que se asocia a la gravedad de la enfermedad, destrucción articular, extensión y discapacidad¹⁷ funcional.

La citrulina es una modificación post-traslacional de la arginina producida por el enzima peptidarginil deaminasa. Los anticuerpos anti CCP tienen mayor capacidad de diagnosticar la enfermedad reumatoide y valorar el pronóstico del paciente, incluso más que el factor reumatoide¹⁸.

Los métodos radiológicos son importantes y ayudan en el diagnóstico; los métodos utilizados en estudios y ensayos clínicos para evaluar el daño estructural son el índice de Larsen¹⁹, la escala corta de Larsen²⁰ y la escala de Sharp/Van der Heijde²¹.

1.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

La artritis reumatoide se manifiesta como poliartritis de pequeñas articulaciones y va progresando hasta afectar a las grandes articulaciones. Además se caracteriza por ser una enfermedad sistémica, conocida entonces como Enfermedad reumatoide.

1.3.1 Manifestaciones articulares.

Las manifestaciones básicas de la enfermedad se caracterizan por: dolor y tumefacción, deformidad y limitación funcional. Alrededor del 65% de los pacientes comienza con síntomas como astenia y dolor musculoesquelético hasta que se evidencia la sinovitis.

El dolor inflamatorio se caracteriza por ser continuo, más intenso en reposo, mejorar con el ejercicio, de predominio nocturno y acompañado de rigidez matutina. Comienza en manos y pies y va progresando a las rodillas y codos. Con frecuencia el paciente refiere fatiga o astenia asociada a fiebre vespertina y pérdida de peso.

Afectación de las manos. Se observan deformidades y secuelas de lesiones estructurales características de la enfermedad.

Otras articulaciones. La cadera, la rodilla en el 60% de los casos pudiendo aparecer el llamado *quiste de Baker*, el pie, el hombro, el codo, la columna cervical y otras articulaciones como las articulaciones temporomandibulares (ATM), las cricoaritenoides, huesecillos del oído...

1.3.2 Manifestaciones extraarticulares.

Al ser una enfermedad sistémica se puede ver comprometido cualquier órgano o sistema²². Son característicos de la enfermedad los nódulos cutáneos reumatoideos en zonas de apoyo en el 20-30% de los casos.

Hasta el 50% de pacientes demuestran afectación pulmonar (en forma de pleuritis, enfermedad intersticial difusa y BONO –bronquiolitis obliterante con neumonía organizada-) que puede desencadenar en fibrosis pulmonar. Estas alteraciones pulmonares son las más comprometidas pudiéndose encontrar en los estadios más avanzados de la enfermedad una supervivencia del 50% a los 5 años de evolución.

La afectación del sistema nervioso es más frecuente en el sistema nervioso periférico que en el sistema nervioso central con neuropatías por atrapamiento (síndrome del túnel carpiano), mononeuritis múltiple...

Las alteraciones oculares también son frecuentes en forma de epiescleritis y escleritis.

Alteraciones vasculares en forma de vasculitis reumatoide (acra, cutánea o sistémica) entre el 1-10% de los pacientes alcanzando el 25% en el análisis de necropsias. Conlleva una mortalidad entre el 30-50% a los 5 años de evolución cuando aparecen en las fases tempranas de la enfermedad.

Otros síndromes característicos son el síndrome de Sjögren en el 10-50% de los pacientes en forma de queratoconjuntivitis y xerostomía, el síndrome de Felty (triada artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia) y el síndrome de Caplan caracterizado por nódulos reumatoideos múltiples en la periferia pulmonar.

Cabe destacar la neuropatía, amiloidosis en el 5-10% de los pacientes fundamentalmente con localización renal hasta en el 25% con proteinuria y síndrome nefrótico y alteraciones cardíacas (pericarditis, miocarditis y valvulopatías) subclínicas en el 30-40% de los pacientes.

Todas las manifestaciones extrarticulares las debemos tener en cuenta para discernir entre síntomas propios de la enfermedad y Resultados clínicos negativos relativos a seguridad y efectividad de los tratamientos utilizados frente a la enfermedad reumática.

1.4 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

1.4.1 En España.

El estudio EPISER²³ (Prevalencia e Impacto de las Enfermedades Reumáticas en la población adulta española) fue llevado a cabo en España en los años 1998-1999 y estima una prevalencia de artritis reumatoide en mayores de 20 años del 0,5%, por lo que se estima que en nuestro país hay 200.000 personas con la enfermedad. Varía de un 0,2% en hombres a un 0,8% en mujeres con un pico de frecuencia entre los 40-60 años.

Los estudios de incidencia son más difíciles de encontrar, no existiendo estudios en España y sí en otros países y estudios internacionales²⁴, como se expone a continuación.

1.4.2 En la población mundial.

Los estudios de epidemiología descriptiva muestran una prevalencia del 0,5-1% de personas con AR en la población mundial, con una frecuencia de 2 a 3 veces mayor

en mujeres que en hombres. También se ha observado mayor frecuencia en población urbana que rural.

Las prevalencias más altas se detecta en tribus de indios americanos, por encima del 1,2% y en grupos de esquimales. Las prevalencias más bajas se han descrito en países africanos y asiáticos. En Estados Unidos hay una prevalencia del 1%.

Los estudios de incidencia en países de nuestro entorno estiman 8,8 nuevos casos por cada 100.000 habitantes y año²⁵. Uno de los registros más importantes que incluye más de 400.000 personas es el Norfolk Arthritis Register en el Reino Unido que estima unos 0,5 casos nuevos por cada 1.000 personas y año²⁶.

En general, en poblaciones europeas y americanas de personas de raza blanca se estima una incidencia anual del 0,03% aunque va disminuyendo en las últimas décadas. También se estima que en las últimas décadas que la enfermedad es más benigna fruto de un diagnóstico más temprano y tratamientos más efectivos²⁷. Se ha observado un carácter más benigno de la enfermedad en los países del mediterráneo con respecto al norte de Europa, con menos manifestaciones extraarticulares y menos erosiones, aunque esto no es una afirmación concluyente²⁸.

Morbimortalidad.

La mortalidad asociada a la artritis reumatoide es superior a la población general y está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad²⁹. Los pacientes con esta enfermedad tienen aumentado el riesgo de alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorias, infecciosas y hematológicas con respecto a la población sana y con las mismas características demográficas, lo que determina una disminución de la esperanza de vida. Las tasas de mortalidad estandarizadas están entorno a 1-2³⁰. Se demostró ya hace 20 años que la esperanza de vida de los pacientes con AR en estadio avanzado es similar a los pacientes con Linfoma de Hodgkin en estadio II ó III ó con Enfermedad coronaria de tres vasos³¹.

Las causas de mortalidad son fundamentalmente por enfermedad cardiovascular, infecciones, neoplasias malignas y patología gastrointestinal. La actividad de la enfermedad, el daño y erosión articular y la incapacidad laboral son los indicadores de un exceso de morbilidad³².

1.4.3 Impacto socioeconómico.

Además de todo lo expuesto anteriormente, la incapacidad funcional y la disminución de la calidad de vida repercuten en un aumento del coste social y económico. Debido a su comienzo insidioso, la artritis reumatoide afecta a la persona desde su inicio con una mejoría en el primer año de evolución debido a una adaptación psicológica del paciente al dolor y la discapacidad que va produciendo, lo que se demuestra en los resultados positivos de la escala Health Assessment Questionnaire (HAQ) y la escala del dolor^{33,34}. Esta mejoría no es clínica sino una adaptación a la enfermedad, por lo que se debe valorar a los pacientes periódicamente con métodos sensibles para comprobar su evolución.

Diez años después del inicio de la enfermedad, más del 50% de los pacientes sufre una discapacidad grave y a los 15 años solo el 40% puede trabajar^{35,36}. Además, la prevalencia de depresión oscila entre el 14% y el 43%³⁷.

En el año 2001 los costes derivados de la AR fueron de 2.250 millones de euros, siendo el 70% atribuible a la enfermedad y el 30% restante a costes indirectos. La pérdida de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es difícil de valorar pero se presupone muy alta³⁸. El coste de tratar un paciente con AR es el triple que a una persona sana, doble tasa de hospitalización y cuatro veces más visitas médicas³⁹. Las nuevas terapias biológicas pretenden mejorar el pronóstico y evolución de la enfermedad a la vez que disminuir este tipo de costes. No obstante el coste total de un paciente en tratamiento con terapia biológica está entorno a 7.000 euros semestrales⁴⁰. En 1.997 se publicó un estudio del coste indirecto de un paciente con AR de corta evolución, cinco años, y ascendía a 4.500 euros anuales⁴¹. En 1.999 se publicó el estudio EMECAR (Estudio de Morbilidad y Expresión Clínica de la AR) y demostró que el 37% de los pacientes tienen una dificultad de moderada a intensa para realizar su trabajo habitual y un 19% padece una incapacidad severa, con necesidad de otra persona para realizar sus funciones cotidianas⁴². La AR ocasiona en España el 0,7% de las incapacidades permanentes totales, el 1,7% de las incapacidades absolutas y alrededor del 5% de las grandes invalideces⁴³.

La AR es la segunda enfermedad reumática que origina mayor gasto económico tras la artrosis y consume el 30% del gasto hospitalario por procesos músculo-esqueléticos⁴⁴.

2. TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El tratamiento de la artritis reumatoide se basa en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoides. Otros fármacos utilizados son las sales de oro (aurotiomalato y auranofin), D-penicilamina y los fármacos antipalúdicos (cloroquina e hidroxicloroquina). Como fármacos inmunosupresores se encuentran azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida. Los denominados fármacos antirreumáticos moduladores de la enfermedad (DMAR) son metotrexato (MTX), leflunomida y sulfasalazina cuya efectividad comienza a las 2-12 semanas de iniciado el tratamiento. En 1.999 se comercializó el primer agente biológico, infliximab y posteriormente etanercept y adalimumab (fármacos anti factor de necrosis tumoral –anti TNF-). Más recientemente se han empleado rituximab (anti CD20) y el comercializado en el año 2.008 abatacept.

Otro fármaco cuyo mecanismo de acción es antagonizar la acción de la IL-1 es el anakinra⁴⁵. Es fundamental conocer todos los tratamientos de la AR y los protocolos de actuación respecto al tratamiento en las fases iniciales y en la fase de AR establecida, con el fin de no agotar las alternativas terapéuticas y utilizarlas en base a la evidencia científica.

2.1 TRATAMIENTO CLÁSICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El tratamiento de la artritis reumatoide debe ir dirigido a disminuir la actividad inflamatoria, evitar la progresión de la lesión estructural articular y todas sus consecuencias. Los AINE y corticoides alivian los síntomas de la enfermedad; los fármacos que realmente modifican el curso de la misma son el metotrexato, leflunomida y sulfasalacina. El comienzo temprano con estos fármacos mejora los síntomas y evolución de la enfermedad⁴⁶.

2.1.1 Tratamiento de fondo de la artritis reumatoide: Antiinflamatorios no esteroideos y Corticoides.

La artritis reumatoide en sus estadios iniciales y hasta que es diagnosticada tiene signos y síntomas de inflamación osteoarticular que remiten con AINE y corticoides.

Antiinflamatorios no esteroideos.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) de tipo 1 constitutiva y 2 de tipo inducible.

Su utilización debe ser puntual en crisis ó exacerbaciones de la propia enfermedad. No deben utilizarse sin haber prescrito anteriormente paracetamol para el control y alivio del dolor. Cuando se utilizan más de 3 meses, su retirada debe ser paulatina para evitar el efecto “rebote” con nueva aparición de dolor.

No existe evidencia de la mayor efectividad de un AINE respecto a los demás. Un metanálisis reciente ha demostrado un mejor perfil de seguridad pero no de efectividad para ibuprofeno⁴⁷. No existe evidencia de que la utilización de un AINE sea más efectiva que paracetamol.

Existen muchos AINE en el mercado, desde los de acción rápida (como naproxeno y ácido acetilsalicílico –AAS-) utilizados para aliviar el dolor agudo hasta los de acción retardada (formas “Retard”) de ingesta nocturna para su inicio y acción diurno.

Los fármacos denominados “coxibs” no han demostrado mayor efectividad que los AINE pero sí algún beneficio sobre la erosión gastrointestinal⁴⁸. Además, los pacientes con enfermedad cardiovascular pueden beneficiarse del efecto antiagregante plaquetario de los AINE pero no de los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 (COX-2), que por otro lado es conocido el riesgo cardiovascular que puede producir su utilización crónica y descontrolada como demostró el estudio VIGOR^{49,50}.

Dado los problemas gastrointestinales asociados a la utilización de AINE⁵¹ de forma crónica se recomienda valorar la utilización de un protector gástrico dependiendo del riesgo y situación clínica del paciente⁵². Para el control del dolor se puede utilizar paracetamol hasta 3-4 g al día ó AAS hasta 4 g al día. Si no se controla, se puede añadir codeína a dosis analgésicas.

Corticoides.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la fosfolipasa A2, inhibición del factor de transcripción nuclear kB y la proteína AP-1 regulando la función de las citoquinas IL1 y TNF; en tercer lugar debemos mencionar su acción sobre receptores de membrana no genómicos y segundos mensajeros intracelulares⁵³.

Se han utilizado extensamente en el control de la artritis reumatoide y dosis altas pueden ser tóxicas teniendo en cuenta que dosis menores ó iguales a 10 mg de prednisona (ó equivalente) controlan la enfermedad con relativa disminución de los efectos secundarios⁵⁴. Su efectividad es similar ó superior a los AINE⁴⁷. Al igual que éstos, se utilizan mientras comienzan el efecto los fármacos modificadores de la enfermedad⁵⁵. Solo en algunos casos se pueden utilizar de forma aislada. Su efectividad es indistinguible entre los distintos corticoides a dosis equivalentes. Su pauta intentará ser menor a 10 mg al día en dosis única matinal.

El principal problema relacionado con la utilización de prednisona y otros corticoides durante un tiempo superior a 3 meses es la carencia de vitamina D y calcio con la correspondiente alteración del metabolismo óseo. Por tanto se administrarán estas dos compuestos a este tipo de tratamientos aparte del tratamiento preventivo de osteoporosis asociado (bifosfonatos).

2.1.2 Antirreumáticos moduladores de la enfermedad: Metotrexato, Sulfasalacina y Leflunomida.

Vamos a estudiar el metotrexato (MTX), leflunomida y sulfasalacina ya que han demostrado en ensayos clínicos controlados su mayor rapidez de acción, efectividad clínica, influencia en la progresión radiográfica y tolerabilidad. Figura 2.

Drug	Potential Toxic Effects	Baseline Evaluation	System Review or Examination	Laboratory Tests	Comments
Hydroxychloroquine	Macular changes	None unless patient is >40 years old or has previous eye problems	Visual changes; check funduscopic and visual fields every year	None	Best tolerated DMARD
Sulfasalazine	Neutropenia, myelosuppression	CBC; consider G6PD and ALT assessment for patients at risk	Fever, bruising, pallor	CBC every 2–4 weeks for 3 months, then every 3 months	Enteric-coated tablets better tolerated
Methotrexate	Myelosuppression, hepatic fibrosis, pneumonitis	CBC, recent chest radiograph, ALT, creatinine, and albumin, hepatitis B and C serology	Mouth ulcers, shortness of breath, new-onset cough, nausea	CBC, ALT, albumin every 4–8 weeks	Pregnancy contraindicated; patients must avoid alcohol
Leflunomide	Myelosuppression, hepatic fibrosis	CBC, ALT, albumin, hepatitis B and C serology	Diarrhea, weight loss, elevated blood pressure	CBC, ALT, albumin every 4–8 weeks	Long half-life; pregnancy contraindicated; patients should limit alcohol intake
Gold (intramuscular)	Myelosuppression, proteinuria	CBC, creatinine, urine dipstick for protein	Rash, mouth ulcers, fever, bruising, pallor	CBC and dipstick urinalysis every 2 weeks, then with each injection	Least well tolerated DMARD
Minocycline	Hyperpigmentation, nausea, dizziness	None	Hyperpigmentation	None	May interfere with efficacy of birth-control pills
Azathioprine	Myelosuppression	CBC, creatinine, ALT for patients at risk	Fever, bruising, pallor	CBC every 2 weeks until stable dose, then every 1–3 months	Works well in combinations
Cyclosporine	Renal insufficiency, anemia, hypertension	CBC, creatinine, blood pressure	Edema; check blood pressure monthly	Creatinine every 2 weeks until stable dose, then every month; CBC every 3 months	Poor long-term continuation rates
Etanercept	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Infliximab	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Adalimumab	Infections	Screen for previous tuberculosis	Infections; symptoms of CHF or demyelinating disease	None unless patient also receiving other DMARDs	Discontinue during infections
Anakinra	Pneumonia, neutropenia	Screen for asthma	Infections	CBC monthly for 3 months, then every 3 months	Discontinue during infections

Figura 2: Monitorización de fármacos antirreumáticos. Tomada de: James R O'Del. *N Engl J Med* 2004; 350:2591-602.

DMARD denotes disease-modifying antirheumatic drug, CBC complete blood count, G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase, ALT alanine aminotransferase, and CHF congestive heart failure. The CBC includes a platelet count in all cases listed. Measurement of aspartate aminotransferase may be substituted for measurement of ALT.

Metotrexato.

A dosis bajas se utiliza como inmunosupresor en enfermedades autoinmunes y reumáticas. Posee cuatro mecanismos de acción: agente antifolato, disminuye la acumulación de agentes tóxicos como las poliaminas, disminuye la concentración intracelular de glutatión y aumenta los niveles extracelulares de adenosina; todo lo anterior produce una inhibición de la proliferación celular del sistema inmunológico y una actividad antiinflamatoria potente⁵⁶.

Se utiliza por vía oral, subcutánea ó intramuscular a dosis no superiores a 25 mg por semana dependiendo de la tolerabilidad del paciente, con administración seguida de ácido fólico, 5-10 mg semanales para disminuir su toxicidad sobre todo gastrointestinal

y úlceras orales. La toxicidad principal incluye hepatotoxicidad, cirrosis, citopenia, úlceras orales y neumonitis intersticial; de ahí la importancia de su monitorización a nivel de laboratorio y exploración clínica⁵⁷. Su efectividad es comparable a la de los agentes biológicos en algunos pacientes⁵⁸.

El tratamiento “en escalada rápida” consiste en comenzar con 7.5 mg semanales durante el primer mes pudiendo aumentar a 15 mg durante otro mes, 20 mg otro mes y 25 mg como máximo según efectividad y tolerabilidad⁴⁵. Se puede valorar el cambio de vía oral a subcutánea para mejorar efectividad.

Sulfasalacina.

A nivel intestinal la sulfasalacina es convertida por la flora microbiana en 5-aminosalicílico y sulfapiridina. La sulfapiridina parece ejercer la acción tras la absorción intestinal. Su mecanismo farmacológico consiste en inhibir la función de los neutrófilos, reducir los niveles de inmunoglobulinas, interferir en la función de los linfocitos T y suprimir la activación del factor nuclear kB.

Los efectos secundarios más comunes son a nivel gastrointestinal e incluye náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal y alteraciones hematológicas; no obstante, suele ser bien tolerada.

Se utilizan 3 g diarios durante 3 meses⁴⁵.

Es tan eficaz como el resto de fármacos modificadores de la enfermedad⁵⁹.

Leflunomida.

Es un inmunomodulador que actúa a nivel enzimático en la síntesis de novo de bases pirimidínicas fundamental para la activación de linfocitos. A nivel hepático se convierte en su metabolito activo y se une a la albúmina y otras proteínas plasmáticas en un 100%, de ahí que su vida media alcance los 15 días.

Los efectos secundarios más importantes son hepatotoxicidad y alteraciones gastrointestinales⁶⁰. Otros efectos pueden ser diarrea, náuseas e hipertensión.

En ensayos clínicos controlados ha demostrado ser tan efectivo como metotrexato y sulfasalacina^{61,62}. Es la alternativa al fallo terapéutico con MTX ó su contraindicación. La combinación con MTX es muy efectiva pero existe un 10-30% de hepatotoxicidad⁶³.

El tratamiento consiste en comenzar con 20 mg de leflunomida al día durante 3 meses; en caso de remisión de la actividad de la enfermedad, intolerancia ó efectos adversos reducir dosis a 10 mg al día⁴⁵.

Otros fármacos.

Se encuentran los inmunosupresores azatioprina, ciclosporina y ciclofosfamida, algunas tetraciclinas como la minociclina⁶⁴, la inmunoadsorción de la proteína A de *Estafilococo*⁶⁵ utilizada en AR refractaria y la terapia combinada⁶⁶ de fármacos antirreumáticos de acción lenta.

2.2 TERAPIA BIOLÓGICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.

2.2.1 Concepto, clasificación y farmacología: Infliximab, Etanercept y Adalimumab.

Son anticuerpos monoclonales tipo Ig G obtenidos por tecnología del DNA recombinante. Su mecanismo de acción consiste en antagonizar el efecto biológico del factor de necrosis tumoral alpha como citoquina fundamental que interviene en el proceso inflamatorio y ejerce su acción en la destrucción y reabsorción del tejido osteoarticular. Su inicio de acción puede llegar a aparecer con resultados clínicamente significativos hasta los 3 meses.

Se clasifican en:

- _ **Infliximab**: primer anticuerpo monoclonal quimérico de ratón.
- _ **Etanercept**: se trata del receptor soluble del factor de necrosis tumoral alpha en forma de dímero de la proteína p75. Cada proteína está unida a una inmunoglobulina tipo Ig G1 para aumentar su vida media.
- _ **Adalimumab**: al igual que infliximab, es un anticuerpo monoclonal pero en este caso totalmente humanizado.

Una clasificación más exacta atendiendo a su mecanismo de acción y origen sería la siguiente:

a) Anticuerpos monoclonales anti TNF:

- Infliximab
- Adalimumab

b) Receptor del TNF:

- Etanercept

Farmacología de Infliximab.

Fue el primer anticuerpo monoclonal introducido en el mercado farmacéutico cuya aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) fue en el año 1999 para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria y otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn. Figura 3.

Se trata de una inmunoglobulina tipo Ig G1 contra el factor de necrosis tumoral alpha (TNF α). Consta de un 75% de origen humano y un 25% de origen murino obtenido por tecnología del DNA recombinante. Une la región Fc humana con la región variable murina de la Ig G1⁶⁷. Produce un antagonismo del TNF tanto de la forma soluble como de la forma transmembrana interfiriendo en la activación del complemento, todo ello en aquellas células que sobreexpresan el receptor del TNF como son las células del tejido osteoarticular. Se obtiene a partir de células recombinantes cultivadas en perfusión continua.

Tras la administración de Infliximab se disminuye la inflamación con disminución de la PCR y la IL-6. También hay una reducción de células CD3 y CD68, moléculas de adhesión vascular 1, intercelular 1 y la E-selectina.

La vida media es de 8-9 días.

Fue comercializado en el año 1.999 con indicación en artritis reumatoide activa cuando es refractaria a fármacos modificadores de la enfermedad incluyendo MTX. Su eficacia es superior junto a metotrexato y se debe administrar junto a éste.

Su eficacia queda establecida en 2 ensayos clínicos comparados con placebo en administración concomitante con MTX^{68,69}. Todas las variables de eficacia y calidad de vida mejoraron en los pacientes en tratamiento concomitante de Infliximab y MTX.

La dosis es de 3 mg/Kg a las 0, 2, 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas en administración intravenosa en el Hospital de Día de los Servicios de Reumatología del Hospital. La administración se realiza durante un periodo mínimo de 2 horas y no más de 2 mL/min. La dosis máxima es 5 mg/Kg cada 6 semanas⁷⁰. La presentación consiste en viales con 100 mg de Infliximab en polvo liofilizado para su administración tras su reconstitución.

Farmacología de Etanercept.

Fue el segundo fármaco de esta familia comercializado en el año 2.000 por la EMEA para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a otros fármacos modificadores de la enfermedad incluido el MTX. Figura 4.

Se trata de dos moléculas solubles del receptor soluble del TNF como proteína recombinante p75 (receptor tipo 2 del TNF) humana en forma de dímero; cada molécula es unida a la región Fc de la Ig G1 humana para aumentar su vida media. Su acción consiste en unirse al factor de necrosis tumoral libre (tanto al TNF α como el TNF β) impidiendo su unión al receptor celular del TNF, por lo que es un inhibidor competitivo. Etanercept no puede bloquear el TNF transmembrana. Se obtiene a partir de células de ovario de hámster chino recombinante.

El tratamiento con Etanercept disminuye los niveles séricos de IL-6, metaloproteasas de matriz (MMP-1 y MMP-3), la expresión de la molécula I de adhesión de membranas vasculares (VCAM-1) y la IL-10⁷¹. La vida media es de 3-4 días y la biodisponibilidad del 76%.

La dosis habitual es 25 mg en inyección subcutánea dos veces por semana, separada al menos tres días ó 50 mg semanales en las nuevas presentaciones comerciales⁷². Las dos pautas de administración son equivalentes en cuanto a eficacia⁷³. Su administración se realiza a partir de la presentación en jeringas precargadas de 50 mg ó 25 mg. Próximamente se comercializará la pluma precargada autoinyectora.

La eficacia queda demostrada en dos ensayos clínicos frente a placebo publicados en el año 1.999 y 2.004^{74,75} en administración concomitante con MTX.

Farmacología de Adalimumab.

Fue el tercer anticuerpo monoclonal comercializado en el año 2.003 para la artritis reumatoide refractaria a otros fármacos DMAR incluyendo MTX. Figura 5.

Al igual que Infliximab, se trata de un anticuerpo monoclonal tipo Ig G1 totalmente humanizado contra el TNF α impidiendo su unión a los receptores p55 y p75 en la superficie celular. Es obtenido por tecnología del DNA recombinante al expresarse en células de ovario de Hámster chino. Su acción modula la respuesta inflamatoria a través de las moléculas de adhesión que favorecen la migración leucocitaria VCAM-1, ELAM-1 e ICAM-1⁷⁶.

La vida media es de 10-20 días y la biodisponibilidad del 64%.

La dosis habitual son 40 mg quincenales en administración subcutánea en jeringa precargada autoinyectable; esta nueva presentación está disponible desde finales del año 2007 en forma de pluma precargada autoinyectora.

Su eficacia queda demostrada en dos ensayos clínicos comparados con placebo junto a la administración de metotrexato^{77,78}.

Los fármacos anti TNF han revolucionado el pronóstico de la artritis reumatoide, teniendo en cuenta que en combinación con metotrexato su eficacia está demostrada pero en monoterapia su eficacia es similar a la de MTX. Cuando un fármaco anti TNF es inefectivo el cambio a otro fármaco de la misma familia puede ser beneficioso⁷⁹; no obstante, estudios recientes demuestran lo contrario, más del 70% de los pacientes que iniciaron tratamiento con un segundo agente biológico condujo a la discontinuación del tratamiento 6 meses más tarde por la misma razón que sucedió con el primer tratamiento biológico^{80,81}, ineficacia ó toxicidad.

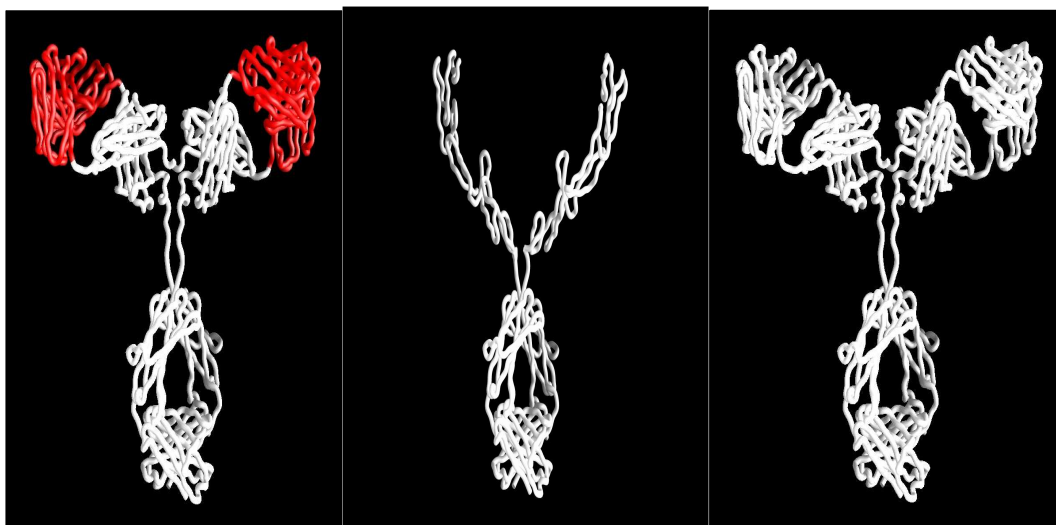


Figura 3: Estructura de Infliximab: Anticuerpo monoclonal quimérico. Rojo: Murino. Blanco: Humano.

Figura 4: Estructura de Etanercept: Receptor soluble del $TNF\alpha$.

Figura 5: Estructura de Adalimumab: Anticuerpo monoclonal totalmente humanizado.

Efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones.

La seguridad de los fármacos biológicos es una incertidumbre en la actualidad a pesar de los años que llevan comercializados este tipo de fármacos. Se han descrito infecciones oportunistas, exacerbaciones de insuficiencia cardiaca, linfomas y enfermedades desmielinizantes⁸². Los efectos adversos más importantes asociados al tratamiento con agentes biológicos son el riesgo de infección. Además, la reacción local en el punto de inyección (en forma de eritema, picor, hemorragia, dolor e hinchazón) en aquellas presentaciones para administración subcutánea es también frecuente aunque desaparece a los pocos días. En el caso de Infliximab, las reacciones debido a la infusión (dolor de cabeza, náuseas, urticaria y anafilaxia) es característica en este tipo de tratamiento; en estos casos se disminuye la velocidad de infusión intravenosa y se administra un pretratamiento basado en antihistamínicos H1 y/o corticoides.

La presencia de infección activa ó infección en prótesis articular contraindica el inicio del tratamiento con terapia biológica⁸³. En pacientes sometidos a cirugía basta la suspensión del tratamiento 2-4 semanas antes y después de la cirugía⁴⁵. En pacientes

con infecciones graves se discontinúa el tratamiento hasta erradicar la infección y posteriormente se reinicia el tratamiento con el fármaco anti TNF.

Se debe tener especial precaución en pacientes infectados por el virus de la hepatitis B, ya que se ha demostrado insuficiencia hepática no precedida de alteraciones hepáticas como reactivación de la infección⁸⁴. Al contrario sucede en pacientes infectados con el virus de la hepatitis C, donde se ha observado una mejoría de las variables clínicas hepáticas y funcionales⁸⁵.

Está contraindicada la administración de vacunas de virus vivos atenuados. No obstante, se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica y antigripal en tratamientos con terapia biológica, teniendo en cuenta no administrar la vacuna antigripal de virus vivos comercializada en algunos países⁸⁶.

También existe contraindicación en pacientes con infección activa de tuberculosis ó contacto con el bacilo de Calmette-Guerin. A todo paciente que inicie tratamiento con este tipo de fármacos se debe realizar la prueba de la tuberculina (PPD *-booster-*). Si el paciente resulta con una induración mayor ó igual a 5 mm se considera positivo y se debe comenzar tratamiento con isoniazida 5 mg/Kg/día hasta un máximo de 300 mg/día durante 9 meses asociado a vitamina B6 y en caso de intolerancia utilizar rifampicina 10 mg/Kg/día hasta un máximo de 600 mg/día durante 4 meses.

Se han descubierto infecciones oportunistas como listeriosis, aspergilosis diseminada, histoplasmosis y coccidiomicosis⁸⁷.

Se desaconseja la utilización en embarazo y lactancia. Otra contraindicación consiste en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva moderada ó grave. Etanercept puede originar enfermedad desmielinizante y neuritis óptica. Existe controversia en cuanto a la aparición de tumores y se han descrito citopenias hematológicas. También se han descrito autoanticuerpos en cuadros clínicos similares a lupus inducido por fármacos⁸⁸.

En todos estos casos pueden estar indicado anakinra y el resto de fármacos recientemente introducidos en la terapia contra la artritis reumatoide como es el caso de rituximab y abatacept.

2.2.2 Desarrollo de fármacos anti factor de necrosis tumoral.

El origen de la investigación del mecanismo de acción contra el factor de necrosis tumoral tuvo lugar en estudios preclínicos durante el desarrollo de proteínas que neutralizaran esta citoquina a partir de anticuerpos monoclonales de hámster dirigidos contra el TNF para el estudio del papel de esta citoquina en la inflamación y daño articular en modelos animales con artritis⁸⁹. Tras validar esta función, se valoró la posible implicación del TNF en enfermedades autoinmunes de carácter crónico.

El desarrollo clínico con anticuerpos monoclonales murinos suscitaba la idea de su investigación en humanos con la limitación de las reacciones de inmunogenicidad que pueden originar proteínas de origen animal. Por tanto, se pensó en que solo podía ser posible la administración de estos compuestos en humanos mediante anticuerpos monoclonales quiméricos ó totalmente humanizados para evitar estas reacciones alérgicas. Así nació la idea de antagonizar el TNF directamente con el desarrollo de infliximab y adalimumab.

En muestras de orina humana se descubrieron receptores del TNF asociándose a una actividad inflamatoria importante. La aparición de receptores del TNF en la orina de pacientes con artritis reumatoide hizo pensar que existían receptores solubles circulantes y que éstos podían unirse al TNF para neutralizarlo. Así nació la idea del actual mecanismo de acción de Etanercept como bloqueo soluble del TNF.

Hoy día, el papel del factor de necrosis tumoral se conoce que es clave en la regulación y función del proceso inflamatorio y objetivo de la industria farmacéutica biotecnológica como diana terapéutica de nuevos fármacos⁹⁰.

2.3 OTROS TRATAMIENTOS.

Otros fármacos utilizados son Rituximab y Abatacept. También se utiliza Anakinra como inhibidor de la IL-1. Otros fármacos en fase experimental son: fármacos contra la IL-6 y contra la IL-15⁹¹.

2.3.1 Otros fármacos utilizados en el Tratamiento de la artritis reumatoide: farmacología de Anakinra, Rituximab y Abatacept.

Inhibidores de la Interleucina 1 (Anakinra).

Su comercialización aprobada por la EMEA fue en el año 2002 para pacientes con artritis reumatoide en combinación con metotrexato en pacientes que no hayan respondido a metotrexato en monoterapia. Se trata de un antagonista del receptor humano tipo I para la IL-1 α y la IL-1 β producido por células de *Escherichia coli* por tecnología del DNA recombinante⁹². La IL-1 es una citoquina proinflamatoria que ejerce una potente acción en el proceso inflamatorio ya que activa monocitos y macrófagos, fibroblastos, condrocitos y osteoclastos.

La dosis recomendada son 100 mg al día en inyección subcutánea.

Su biodisponibilidad es del 95% y su vida media es de 4-6 horas. El comienzo de acción puede variar de 1 a 3 meses.

Los ensayos clínicos descritos en la bibliografía demuestran su eficacia en monoterapia⁹³, en combinación con MTX⁹⁴ y en pacientes previamente tratados con metotrexato⁹⁵.

Los efectos secundarios más importantes son las reacciones en el lugar de inyección y las infecciones; estos efectos son más importantes en pacientes con asma y neutropenias.

Rituximab (anti Cluster of Differentiation 20).

Se cambia el concepto en la farmacología contra la artritis reumatoide con este fármaco, ya que su actuación es antagonizando la fosfoproteína de superficie transmembrana no glicosilada CD20 de los linfocitos B maduros⁹⁶. En un principio, rituximab fue evaluado y comercializado tras su aprobación por la EMEA en 1998 para el tratamiento del linfoma folicular no Hodgkin en estadio III-IV quimiorresistente a otras terapias ó en combinación con otros regímenes de quimioterapia en linfoma no Hodgkin folicular y difuso de células B grandes CD20 positivas⁹⁷.

Rituximab es un anticuerpo quimérico evaluado y aprobado por la EMEA en 2006 para la AR que contiene una región constante de la Ig G1 y la región kappa humana con una

región variable murina contra la proteína de la membrana celular del linfocito B CD20⁹⁸. Una vez se une al CD20 se produce una depleción de linfocitos B maduros por varios mecanismos: lisis del linfocito B mediada por el complemento, citotoxicidad celular e inducción de la apoptosis. Está indicado en pacientes refractarios a fármacos moduladores de la enfermedad incluyendo un fármaco anti TNF.

Rituximab se produce por ingeniería genética a partir de un cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino y se purifica por cromatografía de afinidad e intercambio iónico, incluyendo procesos específicos de inactivación y eliminación viral.

La dosis utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide es de dos perfusiones de 1.000 mg cada una separadas dos semanas entre sí a una velocidad de 50 mg/h hasta un máximo de 400 mg/h.

La vida media en pacientes con AR fue de 21 días y su comienzo de acción es de 2 meses.

Su eficacia ha sido demostrada en algunos ensayos clínicos⁹⁹ pero fue el estudio REFLEX^{100,101} pivotal para su aprobación en esta indicación.

Los efectos adversos característicos son reacciones asociadas a la infusión (disminuyen con premedicación a base de corticoides) y las infecciones.

Abatacept (anti Cluster of Differentiation 80/86).

En el año 2.007 fue comercializado tras aprobación de la EMEA el fármaco abatacept para el tratamiento de la artritis reumatoide refractaria a fármacos modificadores de la enfermedad y al menos a un fármaco anti TNF¹⁰².

Consiste en una proteína de fusión soluble formada por un dominio extracelular del antígeno 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 -CTLA-4-) asociado al linfocito Tc humano unido a un fragmento modificado Fc de la Ig G1 humana. Es obtenido por tecnología del DNA recombinante en células de ovario de hámster chino¹⁰³.

Pertenece al grupo de los moduladores selectivos de coestimulación ya que bloquea la señal dada al linfocito T a través del receptor CD28 (que se une a sus ligandos CD80/86). CTLA-4 se expresa en el linfocito T activado para frenar la respuesta inflamatoria. El ligando de este antígeno 4 es CD80/86 al que se une hasta 100 veces más fuerte que CD28. Por lo anterior se impide la activación del linfocito T con la supresión de la respuesta inmune celular y humoral¹⁰⁴.

La dosis habitual depende del peso del paciente, pudiendo ser de 500, 750 ó 1000 mg para pacientes con peso menor de 60, entre 60 y 100 y más de 100 Kg respectivamente en infusión durante 30 minutos a las 0, 2 y 4 semanas y continuación de administración mensual.

Su vida media es de aproximadamente 15 días y su comienzo de acción es de uno a tres meses.

La eficacia clínica ha sido demostrada en algunos estudios en pacientes resistentes a fármacos DMARD, y siempre en tratamiento concomitante con fármacos modificadores de la enfermedad^{105,106} incluso en tratamiento combinado con fármacos anti TNF^{107,108}.

Los efectos secundarios más importantes fueron cefalea, infecciones del tracto respiratorio de vías altas, náuseas y nasofaringitis. Otros menos frecuentes fueron neumonías y bronquitis.

2.3.2 Nuevas líneas de investigación.

2.3.2.1 Fármacos anti interleucina 6 (Tocilizumab)⁹¹.

Es un anticuerpo monoclonal humano receptor contra la IL-6 impidiendo que ésta se una a su receptor natural. Su acción es similar a las células que expresan IL-1, de ahí la importancia que tiene en el proceso inflamatorio¹⁰⁹.

La dosis habitual es de 4-8 mg/Kg cada 4 semanas por vía intravenosa.

La vida media es de 10 días y su comienzo de acción es de 3 meses.

Su eficacia ha sido demostrada en algunos estudios¹⁰⁹, pero todavía no ha sido comercializado en España. Su comercialización será a finales del año 2009.

Entre los efectos adversos destacan aumento de los niveles de colesterol, aumento de transaminasas hepáticas y disminución en el recuento celular hematológico.

Estos fármacos novedosos en el tratamiento de las enfermedades reumáticas no fueron estudiados en el presente trabajo debido a varios motivos: difieren en el mecanismo de acción de los fármacos anti TNF objeto del presente trabajo, al igual que el caso de anakinra; abatacept no estaba comercializado en el momento del comienzo del estudio y el caso de tocilizumab no está comercializado en la actualidad en España.

A su vez, el grado de evidencia y eficiencia de estos fármacos es relativo y su inclusión en el tratamiento de la artritis reumatoide es muy reciente.

2.3.2.2 Efectividad de las terapias biológicas y otras líneas terapéuticas.

Entre el 28-58% de los pacientes en tratamiento biológico no responden a tratamientos con fármacos anti TNF, no alcanzando el ACR20 (escala que mide la actividad de la enfermedad según la American College of Rheumatology en la reducción de parámetros de actividad de la enfermedad en un 20%)¹¹⁰ y por encima del 50% de los pacientes con AR no llegan a permanecer con el tratamiento por encima de 5 años¹¹¹. Entre el 57-66% de los pacientes tratados con anakinra no responden al tratamiento. En un periodo de tiempo de 3 a 12 meses, entre el 27-50% de los pacientes no responden a tratamiento con abatacept, entre el 24-67% no responden a rituximab y entre el 11-43% no responden a tocilizumab. Además, más del 30% de los pacientes que están en tratamiento con anti TNF y MTX no responden al tratamiento de forma adecuada (llegando al ACR50)¹¹²; esto hace plantear nuevas líneas de investigación. Figura 6.

Las dianas terapéuticas más importantes son las derivadas de citoquinas proinflamatorias, como IL-12, IL-15, IL-17 e IL-18. También se puede actuar en impedir la migración de células inflamatorias al líquido sinovial (IL-8, CCL2/proteína quimiotáctica de monocitos 1, CCL5 –regulando la función de células T- y el factor 1 derivado del estroma), inhibiendo los osteoclastos (a través del receptor activador del factor nuclear kappa) e impidiendo la activación intercelular a través de moléculas de adhesión⁹¹.

Hay cuatro ensayos:				
-Etanercept + MTX versus Placebo + MTX (Weinblatt . N Eng J Med 1999). Dosis Etanercept 25mg 2 vec/sem				
-Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX (ARMADA Arthritis Rheum 2003). Dosis Adalimumab 40 mg/2 sem				
-Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX (Keystone Arthritis Rheum 2004). Dosis Adalimumab 40 mg/2 sem				
-Infliximab + MTX versus Placebo + MTX (Maini Lancet 1999). Dosis Infliximab 3 mg/Kg inicialmente en semanas 0, 2, 6 y después cada 8.				
	ACR20 % a 24 semanas (30 sem Infliximab)			
Fármaco (estudio)	Brazo tratamiento Si/No (% de sí)	Brazo control Si/No (% de sí)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Etanercept+MTX (Weinblatt 1999)	42/17 71%	8/22 27%	44.5 % (24.9 a 64.1)	2.2 (1.6 a 4)
Adalimumab+MTX (ARMADA 2003)	41/ 22 65%	8/52 13 %	51.7 % (37.2 a 66.3)	1.9 (1.5 a 2.7)
Adalimumab+MTX (Keystone 2004)	131/76 63%	59/141 29.5%	33.8 % (24.7 a 42.9)	3 (2.3 a 4.1)
Infliximab+MTX (Maini 1999)	43/43 50%	18/70 20%	29.5 % (16.0 a 43.1)	3.4 (2.3 a 6.2)

Figura 6: Eficacia comparada de las Terapias biológicas. Tomado de: Curso virtual Terapias Biológicas en Reumatología y Dermatología (I Curso Virtual). Comisión de formación continuada del Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2006.

MTX: metotrexato. ACR: American Collage of Rheumatology.

3. RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.

Cualquier método de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) intenta prevenir e identificar problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y mejorar el estado de salud de los pacientes. Desde que en 1.990 Strand LM¹¹³ definió el término *drug-related problems* muchos han sido los intentos de acotar la definición y que sea lo más objetiva posible y refleje la situación real que clasifica el desenlace de una utilización de medicamentos irregular.

3.1 CONCEPTO DE RESULTADO NEGATIVO DE LA MEDICACIÓN.

La utilización de medicamentos va asociado a obtener un resultado positivo en la enfermedad para la que fue creado pero su utilización puede llevar a problemas importantes¹¹⁴. La morbilidad relacionada con los medicamentos ha sido ampliamente estudiada y contrastada en numerosos estudios y es incuestionable su implicación social y sanitaria así como su repercusión en la sociedad^{115,116}.

En 1.998 se reunieron un grupo de expertos en Granada para acordar conceptos y establecer criterios comunes en la interpretación de problemas relacionados con los medicamentos¹¹⁷ en lo que sería el primer Consenso sobre problemas relacionados con medicamentos.

Wiholm BE¹¹⁸ publicó un estudio en el año 2.000 donde se demostraban ingresos hospitalarios como consecuencia de la ineffectividad de un fármaco y no la inseguridad como único factor. Este estudio no iba acompañado de una clasificación y concepto de problema relacionado con los medicamentos hasta que Strand LM en 1.990 lo hizo, con un concepto y clasificación en 8 categorías, pero resultó no ser de aplicación práctica homogénea. Fue entonces en 1.998 cuando el Consenso de Granada hizo una definición y una clasificación de problemas relacionados con los medicamentos en 6 tipos agrupadas en 3 categorías: necesidad, efectividad y seguridad.

Hasta el Tercer Consenso de Granada sobre los problemas relacionados con medicamentos, muchas han sido las definiciones de problemas relacionados con los medicamentos; en 2.002 el Segundo Consenso de Granada define un “problema relacionado con medicamentos como un *resultado negativo del medicamento* en cuanto a necesidad, efectividad y seguridad”¹¹⁹; por tanto, los problemas relacionados con los medicamentos son “problemas de salud derivados de la farmacoterapia que por diversas causas conducen a no conseguir el objetivo terapéutico ó producir un efecto adverso no deseado”. En todos los casos, se afecta la calidad de vida del paciente y la práctica clínica del médico¹²⁰.

Se define problema de salud (PS), como “cualquier queja, observación ó manifestación que el paciente y/o el médico perciben que es anormal porque ha afectado ó puede afectar la capacidad funcional de un paciente”¹²¹, adoptada en 1.995 por el WONCA; esto se aplica al ámbito que concierne un médico, un paciente y un medicamento. A este triangulo sanitario debemos incorporar al farmacéutico como pieza clave en el sistema sanitario que puede detectar y solucionar PS relacionados con los medicamentos, ya que está en contacto con el paciente de forma periódica y puede hacer un seguimiento de la farmacoterapia prescrita por el médico.

Muchas son las causas que pueden provocar un problema relacionado con un medicamento; en general se pueden clasificar en causas dependientes de la prescripción, del paciente y del propio medicamento. La mayoría de los problemas

relacionados con los medicamentos que se han estudiado se podían haber evitado, de ahí la importancia de poder detectarlos en la prescripción ó en el paciente antes de la administración para evitar su utilización equivocada. Para que los problemas relacionados con los medicamentos puedan ser evitados el paciente juega un papel crucial ya que el conocimiento que tiene de la terapia que utiliza, la automedicación y el incumplimiento son claves en la evitabilidad de un problema relacionado con los medicamentos.

Actualmente y publicado en 2.007 la 3ª edición de la Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico, el concepto de problemas relacionados con la medicación ha evolucionado a Resultados Negativos de la Medicación (RNM), concepto con el que trabajamos en el presente estudio.

3.2 CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS CON LA MEDICACIÓN.

Según la manifestación o no del resultado negativo a la medicación, se pueden clasificar en RNM potencial (no manifestado pero se puede detectar y prevenir) y RNM real (manifestado).

Strand LM en 1.990 clasificaba los RNM en 8 categorías y el Consenso de Granada en 1998 los clasificaba en 6 categorías que se siguen actualmente utilizando aunque con alguna modificación. En 2.002 el 2º Consenso de Granada clasificó los resultados negativos con la medicación en 6 tipos distribuidos en 3 categorías:

NECESIDAD:

Resultado negativo de la medicación 1: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de no recibir una medicación que necesita.

Resultado negativo de la medicación 2: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de recibir un medicamento que no necesita.

EFFECTIVIDAD:

Resultado negativo de la medicación 3: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad no cuantitativa de la medicación (no dosis-dependiente)

Resultado negativo de la medicación 4: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una ineffectividad cuantitativa de la medicación (dosis-dependiente)

SEGURIDAD:

Resultado negativo de la medicación 5: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad no cuantitativa de un medicamento (no dosis-dependiente)

Resultado negativo de la medicación 6: el paciente sufre un problema de salud consecuencia de una inseguridad cuantitativa de un medicamento (dosis-dependiente)

Existen muchas clasificaciones de los resultados negativos de la medicación y a veces deriva de la clasificación de un sistema de intervención¹²². Lo más importante es que sean procesos y métodos validados como el protocolo del Consenso de Granada a través de la metodología DADER. Otras clasificaciones incluyen la de Cipolle et al, Hepler/Strand, Krska et al, la PI-DOC, la American Society of Health System Pharmacist, la de la PCNE v.4.0 y la publicada por Abu Ruz¹²³.

3.3 IMPORTANCIA ACTUAL DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS CON LA MEDICACIÓN.

La mala utilización de medicamentos hace que se generen problemas relacionados con medicamentos que originen resultados negativos con los medicamentos que pueden ser causa de morbimortalidad en los pacientes, lo cual es un problema de salud pública en nuestra sociedad^{124,125}. Numerosos estudios demuestran la cantidad de resultados negativos de los medicamentos que están presentes en todos los ámbitos en los que están presentes un médico, un farmacéutico, un medicamento y el eje fundamental alrededor del cual gira todo el sistema sanitario, el paciente.

En España, se ha estudiado que un 1.4% de los pacientes ingresados en un hospital sufren un acontecimiento adverso¹²⁶. No obstante, el rango de RNM por

paciente es variable en un rango de 1.1 a 47% según el tipo de estudio, los pacientes y el tipo de tratamiento para distintas patologías¹²⁷. Por ejemplo, pacientes con insuficiencia renal ingresados por el Servicio de Urgencias demuestran tener 4.2 RNM por paciente y hasta el 92% de los pacientes que ingresaron por urgencias tenían un resultado negativo de la medicación, en un estudio publicado por Ong SW en 2006¹²⁸. Por encima del 40% de los pacientes con insuficiencia renal padecen un resultado negativo de la medicación debido al gran número de fármacos que toman y la dificultad de su eliminación¹²⁹.

A su vez, hasta el 33% de los pacientes que entran por un Servicio de Urgencias tienen un resultado negativo de la medicación¹³⁰. En la Unidad de Pacientes Externos de un Servicio de Farmacia de Hospital diagnosticados de síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), hepatitis B, C y fibrosis quística se han encontrado hasta 2.4 RNM por paciente¹³¹.

Sin duda es incuestionable la importancia del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico y la atención farmacéutica (AF) de Pacientes Ambulatorios, externos y hospitalizados para prevenir, identificar y solucionar resultados negativos de la medicación¹³².

El riesgo de padecer un resultado negativo de la medicación aumenta con la edad, algunos medicamentos y sobre todo con la utilización concomitante de muchos fármacos, lo que hace que existan interacciones, duplicidades, sinergismo... y se aumente el riesgo de sufrir un resultado negativo de la medicación¹³³.

El porcentaje de ingresos hospitalarios debido a medicamentos varía de un 5 a un 19% según distintos estudios¹³⁴.

Otros estudios muestran resultados parecidos, con 2.6 resultado negativo de la medicación por pacientes encontrados en pacientes hospitalizados en 5 hospitales noruegos en un estudio publicado por Blix HS en el año 2.006¹³⁵ de 827 pacientes. En España, en pacientes hospitalizados, un 10.8% de los pacientes tenían un resultado negativo de la medicación con 1.5 resultado negativo de la medicación por paciente¹³⁶.

Ernst y Grizzle¹³⁷ han determinado que los RNM generan incrementos en los costes de hasta el 85% en visitas al médico, el 155% de los ingresos hospitalarios, el 8% de las visitas a urgencias, el 127% de los ingresos en centros de atención crónica, el 81% de las prescripciones médicas adicionales y el 10% de las muertes atribuibles a medicamentos, con el consiguiente aumento de los costes al sistema sanitario y a la sociedad en Estados Unidos.

Todo lo anterior hace que se siga estudiando los resultados negativos de la medicación en todos los campos que sea posible para conocer cada paciente, cada tratamiento farmacológico para cada enfermedad y poder construir mecanismos de detección y prevención de resultados negativos de la medicación y poder intervenir y solucionar estos resultados negativos de la medicación con métodos ajustados y validados de seguimiento farmacoterapéutico.

3.4 PREVENCIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS CON LA MEDICACIÓN: EVITABILIDAD.

3.4.1 Concepto de evitabilidad.

La prevalencia entorno al 30% de resultados negativos de la medicación en hospitales comentado en apartados anteriores hace que sea un problema de salud pública. Los estudios realizados en los últimos años sobre RNM han hecho analizar paralelamente la evitabilidad de estos RNM. Cualquier problema de salud puede ser evitado con las estrategias sanitarias oportunas a través de la promoción de la salud y el buen uso de los medicamentos. En este caso, cualquier problema de salud producido por medicamentos que puede ser evitado mediante estrategias sanitarias como el SFT es susceptible de ser estudiado desde todos los puntos de vista, fundamentalmente desde la prevención y la intervención del problema de salud. Estas estrategias de promoción de la salud están enmarcadas dentro de la propia Organización Mundial de la Salud (OMS).

Como hemos comentado, el procedimiento para identificar y prevenir un resultado negativo de la medicación es el seguimiento farmacoterapéutico¹³⁸. Mediante este método el paciente se beneficia de la capacidad profesional del farmacéutico en colaboración con el médico con respecto a su salud con el fin de que los medicamentos hagan el efecto óptimo deseado.

Los conceptos teóricos aplicables a la evitabilidad de un RNM habían sido estudiados ampliamente por dos autores, Schumock GT¹³⁹ y Otero MJ¹⁴⁰; posteriormente fue estudiado en el trabajo de Baena MI también en pacientes del Servicio de Urgencias. Este estudio sirvió para elaborar nuevos criterios teniendo en

cuenta las virtudes y deficiencias de los estudios realizados con los dos criterios anteriores; una experiencia con más de 2550 pacientes y más de 980 RNM estudiados han servido para elaborar 13 cuestiones que hay que aplicar a cada RNM para ver si es susceptible de haber sido evitado ó no¹³⁸.

Por tanto, el mejor método para evitar un resultado negativo a la medicación es el seguimiento farmacoterapéutico a través de distintos métodos, como el seguimiento farmacoterapéutico y la atención farmacéutica otorgado por el método DADER.

3.4.2 Importancia actual.

El estudio de la evitabilidad de RNM es un tema fundamental ya que supone evitar problemas de salud en los pacientes así como costes directos e indirectos que repercuten en el sistema sanitario de nuestra sociedad. Es un tema que ha sido poco estudiado.

La evitabilidad se encuentra entorno al 70%, pudiendo existir una variabilidad del 14 al 70% según distintos estudios^{141,134} y otros más antiguos como los de Tafreshi MJ en 1999¹⁴² ó Seeger JD en 1998¹⁴³.

Trabajos realizados en nuestro país indican que el 73%¹³⁰ de los RNM se pueden evitar y otros estudios están entorno al 63%¹⁴⁴. Esto supone un coste por resultado negativo del medicamento alrededor de 330 euros¹³⁰, lo que supuso en el estudio completo que realizó Baena MI et al. un ahorro potencial de 12 millones de euros si el 77% de los RNM que encontró se hubieran evitado.

Si asociamos al gasto económico sanitario que supone la mala utilización de los medicamentos en forma de problemas de salud asociados a nuevas consultas, pruebas diagnósticas y nuevos tratamientos farmacológicos como repasamos en apartados anteriores hace que cualquier estudio acerca de RNM lleve consigo un estudio de evitabilidad que nos haga sopesar la importancia de cada RNM que encontramos y que podría haberse evitado.

4. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA.

4.1 CONCEPTOS BÁSICOS.

Ligado al estudio de los resultados negativos de la medicación podemos establecer un método de seguimiento farmacoterapéutico para poder detectar RNM a partir de problemas de salud del paciente. Paralelamente, podemos instruir al paciente mediante la información de medicamentos completando el servicio sanitario conocido como Atención Farmacéutica:

1. Seguimiento en cuanto a la farmacoterapia.
2. Información de medicamentos en cuanto a la farmacoterapia.
3. Consejos prácticos en cuanto a su enfermedad.

Seguimiento Farmacoterapéutico.

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) requiere un método de trabajo riguroso para poder conseguir su objetivo: la prevención, detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos. El documento Consenso en Atención Farmacéutica¹⁴⁵ avalado por el Ministerio de Sanidad y Consumo define el seguimiento farmacoterapéutico personalizado como “la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos. Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”.

Existen algunos métodos para realizar el seguimiento farmacoterapéutico como el método IASER® creado en el Hospital Doctor Peset de Valencia; todos estos métodos se basan en las directrices básicas que componen el método DADER utilizado en este estudio. Este método está siendo utilizado por muchos profesionales farmacéuticos y aplicado a miles de pacientes.

Eje básico del método DADER es la intervención farmacéutica con respecto a la farmacoterapia tras la fase de estudio y estados de situación inicial y sucesiva en las siguientes visitas. Para ello se necesita un *Plan de actuación* que consiste en el conjunto de actuaciones que acuerdan farmacéutico y paciente para resolver RNM detectados por el profesional. A su vez, el *Plan de Seguimiento* consiste en el acuerdo por parte del paciente y el farmacéutico de realizar varias visitas para asegurar que los medicamentos que son prescritos y toma el paciente están siendo efectivos, seguros y necesarios. Con esto se mejora la utilización de los medicamentos así como la calidad de vida del paciente.

Dentro de la atención farmacéutica, el SFT es el que aporta mayor beneficio al paciente, ya que va encaminado a obtener los mejores resultados y evitar el fallo de la farmacoterapia¹⁴⁶.

El SFT queda reflejado de manera implícita en la nueva *Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios* donde se expone que el trabajo de los farmacéuticos y otros profesionales sanitarios que realizan atención farmacéutica es esencial para el acercamiento de los medicamentos a los pacientes, ofreciendo consejo sanitario, coordinación con los médicos y seguimiento en la farmacoterapia para mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos en los pacientes.

El Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos y RNM (resultados negativos de la medicación) caracteriza al seguimiento farmacoterapéutico en el método DADER de la siguiente forma:

1. Es una práctica profesional sanitaria dentro del marco legal del medicamento.
2. Detecta PRM para prevenir y solucionar RNM, para ello se deben monitorizar los efectos de los medicamentos tanto en efectividad como en seguridad de forma continua.
3. Implica un compromiso del farmacéutico y del paciente durante todo el proceso de SFT.
4. Se caracteriza por ser un método continuo, sistemático y documentado para que todos los profesionales puedan seguirlo de forma equivalente y obtener resultados homogéneos a una misma metodología.
5. Colaboración con el paciente y el resto de profesionales sanitarios para obtener el beneficio de los medicamentos en cuanto a mayor efectividad y menor inseguridad.

Para ello el farmacéutico se debe integrar en el equipo asistencial poniendo a disposición de los profesionales sanitarios y del paciente el conocimiento sobre medicamentos.

6. Se necesitan resultados concretos que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Atención Farmacéutica.

La atención farmacéutica sugiere un concepto amplio de la función del farmacéutico con el paciente y con el resto de profesionales. En este caso, además del SFT se propone un valor añadido que lo complementa en cuanto a información sobre medicamentos en el campo de la educación para la salud de los pacientes. Todo esto surge con la evolución del farmacéutico clínico al concepto de atención farmacéutica. Actualmente, la sociedad española de farmacia de hospital (SEFH) considera la atención farmacéutica como un modelo de práctica asistencial que integra el cuidado del paciente con las funciones asistenciales del farmacéutico:

1. Mejorar la calidad de la farmacoterapia.
2. Educación de los pacientes en cuanto a medicamentos.
3. Mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El objetivo fundamental es ofrecer a los pacientes un servicio de calidad en el marco del sistema sanitario¹⁴⁷.

También podemos enmarcar la atención farmacéutica como una de las seis áreas establecidas en la *Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud* para asegurar el derecho de los ciudadanos a la protección de la salud con el objetivo de garantizar la equidad, calidad y participación social. La prestación farmacéutica engloba tanto el tratamiento farmacológico como las estrategias para que ese tratamiento sea de calidad, seguro y efectivo. A su vez, la *Ley 44/2003 de Ordenación de las Profesiones Sanitarias* establece que corresponde a los farmacéuticos la producción, conservación y dispensación de los medicamentos así como al proceso farmacoterapéutico y vigilancia de la salud pública.

La atención farmacéutica integra las actividades clásicas del farmacéutico así como las actividades clínicas. El farmacéutico debe contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes mediante el uso seguro y eficiente de los

medicamentos. Además, debemos integrar al paciente en la farmacoterapia, instruirlo para que tome conciencia de la importancia de un tratamiento farmacológico para su enfermedad mediante el conocimiento de su tratamiento a través de la información de medicamentos. La integración del farmacéutico en el equipo asistencial hace que tome protagonismo en la farmacoterapia del paciente colaborando a dos bandas: con el paciente y con el equipo médico, ejerciendo nexo de unión el medicamento a través del tratamiento farmacológico.

Junto a las actividades clínicas asistenciales, el farmacéutico debe completar su ejercicio profesional con actividades docentes, de investigación y de gestión, cerrando todo el proceso de atención farmacéutica en el sentido global del concepto.

4.2 METODOLOGÍA DADER DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO.

La metodología DADER¹⁴⁸ es un método creado por el grupo de Investigación en atención farmacéutica de Granada que se presenta como una herramienta útil para evaluar y seguir la farmacoterapia de un paciente y permite al farmacéutico seguir unas pautas claras y sencillas para ponerlo en práctica de forma sistematizada. La 3ª revisión de la metodología DADER¹⁴⁹ de 2.005 hizo que el método fuese universal y simplificado para que pueda ser aplicado a cualquier campo sanitario donde exista un médico, un farmacéutico, un medicamento y un paciente. Revisiones anteriores a ésta se hicieron en 2.003 y 1.999, cuando se creó. Junto a la 3ª revisión, la tercera edición del método DADER de seguimiento farmacoterapéutico¹⁴⁶ será la base de desarrollo de este trabajo.

Este método tuvo su origen para ser aplicado en la Oficina de Farmacia para que, tras su actualización y revisión se pudiese aplicar a cualquier ámbito de la farmacia clínica, incluida la Farmacia de hospital. Se han realizado estudios para su validación y adaptación en varios ámbitos como el de los pacientes hospitalizados¹⁵⁰ y en el ámbito de la atención primaria¹⁵¹, pero la 3ª revisión globaliza el método para su aplicación en cualquier medio sanitario. La aplicación en el ámbito de los Pacientes Externos y Ambulatorios de los Servicios de Farmacia de Hospital también ha sido estudiada¹³¹. No obstante, este método se caracteriza por su dinamismo y está en continua evaluación

sufriendo actualizaciones periódicas adaptadas al paciente y a los profesionales farmacéuticos que deciden seguirlo.

En el SFT mediante esta metodología debemos tener presente:

- a) Se debe tener una documentación y registro de actividad, de las intervenciones y los resultados obtenidos.
- b) La responsabilidad del farmacéutico queda reflejada en el marco del *Consejo de Europa de 2001* dentro de su papel sobre la seguridad sanitaria¹⁵².
- c) Actitud activa en cuanto al registro y comunicación de datos para dar validez a los resultados.
- d) En cuanto al consentimiento informado y la protección de datos de carácter personal, queda englobada dentro de la actividad asistencial hospitalaria, ámbito donde ha sido realizado este estudio.

El método DADER se compone de 7 fases que son:

1. Oferta del servicio.

Se hace en la primera visita del paciente al Servicio de Farmacia, aunque puede suceder en cualquier momento del tratamiento farmacológico de un paciente y que el paciente y el farmacéutico estén dispuestos a comenzar el servicio asistencial. Se debe seleccionar al paciente que más beneficio pueda obtener del seguimiento farmacoterapéutico, como pacientes polimedcados, ancianos, con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedades crónicas... ó cualquier paciente interesado en su farmacoterapia.

2. Entrevista farmacéutica en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico.

En la primera entrevista se debe recoger la *Historia Farmacoterapéutica* del paciente como el conjunto de documentos que se refieren al paciente en cuanto a sus *problemas de salud ó efectos de la farmacoterapia, medicamentos, valoraciones del farmacéutico* y demás datos que puedan condicionar la farmacoterapia actual del paciente (incluyendo hábitos de vida y medidas higiénico-dietéticas). Se deben recoger aquellos datos que permitan valorar el estado inicial del paciente y su evolución para ver los cambios que se producen, tanto positivos como negativos; serán los *datos de evolución* del paciente así como informe médicos, de laboratorio, radiografías, dietas... los que nos den respuesta a nuestras preguntas.

Siempre se deben incluir los datos de contacto del paciente.

La comunicación debe ser bidireccional, con participación activa del paciente y del farmacéutico que dirigirá la entrevista hacia lo que más le interesa, los problemas de salud derivados de la farmacoterapia y la propia bolsa de medicamentos.

La primera entrevista concluirá con un repaso general del estado de salud del paciente, por sistemas, comenzando por la cabeza y terminando por los pies (incluyendo alergias, peso y talla).

3. Estado de situación.

Se utiliza para tener una visión general del paciente con los datos recogidos en la primera entrevista. Se enfrentan los problemas de salud y los medicamentos para poder atribuir si el problema de salud está relacionado con algún medicamento.

El documento refleja medicación, problemas de salud y variables de evaluación de resultados clínicos.

4. Fase de estudio.

Incluye la evidencia científica encontrada en las fuentes bibliográficas más relevantes que relacione un problema de salud con uno ó más medicamentos. Se pretende evaluar de manera crítica la necesidad, efectividad y seguridad de la farmacoterapia utilizada por el paciente, diseñar un plan de actuación y promover la toma de decisiones. Esta fase va íntimamente relacionada con el estado de situación; de hecho, se plantea sobre el estado de situación.

5. Fase de evaluación.

Relacionado con lo anterior, identifica los RNM siguiendo una serie de preguntas en batería, según Fernández-Llimós F¹⁵³.

6. Fase de intervención.

Una vez detectados los resultados negativos de la medicación y elaborado el plan de actuación, se debe hacer cuantas intervenciones farmacoterapéuticas sean necesarias tanto al médico (referente al tratamiento) como al paciente (educación para la salud) completando el ciclo de SFT y atención farmacéutica. Este tema se expondrá más adelante.

7. Entrevistas sucesivas en la consulta de seguimiento farmacoterapéutico.

Se pretende conocer la respuesta del médico y del paciente con respecto a nuestras intervenciones, ver el alcance que ha tenido nuestra intervención y la repercusión clínica en el paciente. Es muy importante la continuidad del proceso y

siempre habrá que seguir el método mientras existan problemas de salud, paciente, medicamento y un farmacéutico; esto hará que surjan más estados de situación comenzando de nuevo el proceso.

En todo el proceso anterior es fundamental el registro de toda la información anotando la fecha inicial y final de cada evento ó proceso.

Se ha diseñado un sistema informático *on-line* denominado DADERWEB¹⁵⁴ para registrar la historia farmacoterapéutica de los pacientes. Es una forma cómoda y útil de tener registrados los pacientes con el objeto de poder acceder a toda la información de forma cómoda y rápida.

4.3 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

4.3.1 Concepto de intervención farmacéutica: intervención farmacoterapéutica e información de medicamentos. Educación para la salud.

Concepto de intervención farmacéutica.

Las intervenciones farmacéuticas son actuaciones realizadas por el farmacéutico con respecto a la farmacoterapia ó al paciente cuando se desvía del objetivo propuesto con el fin de prevenir y solucionar resultados negativos de los medicamentos¹⁵⁵. Esta intervención se puede realizar a dos niveles:

1. Con respecto a la Farmacoterapia: esta intervención es directamente al médico con el fin de que modifique un tratamiento por ineffectividad, inseguridad ó que el medicamento no es adecuado para la enfermedad que pretende tratar, preservar ó mejorar los resultados positivos alcanzados.
2. Con respecto a la Educación al paciente: en este caso se pretende que el paciente tome interés por su tratamiento, conozca los fármacos que toma y que la administración de los mismos sea adecuada. Esto se realiza mediante consejos prácticos de los medicamentos implicados, indicando su utilización y forma de combatir los posibles efectos adversos que produzcan. A su vez, incluiríamos información respecto a su enfermedad y consejos prácticos para

mejorar su calidad de vida. Todo esto se realiza mediante la correspondiente hoja de información.

Una vez se han estudiado los problemas de salud y los medicamentos con los que está siendo tratado el paciente es coherente proponer un *Plan de actuación* de tal forma que, una vez conocidos los resultados negativos de la medicación y la decisión clínica respecto a la intervención, elaborar el informe técnico farmacoterapéutico de intervención y las hojas de información oportunas. Todo esto será registrado mediante los datos clínicos, de laboratorio y cuestionarios necesarios debidamente validados.

Educación al paciente.

Con la educación sanitaria se pretende mejorar la farmacoterapia y la calidad de vida del paciente. Se puede realizar a través de la hoja de información y a través de la entrevista clínica.

1. Hojas de información.

Las hojas de información deben ser específicas para el paciente y por enfermedad y medicamento, ya que no hay enfermedades y medicamentos si no enfermos específicos con tratamientos específicos. Esta información debe ser escrita y puede incluir un cuadro de administración de medicación para mejorar la adherencia.

En estas hojas de información se deben tratar los siguientes temas: indicaciones del fármaco/s, forma farmacéutica, vía de administración, dosis y pauta de administración, forma de administración, tiempo hasta aparecer el efecto, efectos secundarios y como combatirlos y otras observaciones, como puede ser su utilización en situaciones especiales, vacunas...

2. Entrevista clínica.

Es complementaria a la hoja de información de medicamentos y potencia el nivel motivacional y aceptación del tratamiento y la enfermedad por parte del paciente.

Se debe realizar en la primera visita y hacer hincapié en los aspectos que consideremos más relevantes en las sucesivas visitas.

Los contenidos básicos de una entrevista clínica deben ir encaminados a:

- Descifrar las características básicas de la enfermedad.
- Mecanismos de transmisión y estrategias de prevención.

- Mecanismos de acción y beneficios esperados.
- Conocimiento del medicamento.
- Instrucciones para la administración del medicamento.
- Precauciones especiales.
- Actuación en caso de olvido.
- Reacciones adversas y cómo combatirlas.
- Interacciones con otros medicamentos y alimentos.
- Condiciones de conservación.
- Condiciones de desechar el material sobrante.
- Medidas higiénico-dietéticas.
- Cualquier otra información que el paciente solicite.

Para todo lo anterior se precisa de la cualificación específica del profesional farmacéutico y la predisposición del paciente en la comunicación activa de la información; el paciente debe aportar toda la información de que disponga respecto a su enfermedad, farmacoterapia y hábitos de vida e higiénico-dietéticos. Todas las intervenciones farmacéuticas deben ser codificadas y registradas para poder evaluar el impacto de las mismas (*Counseling*).

3. Informe farmacoterapéutico¹⁵⁶.

El método DADER recomienda la realización de informes farmacoterapéuticos escritos para comunicarse con el resto de profesionales sanitarios. Las partes de que consta son:

- *Presentación del paciente*: problemas de salud y medicamentos.
- *Motivo de la derivación*: exponer los resultados negativos de la medicación y las manifestaciones clínicas.
- *Juicio farmacéutico*: relacionar el problema de salud con el fármaco comentando las causas y la alternativa farmacoterapéutica que se propone en la intervención. Es conveniente asociar bibliografía con cada sugerencia de intervención que se realice.
- *Despedida*.

4.3.2 Clasificación de las intervenciones farmacéuticas.

Existen muchas clasificaciones del tipo de intervenciones que pueden seguirse para prevenir ó resolver los resultados negativos de la medicación detectados. Ha

habido muchos intentos de clasificar el tipo de intervenciones pero la que se va a seguir en este estudio es la diseñada por Sabater D en 2005 para el método DADER¹⁵⁵.

La clasificación de PCNE v. 5¹⁵⁷ presenta 5 niveles con 18 tipos de intervenciones; los distintos tipos de intervención van destinadas al médico, al paciente, al medicamento...

Otras clasificaciones como la de Salar L y col.¹⁵⁸ presenta nueve intervenciones sin agrupación y McDonough y Doucette¹⁵⁹ identifican 6 tipos de intervenciones clasificadas según a quien van destinadas. Gilbert ALy col.¹⁶⁰ identifican 7 tipos de intervenciones y Parody Rua E y col.¹⁶¹ no presentan una clasificación si no una serie de intervenciones en cuanto a retirada del fármaco ó cambio de dosis. Otros estudios planifican intervenciones complejas a nivel médico con respecto a la farmacoterapia y con los pacientes en sesiones educativas, como el modelo Fleetwood en su estudio de fase III donde incluye una revisión del régimen posológico, comunicación directa con el médico, orientación al paciente, trabajo interdisciplinar con el personal de enfermería, discusión del tratamiento en la dispensación y documentación formal del plan farmacoterapéutico para pacientes con alto riesgo de tener resultados negativos de la medicación¹⁶².

Expondremos una clasificación precisa que utiliza el método DADER; Sabater D y col. clasificaron 4 categorías y 10 intervenciones en un estudio donde revisaron 2361 intervenciones¹⁵⁵:

1. Intervención sobre la cantidad de medicamento:

- Modificar dosis.
- Modificar dosificación.
- Modificar pauta de administración.

2. Intervención sobre la estrategia farmacológica:

- Añadir un medicamento/s.
- Retirar un medicamento/s.
- Sustituir un medicamento/s.

3. Intervención sobre la educación al paciente:

- Disminuir incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento).
- Disminuir incumplimiento voluntario (mejorar adherencia).
- Educar en medidas no farmacológicas.

4. No está clara.

Esta clasificación es universal y está destinada a resolver y prevenir los resultados negativos de los medicamentos.

4.4 IMPORTANCIA ACTUAL DE LA INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

El seguimiento farmacoterapéutico (SFT) y la atención farmacéutica (AF) forman parte del ejercicio profesional clínico del farmacéutico en todos los campos de actuación, desde la oficina de farmacia hasta las farmacias de hospital, pasando por la propia industria farmacéutica que ve en el SFT una forma de mejorar la efectividad y seguridad de los medicamentos que comercializan.

Está demostrado que esta función del farmacéutico con los pacientes mejora el estado de salud y la calidad de vida cuando se aplican estos métodos de SFT acompañado de información y educación sanitaria. No obstante, esto ha sido mayormente estudiado en pacientes que acuden a la oficina de farmacia y mucho menos en pacientes atendidos en hospital, tanto hospitalizados como pacientes externos y ambulatorios. Lógicamente el tipo de paciente y tratamiento es muy diferente en cuanto a vía de administración, dosis, pautas de administración y cuidados de enfermería continua en el paciente en estado agudo hospitalario. Los pacientes que acuden a la oficina de farmacia utilizan fundamentalmente medicamentos administrados por vía oral para enfermedades de tipo crónico. Pudiendo extrapolar resultados, se puede decir que la mejora en el estado de salud general de los pacientes atendidos en oficina de farmacia hace pensar que las intervenciones realizadas en pacientes hospitalarios también mejoren el estado de salud física, mental y calidad de vida.

Aunque los métodos de SFT y AF que se han aplicado en los estudios tengan contenidos teóricos distintos, los aspectos conceptuales son los mismos: atención integral al paciente en cuanto a su farmacoterapia y conocimiento por parte del paciente de su tratamiento; en cuanto a la farmacoterapia se miden, de una u otra forma, la necesidad del fármaco, dosis, pautas de administración, efectividad, efectos secundarios, educación sanitaria, entrevista clínica...

Estudios realizados en pacientes hospitalizados en hospitales noruegos demuestran que a los pacientes a los que se entrevista dentro del marco de un programa de SFT se encuentran más número de resultados negativos de la medicación que

aquellos pacientes a los que se le hace un cuidado rutinario por parte del equipo sanitario (4,4 RNM por paciente frente 2,4)¹⁶³. Esto hace que podamos intervenir más sobre los RNM encontrados para mejorar y ajustar mejor la farmacoterapia, pudiendo hacer más objetivo y basado en la evidencia todas las actuaciones que se realizan al paciente.

Otros estudios en pacientes ambulatorios demuestran la posición privilegiada del farmacéutico en la dispensación para contactar con el paciente y comenzar la primera y sucesivas entrevistas clínicas; este contacto regular a lo largo del tiempo hace que el farmacéutico detecte de forma continua los errores del tratamiento, períodos de crisis de los pacientes, detección de efectos secundarios, interacciones entre los fármacos de un mismo tratamiento y con los alimentos... con la opción de informar al resto de profesionales sanitarios y mejorar la seguridad de los tratamientos¹⁶⁴.

No solo se detectan PS asociados a medicamentos si no podemos estudiar los medicamentos que mayormente causan esos resultados negativos de la medicación y estar vigilantes en aquellos pacientes susceptibles de padecer resultados negativos de la medicación con esos medicamentos. Esto fue estudiado por Blix HS en cinco hospitales noruegos y observó que los fármacos implicados en mayor número de resultados negativos de la medicación en el paciente hospitalizado fueron warfarina, digoxina y prednisolona. Y entre los grupos farmacológicos implicados se encontraban los AINE, antitrombóticos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)¹⁶⁵. Otros estudios en hospitales españoles, los fármacos más implicados son los antiinfecciosos, antiulcerosos, fármacos para cardioterapia y AINE¹³⁶.

Las intervenciones del farmacéutico van encaminadas fundamentalmente al paciente en un 56% en farmacias europeas comunitarias, mientras que las intervenciones dirigidas al médico respecto a la farmacoterapia están entorno al 26%¹⁶⁶, aunque en otros estudios con pacientes hospitalizados van encaminadas a la terapia farmacológica, dependiendo de la clasificación de las intervenciones y el tipo de estudio¹³⁶. En el estudio de Gorgas Torner MQ en el ámbito hospitalario obtuvieron un 91% de aceptación de las intervenciones farmacéuticas, en cambio, en el estudio de Blix HS en 2006 también realizado en pacientes hospitalarios el grado de aceptación varió del 80% al 50% en función de la importancia del resultado negativo de la medicación considerado por el médico.

Estudios de SFT durante un periodo de tiempo en pacientes con estado depresivo¹⁶⁷ y con insuficiencia cardiaca¹⁶⁸ demuestran el beneficio que el farmacéutico

aporta a los pacientes que revisa su tratamiento e interviene, mejorando el estado de salud valorado a través de cuestionarios específicos de cada enfermedad y con cuestionarios validados generales como el SF-36. También se ha demostrado en pacientes con dislipemia¹⁶⁹ y pacientes con hipertensión arterial (HTA)¹⁷⁰. Normalmente son estudios que miden las variables de efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico además de la calidad de vida de los pacientes y en todos los casos mejora en el grupo de intervención con respecto al grupo control, quedando demostrada la importancia del fármaco. La intervención del fármaco es también clave en la detección temprana de efectos adversos a fármacos¹⁷¹, con la importancia esto tiene a nivel social, sanitario y económico.

No obstante, no existen estudios que midan esto en pacientes con AR en tratamiento con terapias biológicas, únicamente ha sido estudiado de forma observacional, descriptiva¹⁷² en trabajos de un solo brazo de estudio y no comparativos¹⁷³. La mejora de estos pacientes y de su calidad de vida tras la intervención del fármaco es un campo apasionante dentro de este tipo de terapia novedosa y que aún hoy día, tras varios años de comercialización de algunas de estas terapias la efectividad es relativa, la seguridad una incertidumbre y la calidad de vida un enigma.

4.5 DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS A LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.

La definición de problemas relacionados con la medicación (PRM) en el 2º Consenso de Granada se conceptualiza como un resultado clínico negativo del medicamento y no debe confundirse con los fallos ó problemas que pueden suceder durante el proceso de utilización de medicamentos; en estos casos son causas de PRM y el resultado es una inefectividad, inseguridad ó una mala utilización de los medicamentos¹⁴⁶.

Los resultados clínicos de los medicamentos son aquellos que se pueden medir con una variable clínica de la enfermedad (efectividad) ó con una variable de aparición de alguna situación clínica irregular que puede ser debida al medicamento (seguridad). La aparición de esta nueva situación clínica es el resultado y las causas de estos resultados clínicos son los problemas relacionados con los medicamentos; esto es lo

que viene a ratificar la tercera edición de la Guía farmacoterapéutica del método DADER de 2.007 explicitado en el 2º Consenso de Granada.

En 2.005 se hizo una revisión de estos conceptos por Fernández-Llimós F¹⁷⁴. En las revisiones que hace el autor observa que se han utilizado de forma sinónima el concepto de PRM en el contexto de procesos, causas y resultados. Los conceptos y clasificaciones como las propuestas por Cipolle et al., PI-doc, la PCNE y otras derivan en PRM los conceptos de sobredosificación, incumplimiento, duplicidad... En el 2º Consenso de Granada esto son fallos de la farmacoterapéutica en el proceso y no resultados ya que no se pueden medir variables clínicas de esto. Otros autores clasifican como PRM los errores de administración quedando dentro de los errores de medicación como proceso y no como resultado¹⁷⁵.

Otro problema asociado es la variedad de formas para definir un PRM que se ha utilizado hasta ahora, y mucho más puede ser a la hora de definir y unificar criterios en los resultados negativos de la medicación, lo cual hace que la comparativa entre estudios no sea homogénea. Por todo esto, Fernández-Llimós F y col. propusieron este paso hacia delante en el concepto de resultado negativo de la medicación (RNM) con medidas de variables clínicas con el fin de unificar criterios y homogeneizar los estudios que puedan originar de este nuevo concepto¹⁷⁶. Todo esto se ratificó en el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM¹⁷⁷. Según este Tercer Consenso y textualmente *“Los resultados negativos de la medicación son problemas de salud, cambios no deseados en el estado de salud del paciente atribuibles al uso (o desuso) de los medicamentos. Para medirlos se utiliza una variable clínica (síntoma, signo, evento clínico, medición metabólica o fisiológica, muerte), que no cumple con los objetivos terapéuticos establecidos para el paciente”*.

Siendo conscientes de la importancia de diferenciar PRM de RNM, desde el Foro de Atención Farmacéutica (FORO)¹⁷⁸ se pretende formalizar estos conceptos, de tal forma que PRM pasa a ser la causa ó posible causa de un RNM, que es un resultado clínico medible consecuencia de la medicación. Así, FORO propone muchas causas (PRM) de resultado negativo de la medicación, tales como la administración errónea de un medicamento, interacciones, duplicidades, errores de medicación, conservación de medicamentos...En el año 2.008 ha sido presentado el documento actualizado sobre atención farmacéutica desde este organismo unificado de sociedades científicas. En este documento se propone un decálogo de la buena atención farmacéutica:

- La atención farmacéutica (AF) es la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente mediante la dispensación, indicación y seguimiento farmacoterapéutico.
- Considera que el paciente es el eje fundamental de la actividad.
- Favorece la aplicación sistemática y universal de la AF para asegurar la equidad en el servicio asistencial prestado.
- Desarrolla la AF para que el paciente obtenga el máximo beneficio de los medicamentos y limitar los riesgos que conlleva.
- Evidencia que el farmacéutico es el profesional sanitario idóneo para desarrollar esta labor asistencial.
- Optimiza el potencial sanitario del farmacéutico a través de la AF.
- Utiliza procedimientos normalizados de AF.
- Emplea la evidencia científica disponible como base para la aplicación práctica de la AF.
- Organiza los recursos humanos y materiales necesarios para la práctica de la AF.
- Consigue la implicación de todos para el desarrollo de la AF.

Un buen proceso de utilización de medicamentos puede desencadenar en unos resultados positivos de los medicamentos y un mal uso de los medicamentos puede acarrear unos resultados negativos de los medicamentos. Aquí radica la importancia del farmacéutico en detectar y prevenir resultado negativo de la medicación para poder mejorar los resultados medibles de la utilización de medicamentos. En esta tarea se complementan la atención farmacéutica mediante el SFT en evaluar todo el proceso de utilización de medicamentos, desde la prescripción hasta la dispensación y valorar el resultado clínico y la utilización del medicamento por parte del paciente. La clasificación de RNM tiene el mismo concepto que en la propuesta en el 2º Consenso de Granada, teniendo en cuenta que se definen de la siguiente manera:

NECESIDAD:

1. Problema de salud no tratado.
2. Efecto de medicamento innecesario.

EFFECTIVIDAD:

3. Inefectividad no cuantitativa.

4. Inefectividad cuantitativa.

SEGURIDAD:

5. Inseguridad no cuantitativa.
6. Inseguridad cuantitativa.

En cuanto a las causas de los resultados negativos de la medicación forma parte los problemas relacionados con la medicación que, según el tercer consenso de Granada sobre PRM y resultado negativo de la medicación, pueden ser¹⁷⁷:

- Administración errónea de medicamentos.
- Características personales.
- Conservación inadecuada de los medicamentos.
- Contraindicación medicamentosa.
- Dosis, pauta y/o duración de tratamiento inadecuado.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.
- Errores en la prescripción.
- Incumplimiento.
- Interacciones.
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
- Probabilidad de efectos secundarios.
- Problemas de salud insuficientemente tratados.

Este estudio se centra precisamente en los Resultados Negativos de la Medicación ya que se miden variables clínicas para determinar la necesidad, efectividad y seguridad de las terapias biológicas.

5. IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO Y LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Todo lo anterior tiene su aplicación en el ámbito de la artritis reumatoide en pacientes en tratamiento con terapia biológica. Esto no ha sido estudiado en este tipo de pacientes y tratamientos.

5.1 SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO EN LA ARTRITIS REUMATOIDE: EVALUACIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

El objetivo terapéutico de la artritis reumatoide es la prevención y el control de la lesión articular, la prevención de la discapacidad funcional articular y la disminución del dolor. Tanto la American College of Rheumatology (ACR)¹⁷⁹ como la European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁸⁰ proponen criterios para el tratamiento de la enfermedad. Ambos criterios destacan la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad, la importancia de la educación sanitaria, las intervenciones no farmacológicas y la monitorización de la enfermedad. Esto coincide con la importancia del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico ya que está capacitado para realizar todas estas funciones debido a su formación y al contacto con el paciente de forma periódica.

5.1.1 Actividad de la enfermedad: Índice Disease Activity Score y Disease Activity Score 28.

Es fundamental evaluar la actividad de la artritis reumatoide para conocer la evolución de la misma así como la efectividad del tratamiento administrado. Actualmente se proponen dos métodos validados a través de variables clínicas controladas que se utilizan para estudiar la actividad de la enfermedad. El primero es el propuesto por la ACR¹⁸¹ concebido principalmente para evaluar la enfermedad en ensayos clínicos con fármacos antirreumáticos, y el segundo es el índice europeo Disease Activity Score (DAS) propuesto por la EULAR¹⁸² concebido más para la práctica clínica asistencial. El ACR es un parámetro dinámico dicotómico que evalúa la mejoría desde un estado inicial a lo largo del tratamiento farmacológico. En cambio, el

DAS es un índice numérico calculado a partir de fórmulas complejas¹⁸³ que estudiaremos en la parte de Metodología.

El ACR se calcula con una serie de parámetros que incluye variables de laboratorio, articulaciones inflamadas y dolorosas y cuestionarios de calidad de vida y consiste en la reducción en un 20, 50 ó 70% de estos parámetros con respecto al valor inicial (ACR20, ACR50 y ACR70). Lógicamente alcanzar el ACR70 es mucho más difícil con un tratamiento farmacológico que alcanzar el ACR20. Los criterios de la ACR son:

- Reducción en el número de articulaciones dolorosas (del recuento de 56)
- Reducción en el número de articulaciones inflamadas (del recuento de 56)
- Reducción de al menos 3 de los siguientes parámetros:
 1. Evaluación global de la enfermedad por parte del profesional (EVA)
 2. Evaluación global de la enfermedad por parte del paciente (EVA)
 3. Escala de dolor (EVA)
 4. Capacidad funcional medida con el HAQ
 5. Un reactante de fase aguda: PCR ó VSG

Se valora una reducción del 20, 50 ó 70% respecto a una visita a la consulta anterior para calcular el ACR20, ACR50 y ACR70 respectivamente.

El DAS28¹⁸⁴ es una simplificación validada del DAS original donde se evalúan 28 articulaciones al dolor y la inflamación (en vez de las 44 articulaciones evaluadas en el DAS) además de la evaluación global de la enfermedad por parte del paciente a través de una escala analógica visual (EVA) y el resultado de un reactante de fase aguda como la VSG ó la PCR (en este caso se calcula el índice DAS28-PCR¹⁸⁵). Este índice de actividad de la enfermedad propuesto por la EULAR no solo nos indica la respuesta del paciente a un determinado tratamiento si no que nos aproxima el pronóstico de dicho paciente. Los criterios de respuesta según la EULAR fueron descritos por Van Gestel AM en 1.996¹⁸⁶; valores por debajo de 1,2 se consideran buenos respondedores al tratamiento y por encima de 5,1 no responden al tratamiento. Estos criterios son también los utilizados por la SER en su III Consenso en el año 2.006⁴⁵ sobre terapias biológicas; esta sociedad científica propone que para obtener objetivo terapéutico en el ámbito de la AR se precisa un DAS28 menor a 3,2 ó en su defecto, un máximo de 5 articulaciones inflamadas y dolorosas de un total de 66 y 68

respectivamente. Un índice relacionado con los anteriores es el índice de Ritchie que utiliza más articulaciones en la valoración de la enfermedad aumentando la complejidad de su utilización¹⁸⁷.

Existen otros criterios para valorar la actividad de la enfermedad pero son menos utilizados, como el Simplified Disease Activity Index (SDAI)¹⁸⁸ y el Clinical Disease Activity Index (CDAI)¹⁸⁹. Se siguen utilizando el ACR y el DAS28 como criterios para medir la actividad de la artritis reumatoide.

La efectividad de estos fármacos es relativa, entorno al 30%, de ahí la importancia del SFT en este tipo de pacientes para mejorar la respuesta a estos fármacos y que sean más seguros y efectivos¹¹².

5.1.2 Seguridad: base de datos BIOBADASER.

BIOBADASER¹⁹⁰ es un registro español de efectos adversos del tratamiento con terapias biológicas en enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide. Fue creado en febrero del año 2.002 siguiendo las directrices del grupo de seguridad OMERACT¹⁹¹. Sus objetivos son¹⁹²:

- Evaluar en condiciones no experimentales, el tiempo transcurrido hasta la suspensión de las terapias biológicas en pacientes con enfermedad reumática y los motivos de esta suspensión del tratamiento.
- Identificar efectos adversos y frecuencia de aparición de terapias biológicas en pacientes con enfermedad reumática.
- Identificar efectos adversos inesperados durante y después del tratamiento biológico.
- Estimar el riesgo relativo de efectos adversos con terapias biológicas en pacientes con artritis reumatoide respecto a los que están en tratamiento con otra clase de fármacos.
- Identificar factores de riesgo de padecer reacciones adversas con estos tratamientos.

Está respaldado por la Sociedad Española de Reumatología (SER) y por la Agencia Española del Medicamento (AEM). Todos los datos son recogidos por los profesionales sanitarios a través de Internet *ad hoc* (<http://biobadaser.ser.es>)¹⁹³ a la que se accede a través de una contraseña. Los datos se actualizan semestralmente con la emisión de un informe de actualización. El último informe publicado al que hemos

accedido es el de Noviembre de 2.008. Consiste en un sistema de farmacovigilancia con una búsqueda y registro activo de acontecimientos adversos en pacientes con terapias biológicas comparado con un brazo de pacientes que no están en tratamiento con terapias biológicas; así se puede determinar si el acontecimiento adverso es debido al tratamiento biológico ó no.

Acontecimiento adverso relevante en el sistema de registro BIOBADASER consiste en un acontecimiento adverso ó suceso desfavorable que, independientemente de la dosis, produce la muerte del paciente, pone en peligro su vida, obliga a su ingreso hospitalario ó prolongue este ingreso ó produzca una discapacidad importante. También se consideran aquellos efectos que precisen de intervención para que no se produzca lo anterior.

Otra base de datos con el mismo formato de registro es la base de datos REGISPONSER¹⁹⁴ (fase I de 2.004 a 2.006 -comienzo de la fase II-) que incluye pacientes con alguna forma de espondiloartropatía (espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis psoriásica, artritis de la enfermedad inflamatoria intestinal, artritis crónica juvenil y las espondiloartritis indiferenciadas).

En el informe BIOBADASER (fase II) de Noviembre de 2.008 se especifica: un total de 9.352 pacientes registrados con más de 12.136 ciclos de tratamiento y 2.784 pacientes han recibido más de un fármaco biológico. Participan 14 Hospitales en la emisión de datos. La supervivencia al segundo y posterior tratamiento biológico es ligeramente inferior al primer tratamiento. El fármaco más empleado es infliximab seguido de etanercept como segunda opción. El 43% de los pacientes suspenden el tratamiento por efecto adverso mientras que en el segundo y posterior tratamientos es la inefectividad lo que motiva la suspensión (48%). Los efectos adversos en el primer tratamiento se relacionan con reacción en el lugar de administración y tuberculosis, mientras que las alteraciones gastrointestinales y en la piel se dan más en el segundo y posterior tratamientos. El efecto adverso global más común es la infección e infestación con un 40%. Entre los acontecimientos adversos mortales, un 35% son por neumonía y sepsis y un 16% por trastornos cardíacos¹⁹³ en forma de parada cardíaca ó infarto agudo de miocardio; un 11% por trastornos respiratorios y un 9% por neoplasias (principalmente carcinoma pancreático).

5.1.3 Calidad de vida y estado de salud.

Hoy día se utiliza en el ámbito sanitario para valorar el estado de salud y la satisfacción de los pacientes con respecto a pruebas diagnósticas y tratamientos farmacológicos. La calidad de vida es un tema poco estudiado en los pacientes a nivel asistencial¹⁹⁵ aunque se ha utilizado en los ensayos clínicos como valoración del estado de salud funcional del paciente¹⁹⁶.

La calidad de vida se define por la OMS como “*una percepción individual de las personas sobre su propia posición en la vida, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en el que viven, y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones*”. Por tanto, es un concepto multidimensional de la salud física y mental del individuo con respecto a la sociedad¹⁹⁷. Una medida de calidad debe ser validada para lo que se pretende medir, fiable en resultados, sensible a los cambios y aceptable tanto para los clínicos como para los pacientes.

Medidas en calidad de vida.

Se pueden clasificar de la siguiente forma¹⁹⁷:

- _ Medidas generales: miden la calidad de vida de forma global, en su conjunto.
- _ Medidas genéricas: es como el anterior pero de tipo descriptivo; se pueden utilizar en varias enfermedades y se puede comparar entre ellas.

Existen los *Perfiles de salud* que miden el impacto de una enfermedad en determinadas áreas de la vida y las *Medidas de preferencia* que miden un único valor de la calidad de vida. Se utilizan en estudios de coste-utilidad.

- _ Medidas específicas: se centran en un área concreta de la salud de los pacientes, por lo que no permiten comparaciones. Mejoran la sensibilidad a los cambios.

Existen medidas *específicas de enfermedad*, dirigidas a grupos concretos de pacientes para monitorizar tratamientos y *medidas específicas de dimensión* para monitorizar problemas concretos, como el dolor, la fatiga, el estado mental...

Medidas de calidad en la Artritis reumatoide.

Hagamos un resumen general de este tipo de medidas y nos centraremos en aquellas que más se utilizan¹⁹⁷:

Medidas globales:

Flanagan Quality of Life Scale

Medidas genéricas:

Perfiles de salud: Sickness Impact Profile, Nottingham Health Profile, el perfil de calidad de vida de enfermedades crónicas y el Short Form 36 (SF-36)¹⁹⁸

Medidas de preferencia: el termómetro visual, el juego estándar y el compromiso temporal. Otros como el Quality of Well-Being Questionnaire y el EuroQol.

Medidas específicas:

Específicos de enfermedad: Arthritis Impact Measurement Scales, Rheumatoid Arthritis Quality of Life, el Rapad Assessment of Disease Activity in Rheumatology, Quality of Life in Rheumatoid Arthritis.

Específicos de dimensión:

Función física: dolor (McGill Pain Questionnaire, la EVA¹⁹⁹ y el Rheumatoid Arthritis Pain Scale)

Discapacidad: el Health Assessment Questionnaire (HAQ)²⁰⁰

Para el cálculo de la actividad de la Enfermedad reumatoide y la valoración clínica dentro del SFT se utilizan: el cuestionario genérico de perfil de salud SF-36, la medida específica de dimensión de la función física dolor EVA por parte del paciente y del profesional y el cuestionario de discapacidad funcional HAQ.

En todos los casos, los cuestionarios deben ser validados en la lengua que van a ser utilizados; existen cuestionarios validados en lengua española.

5.1.4 Adherencia y satisfacción con el tratamiento.

Adherencia al tratamiento.

Es conocido la estrecha relación existente entre la adherencia al tratamiento y el éxito del tratamiento farmacológico en cualquier enfermedad, por ejemplo pacientes en tratamiento antirretroviral y pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica en tratamiento con interferón y ribavirina. Por tanto, es fundamental y es función de los profesionales sanitarios entre los que se encuentra el farmacéutico clínico poner en práctica estrategias para mejorar la adherencia ie los pacientes para el uso racional de los medicamentos²⁰¹.

Es clásico el estudio de adherencia en pacientes con infección por el virus VIH debido a la gran cantidad de medicamentos que tomaban; hoy día esto se ha simplificado pero aún es conveniente medir la adherencia a estos tratamientos²⁰². En pacientes en tratamiento con fármacos antirretrovirales la adherencia es del 95% en más del 80% de los pacientes y por encima del 95% en el 64% de los pacientes tras intervención farmacéutica²¹¹. En el caso de pacientes con infección por el virus VHC la adherencia está entorno al 90% para ribavirina y entorno al 95% para interferon²⁰³.

La adherencia a tratamientos crónicos en pacientes adultos está entorno al 26-59%^{204,205}, lo cual repercute directamente en la efectividad de los tratamientos; al menos el 10% de los ingresos hospitalarios son por falta de adherencia al tratamiento²⁰⁶. Conocer las causas del incumplimiento terapéutico y realizar intervenciones farmacéuticas para mejorar esta adherencia son funciones básicas del farmacéutico dentro del equipo sanitario multidisciplinar asistencial.

Los métodos para determinar la adherencia son:

- Directos: a través de la *determinación plasmática* del fármaco en plasma (utilizado en tratamientos específicos donde existen variaciones interindividuales como fármacos antiepilépticos, digoxina, teofilina...) ó tejido y mediante *tratamientos directamente observados*. Estos ocupan fundamentalmente estudios de investigación. En esta clasificación se encuentra la exploración clínica para valorar la *evolución clínica del paciente y los datos analíticos*, testigo de la adherencia al tratamiento.

- Indirectos: a través del *recuento de unidades dispensadas y devueltas* mediante aplicaciones informáticas y a través de *cuestionarios validados*. Este tipo de determinación es el utilizado en la práctica clínica asistencial. Otra forma indirecta son los métodos de *control de la administración electrónicos*.

Ningún método es fiable en su totalidad si no la información obtenida con los dos métodos es lo que nos orienta acerca de la adherencia al tratamiento de un paciente.

Entre los cuestionarios validados existe el test de Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) para pacientes en tratamiento con antirretrovirales²⁰⁷ y el cuestionario de Morisky-Green-Levine validado para pacientes con HTA y base del diseño de otros cuestionarios. Estos dos cuestionarios son muy parecidos en cuanto a diseño y preguntas que realiza²⁰⁸. Un cuestionario que relaciona la satisfacción con el tratamiento antirretroviral y la adherencia es el derivado del estudio ARPAS en su segunda parte, donde se demuestra la relación existente entre la satisfacción con el tratamiento y la adherencia al tratamiento²⁰⁹.

Está demostrado que la intervención del farmacéutico favorece la adherencia a tratamientos mejorando el estado de salud y calidad de vida de los pacientes²¹⁰, como es el caso de los paciente con infección por VIH en tratamiento con antirretrovirales^{211,212} y en pacientes en tratamiento con fármacos contra la tuberculosis²¹³. En todos los casos se hizo un plan de intervención específico para cada paciente²¹⁴.

Recientemente ha quedado demostrado que el seguimiento farmacoterapéutico mejora la adherencia al tratamiento farmacológico en tan solo 1 mes, en un estudio realizado en el Hospital Doce de Octubre de Madrid²¹⁵.

Satisfacción con el tratamiento.

La satisfacción con el tratamiento es otro aspecto que se ha estudiado poco y tiene una gran importancia a la hora de elegir el tratamiento farmacológico junto con el paciente, a la vez que valoramos la evolución del comportamiento del paciente respecto al tratamiento. Esto puede influir en la efectividad del tratamiento farmacológico ya que la predisposición de un paciente respecto a su enfermedad en función del tratamiento es fundamental para conseguir el éxito en su estado de salud²¹⁶. Además, la satisfacción con el tratamiento aumenta la adherencia al tratamiento de forma importante²¹⁷. Se

puede definir la satisfacción con el tratamiento, realizado por Linder-Pelz en su teoría del *Incumplimiento de las expectativas* como “las expectativas que tiene un paciente con un tratamiento con el grado de satisfacción una vez que se ha administrado dicho tratamiento”.

Se han estudiado cuestionarios de satisfacción con la medicación en pacientes en tratamiento con infliximab, como el descrito por Jordi Carbonell y col. en 2006²¹⁸. En pacientes con la infección por el VIH se ha validado un cuestionario para estudiar la satisfacción con el tratamiento mediante el Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ)²¹⁹. Otro cuestionario validado en España para medir la satisfacción de los pacientes en tratamiento antirretroviral ha sido el que ha originado del estudio ARPAS (Antirretroviral, Pacientes, Adherencia y Satisfacción)²²⁰. Otros cuestionarios validados para medir la satisfacción de pacientes españoles al tratamiento antirretroviral es el originado en el estudio CESTA²²¹ (Cuestionario Español de Satisfacción con el Tratamiento Antirretroviral). Un cuestionario más general validado para pacientes con enfermedades crónicas como la migraña, artritis, hipertensión arterial, asma, diabetes, psoriasis, hipercolesterolemia y depresión es el Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) descrito en 2004²²². Este cuestionario mide la satisfacción del paciente con el tratamiento en cuanto a efectividad, seguridad, administración y la satisfacción general percibida por parte del paciente. No obstante son pocos los estudios que utilizan estos cuestionarios, de ahí la importancia que tiene su utilización en la práctica clínica habitual para conocer el perfil de exigencia que tienen nuestros pacientes.

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

En 2.005 se publicó un trabajo elaborado por el grupo de Villaverde V²²³ analizando los instrumentos utilizados en España para la evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide revisando 1.379 historias clínicas de 48 servicios de reumatología en 16 Comunidades Autónomas. El 22,8% de los pacientes no tienen recuentos articulares en su historia clínica y el 49,5% de los pacientes tienen al menos un recuento articular en los últimos dos años. En el 11,8% de los pacientes se utiliza habitualmente una EVA para evaluar el dolor articular y en el 21,1% de los pacientes se utilizó alguna vez esta escala. Al menos se utiliza alguna vez en los dos años de duración del estudio los criterios ACR en el 68,4% de los pacientes. En cuanto a la calidad de vida, el cuestionario HAQ se utiliza en el 23% de los pacientes y el SF-36 y otros cuestionarios se utiliza entre el 0-1,5% de los pacientes.

A su vez, la efectividad relativa de la Terapia biológica en la artritis reumatoide y su elevado costo hace necesario que el farmacéutico realice un Seguimiento farmacoterapéutico a este tipo de pacientes y, en el ámbito hospitalario especialmente, a través de las visitas periódicas al Servicio de Farmacia. Existen varios métodos de Seguimiento farmacoterapéutico entre los que se encuentra el método DADER validado y ampliamente estudiado y actualizado. Además del estudio de la necesidad, efectividad y seguridad de estos tratamientos, la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento son áreas de estudio que amplían la visión del farmacéutico respecto al paciente con artritis reumatoide para su mayor conocimiento respecto a la puesta en marcha de estos métodos en la práctica asistencial al servicio del paciente como eje central del sistema sanitario.

Por otro lado, existen varios estudios que demuestran la importancia del farmacéutico a través de su Intervención en otro tipo de pacientes con diferentes tratamientos farmacológicos en la resolución y prevención de Resultados negativos de la medicación^{163,224}.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La **hipótesis del presente trabajo** es que la Intervención del farmacéutico en los pacientes pertenecientes al grupo de intervención va a ser crucial para la solución de los Resultados negativos asociados a Infliximab, Etanercept y Adalimumab a la vez que van a mejorar los parámetros de efectividad, seguridad, adherencia y calidad de vida a través de la capacidad funcional, estado de salud general y satisfacción con el tratamiento biológico. De ahí la capacidad del farmacéutico en modificar el estado de salud del paciente, promocionar el buen Uso Racional de los Medicamentos y mejorar el servicio y la calidad asistencial sanitaria mediante el Seguimiento farmacoterapéutico.

3. OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar el impacto de la Intervención del Farmacéutico mediante el Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de Artritis reumatoide en tratamiento con Infliximab, Etanercept ó Adalimumab en la consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

4. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

Los **objetivos secundarios** de este trabajo son:

1. Evaluar el tipo de Resultados clínicos negativos con este tipo de medicamentos que tienen los pacientes diagnosticados de Artritis reumatoide asociados a la necesidad, efectividad y seguridad de los mismos.
2. Estudiar la evitabilidad de los Resultados negativos asociados al tratamiento biológico.
3. Evaluar el tipo de Intervenciones farmacéuticas que se pueden realizar a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica.
4. Valorar la importancia de la Intervención del farmacéutico en la solución de los resultados clínicos negativos con infliximab, etanercept y adalimumab en este tipo de pacientes.
5. Estudiar la adherencia a este tipo de tratamientos y la importancia de la intervención del farmacéutico.
6. Evaluar la calidad de vida de estos pacientes a través de la capacidad funcional, estado de salud general y satisfacción con el tratamiento biológico así como el impacto del farmacéutico en la evolución de ésta.
7. Valorar la evolución de la Artritis reumatoide a través de parámetros de actividad de la enfermedad y la importancia del farmacéutico a través de su intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y VARIABLES DEL ESTUDIO.

1.1 PROCEDIMIENTO: DISEÑO DEL ESTUDIO.

1.1.1 Ámbito y duración del estudio.

El estudio tuvo lugar en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada durante la dispensación de etanercept y adalimumab y en el Hospital de Día del Servicio de Reumatología durante la infusión intravenosa de Infliximab. El período de estudio fue de seis meses y el seguimiento farmacoterapéutico (SFT) se hizo a intervalos de tiempo de 2 meses, con un total de 4 visitas por paciente.

1.1.2 Tipo de estudio.

Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado de dos grupos de pacientes incluidos en tratamiento con cada fármaco anti TNF, infliximab, etanercept y adalimumab; a los pacientes de un grupo se les realizó intervención farmacéutica (denominado grupo de intervención) mediante el seguimiento farmacoterapéutico y la educación sanitaria oportuna y al otro grupo de pacientes solo se le dispensó la medicación (denominado grupo control).

1.1.3 Selección de los pacientes.

Se seleccionaron a los pacientes diagnosticado de artritis reumatoide (AR) y que estaban en tratamiento con terapia biológica: infliximab, etanercept y adalimumab. A los pacientes se les citó para cada visita al servicio de farmacia del hospital y al hospital de día de reumatología para las sucesivas entrevistas dentro del plan de seguimiento farmacoterapéutico.

Un total de 164 pacientes estaban en tratamiento con fármacos anti TNF en el momento de iniciar el estudio. Fueron incluidos en el estudio: 48 pacientes en tratamiento con infliximab, 54 pacientes con etanercept y 62 pacientes en tratamiento con adalimumab. Los grupos de estudio fueron: 29 pacientes en tratamiento con Infliximab (14 pacientes en el grupo de intervención y 15 en el grupo control), 25 pacientes en tratamiento con Etanercept (12 pacientes en el grupo de intervención y 13 en el control) y 29 pacientes en tratamiento con Adalimumab (14 pacientes en el grupo de intervención y 15 en el control). Figura 7.

Pacientes no evaluables y excluidos.

Se clasificó como paciente no evaluable aquel que inició el estudio pero no lo pudo concluir (discontinuación en el Seguimiento), y las razones fueron:

- Falta de colaboración por parte del paciente en la asistencia a las visitas programadas.
- Falta de adherencia al tratamiento.
- Falta de datos en la Historia clínica del paciente para poder ser evaluado.
- El paciente decidió salir del estudio por motivos diversos.

Los pacientes clasificados como excluidos no cumplían los criterios de inclusión (véase más adelante).

Hubo un total de 19 pacientes en tratamiento con infliximab que iniciaron el estudio y no pudieron ser evaluados (1 paciente no evaluable y 18 excluidos), 24 pacientes en tratamiento con etanercept (5 pacientes no evaluables y 19 excluidos) y 33 pacientes en tratamiento con adalimumab (5 pacientes no evaluables y 28 excluidos).

1.1.3.1 Dispensación de medicamentos en el ámbito hospitalario: Infliximab, Etanercept y Adalimumab.

Terapias biológicas en el ámbito hospitalario.

La importancia de la Biotecnología en el momento actual es crucial en la creación de los nuevos medicamentos para las enfermedades menos frecuentes pero de mayor impacto económico, como la artritis reumatoide, leucemias y neoplasias de tejidos sólidos, hipertensión pulmonar, infección por el virus VIH...

Medicamentos a estudio: Uso Hospitalario.

Los pacientes diagnosticados de AR que han participado en este estudio estaban en tratamiento con terapia biológica para la AR: Infliximab, Etanercept y Adalimumab.

Estos medicamentos fueron clasificados por la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad de España como medicamentos de uso hospitalario (H) para la dispensación y control por los Servicios de farmacia de hospital a través de las unidades de dispensación a Pacientes externos y ambulatorios. El grupo farmacoterapéutico al que pertenecen es de Agentes inmunosupresores selectivos según la clasificación ATC* (Agentes inmunosupresores selectivos):

L04AA12 Infliximab

L04AA11 Etanercept

L04AA17 Adalimumab

Para el estudio del resto de medicamentos se utilizó también esta clasificación ATC*:

GRUPO ATC*
A (Estomatológicos)
B (Sangre/órganos hematopoyéticos)
C (Sistema cardiovascular)
D (Dermatológicos)
G (Sistema genitourinario y hormonas sexuales)
H (Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas)
J (Antiinfecciosos uso sistémico)
L (agentes antineoplásicos e inmunomoduladores)
M (Sistema músculoesquelético)
N (Sistema nervioso)
P (Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes)
R (Sistema respiratorio)
S (Órgano de los sentidos)
V (Varios)

Tabla 1: Clasificación ATC.

* *Clasificación según ATC (Anatómica, Terapéutica y Química); BOE 264: 38972, 2003. SCO /114/2006 por el que se actualiza el Anexo I del RD 1348/2003.*

Dispensación de medicamentos en el Servicio de Farmacia de Hospital.

En los Servicios de Farmacia de los Hospitales a través de la unidad de Pacientes Externos y Ambulatorios el acto administrativo de la dispensación se convierte en el seguimiento farmacoterapéutico a este tipo de pacientes, incluyendo el control de la necesidad del fármaco, la efectividad, la seguridad a través del registro de reacciones adversas, el seguimiento de interacciones, grado de cumplimiento e información verbal y escrita de todo lo necesario para que el paciente esté informado de todo su tratamiento así como los beneficios y riesgos que puede conllevar este tipo de tratamientos.

La *Ley del Medicamento 25/1990* a través de la *Ley General de Sanidad 14/1986* establece que los Servicios de Farmacia del hospital deben “garantizar y asumir la dispensación de los medicamentos precisos para aquellos tratamientos extrahospitalarios que requieren una particular vigilancia, supervisión y control”. Por supuesto, esto también se recoge en la actual *Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios*.

Esta dispensación viene regida por la quinta fase del Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos (PROSEREME V)²²⁵ en 1.991 donde se clasifican algunos medicamentos como de uso hospitalario para dispensación en los Servicios de farmacia de los hospitales a pacientes hospitalizados y ambulatorios tras la prescripción por un médico especialista del hospital. Posteriormente, el INSALUD y Comunidades Autónomas con competencias transferidas en materia sanitaria emitieron disposiciones en cuanto a dispensación de medicamentos en este ámbito a ciertos colectivos, como pacientes hemofílicos VIH+ y fibrosis quística, medicamentos de uso hospitalario a pacientes no ingresados e interferón beta para pacientes diagnosticados de esclerosis múltiple. Además se puede dispensar medicamentos clasificados de diagnóstico hospitalario sin cupón precinto (DH), algunas fórmulas magistrales, medicamentos tramitados por uso compasivo...

Debemos decir que según comunicó la Subdirección General de Calidad de Medicamentos, el fármaco etanercept se calificó como de Diagnóstico Hospitalario con cupón precinto con fecha del 25 de enero de 2.008 para su dispensación en el ámbito de la Oficina de Farmacia.

La implantación de las unidades de dispensación de medicamentos a pacientes externos de los Servicios de farmacia en los hospitales deber responder a²²⁶:

1. Control individualizado de los pacientes y seguimiento de los tratamientos a través del registro de las dispensaciones.
2. Información y atención individual al paciente.
3. Adquisición y tramitación individual y especial de ciertos medicamentos (eritropoyetina, interferones, usos compasivos...)
4. Control administrativo del stock y del gasto.
5. Elaboración periódica de informes estadísticos y facturación a las autoridades sanitarias competentes.

Por tanto, este estudio ha tenido lugar en la unidad de dispensación a Pacientes externos y ambulatorios del Servicio de farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves a pacientes diagnosticados de AR en tratamiento con infliximab, etanercept

y adalimumab como medicamentos de uso hospitalario y dispensado en el Servicio de farmacia del citado hospital.

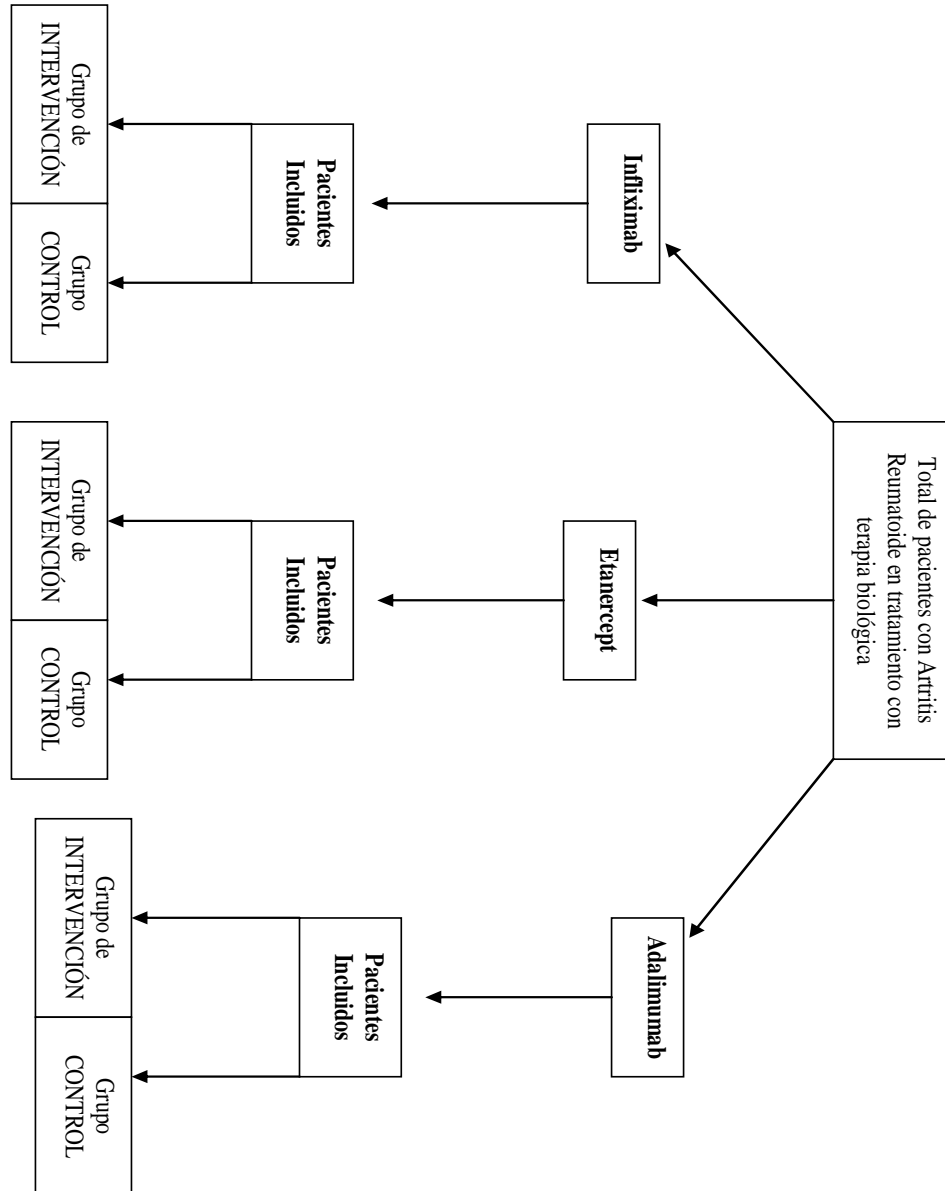


Figura 7: Esquema general del estudio: Los pacientes en tratamiento con terapia biológica se dividieron en tres grupos; pacientes tratados con Infliximab, Etanercept y pacientes tratados con Adalimumab. Aquellos que cumplieron los criterios de inclusión se aleatorizaron para pertenecer al grupo de intervención ó al grupo control. En global, hubo tres grupos de intervención y tres grupos control.

1.1.4 Criterios de inclusión y exclusión.

El estudio tuvo lugar durante la visita de los pacientes diagnosticados de AR al Servicio de Farmacia del Hospital a través de la dispensación de los medicamentos, en el caso de etanercept y adalimumab y en el Hospital de Día de Reumatología con la visita de los pacientes a recibir la infusión intravenosa de infliximab.

Al inicio del estudio se seleccionaron los pacientes a través del sistema informático de registro de dispensaciones a los pacientes en tratamiento con terapia biológica. El diagnóstico se confirmó a través de los informe de evaluación de las Consultas Externas de Reumatología para cada paciente.

Los criterios de **inclusión** en el estudio fueron:

- Tener más ó igual a 18 años.
- Pacientes diagnosticados de artritis reumatoide.
- Aceptación por el paciente de ser incluido en la aleatorización del estudio.
- Pacientes que fuesen periódicamente a recoger la medicación anti TNF a la consulta de Seguimiento farmacoterapéutico al Servicio de Farmacia del Hospital. En el caso de Infliximab, pacientes que fuesen a recibir la administración de la infusión del fármaco en el hospital de Día de Reumatología.

Y los criterios de **exclusión** fueron:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no aceptaran la participación en el estudio.
- Pacientes diagnosticados de otra enfermedad reumática distinta a la AR en tratamiento con fármacos anti TNF. Por tanto quedaron excluidos del estudio pacientes diagnosticados de artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Chron, artritis psoriásica, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes.

1.1.5 Periodo de estudio y procedimiento.

El periodo de reclutamiento comenzó en Noviembre de 2.005 y finalizó en Septiembre de 2.006. A los pacientes incluidos y que terminaron el estudio se les hizo un seguimiento de seis meses con evaluación de las variables del estudio cada dos meses, previa citación para la dispensación de medicamentos a la unidad de seguimiento farmacoterapéutico de Pacientes Externos del Hospital. Por tanto, hubo cuatro visitas de cada paciente durante el estudio.

La intervención farmacéutica (en los pacientes incluidos en el grupo de intervención) se hizo a dos niveles:

1. El informe farmacoterapéutico se envió al médico entre la visita 2 y 3.
2. La educación sanitaria se realizó en las cuatro visitas.

El resultado de las intervenciones fue evaluado en las visitas 3 y 4. Figura 8.

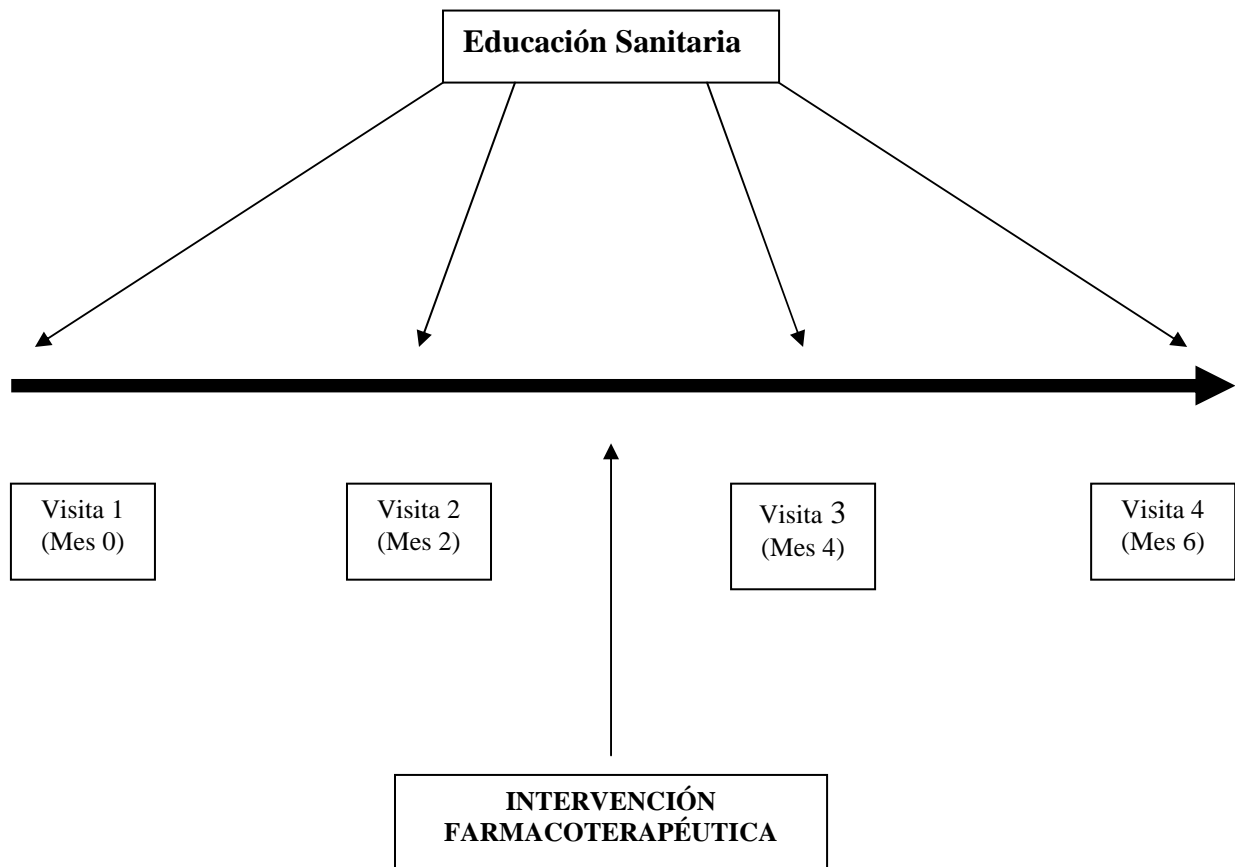


Figura 8: Diseño temporal del estudio e intervención farmacéutica (grupo de Intervención).

1.2 DISEÑO ESTADÍSTICO.

1.2.1 Variables del estudio.

Las Variables estudiadas son:

- Variables características de los pacientes: edad, sexo, tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoide, tiempo en tratamiento con terapia biológica, número de fármacos del tratamiento antirreumático concomitante y número de fármacos que toma el paciente excluidos la terapia antirreumática.

El sexo es una variable cualitativa dicotómica. La edad, tiempo de diagnóstico de la AR y tiempo en tratamiento con terapia biológica son variables cuantitativas continuas y el número de fármacos que toma el paciente respecto

al tratamiento concomitante y resto de fármacos que toma el paciente son variables cuantitativas discretas.

Todas estas variables fueron obtenidas durante la primera visita a través de la hoja de recogida de datos del método DADER (ANEXO 1).

- Variables referentes a los resultados negativos de la medicación: Número, clasificación y causas de resultados negativos de la medicación encontrados en pacientes incluidos en el grupo de intervención y control en tratamiento con infliximab, etanercept y adalimumab; éstas son variables cuantitativas discretas. Si el RNM está manifestado ó no es una variable cualitativa dicotómica.

Éstas variables fueron obtenidas a lo largo del estudio, a través del estudio pormenorizado de cada problema de salud y clasificándolo según la bibliografía referida al método DADER.

Número y clasificación de las intervenciones (en los grupos de intervención en tratamiento con terapia biológica) evaluado a través del método DADER; éstas variables son cuantitativas discretas.

Aceptación de las intervenciones (Odds Ratio) en los grupos de intervención y solución de los problemas de salud (evaluados en la visita 3^a ó 4^a) y evitabilidad de los RNM (evaluado según los criterios de Baena MI) son variables son cualitativas dicotómicas.

Estas variables fueron tomadas durante el estudio y evaluadas al final del mismo, con la clasificación de los resultados obtenidos en el trabajo.

- Efectividad del tratamiento anti TNF (evaluado mediante el DAS28, DAS28-PCR y las variables de las que se compone –NAT, NAD, EVA, VSG y PCR- y FR); se trata de variables cuantitativas continuas, a excepción del NAT y NAD que son variables cuantitativas discretas. Éstas variables fueron tomadas durante la primera, tercera y cuarta visita.

Número de efectos adversos (evaluados mediante el algoritmo del método DADER) asociados a la terapia biológica y gravedad (a través de la escala de Schneider) de los mismos; se trata de variables cuantitativas discretas

obtenidos a lo largo del estudio y clasificadas al finalizar el mismo con la evaluación de los resultados.

- Adherencia al tratamiento anti TNF: a través de cuestionario de adherencia.
- Capacidad funcional: evaluado mediante el HAQ.
- Estado de salud general: evaluado mediante el SF-36.
- Satisfacción con la medicación: evaluado mediante el TSQM.

Éstas últimas cuatro variables son cuantitativas continuas y fueron tomadas durante la primera, tercera y cuarta visita con el objetivo de obtener el valor del estado de partida y evaluar la evolución de cada variable en ambos grupos, control e intervención. El caso de la adherencia solo fue medido en los pacientes tratados con etanercept y adalimumab.

La Variable final del estudio será la mejoría ó no de cada variable y en cada grupo del estudio (grupo de intervención y control).

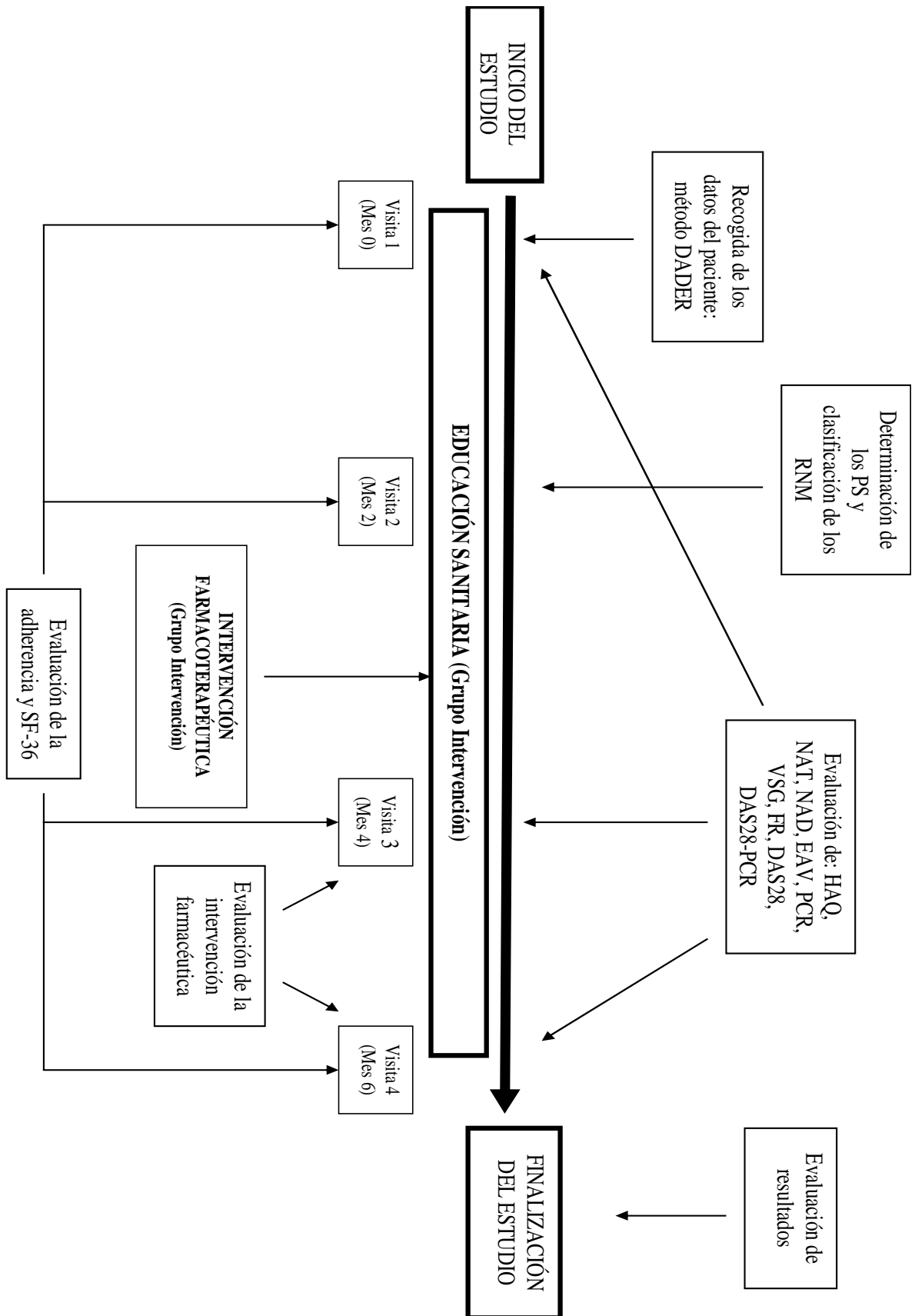


Figura 9: Esquema general del estudio: evolución temporal, recogida y evaluación de los datos, Intervención farmacológica y evaluación y medición de variables. PS: problema de salud. RNM: resultado negativo de la medicación.

1.2.2 Diseño estadístico.

El análisis de resultados se ha descrito tomando $\alpha = 5\%$ (IC del 95%).

El **análisis descriptivo** se hizo mediante el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas (pacientes, sexo, pacientes en tratamiento con DMAR, reacciones adversas, evitabilidad, causas de RNM y solución de RNM en la visita 3 ó 4); se calculó la media, desviación estándar, valor máximo y mínimo para variables cuantitativas (edad, tiempo con la enfermedad y en tratamiento con anti TNF, número de fármacos antirreumáticos asociados, nº de fármacos asociados distintos al grupo de los antirreumáticos, enfermedades asociadas, adherencia, TSQM, HAQ, SF-36, DAS28 y DAS28-PCR, EVA, NAD, NAT, FR, VSG y PCR); en los casos donde la media y desviación estándar no es representativa se calculó la mediana y el percentil 25 y 75, así como el test estadístico de Mann Withnney para establecer la significación estadística. Como medida del riesgo de padecer un RNM y la solución del problema de salud se calculó la OR.

Análisis bivariante: Comprobación de relaciones dos a dos entre las variables independientes y la(s) dependiente(s). Si las variables son ambas de tipo numérico, el cálculo a realizar serán coeficientes de correlación de Pearson y/o regresión lineal. Si una variable es de tipo cuantitativo y la otra es cualitativa se describirá que el análisis estadístico a aplicar será el test T de Student cuando la variable cualitativa tenga dos niveles. Si ambas variables son de tipo cualitativo la técnica a utilizar será el test de Chi-cuadrado (en tablas rx) o el test de Fisher (en tablas 2x2).

El **análisis multivariante** evaluó la variable de respuesta final: si se ha producido o no mejoría en el grupo de intervención con respecto al grupo control. Se realiza un análisis de medidas repetidas para la comparación en el tiempo de los distintos parámetros (Lambda de Wilks).

El nivel de significación que se determina para detectar diferencias significativas es $p < 0.05$; el software que se utiliza en los distintos análisis es el SPSS 13.0 y 15.0 para Windows XP.

2. PROCEDIMIENTO EN LA PRÁCTICA ASISTENCIAL.

2.1 MEDIDA DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.

2.1.1 Recogida de información: Método DADER.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les ofreció la participación voluntaria en el estudio y fueron estratificados por fármaco (infiximab, etanercept y adalimumab) de forma consecutiva; la asignación aleatoria simple de los sujetos a uno u otro grupo de tratamiento se hizo a partir del *programa SPSS* que contiene una aplicación de muestreo aleatorio simple y se asignó a cada sujeto del estudio al grupo de intervención ó al grupo control. Hubo 4 visitas con una periodicidad de 2 meses entre cada visita; el período total de estudio con cada paciente fue de 6 meses.

A cada paciente se le aplicó la metodología DADER como método de seguimiento farmacoterapéutico presente en muchos ámbitos de farmacia asistencial incluidos los Servicios de Farmacia de Hospital atendiendo a Pacientes externos¹³¹. Esta metodología es universal y en su tercera revisión se hizo una simplificación del método precisamente para que pudiese ser utilizado en cualquier situación de la farmacia asistencial¹⁴⁹. Esta metodología ha sido validada a través de un cuestionario aplicado a pacientes ingresados por Urgencias Hospitalarias²²⁷ y ampliamente utilizada en numerosas publicaciones atendiendo a pacientes ingresados en hospital, atención primaria y servicios de Urgencias de Hospital¹³⁰.

En el estudio se siguieron todos los pasos de la metodología DADER: oferta del servicio, primera visita, recogida de datos, estados de situación, fase de estudio entre cada visita, fase de evaluación, fase de intervención y nuevos estados de situación. Se elaboró una hoja de recogida de datos inicial y de seguimiento adaptada al proceso asistencial del seguimiento farmacoterapéutico y atención farmacéutica en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide. ANEXO 1.

La clasificación utilizada es la misma que se ha utilizado en todas las revisiones del método DADER, atendiendo a la necesidad (RNM 1 y 2), efectividad (RNM 3 y 4) y seguridad (RNM 5 y 6) de cada fármaco anti TNF en función que sea ó no dosis dependiente¹¹⁹. No obstante debemos tener en cuenta que la determinación de los resultados negativos a la medicación de efectividad y seguridad se determinó atendiendo a resultados clínicos objetivos que expondremos más adelante, por lo que se podrían clasificar como resultados negativos de la medicación según la clasificación expuesta en el tercer Consenso de Granada del método DADER¹⁴⁶.

En todos los casos se garantizó la confidencialidad de los datos acorde al cumplimiento de la *Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de 1.999)*.

2.1.2 Criterios de determinación de los Resultados negativos de la medicación: clasificación y algoritmo.

El *algoritmo ó diagrama de flujo* utilizado en la fase de evaluación del estudio para determinar si un problema de salud estaba relacionado ó no con el tratamiento biológico fue el utilizado en el método DADER de seguimiento farmacoterapéutico¹¹⁹:

- ¿Necesita el paciente el fármaco? Si la respuesta fue NO, se sospechó de un RNM por efecto de un medicamento innecesario. Si la respuesta fue SI, se sospechó de un RNM por un problema de salud no tratado.
- ¿Está siendo el fármaco efectivo? Si la respuesta fue NO, en caso de ser no dosis dependiente fue RNM por ineficacia no cuantitativa y en caso de ser dosis dependiente fue un RNM por ineficacia cuantitativa.
- ¿El medicamento es seguro? Si la respuesta fue NO, en caso de ser no dosis dependiente fue RNM por inseguridad no cuantitativa y en caso de ser dosis dependiente fue un RNM por inseguridad cuantitativa.

Todo lo anterior se aplicó a los fármacos anti TNF infliximab, etanercept y adalimumab.

2.1.3 Prevención de los Resultados negativos de la medicación: Procedimiento.

No existe ningún estudio publicado respecto a la prevención de RNM con tratamientos biológicos, de ahí la importancia de este tema en la seguridad de este tipo de tratamientos. Para la determinación de la evitabilidad de cada RNM se utilizaron los criterios de Baena MI publicados en el año 2.002, criterios que son validados. A cada RNM se le sometió a una batería de trece preguntas y la respuesta afirmativa de una ó más preguntas concluye que el RNM es evitable.

Las 13 preguntas para poder clasificar un RNM como evitable son¹³⁸:

1. ¿El tiempo de evolución del problema de salud que presenta el paciente, es el suficiente para recibir tratamiento y aún así, no tiene prescrito ó indicado el/los medicamentos que necesita?
2. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento no necesario?
3. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una ineffectividad prolongada a pesar de estar tratado con dosis terapéuticas recomendadas para su situación clínica?
4. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una interacción medicamentosa?
5. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar dosis de medicamento inadecuadas (altas ó bajas) por incumplimiento del paciente?
6. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tener prescrita una dosis no adecuada de medicamento (alta ó baja) para su edad, índice de masa corporal ó estado clínico?
7. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una duración del tratamiento distinta a la recomendada para la situación clínica del paciente (mayor ó menor)?
8. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una automedicación incorrecta?

9. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de un error en la administración del medicamento por parte del paciente?
10. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento (bien de estrecho margen terapéutico, bien de efectos adversos prevenibles), que requiere monitorización y/o control de laboratorio, el cual no se lleva a cabo?
11. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar medicamentos contraindicados para sus características ó su patología subyacente?
12. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una reacción adversa al medicamento, previamente manifestada en el paciente?
13. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para evitar una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirlo?

Se realizó una vez concluido el estudio con la valoración de cada resultado relacionado con el tratamiento biológico.

2.2 INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

En el estudio se realizó a los pacientes incluidos en el grupo de intervención dos tipos de intervenciones:

1. A nivel de la Farmacoterapia.
2. A nivel de la Educación sanitaria.

2.2.1 Intervención farmacoterapéutica: Informe farmacoterapéutico.

Al grupo de intervención, junto a la dispensación de la medicación en cada visita, se le ofreció la entrevista siguiendo el método DADER de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) incluyendo todas las fases del estudio de la farmacoterapia y los problemas de salud de cada paciente mediante los estados de situación para la prevención y detección de los resultados negativos de la medicación (RNM) e intervención farmacéutica sobre la farmacoterapia a través del médico responsable del

paciente entre la 2ª y 3ª visita. En la 3ª y 4ª visita se evaluó el resultado de las intervenciones farmacéuticas sobre la farmacoterapia y el grado de aceptación de éstas (figura 8).

La clasificación de los tipos de intervención utilizados en el estudio fueron los descritos para el SFT en 2.005¹⁵⁵ por el grupo de investigación en atención farmacéutica de Granada basados en:

- El ajuste de dosis del fármaco.
- La estrategia farmacológica.
- La educación sanitaria sobre la farmacoterapia. Esta parte se expondrá en el siguiente punto.

A su vez, se clasificaron en 9 tipos de intervenciones. Figura 10.

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

Figura 10: Tipo de Intervenciones en la metodología DADER. Tomada de: Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* 2005; 3 (2): 90-97.

En esta clasificación se define la *intervención farmacéutica* como la propuesta de actuación sobre el tratamiento y/o la actuación sobre el paciente, encaminada a resolver o prevenir un resultado clínico negativo de la farmacoterapia.

Este tipo de intervención se hizo mediante la realización de un informe farmacoterapéutico escrito dirigido al médico especialista responsable del paciente. La base de los informes fue la siguiente¹⁵⁶:

- Datos del paciente.
- Relación de todos los medicamentos incluidos en el tratamiento farmacológico.
- Exposición de los problemas de salud detectados en el paciente.
- Relación de los problema de salud y los medicamentos, especialmente su relación con la terapia biológica.

2.2.2 Educación para la salud. Información de medicamentos (hoja de información para fármacos anti Factor de necrosis tumoral).

A los pacientes del grupo de intervención se les ofreció una hoja de información específica de cada fármaco anti TNF; esta hoja de información se divide en tres apartados (ANEXO 2):

1. Información general y consejos prácticos para combatir la enfermedad.
2. Modo de administración y conservación del medicamento.
3. Información acerca de los efectos secundarios más frecuentes y como combatirlos así como consejos prácticos para aliviar la enfermedad.

Las hojas de información utilizadas en el estudio fue cedida por el Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau de Barcelona, aunque para la realización del estudio se adaptó a cada fármaco y se modificó ligeramente su contenido, como la aportación de unos consejos prácticos para la preparación del paciente antes de venir al hospital de Día de reumatología para la administración de la dosis de infliximab. Además, se elaboró una hoja de información con consejos prácticos para aliviar el proceso reumatoide los pacientes. ANEXO 3.

En el grupo de intervención farmacéutica las intervenciones a nivel de farmacoterapia se hizo entre la visita 1 y 2 enviando el informe farmacoterapéutico al médico responsable de cada paciente. Las intervenciones a nivel de educación sanitaria se hicieron en todas las visitas, incluyendo la primera. En las visitas 3 y 4 se evaluó la aceptación de cada intervención y la repercusión en la calidad de vida y estado de salud de cada paciente.

2.3 MEDIDA DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO.

En todos los pacientes incluidos en los dos grupos de estudio se midió la efectividad del tratamiento a partir del índice de actividad de la AR (DAS28) y valores analíticos como reactantes de fase aguda, PCR, VSG y FR (en mg/dL). Además se valoró el estado de la enfermedad por parte del paciente a través de una escala analógica visual (EVA).

2.3.1 Comisión asesora para el uso racional de los medicamentos utilizados en la artritis reumatoide en el Servicio Andaluz de Salud.

Con el objetivo de racionalizar el uso de las terapias utilizadas en la AR se crearon las comisiones asesoras para el Uso Racional del Medicamento (URM) dependientes del Servicio Andaluz de Salud. La medición de las variables de actividad y seguridad de la artritis reumatoide mediante los criterios ACR y EULAR se materializan a través de estas comisiones con el fin de tratar a los pacientes más resistentes a tratamientos clásicos y que se puedan beneficiar de manera importante de estas terapias con base en la evidencia científica.

Esta comisión se creó en el año 2.005 y entró en vigor a través de una Resolución del SAS (*Resolución 2/05 de 25 de enero del Servicio Andaluz de Salud*) de “creación de las comisiones asesoras para el uso racional de medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias”. Existen comisiones de dos tipos: comisión asesora central y comisiones asesoras locales.

Entre las múltiples funciones de la comisión asesora Central se encuentra la elaboración de protocolos de actuación para la selección de los pacientes susceptibles de una mayor eficiencia con terapias antirreumáticas en enfermedades inflamatorias y protocolos de utilización de estos tratamientos. La guía que se utiliza es la guía GINF (guía para la inclusión de nuevos fármacos de la agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía). En esta comisión están representados miembros de la SAR, de la SAFH y del CAFV nombrados por la *Resolución 280/05 del 11 de mayo del Servicio Andaluz de Salud*.

Para agilizar la tarea de las comisiones, existen comisiones asesoras locales en los hospitales, formadas por la dirección médica y un miembro del servicio de reumatología y de farmacia del hospital. En caso de una decisión no unánime se remitirá a la comisión asesora central que emitirá informe de decisión.

2.3.2 Disease Activity Score 28, Escala analógica visual, Proteína C reactiva, Velocidad de sedimentación globular y Factor reumatoide.

Para medir la actividad de la enfermedad se recogieron los datos analíticos de la historia clínica de cada paciente coincidiendo con las visitas en el periodo de estudio. Así, los reactantes de fase aguda PCR, VSG y FR fueron recogidos de la historia clínica y el resto de parámetros en la visita al Servicio de farmacia.

Para medir la actividad de la enfermedad se utilizan los criterios ACR¹⁸¹ y los criterios de la EULAR¹⁸². Ambos métodos son validados pero en este estudio se optó por seguir los criterios de la EULAR al obtener un dato numérico de actividad, ser más utilizado en las consultas Externas de Reumatología y ser el propuesto por la Liga Europea de Reumatología.

El DAS original está basado en el índice de Ritchie que mide un total de 53 articulaciones.

El cálculo de este índice es complejo y supone un conocimiento íntegro de anatomía humana. El DAS28 ha sido también validado y ofrece una buena información con solo el estudio de 28 articulaciones^{184,228}. Las fórmulas para calcular ambos índices son:

DAS original:

$$\text{DAS (4)} = 0,54 * (\sqrt{\text{RAI}}) + 0,065 * (\sqrt{\text{NAT44}}) + 0,33 * \text{Ln (VSG)} + 0,0072 * \text{EVA}$$

$$\text{DAS (3)} = 0,54 * (\sqrt{\text{RAI}}) + 0,065 * (\sqrt{\text{NAT44}}) + 0,33 * \text{Ln (VSG)} + 0,22$$

$$\text{DAS-4 (PCR)} = 0,54 * (\sqrt{\text{RAI}}) + 0,065 * \text{NAT44} + 0,17 * \text{Ln (PCR +1)} + 0,0072 * \text{EVA} + 0,45$$

$$\text{DAS-3 (PCR)} = 0,54 * (\sqrt{\text{RAI}}) + 0,065 * \text{NAT44} + 0,17 * \text{Ln (PCR+1)} + 0,65$$

DAS28 y DAS28-PCR:

$$\text{DAS28 (4)} = 0,56 * (\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28 * (\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70 * \text{Ln (VSG)} + 0,014 * \text{EVA}$$

$$\text{DAS28 (3)} = [0,56 * (\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28 * (\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,70 * \text{Ln (VSG)}] * 1,08 + 0,16$$

$$\text{DAS28-PCR (4)} = 0,56 * (\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28 * (\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,36 * \text{Ln (PCR +1)} + 0,014 * \text{EVA} + 0,96$$

$$\text{DAS28-PCR (3)} = [0,56 * (\sqrt{\text{NAD28}}) + 0,28 * (\sqrt{\text{NAT28}}) + 0,36 * \text{Ln (PCR +1)}] * 1,10 + 1,15$$

El rango de actividad del DAS28 va de 0-9,4

Abreviaturas: NAD: nº articulaciones con dolor al presionar. NAT: nº articulaciones inflamadas ó tumefactas. VSG: velocidad sedimentación globular (mm/1ª hora). PCR: proteína C reactiva (mg/L). EVA: escala analógica visual paciente (0-100 mm). RAI: índice articular de Ritchie. (3) (4): con 3 y 4 variables.

Tipo de EVA (en mm, de 0 a 100):



Cálculo del DAS28 a partir del DAS original:

$$\text{DAS28} = (1.072 * \text{DAS}) + 0.938$$

La calculadora utilizada para el cálculo de estas variables fue la que se encuentra en la página web: <http://www.das-score.nl/>

Las articulaciones que se estudian son²²⁹ (entre paréntesis el número de articulaciones):

28 articulaciones: hombros (2), codos (2), muñecas (carpo son 2), rodillas (2), metacarpofalángicas manos (10) e interfalángicas manos proximales (10).

44 articulaciones: se añaden a las anteriores los tobillos (mortaja del tarso son 2), esternoclaviculares (2), acromioclaviculares (2) y metatarsfalángicas (10).

53 articulaciones: se añaden a las anteriores los tobillos (medio tarso son 2), temporomandibular (2), caderas (2), espina cervical (C1-C2 es 1) y subtalar (talo calcáneo ó subastragaliana, son 2).

El índice de Ritchie otorga un valor al dolor de 0 (sin dolor) a 3 (dolor, reflejo y retirada). Se cuenta movilidad en el caso de la espina cervical, la cadera, el tarso y subtalar. Son 53 articulaciones con 26 áreas articulares.

La puntuación máxima es de 78.

Se cuentan como una articulación, incluyendo su homóloga (entre paréntesis el número de articulaciones):

+ Cervical (C1-C2) (1)

+ Temporomandibular (2)

+ Acromioclavicular (2)

+ Esternoclavicular (2)

+ Metacarpofalángicas (derecha e izquierda) (5+5 = 10)

+ Interfalángicas mano proximales (derecha e izquierda) (5+5 = 10)

- + Interfalángicas mano distales (8)
- + Metatarsofalángicas (derecha e izquierda) (5+5 = 10)
- + Interfalángicas pie proximales (10)

TOTAL= 37 articulaciones.

Esto daría un máximo de 30 articulaciones (10 áreas articulares). En el caso de articulaciones agrupadas, se elegirá como puntuación la que tenga máximo dolor.

Se cuentan como dos articulaciones, distintas a su homóloga (entre paréntesis el número de articulaciones):

- Mortaja del tarso (2)
- Mediotarsos (2)
- Subtalar (talo calcáneo ó subastragaliana) (2)
- Rodillas (2)
- Muñecas (2)
- Caderas (2)
- Codos (2)
- Hombros (2)

TOTAL 16 articulaciones.

Esto daría un máximo de 48 articulaciones (16 áreas articulares).

TOTAL = 53 articulaciones, 26 áreas y 78 puntos.

Por todo lo anterior, se eligió el índice DAS28 por su facilidad de cálculo, su validez¹⁸⁶ y ofrecer la misma información que el DAS original²³⁰.

Para calcular el índice DAS28 se contaron las articulaciones con dolor e inflamación de las 28 anteriormente expuestas, los valores analíticos recogidos de la historia clínica de cada paciente VSG y PCR y una evaluación global de la enfermedad por parte del paciente a través de una escala analógica visual (EVA de 0-muy bien- a 100-muy mal-)

Como hemos visto anteriormente, se puede calcular también el índice DAS28 indicando la PCR¹⁸⁵, aunque es un índice menos utilizado también lo hemos calculado.

Para determinar la evolución de cada paciente se utilizaron los criterios de la EULAR (figura 11):

Actividad según DAS 28	DAS final	Mejoría en el DAS 28 desde el valor basal		
		>1,2	>0,6 y \leq 1,2	\leq 0,6
Remisión	<2,6	Buena respuesta	Respuesta moderada	No respuesta
Actividad leve	<3,2			
Actividad moderada	>3,2 y \leq 5,1			
Actividad severa	>5,1			

Figura 11: Criterios de actividad y mejoría de la AR de la EULAR. Van Gestel AM et al. *Arthritis Rheum* 1996.

AR: artritis reumatoide. EULAR: European Ligue Against Rheumatism. DAS: Disease Activity Score.

En el caso del DAS28-PCR, los criterios de actividad son²³¹: DAS28-PCR > 4,1 alta actividad, 2,7-4,1 actividad moderada, <2,7 baja actividad y < 2,3 es remisión de la enfermedad.

Por tanto, en cada visita se midió el índice de actividad DAS28 y DAS28-PCR con la valoración de todos los parámetros que lo integran. ANEXO 5.

2.3.3 Seguridad del tratamiento.

Una vez determinado que un RNM es debido a alguno de los fármacos biológicos objeto de estudio con el algoritmo de causalidad ó diagrama de flujo del método DADER expuesto anteriormente, para valorar la gravedad de los problemas relacionados con estos tratamientos se utilizó la escala de Schneider²³² basada en 6 tipos en función de la repercusión que tiene en el paciente (Figura 12):

1. PRM que no provoca daño en el paciente y no requiere cambio de tratamiento
2. PRM que requiere cambio de tratamiento o aumento de monitorización
3. PRM que provoca cambio en signos vitales, requiere pruebas adicionales o procedimientos invasivos
4. PRM que requiere tratamiento adicional, aumento de la estancia o ingreso hospitalario
5. PRM que requiere traslado a UCI o provoca daño permanente en el paciente
6. PRM que provoca la muerte

Figura 12: Valoración de la gravedad de un RNM (Schneider PJ et al. Am J Health- Syst Pharm 1995).

PRM: problema relacionado con el medicamento. UCI: unidad de cuidados intensivos.

Otras escalas utilizadas son las de Chicano PV a través de programas informáticos más complejos²³³ en una escala de cuatro grados, pero en nuestro estudio elegimos la escala de Schneider.

2.4 MEDIDA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO.

2.4.1 Test de Morisky-Green-Levine y Simplified Medication Adherence Questionnaire.

Para valorar la adherencia al tratamiento se hizo una revisión de los cuestionarios y las forma de valorar esta variable. De todas las formas que existen y debido al eje fundamental entorno al que gira el estudio, la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico, hemos elegido la base de los cuestionarios validados para enfermedades crónicas como la infección por el virus VIH y la HTA a través de los cuestionarios Morisky-Green-Levine²⁰⁸ (figura 13) y SMAQ²⁰⁷ (figura 14) respectivamente. Así apostamos por formas que mejoren la comunicación

farmacéutico-paciente para conseguir credibilidad, validez y confianza de los pacientes con el farmacéutico.

Pregunta	SI	NO
¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?		
¿Toma los medicamentos a la hora indicada?		
Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?		
Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?		

Figura 13: Cuestionario de Morisky-Green-Levine. Morisky DE et al. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. Med Care 1986; 24 (1): 67-74.

El paciente es adherente al tratamiento si contesta a las 4 preguntas SI y el paciente no es adherente al tratamiento si contesta a 1 ó más preguntas NO.

Pregunta	Respuesta
1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	Si <input type="checkbox"/> No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Si <input type="checkbox"/> No
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Si <input type="checkbox"/> No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	Si <input type="checkbox"/> No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ²	A: ninguna B: 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10
6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	Días:

Figura 14: Cuestionario SMAQ. Knobel H et al. GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS. 2002; 16 (4):605-13.

Se considera no adherente: 1: si, 2: no, 3: si, 4: si, 5: C, D o E, 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:

A: 95 - 100 % adherencia.

B: 85-94 % adherencia.

C: 65-84 % adherencia.

D: 30-64 % adherencia.

E: < 30 % adherencia.

Para el estudio se utilizó una variante adaptada basada en estos dos cuestionarios; el cuestionario para evaluar la adherencia fue:

Pregunta	Respuesta		% de valoración
	SI	NO	
¿Se le olvidó alguna administración?			
- Retraso de la dosis			20
- Omisión de dosis			20
¿Se la administra a la misma hora?			10
¿Si se siente mal, se la administra antes?			25
¿Si se siente bien, no se la administra?			25

Figura 15: Cuestionario adaptado utilizado en el estudio.

El porcentaje de adherencia se calculó adjudicando un 20% al retraso en la dosis y un 20% a la omisión de dosis, dando una importancia del 40% al olvido de una dosis debido a las pautas de dosificación específicas de estos medicamentos y la distribución semanal de cada dosis. Un 10% de importancia a la hora del día que se administra el medicamento y un 25% al retraso y/o adelanto de dosis en función de que el paciente se encuentre bien ó mal respecto a su proceso patológico respectivamente. La fórmula para calcular la adherencia por este procedimiento es:

$$\% \text{ Adherencia} = (0.2 + 0.2 + 0.1 + 0.25 + 0.25) * 100$$

2.4.2 Intervención para mejorar la adherencia.

La estrategia seguida en el presente estudio para mejorar la adherencia en aquellos pacientes pertenecientes al grupo de intervención de infliximab, etanercept y adalimumab, basada en la bibliografía y experiencia clínica fue^{234,235}:

- Motivar a los pacientes de forma positiva y explicar las razones para continuar con el tratamiento, esto puede proporcionar mayor motivación para que los pacientes continúen con el tratamiento.
- Aumentar la información sobre los efectos positivos y negativos de la medicación a los pacientes, además de cómo combatir los efectos 2°.
- A través de un esquema terapéutico del día de administración incluido en la hoja de información entregada a los pacientes (ver anexo 4).

Lo anterior se basa en la buena comunicación farmacéutico-paciente, brindar consejos prácticos, facilitar el régimen posológico y monitorizar la respuesta al tratamiento para evaluar la respuesta de nuestras intervenciones.

2.5 MEDIDA DE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO.

Para evaluar la satisfacción con el tratamiento se utilizó el cuestionario TSQM publicado en el año 2.004.

2.5.1 Mediante el Treatment Satisfaction Questionnaire Medication.

Este cuestionario está validado en varios idiomas y utilizamos el cuestionario TSQM validado en castellano²²² (ANEXO 4). Este cuestionario consta de catorce ítems con respuesta alternativa y con distinto valor en función de la respuesta, desde un valor 0 (muy insatisfecho) hasta un valor de 100 (muy satisfecho). En este cuestionario se valoran cuestiones como la satisfacción percibida por los pacientes en cuanto a la efectividad del tratamiento, los efectos secundarios, la administración y la satisfacción general. De forma más específica, el cuestionario valora los siguientes parámetros:

Parámetro evaluado	Número de ítems
Satisfacción para prevenir/tratar la enfermedad	1
Satisfacción para aliviar los síntomas	1
Satisfacción para comenzar a hacer efecto	1
Efectos secundarios: molestia, alteración física, psíquica y alteración global	5
Satisfacción para usar/tomar el medicamento en su forma actual	1
Si el fármaco es fácil/difícil planear cada vez que lo debe usar	1
Si es práctico tomar el medicamento como se indica	1
Grado de confianza	1
Si las ventajas superan las desventajas	1
Satisfacción global	1

Figura 16: TSQM: parámetros y número de ítems evaluados. Agradecimientos a Quintiles, Inc. por su colaboración con este cuestionario.

Existen otros cuestionarios de satisfacción validados como el cuestionario de satisfacción al tratamiento antirretroviral²¹⁹, pero el cuestionario utilizado en el estudio valora la satisfacción en enfermedades crónicas (como la artritis reumatoide). En el año 2.005 se publicó la versión II de este cuestionario²³⁶ pero el estudio ya había comenzado y se utilizó la versión I.

2.6 MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA.

La calidad de vida de los pacientes fue evaluada a través de dos cuestionarios, uno que valora de forma específica la enfermedad reumatoide (el HAQ de capacidad funcional) y otro cuestionario que valora el estado de salud general de los pacientes (SF-36).

2.6.1 Medida de la capacidad funcional: cuestionario Health Assessment Questionnaire.

Este cuestionario está validado y es el que se utiliza normalmente para medir la capacidad funcional de los pacientes en la práctica asistencial (ANEXO 5), junto al DAS28 y las distintas escalas de valoración (EVA). Este cuestionario fue creado en los años 80 en USA como el S-HAQ^{237,200} (Stanford HAQ) y necesitó su validación en la versión castellana para su utilización homogénea en nuestro país²³⁸ así como otras formas del cuestionario²³⁹. El S-HAQ en su forma completa valora la mortalidad, discapacidad, síntomas, efectos secundarios del tratamiento e impacto económico pero normalmente se utiliza la versión que solo mide la escala de discapacidad funcional siendo específica para aplicar a pacientes diagnosticados de AR. Se cataloga como un cuestionario específico de dimensión y valora la capacidad funcional para realizar actividades cotidianas.

Existen distintas formas del cuestionario, como el m-HAQ (cuestionario HAQ modificado con 8 ítems), el CLINHAQ (clinical HAQ, contiene un cuestionario y cinco EVA) y el MD-HAQ (multidimensional HAQ, que incluye el m-HAQ, 6 ítems de actividad funcional, 4 ítems de evaluación psicológica, EVA...). Por lo anterior se

eligió estudiar en el presente trabajo el HAQ original validado al castellano de 20 ítems que valora 8 dimensiones de la capacidad funcional de los pacientes:

Dimensión evaluada	Número de ítems
Vestirse y arreglarse	2
Levantarse	2
Comer	3
Caminar y pasear	2
Higiene personal	3
Capacidad de alcanzar	2
Prensión	3
Otras actividades	3

Figura 17: HAQ: parámetros y número de ítems evaluados.

Para la valoración definitiva del cuestionario existen una serie de cuestiones al final del mismo que corrigen el resultado final, acerca de la necesidad de utilizar algún tipo de utensilio ó ayuda de otra persona para realizar actividades descritas en los veinte ítems del cuestionario.

La escala obtiene un valor de 0 (sin dificultad para realizar la actividad) a 3 (incapaz de realizar la actividad) con cambios graduales de 0,125. La forma de valorarlo es la siguiente: de cada dimensión se elige la respuesta mayor (entre las posibles, 0, 1, 2 y 3), se hace la suma del resultado de las ocho dimensiones y se divide entre 8. Cambios de 0,250 en el cuestionario HAQ acerca del seguimiento de un paciente supone un cambio clínicamente significativo.

La forma modificada de 8 ítems²⁴⁰ y su validación en castellano²⁴¹ es más sencilla de evaluar pero obtenemos menos información, es menos sensible a los cambios y por eso se utilizó el HAQ con 20 ítems.

2.6.2 Medida del estado de salud general: cuestionario Short Form-36.

Dentro de las medidas genéricas que evalúan el perfil general de salud se encuentran algunos cuestionarios ya vistos como el SIP, el NHP y el PECVEC para enfermedades crónicas. Pero el método más utilizado en los estudios para valorar el estado de salud general de los pacientes es el cuestionario SF-36, que consta de 36 ítems y ocho dimensiones evaluadas (ANEXO 6). Las dimensiones evaluadas son (figura 18):

Dimensión	N.º de ítems	Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
		«Peor» puntuación (0)	«Mejor» puntuación (100)
Función física	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él
Salud general	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
Función social	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales
Rol emocional	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
Salud mental	5	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Ítem de Transición de salud	1	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año

Figura 18: Escalas y número de ítems del cuestionario SF-36. Tomado de: Vilagut G et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit. 2005; 19(2):135-50.

Contiene un ítem de transición que incluye la percepción del paciente con respecto a su estado de salud respecto al año anterior. En este estudio se incluyó esta pregunta tal y como se plantea en la primera entrevista y en las sucesivas visitas de los pacientes se valoró con respecto a la consulta anterior.

Este cuestionario fue creado en 1.992¹⁹⁸ y fue validado al castellano por el equipo de Alonso J en el año 1.995²⁴². Es un cuestionario utilizado para medir la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) siendo valorado de forma global para todas las enfermedades, o sea, se puede utilizar para valorar el estado de salud general de los pacientes con cualquier enfermedad con la ventaja que se pueden comparar resultados en pacientes con distintas enfermedades.

Su puntuación es de 0 (peor estado de salud) hasta 100 (mejor estado de salud) y requiere un software informático potente desde el punto de vista de cálculo estadístico para obtener el resultado definitivo de cada cuestionario. Para ello se utilizó el

programa informático SPSS que contiene una comprobación de los resultados a través del RAWDATA.txt para comprobar el proceso de valoración. Lo anterior se traduce en el programa específico para el cálculo del SF-36 denominado SF36SCR.SPS

Intentando mejorar la medición de todas las escalas se definió la versión 2 de este cuestionario, sobre todo para mejorar las características métricas de las dimensiones rol emocional y rol físico. Para la versión en castellano también hay una versión 2 pero no está validada. Por todas estas razones se utilizó la versión 1 en castellano de 36 ítems con el fin de obtener precisión y sensibilidad a los cambios que se produjeran durante el seguimiento de los pacientes.

Existen versiones reducidas de este cuestionario, como el SF-12²⁴³ y el SF-8 de 12 y 8 ítems respectivamente; en estos cuestionarios se reduce el número de preguntas para valorar cada escala siendo más fáciles de utilizar pero perdiendo información en los cambios que se producen, afectando a la precisión y sensibilidad. Se utilizan cuando se pretende medir salud física y mental de forma general en muestras elevadas (más de 500 pacientes). Como al inicio del estudio se conocía que el número de pacientes iba a ser inferior al expuesto se decidió utilizar el cuestionario de 36 ítems para obtener toda la información acerca del estado de salud de los pacientes.

RESULTADOS

La exposición de los resultados respecto a las variables del estudio se expone en función de los grupos de intervención y control con el objetivo de evaluar el impacto del fármaco a través de la intervención farmacéutica mediante el Seguimiento farmacoterapéutico.

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

De un total de 164 pacientes en tratamiento con terapia biológica clasificados en 48 pacientes con infliximab, 54 con etanercept y 62 con adalimumab, en el estudio participaron 29 pacientes en tratamiento con infliximab, 25 con etanercept y 29 con adalimumab. Así, participaron 14 pacientes en el grupo de intervención y 15 en el grupo control en tratamiento con infliximab, 12 en el grupo de intervención y 13 en el control en tratamiento con etanercept y 14 en el grupo de intervención y 15 en el control en tratamiento con adalimumab. Figura 19.

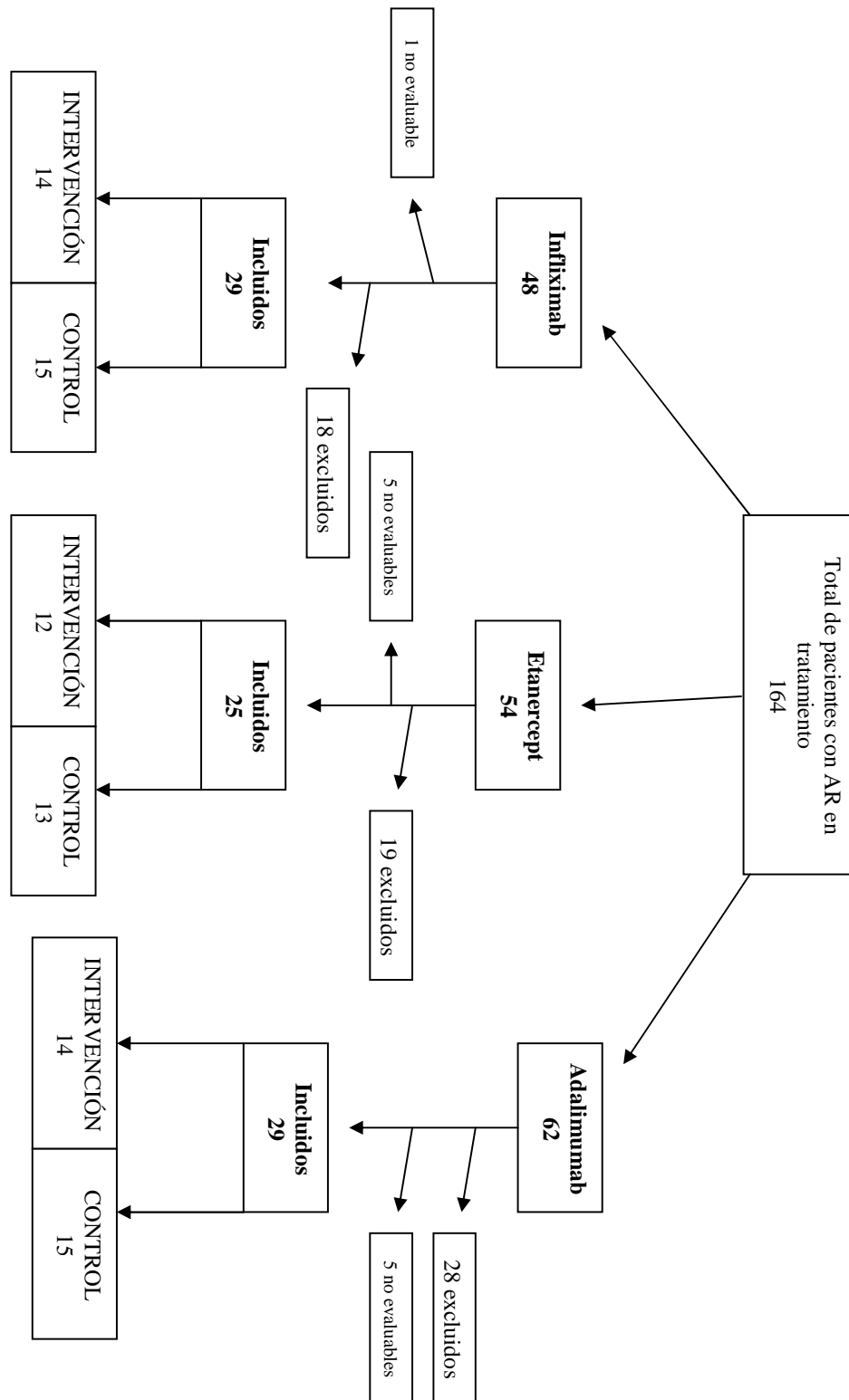


Figura 19: Distribución de pacientes en el estudio. En el momento de comenzar el estudio había un total de 164 pacientes en tratamiento con fármacos anti TNF, 48 en tratamiento con Infliximab, 54 con Etanercept y 62 pacientes con Adalimumab; de éstos, concluyeron el estudio y se incluyeron en el análisis estadístico un total de 29 pacientes en tratamiento con Infliximab (14 en el grupo de intervención farmacéutica y 15 en el grupo control), 25 pacientes con Etanercept (distribuidos en 12 incluidos en el grupo de intervención y 13 en el grupo control) y 29 pacientes en tratamiento con Adalimumab, 14 en el grupo de intervención y 15 en el grupo control. Total: 83 pacientes.

Los datos de los pacientes al inicio del estudio muestran que no existen diferencias significativas entre los 3 grupos de estudio y entre los grupos de intervención y grupos control en cuanto a sexo, edad, tiempo desde que sufren la enfermedad y tiempo que están siendo tratados con fármacos biológicos, excepto entre el grupo de intervención y control de los pacientes tratados con infliximab ($p = 0,01$): $2,32 \pm 1,62$ años en el grupo de intervención y $3,79 \pm 1,19$ años en el grupo control. Tabla 3.

Un total de 21 hombres y 62 mujeres participaron en el estudio. 9 hombres y 31 mujeres en el grupo de intervención global y 12 hombres y 31 mujeres en el grupo control global. No existen diferencias significativas entre los grupos de intervención y control. Tabla 2.

Tabla 2: Distribución de pacientes por sexo. El 74,69% son mujeres y el 25,31% hombres. No existen diferencias significativas entre los grupos de intervención y control.

Fármaco	Intervención	n	Sexo (n)		p*
			Hombres	Mujeres	
INFLIXIMAB	SI	14	4	10	1,00
	NO	15	4	11	
ETANERCEPT	SI	12	2	10	0,645
	NO	13	4	9	
ADALIMUMAB	SI	14	3	11	1,00
	NO	15	4	11	

n: número de pacientes.

** Chi-cuadrado de Pearson.*

La edad en el grupo control fue de $51,09 \pm 12,94$ y en el grupo global de intervención fue de $53,23 \pm 11,38$. No existen diferencias significativas entre los grupos de intervención y control. Tabla 3.

Tabla 3: Distribución de pacientes por edad. Los pacientes con menor edad pertenecen al grupo de pacientes tratados con Etanercept, tanto en el grupo control como en el grupo de intervención.

Fármaco	Intervención	n	Edad (años±DT)	p*
INFLIXIMAB	SI	14	54,43±11,01	0,635
	NO	15	52,47±19,93	
ETANERCEPT	SI	12	50,42±12,82	0,736
	NO	13	49,00±7,47	
ADALIMUMAB	SI	14	54,43±10,93	0,604
	NO	15	51,53±18,08	

n: número de pacientes. DT: desviación típica.

* Prueba T para la igualdad de medias.

Los pacientes que llevaban más tiempo diagnosticados de AR fueron los tratados con Infliximab: 18,71±10,62 años en el grupo de intervención y 13,47±8,21 años en los pacientes pertenecientes al grupo control. No hubo diferencias entre los grupos de intervención y control en los tres fármacos. Tabla 4.

Tabla 4: Distribución de pacientes por tiempo desde el diagnóstico de la AR. Los pacientes cuyo diagnóstico de la enfermedad reumatoide se realizó hace más tiempo son los pertenecientes al grupo de Infliximab, tanto en el grupo control como en el grupo de intervención.

Fármaco	Intervención	n	Tiempo con AR (años±DT)	p*
INFLIXIMAB	SI	14	18,71±10,62	0.147
	NO	15	13,47±8,21	
ETANERCEPT	SI	12	9,79±6,35	0.675
	NO	13	8,77±5,67	
ADALIMUMAB	SI	14	10,64±8,14	0.538
	NO	15	8,63±9,14	

n: número de pacientes. DT: desviación típica AR: artritis reumatoide.

* Prueba T para la igualdad de medias.

Del mismo modo, el grupo de pacientes que llevaba más tiempo en tratamiento con la misma terapia biológica fueron los pacientes tratados con Infliximab: $2,32\pm 1,62$ años en el grupo de intervención y $3,79\pm 1,19$ años en el grupo control; aquí hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Entre los grupos de intervención y control de los pacientes tratados con Etanercept y Adalimumab no hubo estas diferencias. Tabla 5.

Tabla 5: Distribución de pacientes por tiempo en tratamiento con terapia biológica. Los pacientes cuyo tiempo de tratamiento con la terapia biológica es mayor son los incluidos en el grupo de Infliximab, tanto en el grupo control como en el grupo de intervención.

Fármaco	Intervención	n	Tiempo en tratamiento anti TNF (años±DT)	p*
INFLIXIMAB	SI	14	$2,32\pm 1,62$	0,01
	NO	15	$3,79\pm 1,19$	
ETANERCEPT	SI	12	$1,49\pm 0,38$	0,147
	NO	13	$1,72\pm 0,38$	
ADALIMUMAB	SI	14	$1,45\pm 0,66$	0,617
	NO	15	$1,34\pm 0,48$	

n: número de pacientes. DT: desviación típica. TNF: factor de necrosis tumoral.

** Prueba T para la igualdad de medias.*

Como antirreumáticos modificadores de la enfermedad se estudiaron aquellos pacientes que estaban en tratamiento con metotrexato (MTX), leflunomida y sulfasalacina. El fármaco con el que mayor número de pacientes estaba en tratamiento concomitante con la terapia biológica fue metotrexato, un total de 40 pacientes (48,19%). En los pacientes tratados con Infliximab hubo 12 pacientes tratados con metotrexato en el grupo control y 8 en el grupo de intervención. Ningún paciente estaba en tratamiento con metotrexato en el grupo de intervención tratado con Etanercept y solo 2 pacientes estaban en tratamiento concomitante metotrexato/leflunomida. No hubo pacientes en tratamiento con sulfasalacina. No hubo diferencias entre los grupos control y de intervención. Tabla 6.

Tabla 6: Distribución de pacientes por tratamiento antirreumático concomitante. El fármaco antirreumático asociado a la terapia biológica más utilizado en los pacientes el metotrexato. Solo dos pacientes utilizaron la combinación metotrexato y leflunomida.

Fármaco	Intervención	n	NO	LEFL	MTX	MTX/LEFL	p*
INFLIXIMAB	SI	14	3	2	8	1	0,512
	NO	15	2	1	12	-	
ETANERCEPT	SI	12	5	0	6	1	0,496
	NO	13	7	1	5	-	
ADALIMUMAB	SI	14	3	6	5	0	0,557
	NO	15	6	5	4	-	

MTX: metotrexato. LEFL: leflunomida. NO: sin tratamiento concomitante.

** Prueba Chi-cuadrado de Pearson. El % de respuesta esperado es mayor al 20%, por tanto este valor no es fiable (solo se describe). Hay varias casillas con 0 (el estadístico no es válido).*

Otros fármacos con los que estaban en tratamiento los pacientes son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, azatioprina, hidroxiclороquina y ciclosporina. Hubo 22 pacientes en tratamiento concomitante con AINE, 50 (60,24%) pacientes en tratamiento con AINE/corticoide; esta última combinación fue mayor en los pacientes tratados con Adalimumab, 10 pacientes en el grupo de intervención y 11 en el grupo control. No hubo diferencias entre los grupos control y de intervención. Tabla 7.

Tabla 7: Otros fármacos antirreumáticos utilizados por los pacientes. Como terapia concomitante a la terapia biológica más utilizada son los antiinflamatorios no esteroideos.

Fármaco	Intervención	n	NO	AINE	AINE/AZA	CORT
INFLIXIMAB	SI	14	0	3	1	2
	NO	15	1	7	0	-
ETANERCEPT	SI	12	0	4	0	0
	NO	13	1	4	0	-
ADALIMUMAB	SI	14	1	3	0	0
	NO	15	2	1	1	-

CORT: corticoide. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. AZA: azatioprina. NO: sin tratamiento concomitante.

Continuación de la tabla 7. La combinación de otros fármacos antirreumáticos más utilizada es el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y corticoides.

Fármaco	Intervención	n	CORT/AINE	OH/CORT/AINE	CICL/CORT
INFLIXIMAB	SI	14	8	0	-
	NO	15	6	-	1
ETANERCEPT	SI	12	7	1	-
	NO	13	8	-	0
ADALIMUMAB	SI	14	10	0	-
	NO	15	11	-	0

CORT: corticoide. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. OH: hidroxiclороquina. CICL: ciclosporina.

Grupos de Intervención: $p = 0,397$

Grupos control: $p = 0,267$

Otras características estudiadas en los pacientes son el número de fármacos asociados al tratamiento biológico (incluidos antirreumáticos de acción lenta y excluida la terapia biológica). Los pacientes en tratamiento con mayor número de fármacos, excluidos la terapia anti TNF fue el grupo de intervención en tratamiento con Infliximab (6; 4,75-7) y el grupo control tratado con Adalimumab (6,5; 4,75-7,5). Tampoco hubo diferencias entre los grupos de intervención y control. Tabla 8.

Tabla 8: Número de fármacos asociados a la terapia biológica. Los pacientes que estaban en tratamiento con menor número de fármacos asociados a la terapia biológica fueron los tratados con Etanercept, tanto en el grupo control como en el grupo de intervención.

Fármaco	Intervención	n	Nº fármacos asociados (mediana±p25-p75)	p*
INFLIXIMAB	SI	14	6 (4,75-7,00)	0,085
	NO	15	5 (4,00-5,00)	
ETANERCEPT	SI	12	4,5 (3,25-6,00)	0,574
	NO	13	3 (2,00-6,00)	
ADALIMUMAB	SI	14	5 (4,00-7,25)	0,306
	NO	15	6,5 (4,75-7,50)	

n: número de pacientes.

* Estadístico de contraste.

Según la clasificación ATC, el número de fármacos asociados a la terapia biológica se expone en la tabla 9. Un 20,81% pertenecen al grupo A (estomatológicos), sobre todo inhibidores de la bomba de protones, seguidos de un 20,33% al grupo M (sistema músculoesquelético), encabezado por los AINEs, un 14,35% del grupo H (sobre todo corticoides) y L (en especial leflunomida y metotrexato) y un 12,20% del grupo B (sobre todo ácido fólico).

GRUPO ATC	Infliximab		Etanercept		Adalimumab		TOTAL
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
A	17	10	10	13	16	21	87
B	11	13	6	5	8	8	51
C	9	4	2	5	8	11	39
D	0	0	0	0	0	0	0
G	0	0	0	1	0	1	2
H	12	8	9	7	11	13	60
J	1	0	0	0	2	1	4
L	13	14	6	6	12	9	60
M	13	18	14	12	14	14	85
N	5	2	5	3	4	5	24
P	0	0	1	0	0	0	1
R	0	2	0	0	0	3	5
S	0	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	81	71	53	52	75	86	418

*Tabla 9: Clasificación ATC del tratamiento concomitante a la terapia biológica (ver **Tabla 1**). El grupo terapéutico al que pertenece el mayor número de fármacos asociados a la terapia biológica es el grupo M, A, H y L. El grupo de pacientes tratados con mayor número de fármacos son los incluidos en el grupo de intervención tratado con Infliximab y los incluidos en el grupo control tratado con Adalimumab. ATC: clasificación anatómica, terapéutica y química.*

Cambio de tratamiento.

Solo hubo un paciente cambió la pauta de tratamiento en infliximab (en el grupo de no intervención; de 3 mg/6 sem a 5 mg/6 sem), dos en etanercept (en el grupo de no intervención; de 25 mg/2 veces sem a 25 mg/1 vez sem) y ninguno en adalimumab ($p=0,291$ test de Chi-cuadrado de Pearson); no hubo diferencias entre los tres fármacos. No hubo diferencias entre el grupo de intervención y grupo control dentro de un mismo fármaco ($p=1,00$ en infliximab, $p=0,480$ en etanercept); con adalimumab no se calcula el estadístico porque el valor es 0.

2. RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.

Resultados negativos con la medicación (RNM) en global:

Hubo 3,01 RNM/paciente incluidos los pacientes tratados en los tres grupos, con un total de 250 problemas de salud que se podían atribuir a un fármaco del tratamiento global de los pacientes.

En los **grupos control** hubo 3,04 RNM/paciente.

En los **grupos de intervención** hubo 3,05 RNM/paciente.

INFLIXIMAB: un total de 72 RNM (34 en el grupo control y 38 en el grupo de intervención) referidos a todos los fármacos que tomaba el paciente.

Hubo 2,48 RNM/paciente.

ETANERCEPT: un total de 85 RNM (46 en el grupo control y 39 en el grupo de intervención) referidos a todos los fármacos que tomaba el paciente.

Hubo 3,4 RNM/paciente.

ADALIMUMAB: un total de 93 RNM (48 en el grupo control y 45 en el grupo de intervención) referidos a todos los fármacos que tomaba el paciente.

Hubo 3,2 RNM/paciente.

Resultados negativos con la medicación asociados a la terapia biológica:

Un 16,4% (41) de los PS no pudieron asociarse a anti TNF. El 83,6% (209) restante se asoció como problema relacionado con el fármaco anti TNF: el 55,6% (139) fueron RNM relacionados con la seguridad, 27,2% (68) relacionados con la efectividad y el 0,8% (2) relacionados con la necesidad del agente biológico.

El 28,8% de los RNM fueron en pacientes tratados con infliximab, el 34% con etanercept y el 37,2% en los tratados con adalimumab. Hubo 2,28 RNM/paciente en el grupo de intervención tratado con infliximab frente a 1,93 RNM/paciente en el grupo control, 2,66 RNM/paciente en los pacientes del grupo de intervención con etanercept

frente a 2,92 RNM/paciente en el grupo control y 2,71 RNM/paciente en el grupo de intervención que se encontraban en tratamiento con adalimumab frente a 2,66 en el grupo control.

La mayoría de los resultados negativos de la medicación fueron no dosis-dependientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención. Tabla 10.

Clasificación global	Tipo de RNM	Infliximab		Etanercept		Adalimumab		Subtotal Intervención	TOTAL
		SI	NO	SI	NO	SI	NO		
NECESIDAD	RNM 1	0	0	0	0	0	0	0	2
	RNM 2	0	0	2	0	0	0	2	
EFECTIVIDAD	RNM 3	13	13	8	7	14	10	65	68
	RNM 4	0	1	0	2	0	0	3	
	RNM 5	19	15	22	26	24	30	136	
SEGURIDAD	RNM 6	0	0	0	3	0	0	3	139
	Subtotal	32	29	32	38	38	40	209	
PS no atribuible únicamente a la terapia biológica		6	5	7	8	7	8	41	41
TOTAL GLOBAL		72		85		93		250	250

Tabla 10: Clasificación de los RNM en el estudio, distribuidos por pacientes. Solo dos RNM pertenecen al grupo de la necesidad de la terapia biológica. El mayor número de RNM pertenecen al grupo de seguridad, efectos secundarios no dosis dependiente. Al igual, los RNM pertenecientes a la efectividad del tratamiento encontrado son en su mayoría no dosis dependiente. El grupo de pacientes con mayor número de RNM fue el perteneciente a los tratados con Adalimumab.

PS: problema de salud RNM: resultado negativo a la medicación

RNM 1: problema de salud no tratado RNM 2: efecto de medicamento innecesario

RNM 3: ineficacia no cuantitativa RNM 4: ineficacia no cuantitativa

RNM 5: inseguridad no cuantitativa RNM 6: inseguridad cuantitativa

Entre los grupos de intervención y control: $p=0.743$ Test Chi-cuadrado

Figura 20: Distribución de RNM asociados a terapia biológica (%)

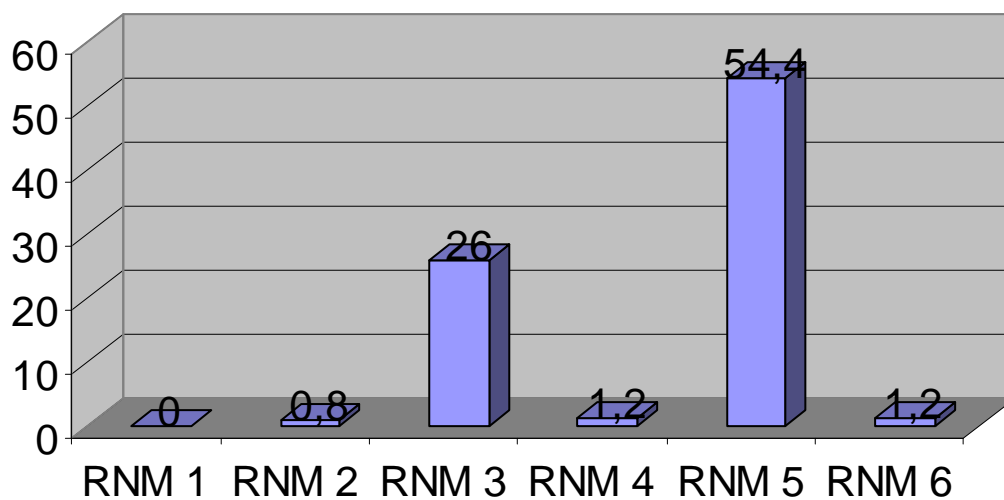
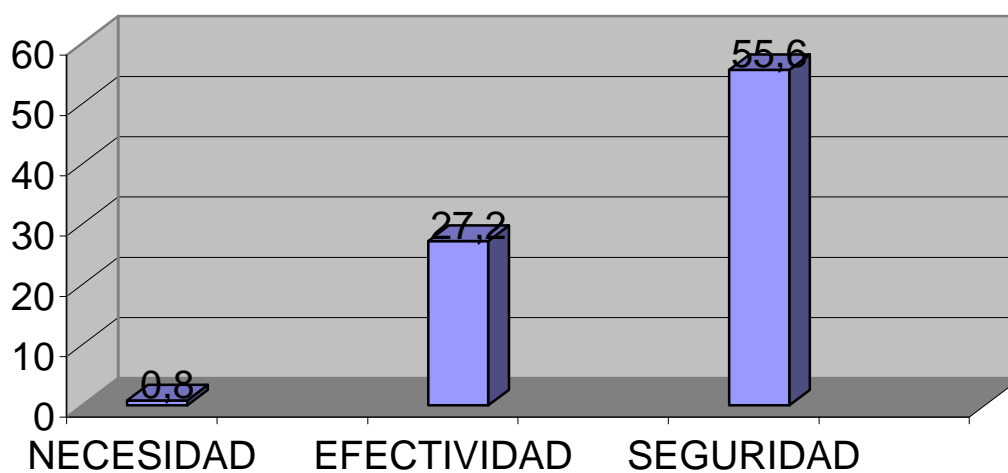


Figura 21: Categoría de RNM asociados a terapia biológica (%)



RNM: resultado negativo a la medicación.

RNM 1: problema de salud no tratado. RNM 2: efecto de medicamento innecesario.

RNM 3: ineficacia no cuantitativa. RNM 4: ineficacia no cuantitativa.

RNM 5: inseguridad no cuantitativa. RNM 6: inseguridad cuantitativa.

Hubo 2 RNM tipo 2 de pacientes que iban a comenzar el tratamiento biológico con Etanercept asignado al grupo de intervención que no cumplían los criterios de inclusión en este tipo de tratamientos especificados por la Sociedad Española de Reumatología (SER). Figura 20.

Hubo 65 RNM de tipo 3 (no dosis dependiente) de pacientes en tratamiento que no cumplían los criterios de mejoría clínica propuestos por la SER basados fundamentalmente en el DAS28 y resto de criterios analíticos y sintomáticos. Figura 21.

Hubo un paciente que resultó inefectivo dosis dependiente tratado con Infliximab en el grupo de intervención y 2 tratados con Etanercept en el grupo control (RNM de tipo 4).

Hubo 136 RNM de tipo 5 (no dosis dependiente), de las cuales un 24,26% (33) son por infecciones del aparato urogenital, en su mayoría en forma de infección del tracto urinario (ITU); seguido de un 9,5% (13) de alteraciones en el aparato urogenital en forma de hematuria, alteraciones de la función renal... ; un 8,82% (12) fueron debido a infecciones respiratorias y de la piel y anejos seguido de un 7,35% (10) de alteraciones en piel y anejos, en su mayor parte en forma de prurito abdominal. Tabla 11.

Hubo 3 RNM de tipo 6 (dosis dependiente) asociados a ITU, micosis cutánea y alteraciones en el humor.

ÓRGANO/SISTEMA*	Infliximab		Etanercept		Adalimumab		TOTAL
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
Sistema linfático y hematopoyético	0	0	1	0	1	0	2
Trastornos del metabolismo y nutrición	0	1	0	3	0	0	4
Alteraciones psiquiátricas	0	0	1	2	3	1	7
Sistema nervioso	0	0	1	2	3	3	9
Sistema cardiovasculares	1	0	0	0	1	0	2
Hemorragias	0	1	0	0	0	0	1
Sistema respiratorio	0	0	1	2	1	1	5
Infecciones del sistema respiratorio	2	0	2	3	2	3	12
Aparato digestivo	0	0	1	2	1	2	6
Piel y anejos	0	0	1	2	0	7	10
Infecciones de piel y anejos	5	0	4	0	2	1	12
Sistema músculoesquelético	0	0	1	0	0	0	1
Aparato urogenital	0	4	2	2	4	1	13
Infecciones del aparato urogenital	7	7	4	4	5	6	33
Organismo general	4	2	0	2	0	1	9
Induración en el lugar inyección	0	0	3	2	1	4	10
TOTAL	19	15	22	26	24	30	136

TABLA 11: Resultados negativos del tratamiento biológico nº 5 (efectos adversos no dosis dependiente) encontrados en el estudio. En su mayoría han sido infecciones del tracto urinario.

** Adaptación de la clasificación CIE-10 (Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª Revisión, Edición 2003).*

Del total de RNM encontrados durante el estudio, el 97,6% (244) fueron de grado I y II y solo 6 de grado III (2 en el grupo control tratado con Etanercept, 1 en el grupo de intervención tratado con Adalimumab y 3 en el grupo control tratado con Adalimumab). Tabla 12.

Tabla 12: Clasificación de los resultados negativos de la medicación según su gravedad. La mayoría de los RNM han sido de gravedad leve/moderada, requiriendo algún cambio en el tratamiento ó monitorización/seguimiento del paciente y el tratamiento.

Gravedad del RNM	INFLIXIMAB		ETANERCEPT		ADALIMUMAB	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
I	24	20	16	19	21	25
II	14	14	13	25	23	20
III	0	0	0	2	1	3
IV	0	0	0	0	0	0
V	0	0	0	0	0	0
VI	0	0	0	0	0	0
Total de RNM	72		85		93	

RNM: resultado negativo de la medicación.

Para el grupo de intervención y control: $p= 0,360$ Test Chi-cuadrado.

Tan solo 2 RNM no se manifestaron en el paciente y fueron estudiados e intervenidos al pertenecer a pacientes tratados en el grupo de intervención de Infliximab y Adalimumab. El resto de RNM se manifestó en los pacientes. En ambos casos se trató de pacientes susceptibles de problemas cardiovasculares. Tabla 13.

Tabla 13: Distribución de los RNM según su manifestación. Solo dos RNM no se manifestaron.

Situación	INFLIXIMAB		ETANERCEPT		ADALIMUMAB	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Manifestado	37	34	39	46	44	48
No manifestado	1	0	0	0	1	0
Total de RNM	72		85		93	

RNM: resultado negativo de la medicación.

3. PREVENCIÓN DE RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN: EVITABILIDAD.

El 40,27% (29) de los RNM encontrados en los pacientes tratados con Infliximab se podrían haber evitado, el 38,82% (33) en los pacientes tratados con Etanercept y el 34,40% (32) en los pacientes tratados con Adalimumab. Tabla 14.

Tabla 14: Evitabilidad de los RNM. Entorno al 35-40% de los RNM eran susceptibles de ser evitados.

Evitabilidad	INFLIXIMAB		ETANERCEPT		ADALIMUMAB	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Si	14	15	14	19	15	17
No	24	19	25	27	30	31
Total de RNM	72		85		93	

RNM: resultado negativo de la medicación.

4. INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS.

Un total de 204 intervenciones. El 62,25% (127) de las intervenciones fueron sobre el paciente en los tres grupos de estudio, un 13,24% (27) con respecto a la estrategia farmacológica y un 24,51% (50) sobre la dosis.

El número de intervenciones por paciente fue de 2,1 en el grupo de infliximab (29,9% de las intervenciones), 2,8 intervención/paciente en el grupo de etanercept (34,32% de las intervenciones) y 2,51 intervención/paciente en el grupo de intervención tratados con adalimumab (35,78% de las intervenciones). Tabla 15.

Tabla 15: Tipo de intervenciones farmacéuticas realizadas en el estudio. Hubo un total de 204 intervenciones por parte del farmacéutico. El 62,25% de todas las intervenciones fueron respecto a la educación del paciente; en segundo lugar fueron las intervenciones respecto a la cantidad de fármaco y en tercer lugar respecto a la estrategia farmacológica.

Clasificación global	Tipo de intervención	Infliximab		Etanercept		Adalimumab		Subtotal	TOTAL
		SI	NO	SI	NO	SI	NO		
CANTIDAD DE FÁRMACO	TIPO 1	7	-	12	-	6	-	25	50
	TIPO 2	0	-	2	-	0	-	2	
	TIPO 3	6	-	10	-	7	-	23	
ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA	TIPO 4	4	-	4	-	6	-	14	27
	TIPO 5	0	-	2	-	2	-	4	
	TIPO 6	2	-	4	-	3	-	9	
EDUCACIÓN AL PACIENTE	TIPO 7	1	-	3	-	1	-	5	127
	TIPO 8	17	-	13	-	23	-	53	
	TIPO 9	24	-	20	-	25	-	69	
TOTAL GLOBAL		61	-	70	-	73	-		204

Por cantidad entre fármacos: $p= 0,093$ Test Chi-cuadrado.

Por estrategia entre fármacos: $p= 0,745$ Test Chi-cuadrado.

Por educación entre fármacos: $p= 0,517$ Test Chi-cuadrado.

Las intervenciones más frecuentes en todos los pacientes fueron las medidas higiénico-dietéticas con un 33,82% (69), seguido de las intervenciones sobre la importancia del tratamiento con un 25,98% (53), el cambio en la dosis con un 12,25% (25) y el cambio en la pauta de administración con un 11,27% (23). Con respecto a las

intervenciones en los pacientes tratados con infliximab, hubo 24 higiénico-dietéticas, 17 respecto al énfasis en la importancia del tratamiento, 7 intervenciones en el cambio de dosis y 6 en el cambio de la pauta de administración. En los pacientes en tratamiento con etanercept, hubo 20 intervenciones higiénico-dietéticas, 13 sobre la importancia del tratamiento, 12 intervenciones en el cambio de dosis y 10 en la pauta de administración. Hubo 25 intervenciones higiénico-dietéticas en los pacientes tratados con adalimumab, 23 en el énfasis de la importancia del tratamiento, 7 en la pauta de administración, 6 intervenciones en el reajuste de dosis y 6 intervenciones con el fin de añadir un fármaco para el control de la enfermedad. Figuras 22 y 23.

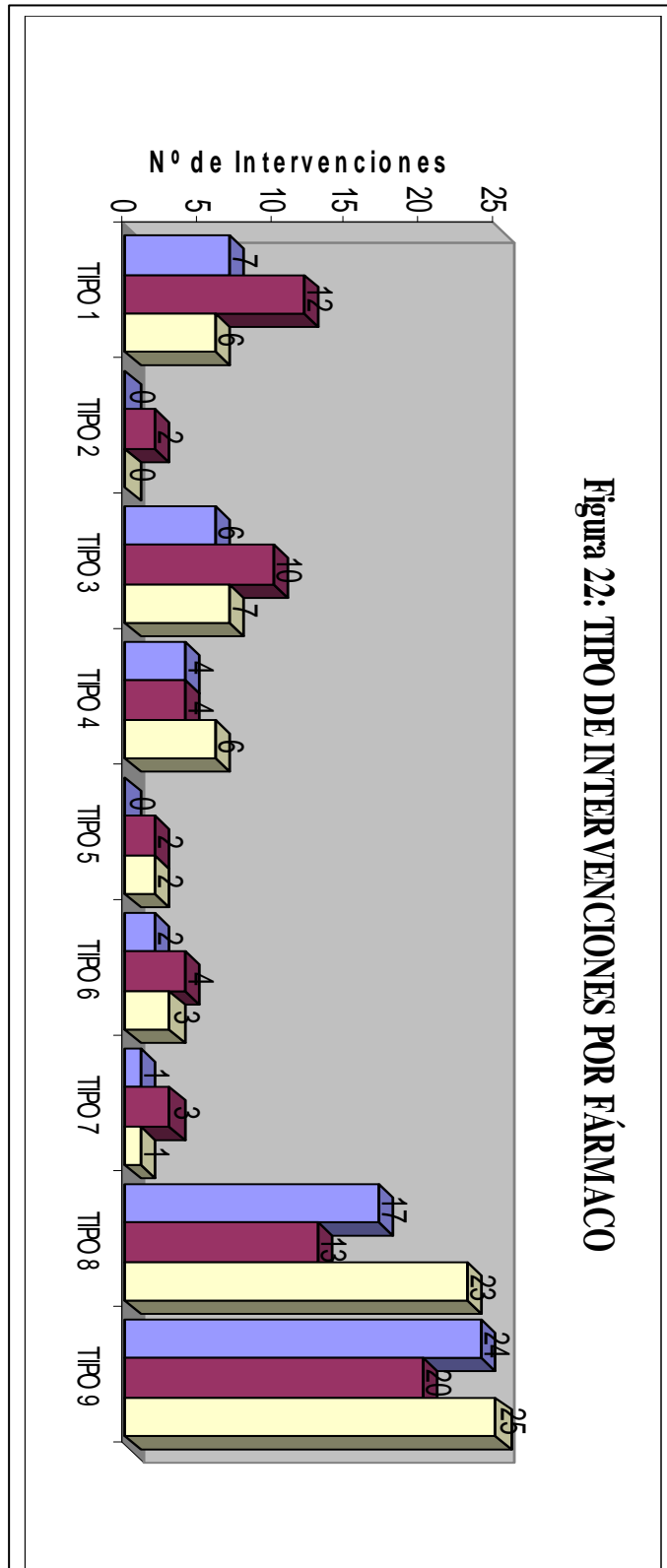
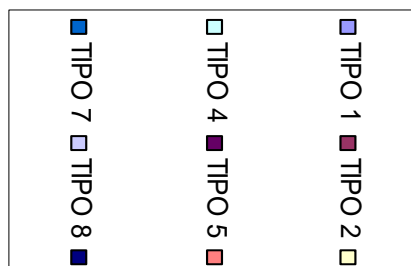
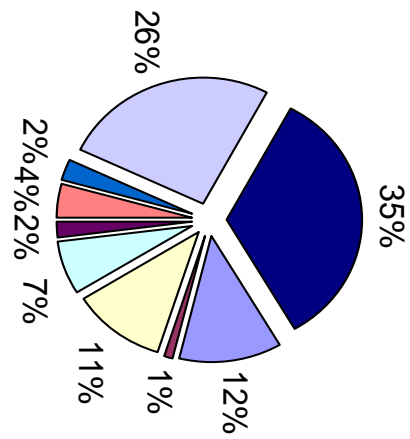


Figura 23: TIPO DE INTERVENCIONES (%)



5. SOLUCIÓN DE LOS PROBLEMAS DE SALUD EN FUNCIÓN DE LA INTERVENCIÓN: ODDS RATIO.

En los pacientes intervenidos del grupo de infliximab, el porcentaje de problemas de salud (PS) que se solucionaron fue del 52,63%; en los pacientes con etanercept fue del 48,71% y en los pacientes intervenidos tratados con adalimumab fue del 53,3%. Tabla 16.

Tabla 16: Solución de los problemas de salud en función de la intervención farmacéutica. En los pacientes que se realizó intervención farmacéutica tratados con Infliximab el 52,63% de los problemas de salud se solucionaron, el 48,71% en los tratados con Etanercept y un 53,3% en los tratados con Adalimumab.

GLOBAL*	PS resuelto	PS no resuelto	TOTAL
Intervención Aceptada	48	27	75
Intervención no Aceptada	15	32	47
TOTAL	63	59	122
INFLIXIMAB*	PS resuelto	PS no resuelto	TOTAL
Intervención Aceptada	19	10	29
Intervención no Aceptada	1	8	9
TOTAL	20	18	38
ETANERCEPT*	PS resuelto	PS no resuelto	TOTAL
Intervención Aceptada	7	10	17
Intervención no Aceptada	12	10	22
TOTAL	19	20	39
ADALIMUMAB*	PS resuelto	PS no resuelto	TOTAL
Intervención Aceptada	22	7	29
Intervención no Aceptada	2	14	16
TOTAL	24	21	45

Infliximab: $p = 0,007$ (significación estadística <0.05).

Etanercept: $p = 0,408$.

Adalimumab: $p = 0,000$ (significación estadística <0.05).

PS: *problema de salud.*

*Prueba Chi-cuadrado de Pearson.

No existen diferencias entre los grupos de intervención de los 3 fármacos respecto a los PS resueltos. En los pacientes del grupo control tratados con infliximab, el porcentaje de PS resueltos fue de 35,29%, en los pacientes con etanercept fue de

32,6% y en los pacientes del grupo control tratados con adalimumab fue del 47,91%.

Tabla 17.

Tabla 17: Solución de los RNM en el grupo control y de intervención. En los pacientes del grupo control tratados con infliximab, el porcentaje de problemas de salud que se resolvieron fue del 35,29%, el 32,6% en los tratados con Etanercept y el 47,91% los pacientes del grupo control tratados con Adalimumab.

Solución de RNM	INFLIXIMAB		ETANERCEPT		ADALIMUMAB	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Si	20	12	19	15	24	23
No	18	22	20	31	21	35
Total de RNM	72		85		93	
p*	0,135		0,198		0,753	

RNM: resultado negativo de la medicación.

** Test Chi-cuadrado de Pearson.*

En los grupos de intervención, 45 (71,42%) RNM se solucionaron en la 3ª visita y 18 (28,58%) en la 4ª visita. A su vez, en los grupos control se solucionaron 12 (24%) RNM en la 3ª visita y 38 (76%) en la 4ª visita. Tabla 18.

Tabla 18: Solución de los RNM en la 3ª/4ª visita. En los grupos de intervención, la mayoría de los problemas de salud asociados a medicación biológica se resolvieron en la tercera visita.

Solución de RNM en la visita	INFLIXIMAB		ETANERCEPT		ADALIMUMAB	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO
No solución	18	22	20	31	21	25
3ª visita	15	4	13	4	17	4
4ª visita	5	8	6	11	7	19
Total de RNM	72		85		93	

RNM: resultado negativo de la medicación.

Estimación del Riesgo (odds ratio).

En el grupo de los pacientes tratados con Infliximab, existe una OR de 15,2 (1,65-139,3; IC 95%); en el grupo de Etanercept, la OR es de 0,58 (0,16-2,09 p = 0,408 IC 95%) y en los pacientes tratados con Adalimumab la OR es de 22 (3,98-121,43 IC 95%). Tabla 19.

Tabla 19: Odds Ratio. La OR menor fue obtenida en el grupo de pacientes tratados con Etanercept, pero no fue significativa.

	OR	Valor mínimo*	Valor máximo*
Infliximab	15,2	1,658	139,308
Etanercept	0,583	0,162	2,097
Adalimumab	22,0	3,986	121,438

* IC 95%.

OR: odds ratio.

6. DE ADHERENCIA.

En global, el grupo de intervención tuvo una adherencia del $88,65 \pm 15,07\%$ en la 1ª visita frente al $87,14 \pm 17,02\%$ en el grupo control. En la 2ª visita, el grupo de intervención tuvo una adherencia del $90,00 \pm 15,23\%$ frente al grupo control con un $91,42 \pm 10,78\%$. En la 3ª visita el grupo de intervención tuvo una adherencia del $92,30 \pm 9,50$ y en el grupo control su adherencia fue de $90,00 \pm 10,88$ y en la 4ª visita el grupo de intervención tuvo una adherencia del $93,46 \pm 9,35$ y el grupo control un $88,92 \pm 14,99$. El Test multivariante utilizado fue el de Lambda de Wilks: $p = 0,576$. Los resultados por fármaco se muestran a continuación. Tabla 20.

Tabla 20: Resultados de la adherencia según grupo de intervención y control. No hubo diferencias entre los grupos control y de intervención.

Fármaco	Visita	Intervención	n	Adherencia (media %)	DT	p*
Etanercept	1	SÍ	12	84,58	17,24	0,543
		NO	13	80,00	19,68	
	2	SÍ	12	87,50	19,12	0,688
		NO	13	90,00	10,80	
	3	SÍ	12	88,33	9,37	0,823
		NO	13	89,23	10,37	
	4	SÍ	12	90,00	10,44	0,804
		NO	13	88,46	18,63	
Adalimumab	1	SÍ	14	92,14	12,51	0,794
		NO	15	93,33	11,75	
	2	SÍ	14	92,14	11,21	0,9
		NO	15	92,66	10,99	
	3	SÍ	14	95,71	8,51	0,196
		NO	15	90,66	11,62	
	4	SÍ	14	96,42	7,44	0,061
		NO	15	89,33	11,62	

DT: desviación típica.. n: número de pacientes.

* Prueba T (t de Student).

Las gráficas de evolución de la adherencia con respecto al tiempo se muestran en las figuras 24 a 27.

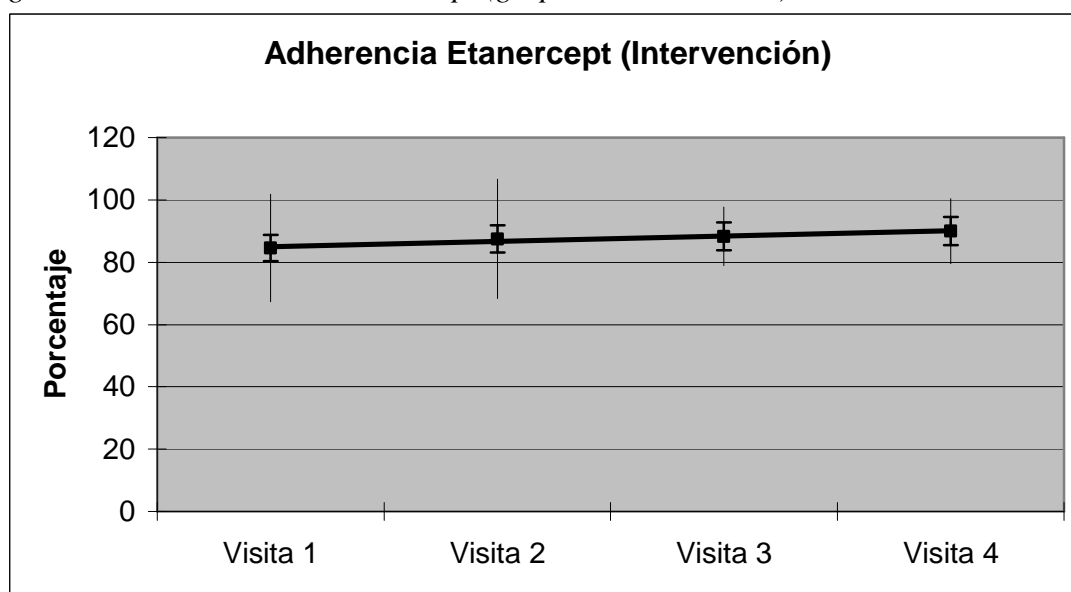
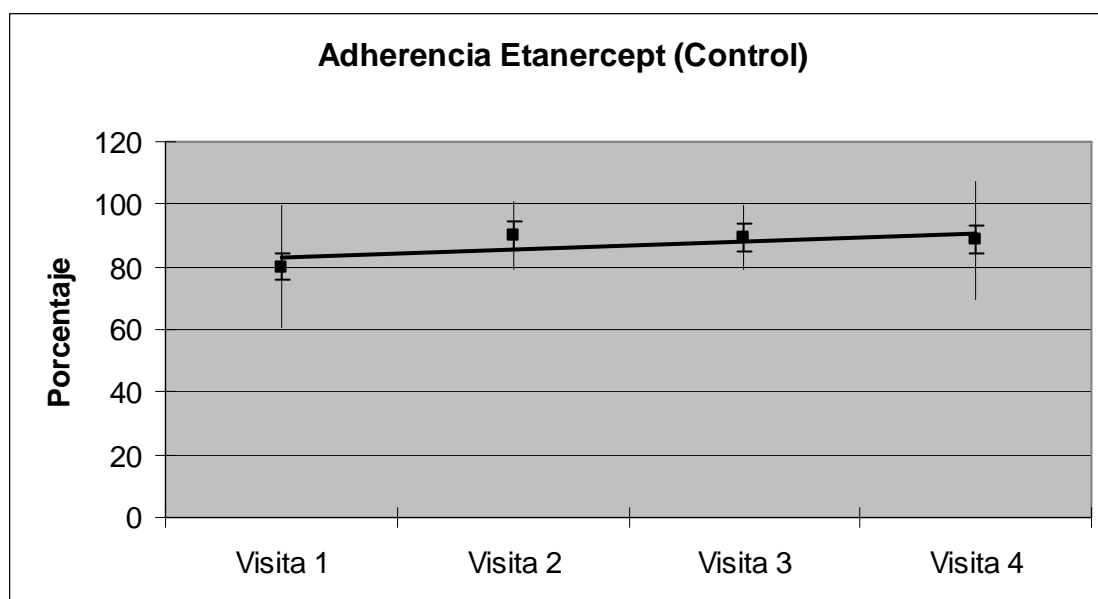
Figura 24: Adherencia con Etanercept (grupo de intervención).*Figura 25: Adherencia con Etanercept (grupo control).*

Figura 26: Adherencia con Adalimumab (grupo de intervención).

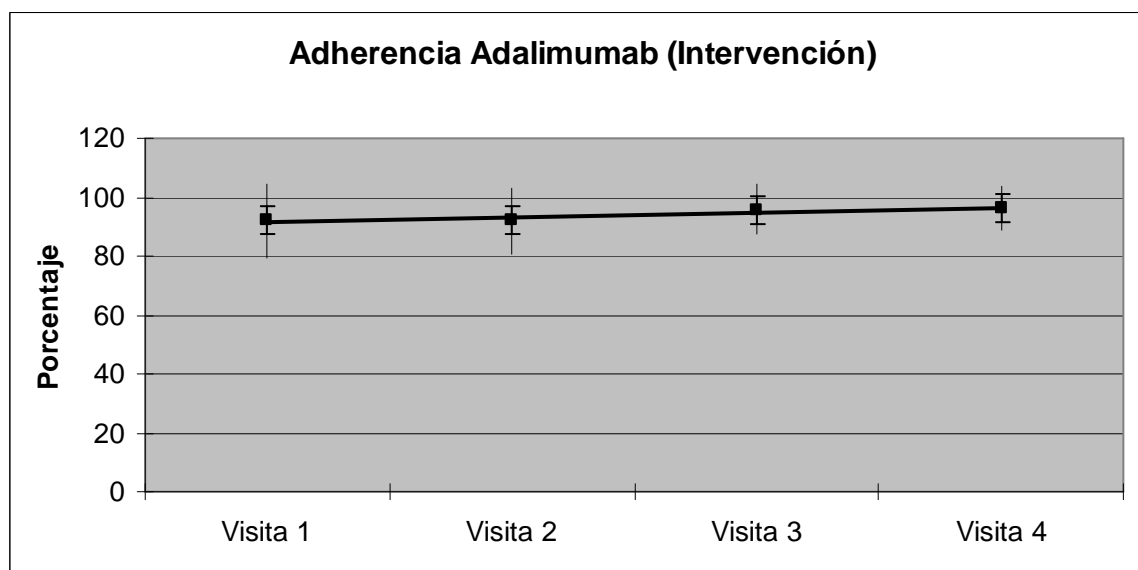
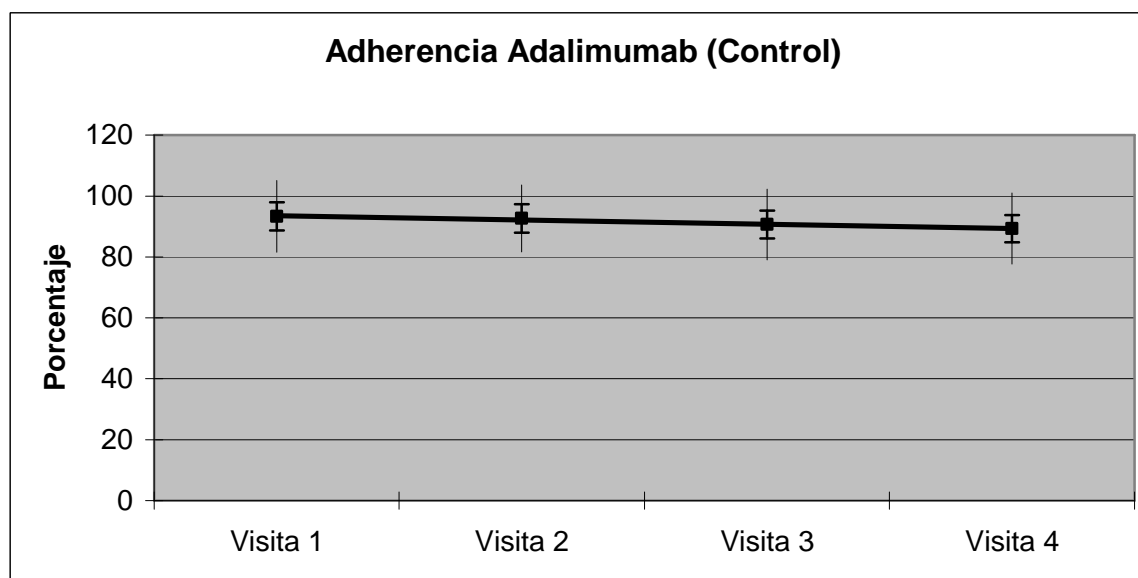


Figura 27: Adherencia con Adalimumab (grupo control).



7. SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO.

En la tabla 21 se exponen los resultados relacionados respecto a la satisfacción al tratamiento biológico en cada visita y en cada magnitud valorada: efectividad, seguridad, administración y satisfacción global.

Fármaco		INFLIXIMAB			ETANERCEPT			ADALIMUMAB		
Cuestionario TSQM (media±DT)	Intervención	Intervención	Control	p*	Intervención	Control	p*	Intervención	Control	p*
		n = 14	n = 15		n = 12	n = 13		n = 14	n = 15	
TSQM Efectividad	Visita 1	70,63±10,64	75,92±12,00	0,219	69,44±13,50	73,49±15,57	0,495	79,36±10,31	74,44±13,07	0,273
	Visita 2	70,98±7,56	68,14±7,70	0,198	68,97±9,31	66,66±13,98	0,135	73,01±6,10	74,43±8,60	0,285
	Visita 3	71,02±10,20	70,89±13,85	0,289	75,45±13,70	71,36±7,46	0,929	72,21±9,74	73,32±9,20	0,431
	Visita 4	70,23±6,75	72,95±9,35	0,09	69,90±9,60	71,36±9,02	0,938	74,59±8,07	72,95±7,53	0,981
TSQM Seguridad	Visita 1	89,73±28,33	100,00±0,00	0,326	88,54±20,78	71,63±32,03	0,634	94,64±15,47	86,66±23,24	0,613
	Visita 2	91,51±16,91	96,66±12,90	0,363	92,70±20,09	91,82±20,94	0,916	87,05±26,34	89,58±18,84	0,767
	Visita 3	100,00±0,00	100,00±0,00	0,143	92,70±14,31	94,23±14,97	0,48	86,42±30,09	87,50±22,53	0,397
	Visita 4	100,00±0,00	100,00±0,00	0,988	95,83±7,73	87,98±24,13	0,902	92,85±18,15	88,33±21,76	0,962
TSQM Administración	Visita 1	61,90±14,91	67,03±10,38	0,977	63,88±17,96	64,52±17,35	0,358	71,02±13,28	67,40±11,08	0,754
	Visita 2	64,28±7,13	59,62±9,26	0,155	56,47±16,03	60,25±8,73	0,798	62,29±9,78	65,18±8,25	0,914
	Visita 3	66,26±7,04	62,21±12,97	0,311	61,10±11,36	64,09±9,24	0,476	59,51±20,60	58,14±12,03	0,826
	Visita 4	56,74±11,14	60,36±4,12	0,257	57,86±11,22	58,96±9,22	0,583	61,44±9,79	61,84±8,62	0,992
TSQM Satisfacción	Visita 1	70,40±6,78	77,13±12,72	0,38	71,42±19,02	71,97±16,09	0,699	76,52±15,95	76,66±13,35	0,576
	Visita 2	68,13±4,90	68,08±10,40	0,987	69,63±7,53	69,22±8,93	0,295	68,87±8,22	69,04±10,68	0,55
	Visita 3	69,89±7,50	73,80±10,33	0,268	70,18±12,05	68,00±7,13	0,79	70,91±11,36	70,94±6,86	0,908
	Visita 4	72,95±9,77	72,85±9,03	0,977	67,25±9,84	67,02±9,46	0,953	69,89±9,77	66,18±5,70	0,23

Tabla 21: Resultados del cuestionario TSQM en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención en cuanto a satisfacción respecto a la efectividad, seguridad, administración y satisfacción general.

TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire of Treatment. DT= desviación típica. n : número de pacientes.

*Prueba T (t de Student).

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 4 visitas en los 3 fármacos:

TSQM efectividad: $p= 0,645$.

TSQM seguridad: $p= 0,528$.

TSQM administración: $p= 0,843$.

TSQM satisfacción: $p= 0,646$.

No existen diferencias entre los grupos de intervención y control en las 4 categorías a lo largo de las 4 visitas. No obstante, en el grupo de intervención de los pacientes tratados con Infiximab, el resultado fue de $70,40 \pm 6,78$ en la 1ª visita a un $72,95 \pm 9,77$ en la 4ª visita mientras que en el grupo control fue de $77,13 \pm 12,72$ en la 1ª visita a un $72,85 \pm 9,03$ en la 4ª visita respecto al TSQM satisfacción general con el tratamiento.

La evolución del TSQM en sus distintas categorías se estudia en las figuras 28 a 33.

Figura 28: TSQM con Infiximab (grupo de intervención).

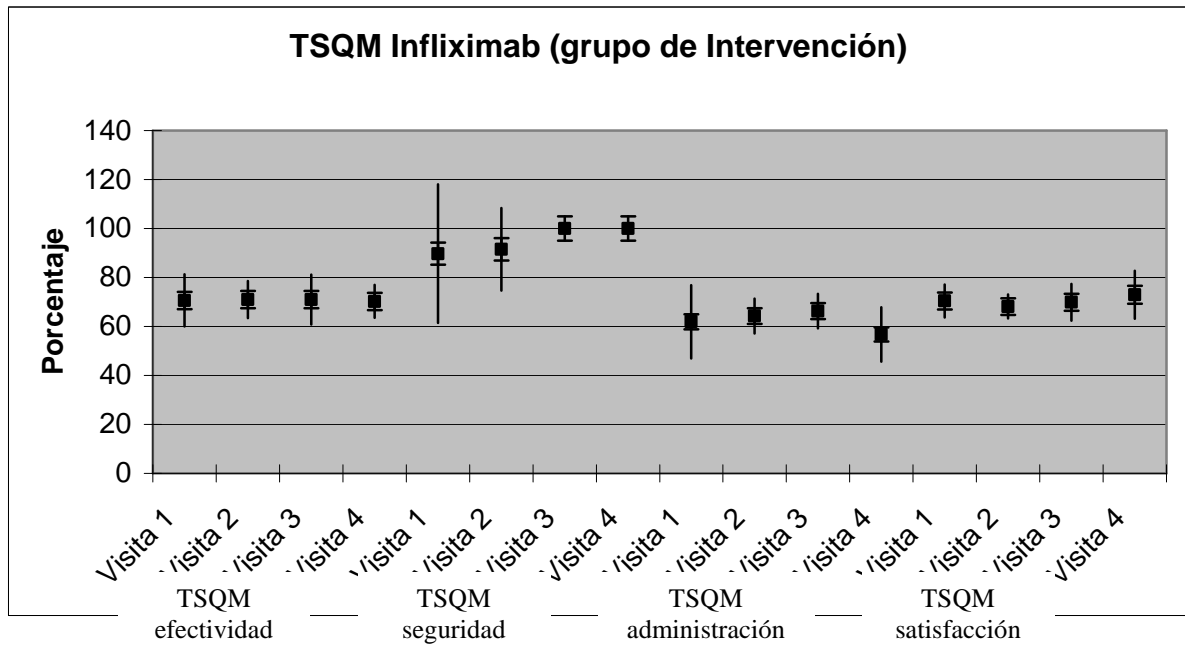


Figura 29: TSQM con Infliximab (grupo control).

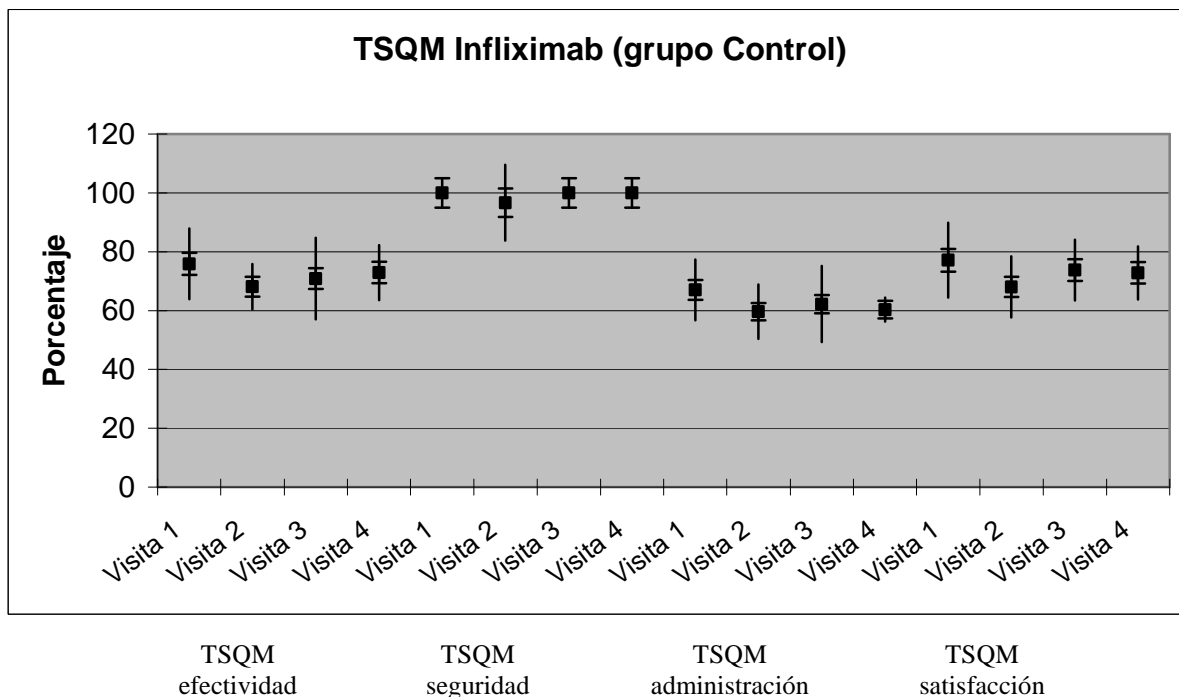


Figura 30: TSQM con Etanercept (grupo de intervención).

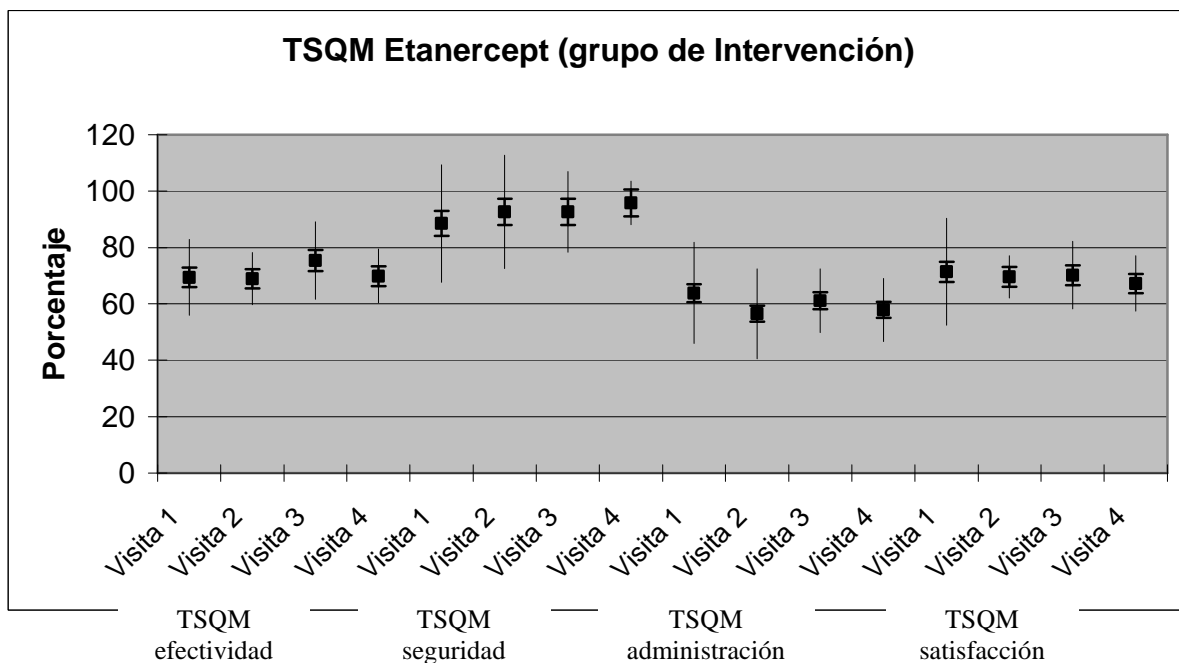


Figura 31: TSQM con Etanercept (grupo control).

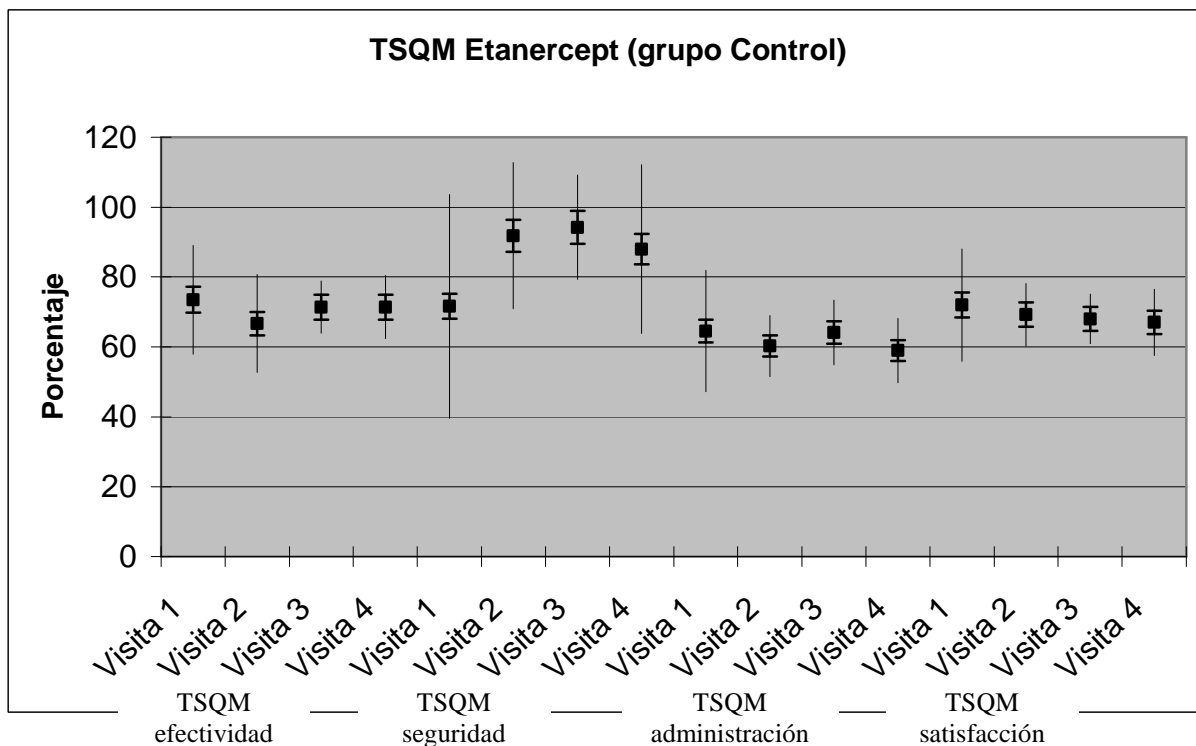


Figura 32: TSQM con Adalimumab (grupo de intervención).

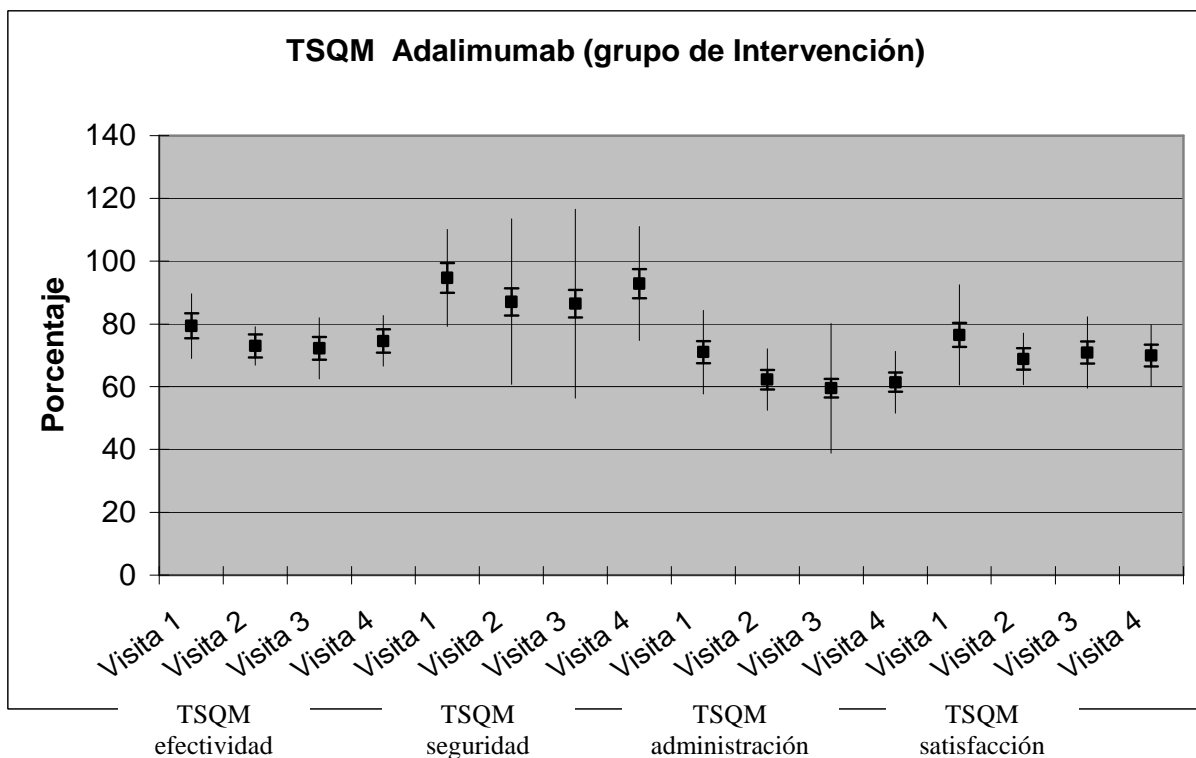
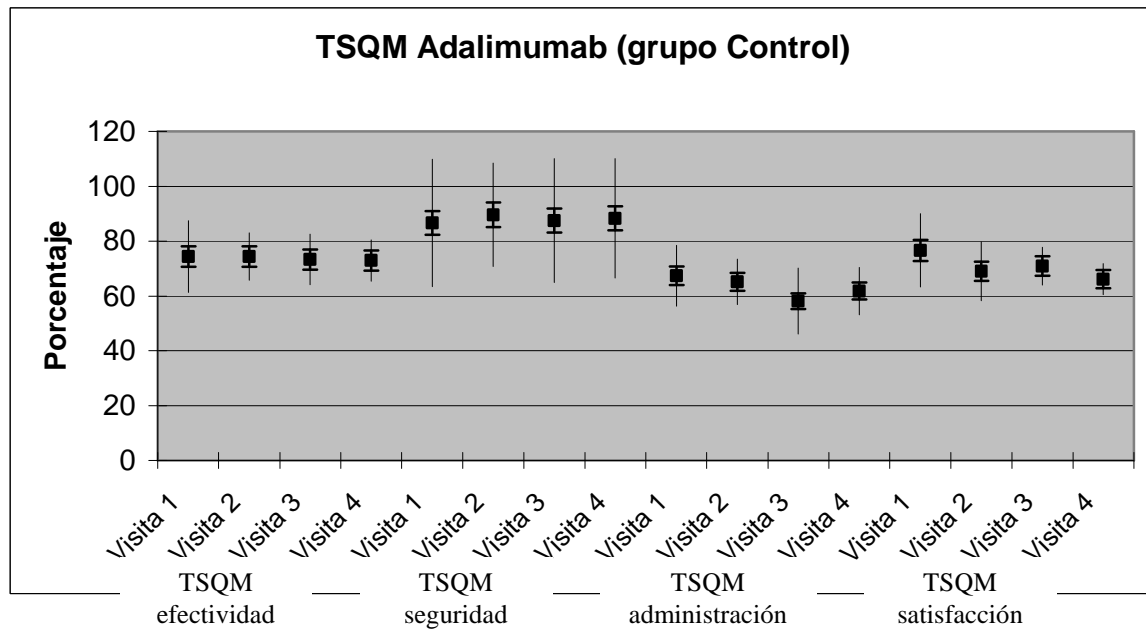


Figura 33: TSQM con Adalimumab (grupo control).



8. CAPACIDAD FUNCIONAL.

A continuación se exponen los resultados de cada dimensión en cada visita del cuestionario de capacidad funcional utilizado en el presente trabajo (HAQ).

Fármaco	Intervención	HAQ Vestirse			HAQ Levantarse			HAQ Comer			
		Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	1,28	0,92	0,71	1,14	0,78	0,85	0,5	1,07	0,64
		DT	0,82	0,73	0,61	0,66	0,69	0,66	0,85	0,73	0,63
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0	1	1
		p25	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		p75	1,25	1,25	1	1	1	1	1	1	1
	NO	Media	0,93	0,8	1,06	0,93	1	1,13	0,6	0,73	1
		DT	0,79	0,86	0,88	0,59	0,75	0,83	0,63	0,7	0,92
		Mediana	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		p25	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		p75	2	1	2	1	2	2	1	1	2
		p*	0,322	0,506	0,281	0,453	0,55	0,823	0,414	0,168	0,472
Etanercept	SI	Media	1,58	1,16	1,25	1	1,16	1	0,83	0,58	1,08
		DT	0,79	0,57	0,75	0,6	0,38	0,6	0,71	0,66	0,9
		Mediana	2	1	1	1	1	1	1	0,5	1
		p25	1	1	1	1	1	1	0	0	0,25
		p75	2	1,75	2	1	1	1	1	1	1,75
	NO	Media	0,84	1,15	0,92	0,84	0,2	0,92	0,46	0,61	0,53
		DT	0,55	0,68	0,49	0,8	0,64	0,49	0,66	0,65	0,51
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0	1	1
		p25	0,5	1	1	0	0,5	1	0	0	0
		p75	1	2	1	1,5	1	1	1	1	1
		p*	0,013	1	0,181	0,434	0,269	1	0,215	0,879	0,705
Adalimumab	SI	Media	1	1,28	1	0,71	0,85	0,85	0,64	0,78	0,71
		DT	0,78	0,72	0,55	0,61	0,66	0,66	0,63	0,8	0,61
		Mediana	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		p25	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		p75	2	2	1	1	1	1	1	1,25	1
	NO	Media	1	1,13	1	0,66	0,86	0,93	0,46	0,66	0,93
		DT	0,84	0,63	0,75	0,61	0,74	0,79	0,51	0,72	1,03
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0	1	1
		p25	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		p75	2	2	2	1	1	1	1	1	1
		p*	1	0,499	1	0,383	0,73	0,921	0,309	0,103	0,792

Tabla 22: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ categoría vestirse, levantarse y comer en el estudio. No hubo diferencias entre los grupos control y de intervención.

DT: desviación típica. HAQ: Health Assessment Questionnaire.

* Test de MannWhitney.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 3 visitas en los 3 fármacos:

HAQ VESTIRSE: $p=0,122$.

HAQ LEVANTARSE: $p= 0,401$.

HAQ COMER: $p= 0,621$.

El resultado del HAQ que mide la capacidad de vestirse en los pacientes tratados con Infliximab, en el grupo de intervención varió de $1,28 \pm 0,82$ en la primera visita a $0,71 \pm 0,61$ en la cuarta visita. En el grupo control, de $0,93 \pm 0,79$ a $1,06 \pm 0,88$. Lo mismo ocurrió en los pacientes tratados con Etanercept.

En el HAQ que mide la capacidad para levantarse en los pacientes tratados con Infliximab, el HAQ varió de $1,14 \pm 0,66$ a $0,65 \pm 0,66$ en la cuarta visita. En el grupo control aumentó de $0,93 \pm 0,59$ en la primera visita a $1,13 \pm 0,83$ en la cuarta.

Estos cambios no fueron significativos entre los grupos de intervención y control. Tabla 22.

Fármaco	Intervención	HAQ Caminar			HAQ Higiene			HAQ Alcanzar			
		Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	0,71	0,85	0,71	1,42	0,71	0,64	1,78	1,42	1,21
		DT	0,99	0,77	0,61	0,64	0,72	0,74	0,8	0,75	0,89
		Mediana	0	1	1	1	1	0,5	2	1	1
		p25	0	0	0	1	0	0	1	1	0,75
		p75	1,25	1,25	1	2	1	1	2,25	2	2
	NO	Media	0,66	1,13	1,4	1,13	1,26	1,2	1,6	1,13	1,2
		DT	0,81	0,35	0,82	0,51	0,79	0,86	0,82	0,63	0,94
		Mediana	0	1	1	1	1	1	2	1	1
		p25	0	1	1	1	1	1	1	1	0
		p75	1	1	2	1	2	2	2	2	2
		p*	0,961	0,789	0,919	0,226	0,062	0,449	0,606	0,436	0,943
Etanercept	SI	Media	0,41	0,75	0,41	1,25	1,16	0,83	1,75	1,75	1,5
		DT	0,66	0,86	0,66	0,62	0,71	0,71	0,75	0,62	0,67
		Mediana	0	0,5	0	1	1	1	2	2	2
		p25	0	0	0	1	1	0	1	1	1
		p75	1	1,75	1	2	2	1	2	2	2
	NO	Media	0,3	0,46	0,53	0,76	0,92	1,3	1,46	1,61	1,61
		DT	0,48	0,77	0,51	0,59	0,49	0,48	0,66	0,5	0,65
		Mediana	0	0	1	1	1	1	2	2	2
		p25	0	0	0	0	1	1	1	1	1
		p75	1	1	1	1	1	2	2	2	2
		p*	0,213	0,352	0,226	0,063	0,307	0,423	0,294	0,612	0,728
Adalimumab	SI	Media	0,57	0,28	0,57	1,07	0,92	1	1,35	1,5	1,21
		DT	0,85	0,61	0,64	0,73	0,73	0,55	0,74	0,85	0,57
		Mediana	0	0	0,5	1	1	1	1	2	1
		p25	0	0	0	0,75	0	1	1	1	1
		p75	1,25	0,25	1	2	1,25	1	2	2	2
	NO	Media	0,46	0,46	0,53	0,86	1,13	1,06	1,26	1,6	1,46
		DT	0,63	0,51	0,74	0,74	0,63	0,7	0,79	0,63	0,83
		Mediana	0	0	0	1	1	1	1	2	2
		p25	0	0	0	0	1	1	1	1	1
		p75	1	1	1	1	2	2	2	2	2
		p*	0,021	0,435	0,749	0,077	0,071	0,762	0,981	0,854	0,303

Tabla 23: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ categoría caminar, higiene y alcanzar en el estudio. Solo hubo diferencias entre el grupo control y de intervención de los pacientes tratados con Adalimumab en la categoría de caminar en la primera visita.

DT: desviación típica. HAQ: Health Assessment Questionnaire.

* Test de MannWhitney.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 3 visitas en los 3 fármacos:

HAQ CAMINAR: $p= 0,126$.

HAQ HIGIENE: $p= 0,001$.

HAQ ALCANZAR: $p= 0,195$.

El HAQ en la categoría de caminar, en los pacientes tratados con Adalimumab el resultado fue de $0,57\pm 0,85$ en la primera visita a $0,57\pm 0,64$ en la cuarta en el grupo de intervención y en el grupo control, la evolución fue de $0,46\pm 0,63$ a $0,53\pm 0,74$; Estas diferencias fueron significativas entre el grupo control y de intervención en la primera visita. Tabla 23.

A su vez, en el HAQ que mide la categoría de higiene, en los pacientes incluidos en el grupo de intervención tratados con cada fármaco biológico hubo una reducción del HAQ y en los incluidos en el grupo control un aumento; además estos cambios a lo largo del tiempo fueron significativos ($p= 0,001$).

Fármaco	Intervención	HAQ Presión			HAQ Otras actividades			HAQ GLOBAL			
		Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	1	0,92	0,78	1,28	0,85	0,78	1,14	0,94	0,79
		DT	0,87	0,73	0,69	0,72	0,66	0,69	0,65	0,49	0,5
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0,87	1	0,68
		p25	0	0	0	1	0	0	0,75	0,75	0,43
		p75	1,25	1,25	1	2	1	1	1,53	1,25	1,15
	NO	Media	0,3	1,26	1,2	1,2	0,93	1,13	1	1,03	1,16
		DT	0,59	0,88	0,67	0,56	0,7	0,83	0,5	0,46	0,44
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0,87	1	1,12
		p25	1	1	1	1	1	1	0,62	0,75	0,87
		p75	1	2	1	2	1	2	1,25	1,25	1,37
		p*	1	0,01	0,067	0,855	0,04	0,19	0,772	0,056	0,441
Etanercept	SI	Media	1,41	1,16	1,08	1,25	0,91	0,83	1,18	1,08	1
		DT	0,79	0,83	0,79	0,75	0,51	0,38	0,51	0,42	0,47
		Mediana	1	1	1	1	1	1	1,12	1,06	1,06
		p25	1	1	1	1	1	1	0,78	0,75	0,78
		p75	1,75	1,75	1	1,75	1	1	1,62	1,25	1,37
	NO	Media	0,61	0,76	0,84	0,69	0,84	1,15	0,75	0,91	0,8
		DT	0,65	0,83	0,37	0,48	0,55	0,37	0,45	0,43	0,34
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0,75	0,87	1
		p25	0	0	1	0	0,5	1	0,37	0,5	0,75
		p75	1	1	1	1	1	1	1,12	1,25	1,25
		p*	0,346	0,162	0,552	0,876	0,729	0,958	0,808	0,298	0,404
Adalimumab	SI	Media	1,07	0,78	0,85	1	0,85	0,2	0,92	0,91	0,89
		DT	0,73	0,57	0,53	0,67	0,77	0,61	0,52	0,5	0,5
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0,87	0,87	0,93
		p25	0,75	0	0,75	0,75	0	0,75	0,59	0,62	0,65
		p75	2	1	1	1,25	1	1	1,28	1,15	1,12
	NO	Media	0,6	1	1	0,66	0,8	1,06	0,75	0,95	1
		DT	0,5	0,84	0,84	0,72	0,56	0,88	0,52	0,49	0,51
		Mediana	1	1	1	1	1	1	0,87	1,12	1
		p25	0	0	0	0	0	0	0,12	0,37	0,75
		p75	1	1	1	1	1	2	1,25	1,37	1,25
		p*	0,118	0,466	0,761	0,262	0,049	0,753	0,037	0,475	0,379

Tabla 24: Resultados del cuestionario de capacidad funcional HAQ categoría presión, otras actividades y HAQ global en el estudio. Hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y control en los pacientes tratados con Infliximab en la categoría de presión y otras actividades en la tercera visita. A su vez, en la tercera visita de la categoría de otras actividades y la primera visita del resultado HAQ global en los pacientes tratados con Adalimumab.

DT: desviación típica. HAQ: Health Assessment Questionnaire.

* Test de MannWhitney.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 3 visitas en los 3 fármacos:

HAQ PRENSIÓN: $p=0,001$.

HAQ OTRAS ACTIVIDADES: $p=0,001$.

Se han observado diferencias significativas entre el grupo de intervención y control en la tercera visita del HAQ en la categoría de presión ($p=0,010$) y otras actividades ($p=0,040$) de los pacientes tratados con Infliximab y en la categoría de otras

actividades en los pacientes tratados con Adalimumab ($p= 0,049$); en los tres casos fue en la tercera visita. También hubo diferencias en la primera visita estudiando el HAQ global en los pacientes tratados con Adalimumab ($p= 0,037$). Tabla 24.

En todos los casos, hubo una disminución del HAQ presión en los pacientes incluidos en el grupo de intervención tratados con Infliximab, Etanercept y Adalimumab y un aumento en el grupo control y este cambio fue significativo a lo largo del tiempo ($p= 0,001$). Lo mismo ocurrió en el estudio de la categoría otras actividades ($p= 0,001$).

La evolución del HAQ en sus distintas categorías se expone en las figuras 34 a 49.

Figura 34: Evolución temporal HAQ vestirse Grupo de Intervención

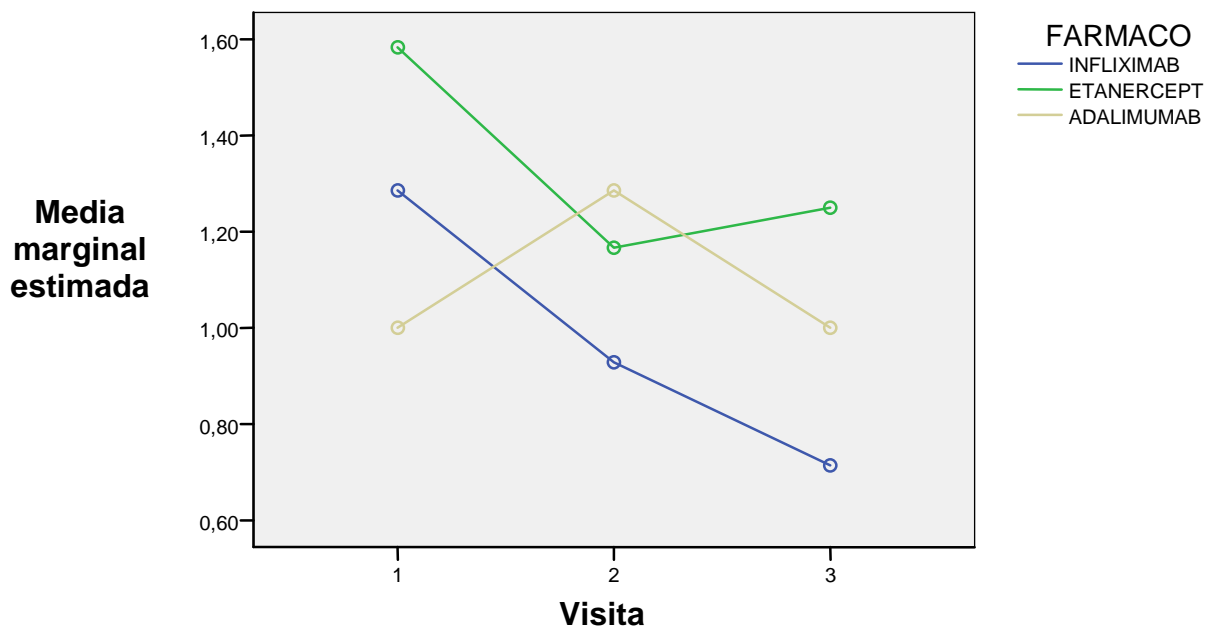


Figura 35: Evolución temporal HAQ vestirse Grupo Control

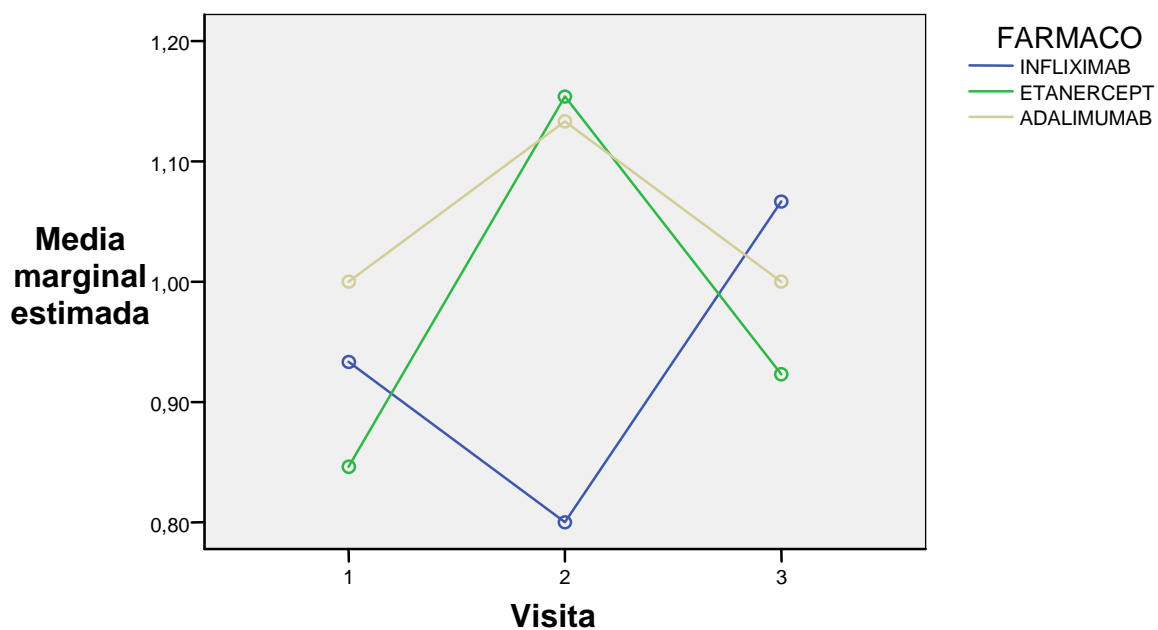


Figura 36: Evolución temporal HAQ levantarse Grupo de Intervención

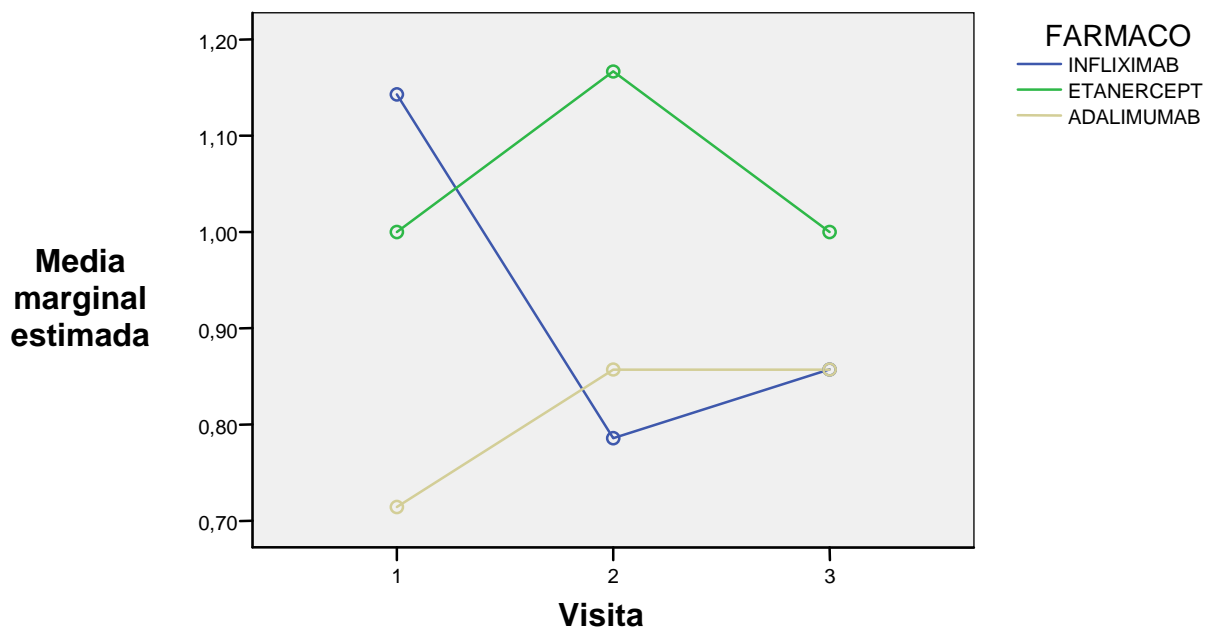


Figura 37: Evolución temporal HAQ levantarse Grupo Control

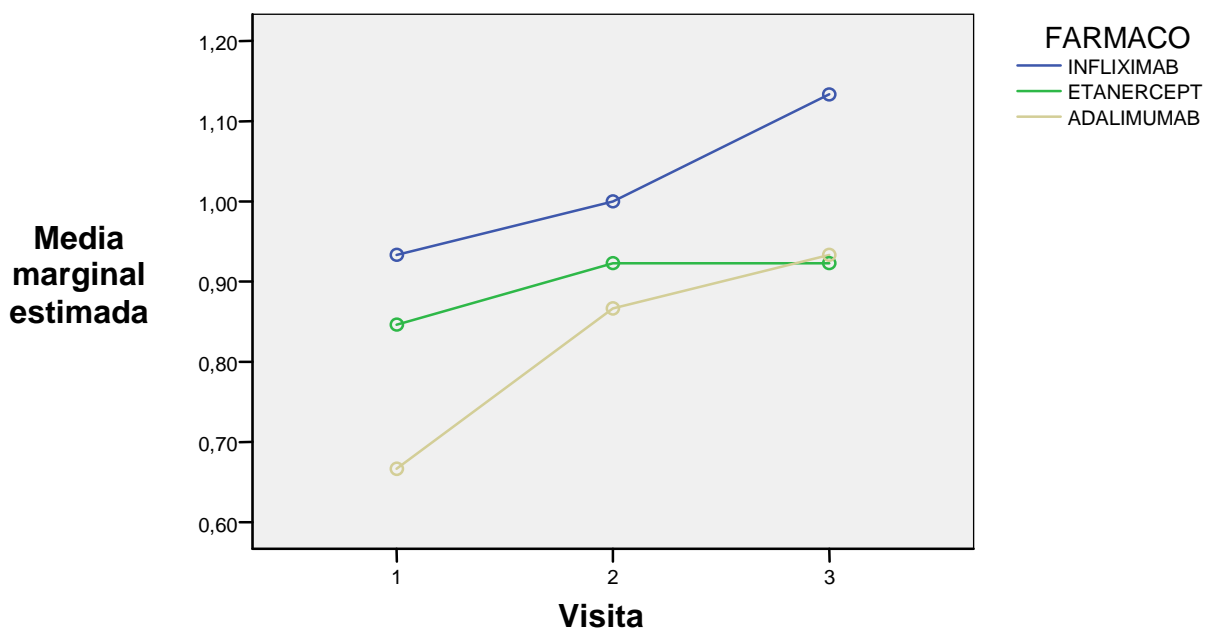


Figura 38: Evolución temporal HAQ comer Grupo de Intervención

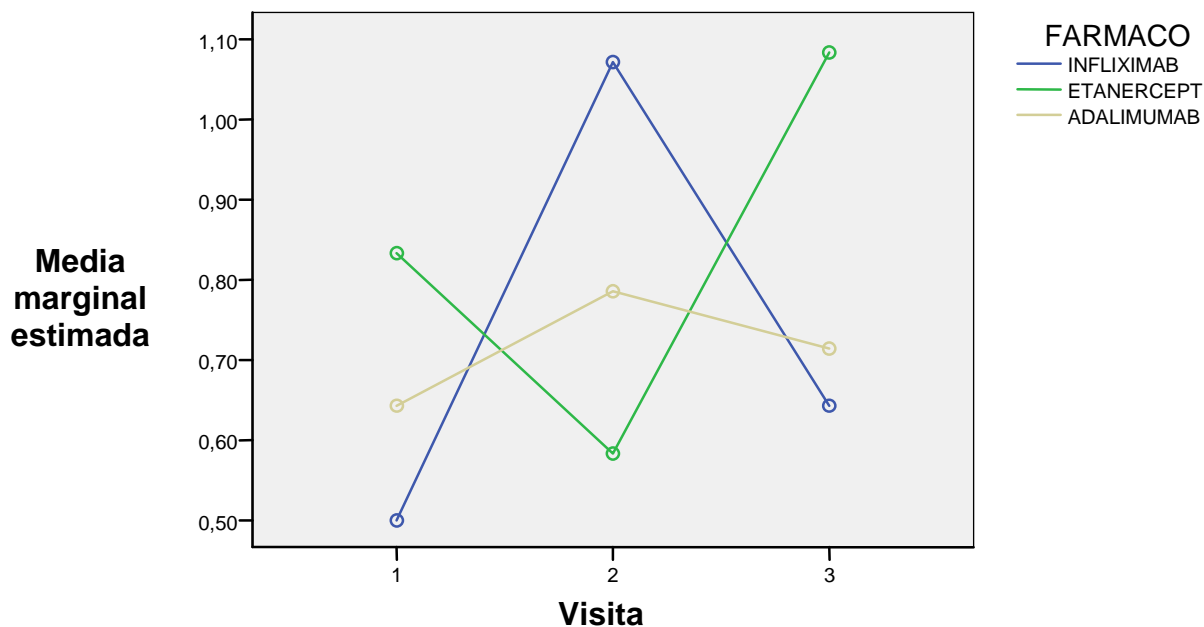
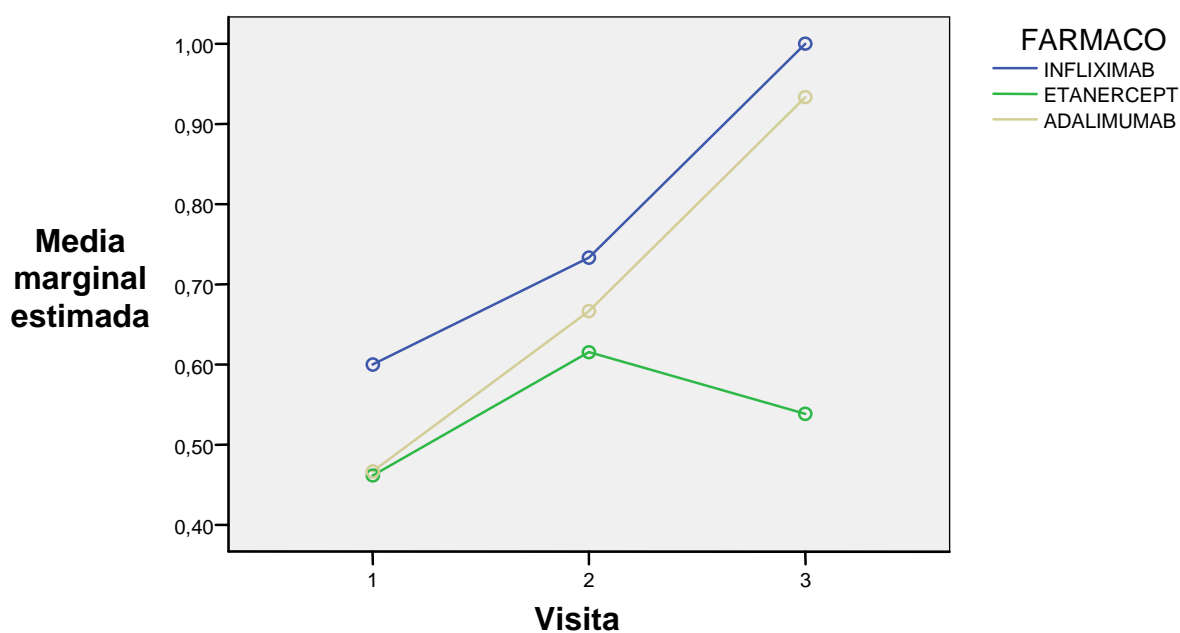
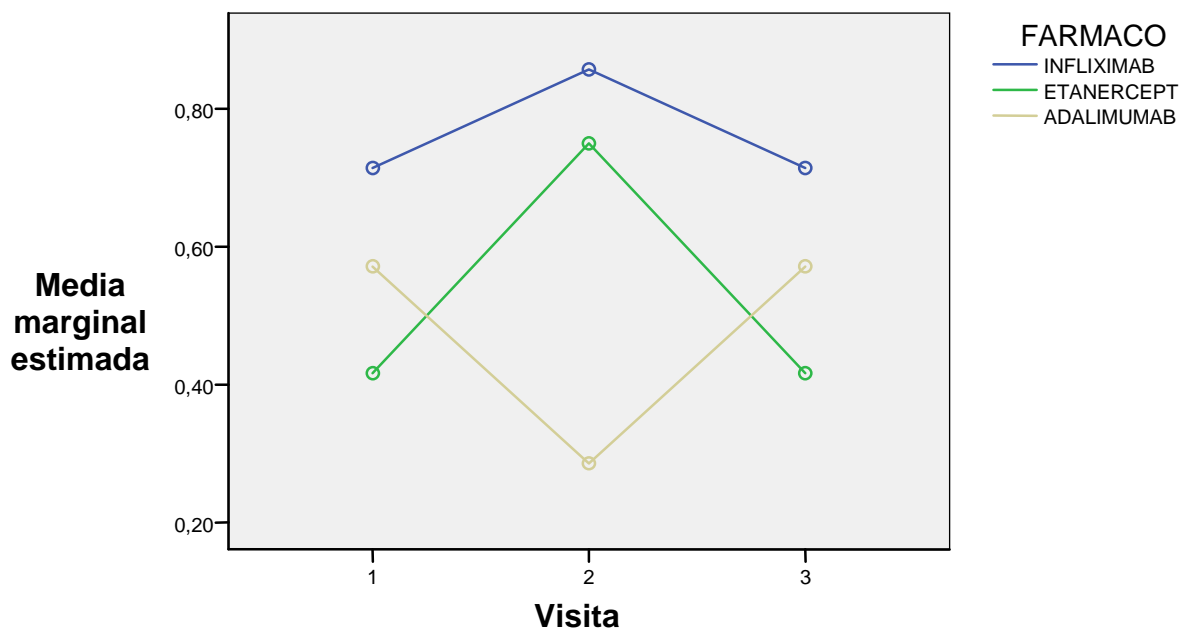


Figura 39: Evolución temporal HAQ comer Grupo Control



**Figura 40: Evolución temporal HAQ caminar
Grupo de Intervención**



**Figura 41: Evolución temporal HAQ caminar
Grupo Control**

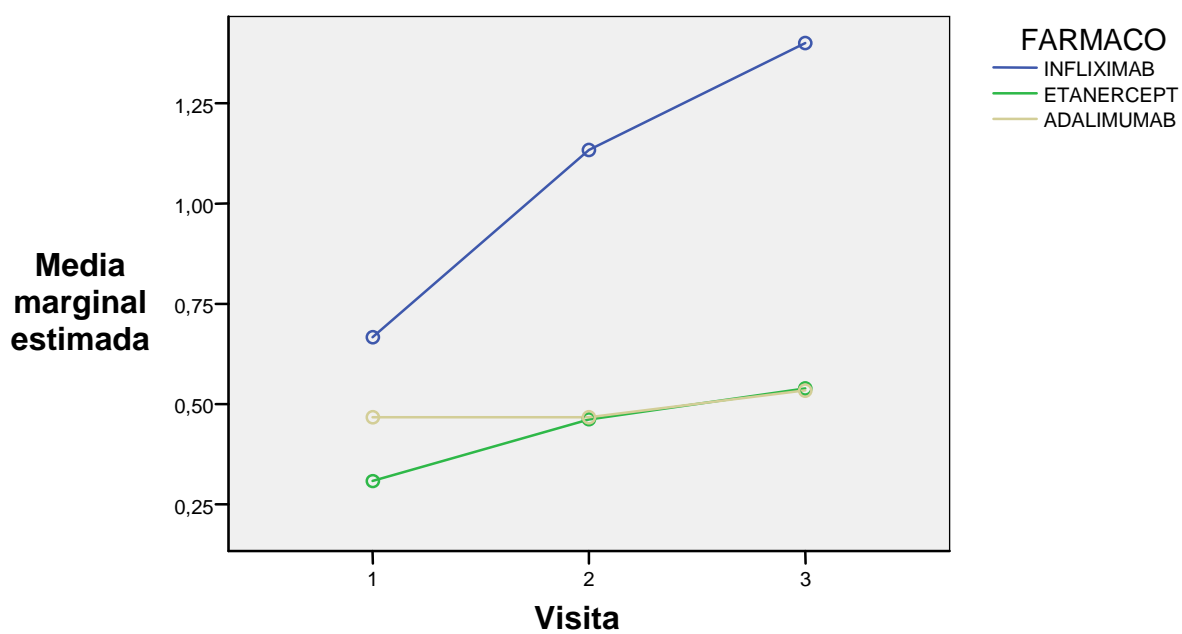


Figura 42: Evolución temporal HAQ higiene Grupo de Intervención

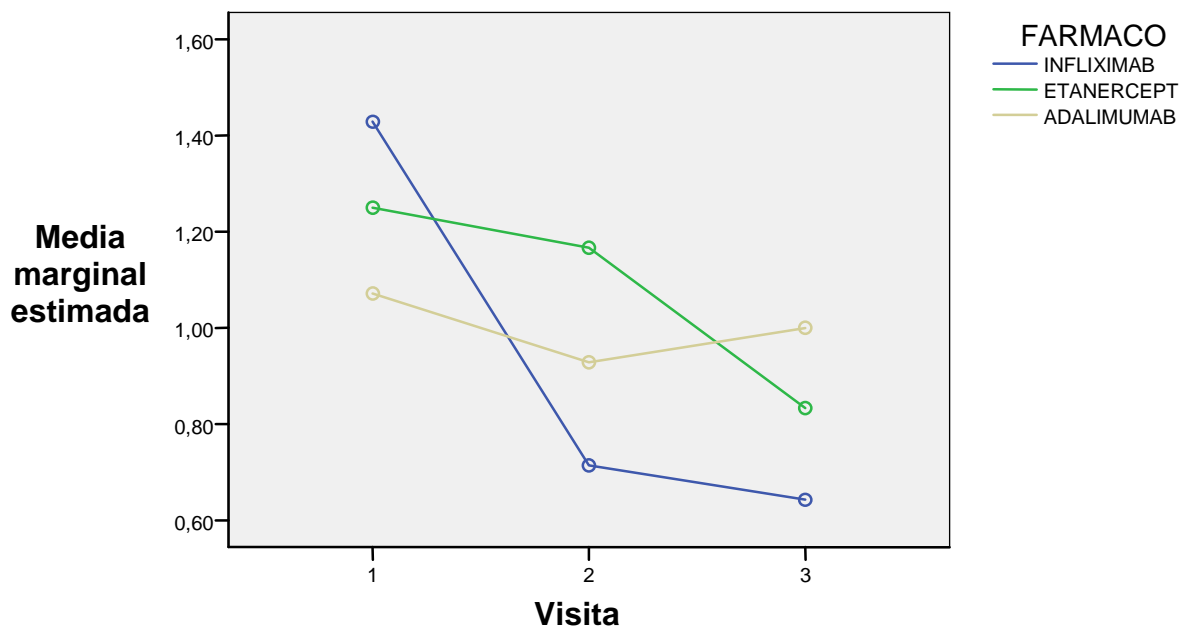


Figura 43: Evolución temporal HAQ higiene Grupo Control

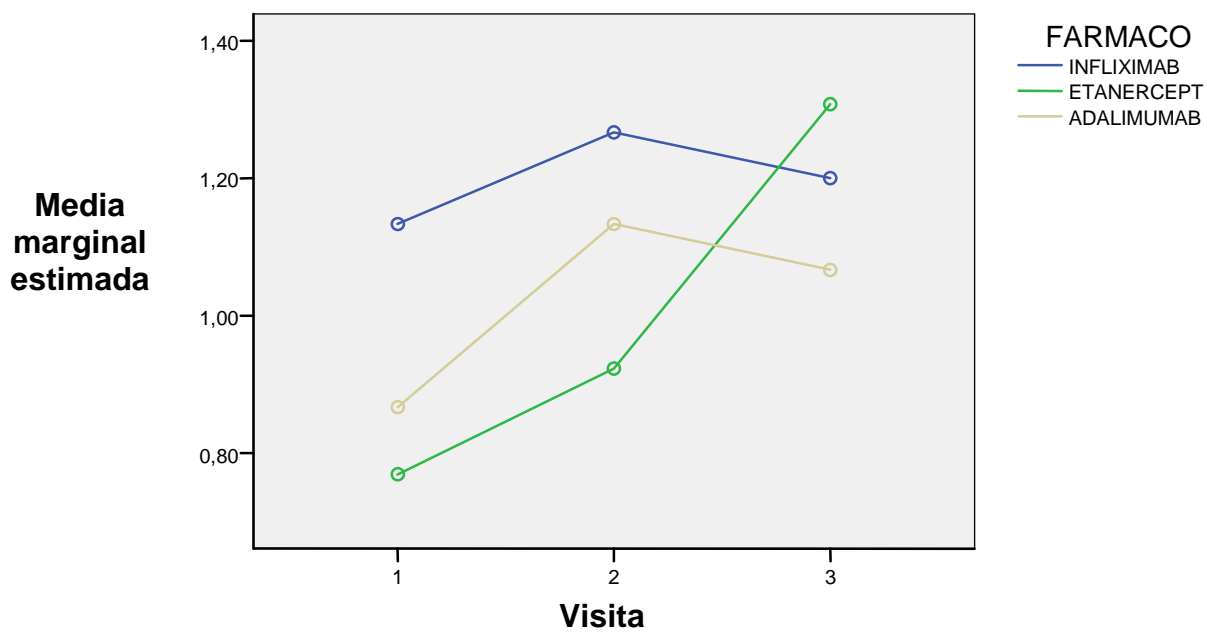


Figura 44: Evolución temporal HAQ alcanzar Grupo de Intervención

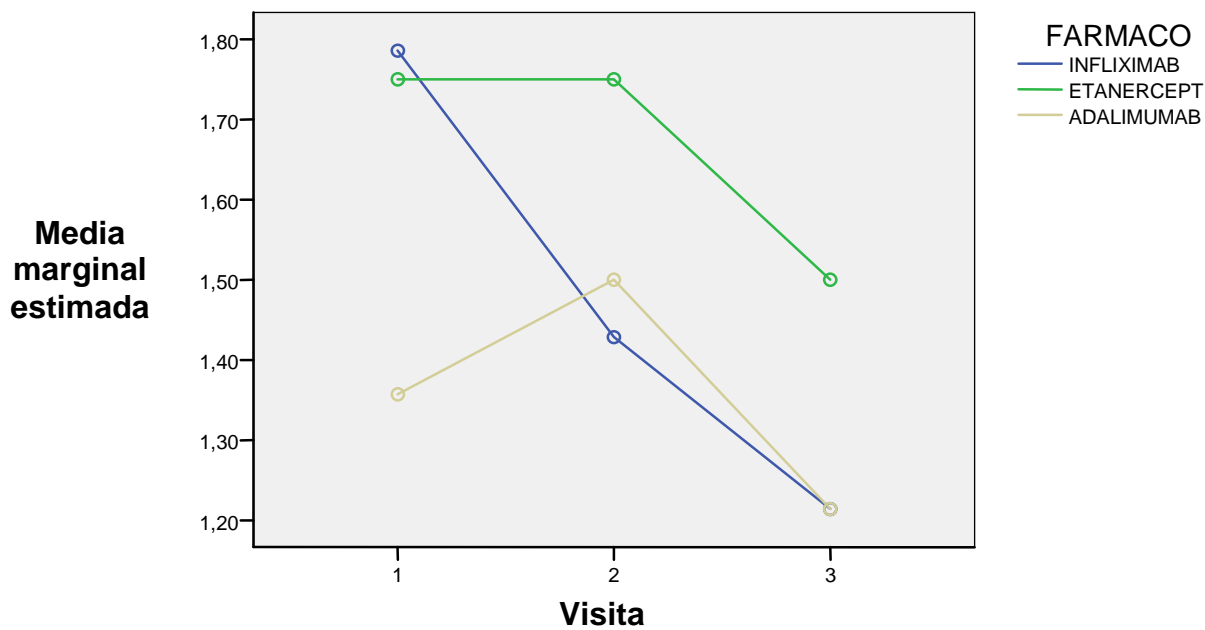


Figura 45: Evolución temporal HAQ alcanzar Grupo Control

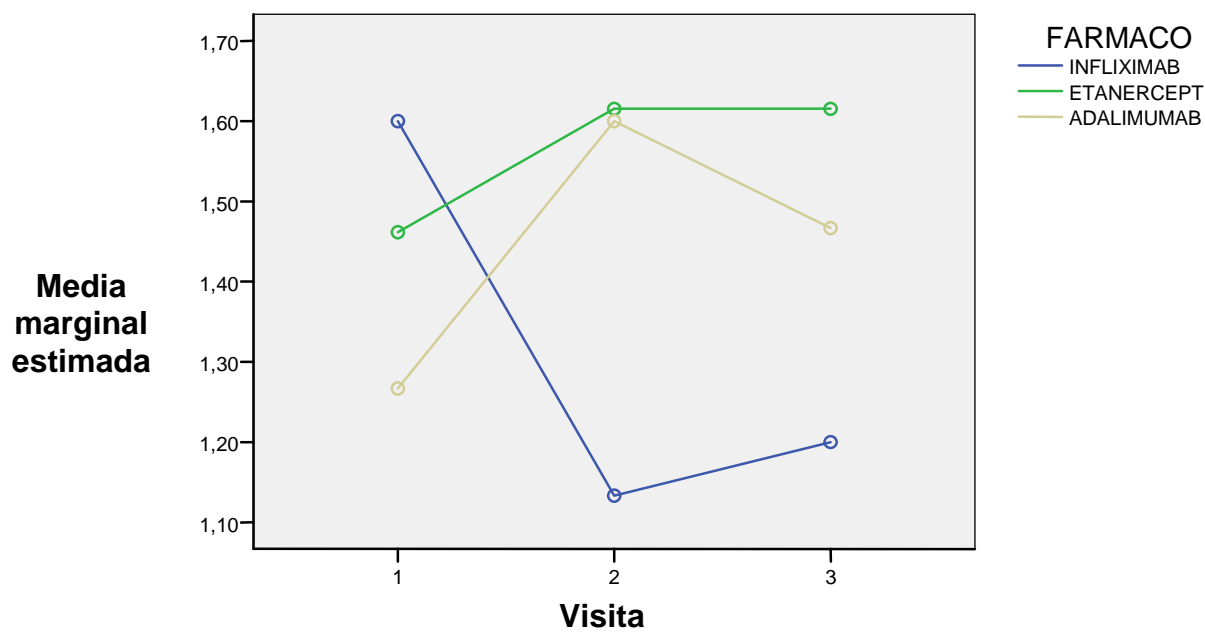


Figura 46: Evolución temporal HAQ presión Grupo de Intervención

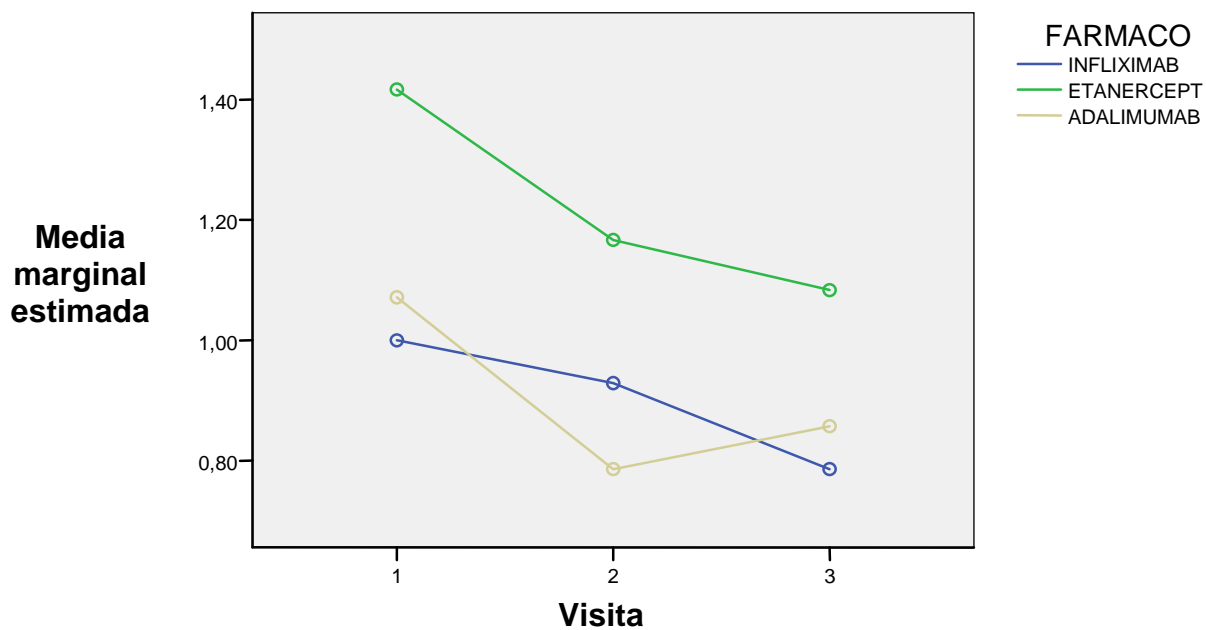


Figura 47: Evolución temporal HAQ presión Grupo Control

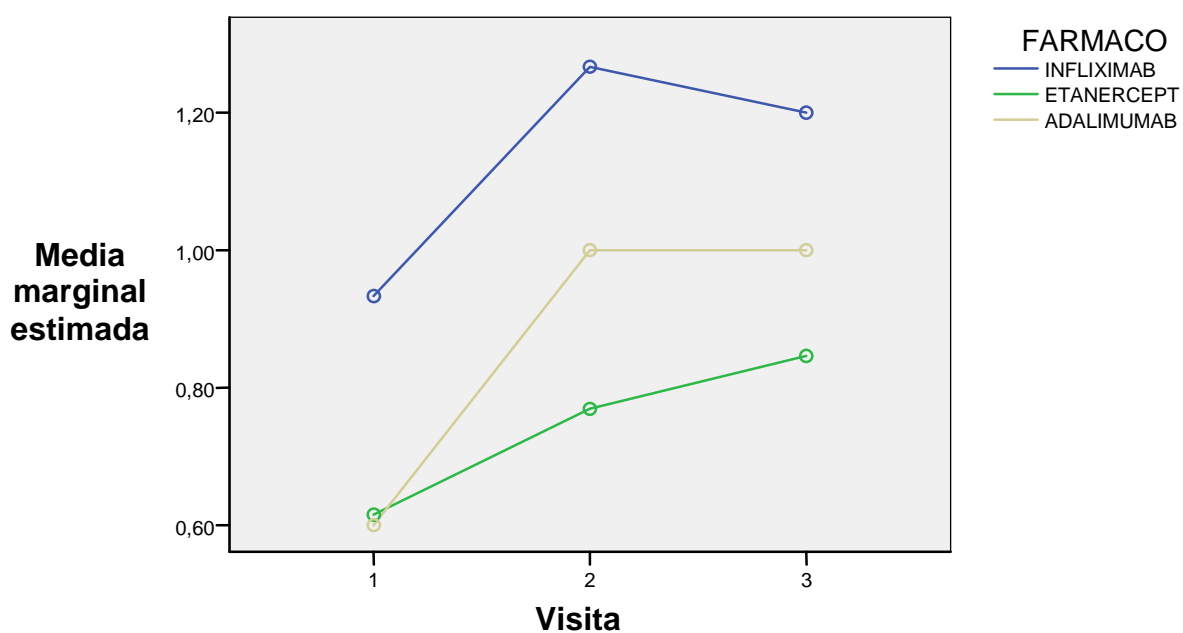


Figura 48: Evolución temporal HAQ otras actividades Grupo de Intervención

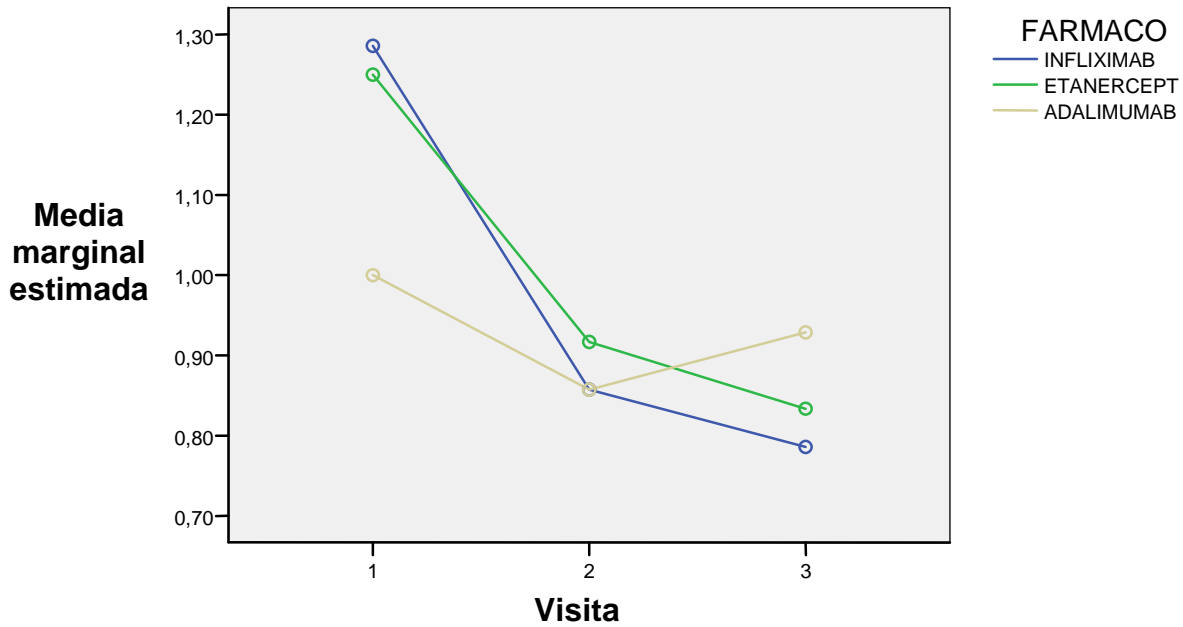
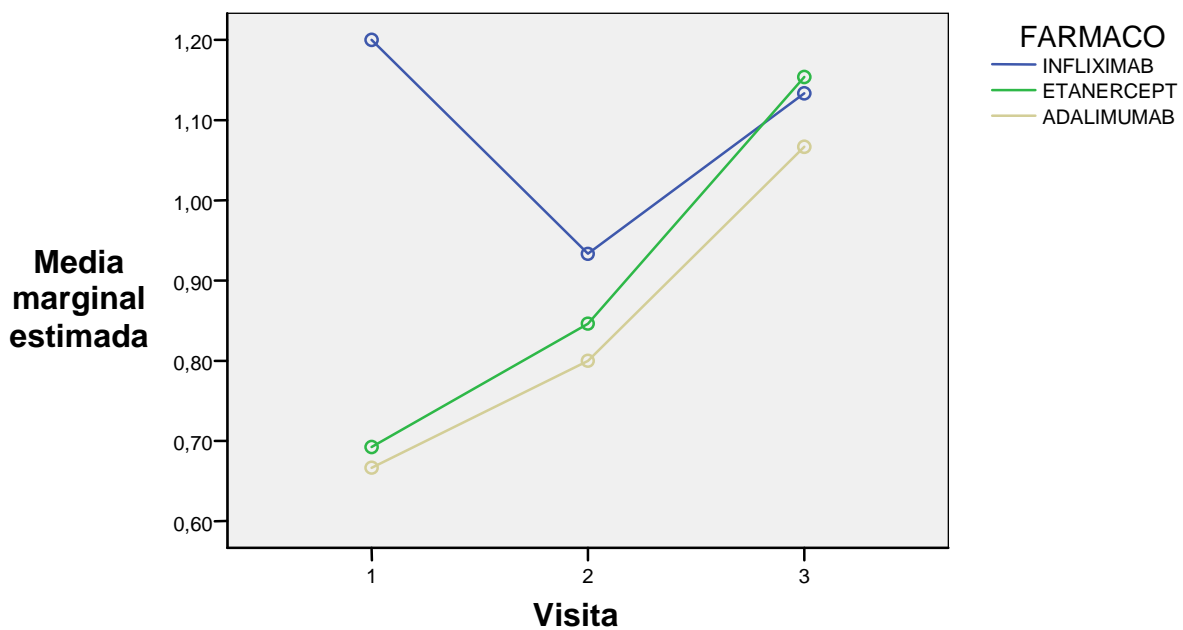


Figura 49: Evolución temporal HAQ otras actividades Grupo Control



9. ESTADO DE SALUD GENERAL.

A continuación se exponen los resultados de cada dimensión en cada visita del cuestionario de salud general utilizado en el presente estudio (SF-36).

Fármaco	Intervención		SF36 Función física				SF36 Rol físico			
			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Infliximab	SI	Media	50,35	42,14	42,14	33,21	35,71	60,71	55,35	80,35
		DT	23,73	23,99	19,58	8,22	46,73	38,87	35,59	20,04
		Mediana	45	37,5	40	35	0	62,5	50	75
		p25	28,75	25	33,75	28,75	0	37,5	37,5	68,75
		p75	71,25	60	46,25	40	100	100	81,25	100
	NO	Media	60	49	45	40,33	43,33	51,66	45	58,33
		DT	23,22	23,23	26,72	19,31	46,73	48,61	43,5	41,9
		Mediana	65	55	35	35	25	50	50	75
		p25	40	30	25	30	0	0	0	25
		p75	75	65	75	45	100	100	100	100
		p*	0,279	0,495	0,747	0,213	0,632	0,729	0,557	0,225
Etanercept	SI	Media	45,83	49,58	50,83	46,25	16,66	60,41	52,08	45,83
		DT	21,19	21,04	20,09	21,96	38,92	40,53	36,08	29,83
		Mediana	40	47,5	55	42,5	0	75	50	50
		p25	31,25	31,25	35	31,25	0	12,5	25	25
		p75	63,75	72,5	68,75	60	0	100	93,75	68,75
	NO	Media	60	54,23	55	55,76	38,46	50	50	61,53
		DT	22,07	17,05	21,11	20,29	50,63	46,77	32,27	29,95
		Mediana	55	60	55	55	0	50	50	75
		p25	40	40	32,5	37,5	0	0	25	37,5
		p75	82,5	67,5	77,5	67,5	100	100	75	75
		p*	0,116	0,566	0,619	0,272	0,234	0,69	0,977	0,16
Adalimumab	SI	Media	59,64	51,42	57,5	52,14	57,14	60,71	66,07	58,2
		DT	25,15	16,69	26	23,34	48,46	41,27	37,47	30,39
		Mediana	62,5	50	62,5	47,5	87,5	75	75	50
		p25	42,5	40	37,5	38,75	0	18,75	43,75	43,75
		p75	77,5	61,25	81,25	65	100	100	100	81,25
	NO	Media	56,33	58	57,33	50	63,33	51,66	58,33	60
		DT	26,95	25,62	24,55	26,45	48,05	47,68	36,18	31,05
		Mediana	50	55	55	40	100	75	50	75
		p25	40	45	35	25	0	0	25	25
		p75	80	85	75	75	100	100	100	75
		p*	0,736	0,368	0,986	0,819	0,694	0,679	0,539	0,892

Tabla 25: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría función física y rol físico en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y control.

DT: desviación típica. SF-36: Short Form-36.

* Test de Mannwhitney.

* T de Student.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 4 visitas en los 3 fármacos:

SF-36 FUNCION FISICA: $p= 0,596$.

SF-36 ROL FISICO: $p= 0,298$.

En los pacientes tratados con Etanercept, el SF-36 que mide la función física en los pacientes incluidos en el grupo de intervención el resultado fue de $45,83\pm 21,19$ en la primera visita a $46,25\pm 21,96$ en la cuarta visita mientras que en el grupo control fue de $60,00\pm 22,07$ en la primera visita a $55,76\pm 20,29$. Estos cambios no fueron significativos.

Tabla 25.

Fármaco	Intervención		SF36 Dolor corporal				SF36 Estado de salud general			
			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Infliximab	SI	Media	38,57	42,71	48,85	50,57	41,43	41,5	46,57	48,79
		DT	12,53	19,71	15,66	11,02	10,42	11,35	13,3	13,1
		Mediana	41	41	51	51	40	42	45	45
		p25	31,75	29,5	41	41	35	33,75	35	38,75
		p75	43,5	56,75	54,5	62	47,75	49,5	62	60,5
	NO	Media	43,13	42,46	48,73	50,33	49,67	46,67	48,67	52,8
		DT	26,28	18,29	19,95	21,07	21,47	19,48	19,79	16,85
		Mediana	32	41	42	51	40	45	50	55
		p25	22	31	41	32	30	35	40	40
		p75	62	62	61	51	62	57	60	62
		p*	0,911	0,972	0,985	0,97	0,199	0,395	0,742	0,482
Etanercept	SI	Media	34,83	52,91	56,16	44,16	35,42	42,5	44,42	50,33
		DT	13,51	15,72	15,61	19,45	14,75	15,45	15,92	13,57
		Mediana	32	52	62	46	32,5	38,5	49,5	53,5
		p25	24,25	41	43,5	26,75	27,75	30	29,25	35
		p75	41	69,5	62	51,75	50,75	50,75	52	60,75
	NO	Media	52,3	62,61	59,3	66,15	49,38	43,38	46,23	49,38
		DT	28,12	23,2	24,95	25,46	18,82	11,76	9,23	12,51
		Mediana	41	62	72	62	50	42	47	47
		p25	27	41	41	46	32,5	35	40	38,5
		p75	78	74	74	90	64,5	54,5	57	59,5
		p*	0,11	0,238	0,712	0,024	0,052	0,873	0,728	0,857
Adalimumab	SI	Media	47,35	52,85	54,78	61,64	46,5	45,71	51,64	52,14
		DT	26,1	18,1	16,71	20,83	18,07	13,45	17,61	13,58
		Mediana	42,5	52	51,5	61,5	45	52	51	52
		p25	29,5	41	41	41	35	33,75	43	41,5
		p75	64,5	62	62,5	74	63,25	57	63,25	62
	NO	Media	59,2	66,66	63,93	65,8	45,73	47,13	53,27	53,6
		DT	39,02	30,92	27,66	14,81	18,99	13,59	12,69	13,4
		Mediana	61	74	62	62	45	47	52	52
		p25	31	31	41	52	32	37	45	42
		p75	100	100	100	74	52	57	67	62
		p*	0,455	0,153	0,289	0,539	0,912	0,78	0,777	0,773

Tabla 26: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría dolor corporal y estado de salud general en el estudio. Hubo diferencias significativas en la cuarta visita de los pacientes tratados con Infliximab en la categoría de dolor corporal y en la primera visita respecto al estado de salud general.

DT: desviación típica. SF-36: Short Form-36.

* Test de Mannwhitney.

* T de Student.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 4 visitas en los 3 fármacos:

SF-36 DOLOR CORPORAL: $p = 0,513$.

SF-36 ESTADO SALUD GRAL: $p = 0,310$.

Hubo diferencias en el resultado del SF-36 categoría dolor corporal en la cuarta visita (grupo de intervención $44,16 \pm 19,45$ y grupo control $66,15 \pm 25,46$ $p = 0,024$) y en la primera visita de la categoría estado de salud general (grupo de intervención $35,42 \pm 14,75$ y en el grupo control $49,38 \pm 18,82$ $p = 0,052$). Tabla 26.

A lo largo del tiempo, no hubo diferencias en las dos categorías estudiadas.

Fármaco	Intervención		SF36 Vitalidad				SF36 Función social			
			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Infliximab	SI	Media	36,43	34,64	46,43	42,5	52,68	57,14	82,14	87,5
		DT	12,31	10,46	11,51	12,97	17,8	17,48	18,16	15,5
		Mediana	40	37,5	50	40	50	50	81,25	93,75
		p25	23,75	30	33,75	35	37,5	37,5	62,5	71,88
		p75	45	45	56,25	55	62,5	75	100	100
	NO	Media	50,67	40,67	48	49	64,17	62,5	85	90
		DT	19,81	12,08	12,36	11,37	21,58	14,17	17,8	10,77
		Mediana	45	40	45	50	62,5	62,5	100	87,5
		p25	35	35	45	40	50	50	75	87,5
		p75	60	45	55	55	75	62,5	100	100
		p*	0,029	0,164	0,726	0,162	0,131	0,672	0,616	
Etanercept	SI	Media	33,75	37,92	38,75	37,5	54,17	58,33	76,04	67,71
		DT	12,64	15,29	10,9	12,34	19,46	22,82	16,39	21,62
		Mediana	32,5	35	37,5	40	50	62,5	75	75
		p25	25	26,25	30	31,25	40,63	40,63	65,63	53,13
		p75	42,5	51,25	48,75	40	62,5	75	87,5	84,38
	NO	Media	44,62	37,31	40,38	38,46	65,38	51,92	69,23	70,19
		DT	25,53	9,49	8,53	11,62	27,08	20,95	15,82	15,76
		Mediana	40	40	40	35	62,5	50	75	62,5
		p25	20	27,5	32,5	35	43,75	37,5	62,5	62,5
		p75	67,5	45	45	50	93,75	75	75	81,25
		p*	0,19	0,905	0,679	0,843	0,25	0,471	0,302	0,744
Adalimumab	SI	Media	51,07	45,36	42,86	42,14	69,64	63,39	80,36	76,79
		DT	21,68	18,02	16,61	8,48	24,37	24,25	19,44	12,84
		Mediana	55	45	42,5	40	75	62,5	87,5	75
		p25	43,75	33,75	30	35	46,88	46,88	71,88	71,88
		p75	61,25	57,5	50	51,25	90,63	81,25	100	87,5
	NO	Media	55,67	39	44,33	42	69,17	61,67	75	75
		DT	20,25	13,26	11,63	9,78	20,52	25,21	12,5	13,36
		Mediana	55	45	45	35	75	62,5	75	75
		p25	40	30	35	35	50	50	62,5	62,5
		p75	75	50	55	50	87,5	87,5	87,5	87,5
		p*	0,56	0,287	0,782	0,967	0,955	0,853	0,382	0,717

Tabla 27: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría vitalidad y función social en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención.

DT: desviación típica. SF-36: Short Form-36.

* Test de Mannwhitney.

* T de Student.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 4 visitas en los 3 fármacos:

SF-36 VITALIDAD: $p= 0,038$.

SF-36 FUNCIÓN SOCIAL: $p= 0,178$.

Hubo diferencias entre el grupo control y de intervención en la primera visita de los pacientes tratados con Infliximab (grupo de intervención $36,43\pm 12,31$ y grupo control $50,67\pm 19,81$ $p= 0,029$). Tabla 27.

A lo largo del tiempo, hubo diferencias significativas en la dimensión vitalidad en los pacientes tratados con Infliximab, Etanercept y Adalimumab ($p= 0,038$); en todos los casos el resultado del SF-36 función vitalidad aumentó en los pacientes incluidos en el grupo de intervención y disminuyó en los pacientes incluidos en el grupo control, excepto los pacientes tratados con Adalimumab, donde disminuyó en ambos casos (13 puntos en el grupo control y tan solo 9 puntos en el grupo de intervención).

Fármaco	Intervención	SF36 Rol emocional				SF36 Salud mental				
		Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	73,81	76,19	83,33	80,95	54	50,85	58,28	59,14
		DT	41,71	35,63	31,35	38,6	12,22	9,33	10,37	11,96
		Mediana	100	100	100	100	58	52	62	62
		p25	50	66,67	66,67	83,33	43	40	51	47
		p75	100	100	100	100	64	60	68	68
	NO	Media	91,11	82,22	91,11	71,11	61,33	55,2	58,4	57,06
		DT	26,63	27,79	26,63	45,19	16,32	10,71	8,11	11,25
		Mediana	100	100	100	100	56	56	56	52
		p25	100	66,67	100	0	48	44	52	48
		p75	100	100	100	100	72	60	68	68
		p*	0,161	0,614	0,477	0,468	0,185	0,256	0,974	0,634
Etanercept	SI	Media	50	75	83,33	72,22	51	50,33	51,66	52,66
		DT	48,2	35,18	33,33	37,15	16,72	10,15	6,02	11,54
		Mediana	50	100	100	83,34	54	50	52	52
		p25	0	41,67	75	66,67	36	42	48	42
		p75	100	100	100	100	60	56	55	59
	NO	Media	53,85	58,98	58,97	61,54	54,76	51,38	47,07	49,84
		DT	48,19	43,36	43,36	35,61	23,17	12,2	7,14	8,42
		Mediana	66,67	66,67	66,67	66,67	52	48	48	48
		p25	0	0	16,67	33,33	34	42	44	42
		p75	100	100	100	100	76	56	52	56
		p*	0,836	0,323	0,131	0,355	0,648	0,818	0,097	0,49
Adalimumab	SI	Media	69,05	76,19	88,1	69,05	61,14	55,14	53,71	50,57
		DT	46,16	35,63	30,96	38,04	21,98	15,14	14,94	8,82
		Mediana	100	100	100	83,34	64	56	52	52
		p25	0	66,67	100	33,33	53	42	44	40
		p75	100	100	100	100	77	65	56	57
	NO	Media	80	71,11	77,78	68,89	64,8	53,06	50,93	51,46
		DT	41,4	41,53	32,53	36,66	17,38	11,65	7,47	7,68
		Mediana	100	100	100	66,67	68	56	52	52
		p25	100	33,33	0	33,33	44	48	48	48
		p75	100	100	100	100	80	60	52	56
		p*	0,4	0,727	0,39	0,944	0,622	0,681	0,527	0,773

Tabla 28: Resultados del cuestionario de salud general SF-36 categoría rol emocional y salud mental en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y control.

DT: desviación típica. SF-36: Short Form-36.

* Test de Mannwhitney.

* T de Student.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 4 visitas en los 3 fármacos:

SF-36 ROL EMOCIONAL: $p=0,162$.

SF-36 SALUD MENTAL: $p=0,243$.

En todos los casos estudiados en el SF-36 función rol emocional, existe un aumento en el grupo de intervención y disminución en el grupo control a lo largo del estudio excepto en los pacientes incluidos en el grupo control tratado con Etanercept

(aumento de 8 puntos en el grupo control y hasta 30 puntos en el grupo de intervención en la tercera visita). Estos cambios no fueron significativos. Tabla 28.

En la dimensión salud mental, ocurrió igual a excepción de los pacientes tratados con Adalimumab, donde el SF-36 tuvo una tendencia a bajar tanto en el grupo control como en el grupo de intervención, teniendo en cuenta que bajó hasta 13 puntos en el grupo control y tan solo 11 puntos en el grupo de intervención).

A lo largo del tiempo, las diferencias no fueron significativas.

Fármaco	Intervención	SF-36 GLOBAL				
			Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Infliximab	SI	Media	47,87	50,73	57,88	60,37
		DT	14,42	14,44	14,12	12,36
		Mediana	46,31	54,19	60,06	63,56
		p25	37,48	36,34	46,65	49,15
		p75	57,68	64,90	68,06	70,25
	NO	Media	57,92	53,79	58,73	58,62
		DT	18,15	18,23	13,25	12,35
		Mediana	52,52	53,70	60,12	54,06
		p25	42,37	39,06	48,12	50,43
		p75	74,00	68,93	64,62	67,37
		p*	0,112	0,622	0,869	0,705
Etanercept	SI	Media	40,20	53,37	56,66	52,08
		DT	17,36	17,07	15,60	14,22
		Mediana	34,82	53,56	56,79	54,88
		p25	24,46	41,72	47,37	39,28
		p75	58,24	68,14	70,46	64,33
	NO	Media	52,34	51,22	53,27	56,61
		DT	24,02	16,05	14,22	13,74
		Mediana	52,37	56,37	56,29	57,81
		p25	30,05	33,56	40,45	44,85
		p75	71,40	63,68	66,46	65,39
		p*	0,164	0,749	0,576	0,427
Adalimumab	SI	Media	57,69	56,34	61,87	57,92
		DT	22,75	15,28	17,74	14,05
		Mediana	64,90	53,19	65,03	59,84
		p25	45,70	50,39	57,01	48,57
		p75	72,80	65,87	71,31	67,68
	NO	Media	61,77	56,03	60,11	58,34
		DT	22,93	18,70	15,72	15,89
		Mediana	66,18	50,00	60,56	53,56
		p25	39,12	41,58	48,22	47,64
		p75	82,12	77,18	75,18	71,56
		p*	0,634	0,961	0,779	0,941

Tabla 29: Resultados del cuestionario SF-36 global. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención.

DT: desviación típica. SF-36: Short Form-36.

* Test de Mannwhitney.

* T de Student.

En los pacientes tratados con Infliximab y Etanercept, se observa un aumento mayor del resultado del SF36 en el grupo de intervención (de 12 a 13 puntos) respecto al grupo control (de 1 a 4 puntos). En los pacientes tratados con Adalimumab, el resultado del SF36 se mantuvo en los pacientes incluidos en el grupo de intervención y disminuyó en los pacientes incluidos en el grupo control. No obstante, estas diferencias no fueron significativas. Tabla 29.

La evolución temporal de cada dimensión se estudia en las figuras 50 a 65.

**Figura 50: Evolución temporal SF-36 función física
Grupo de Intervención**

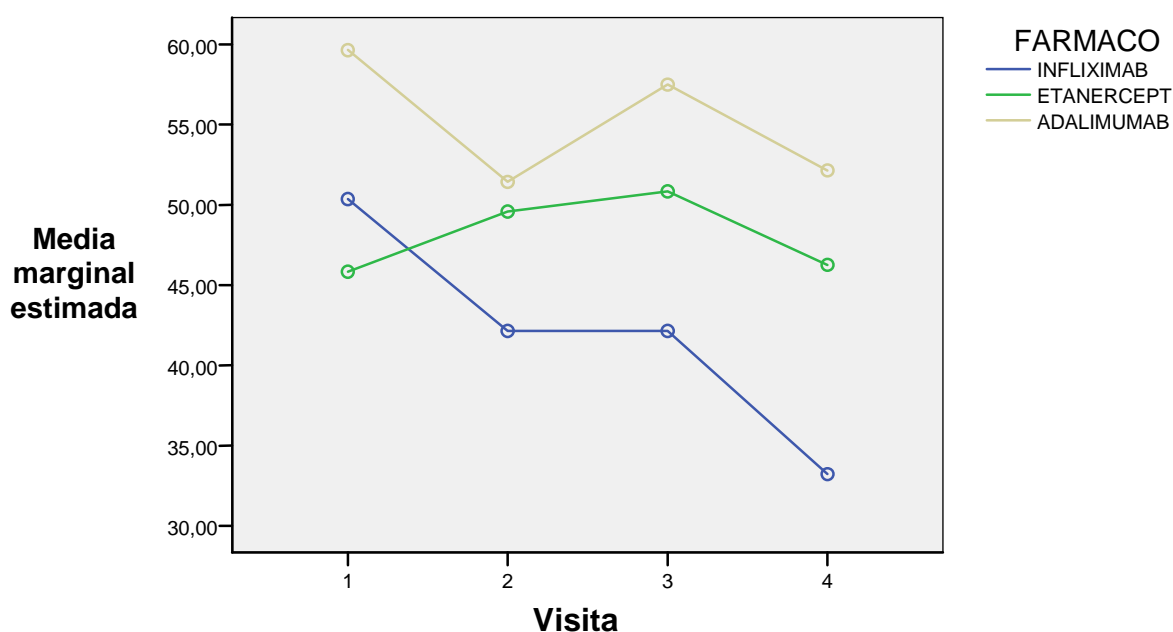


Figura 51: Evolución temporal SF-36 función física Grupo Control

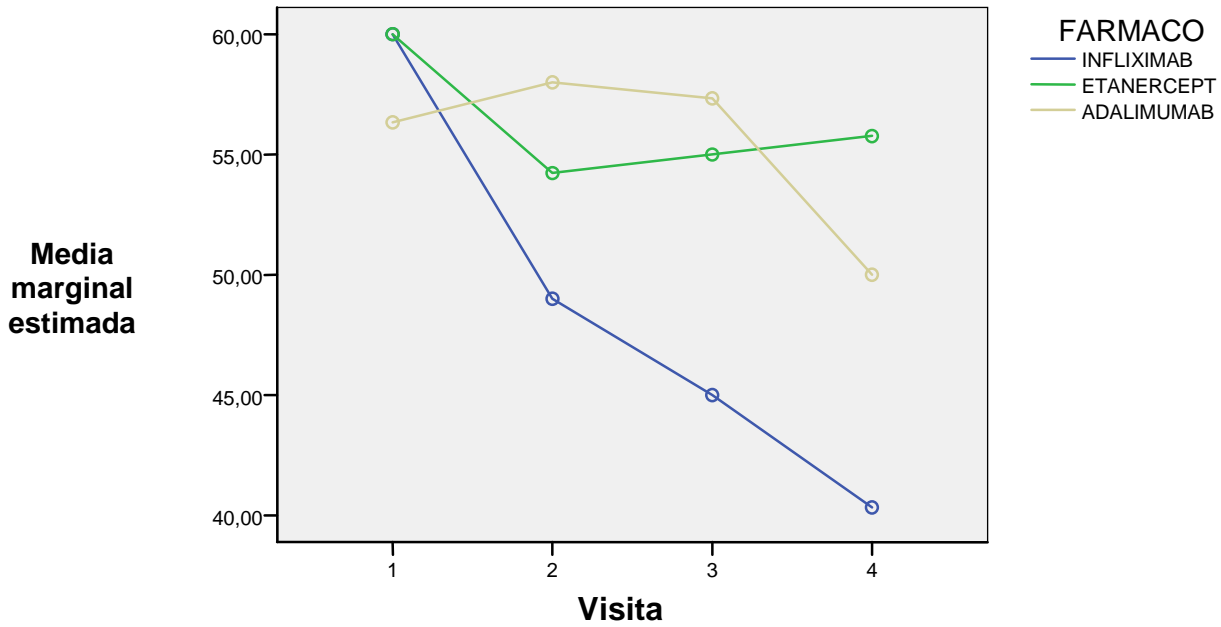


Figura 52: Evolución temporal SF-36 rol físico Grupo de Intervención

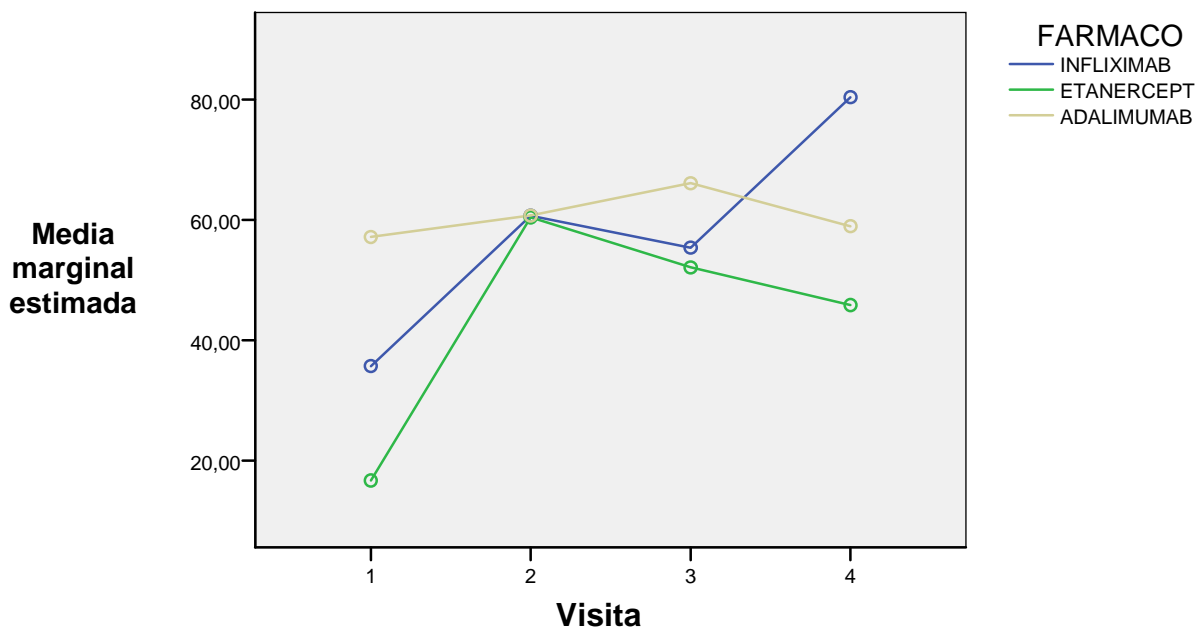


Figura 53: Evolución temporal SF-36 rol físico Grupo Control

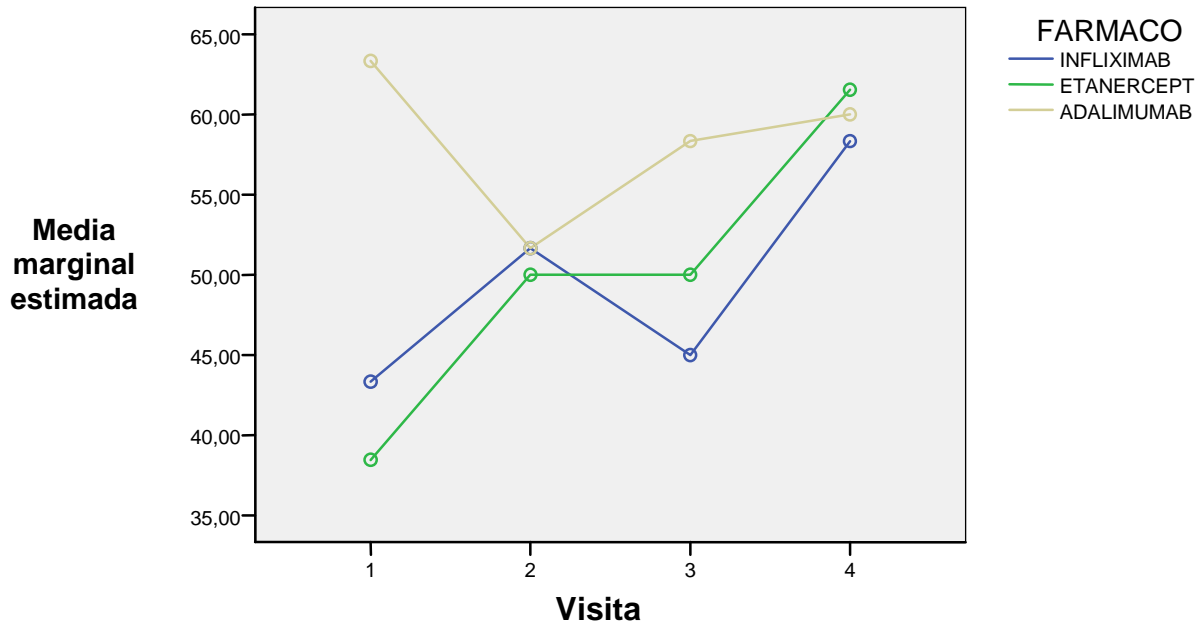


Figura 54: Evolución temporal SF-36 dolor corporal Grupo de Intervención

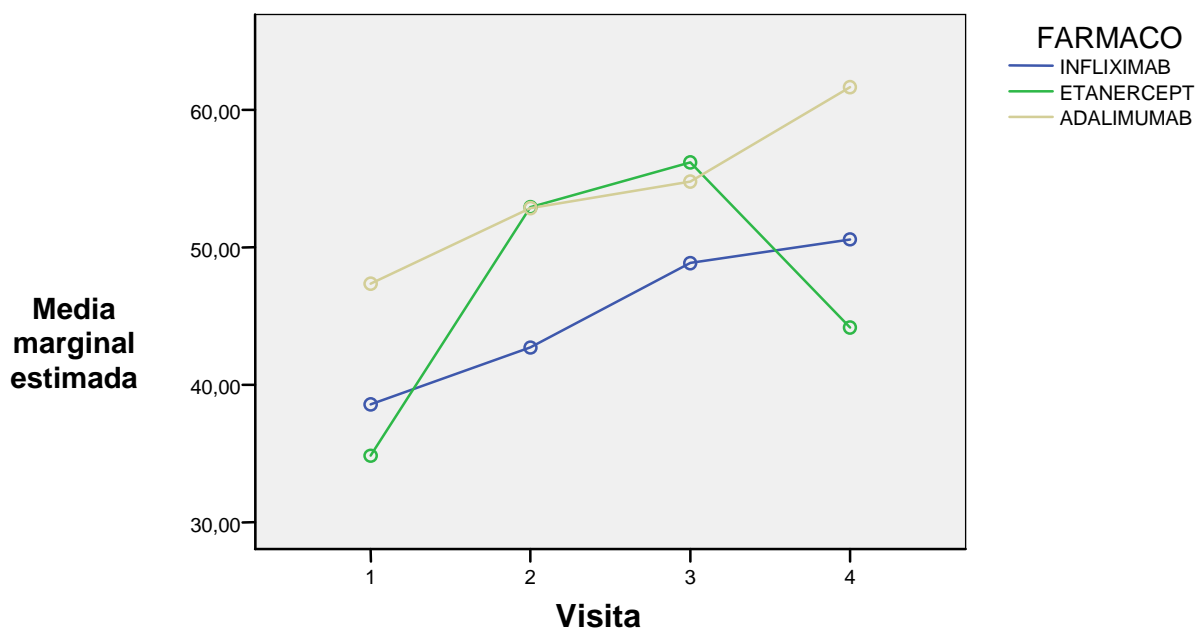


Figura 55: Evolución temporal SF-36 dolor corporal Grupo Control

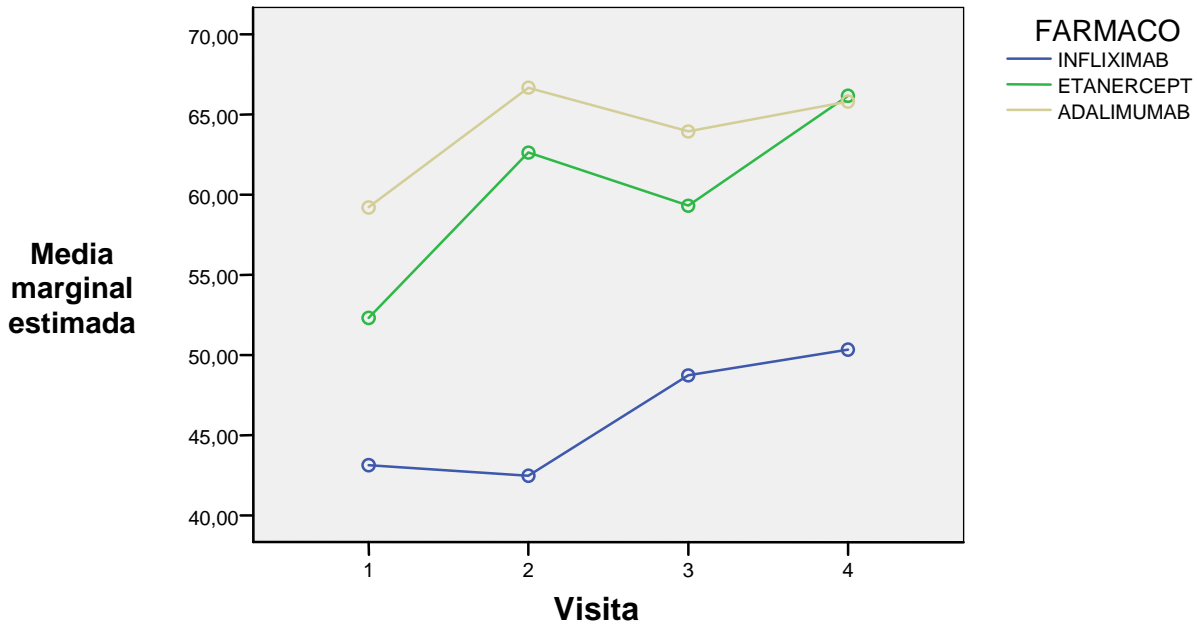


Figura 56: Evolución temporal SF-36 estado de salud general Grupo de Intervención

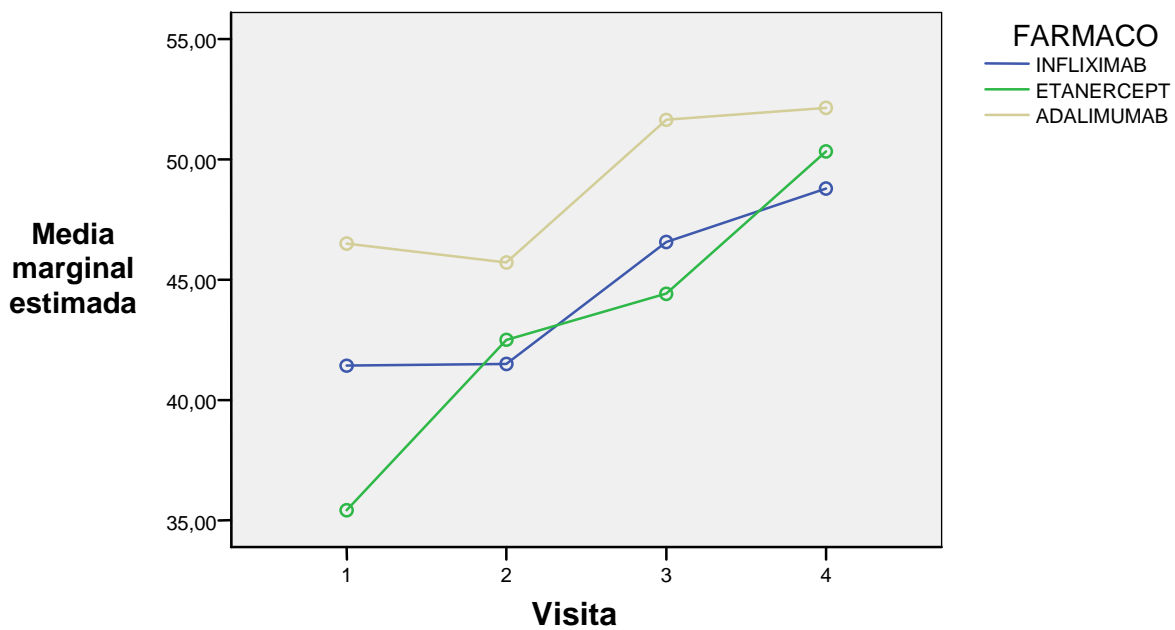


Figura 57: Evolución temporal SF-36 estado de salud general Grupo Control

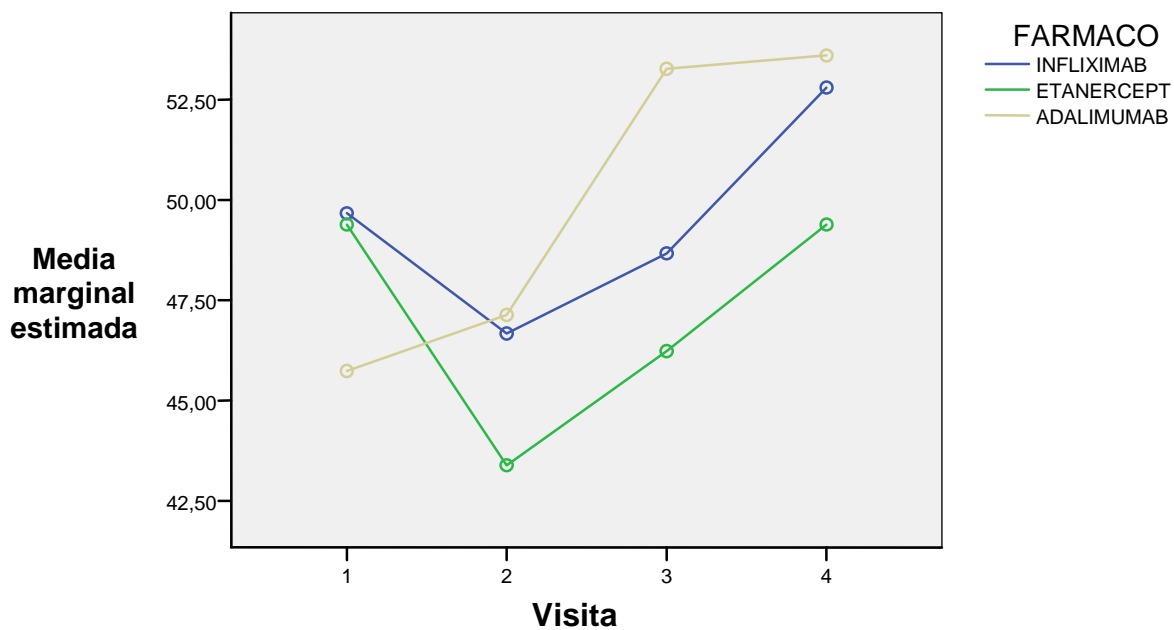


Figura 58: Evolución temporal SF-36 vitalidad Grupo de Intervención

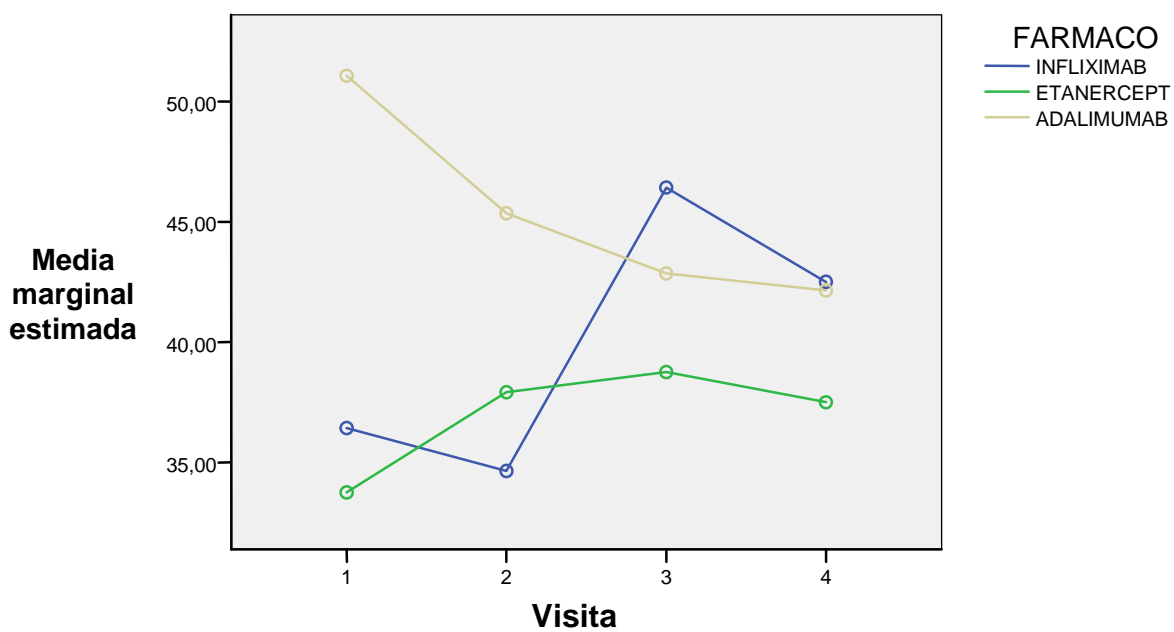


Figura 59: Evolución temporal SF-36 vitalidad Grupo Control

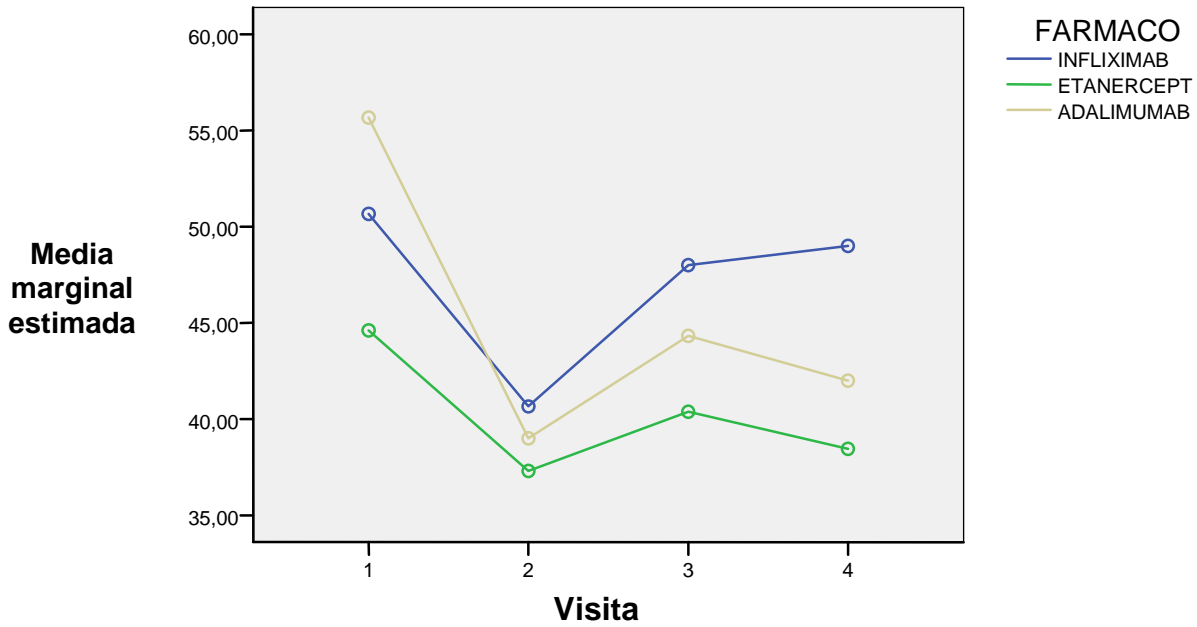


Figura 60: Evolución temporal SF-36 función social Grupo de Intervención

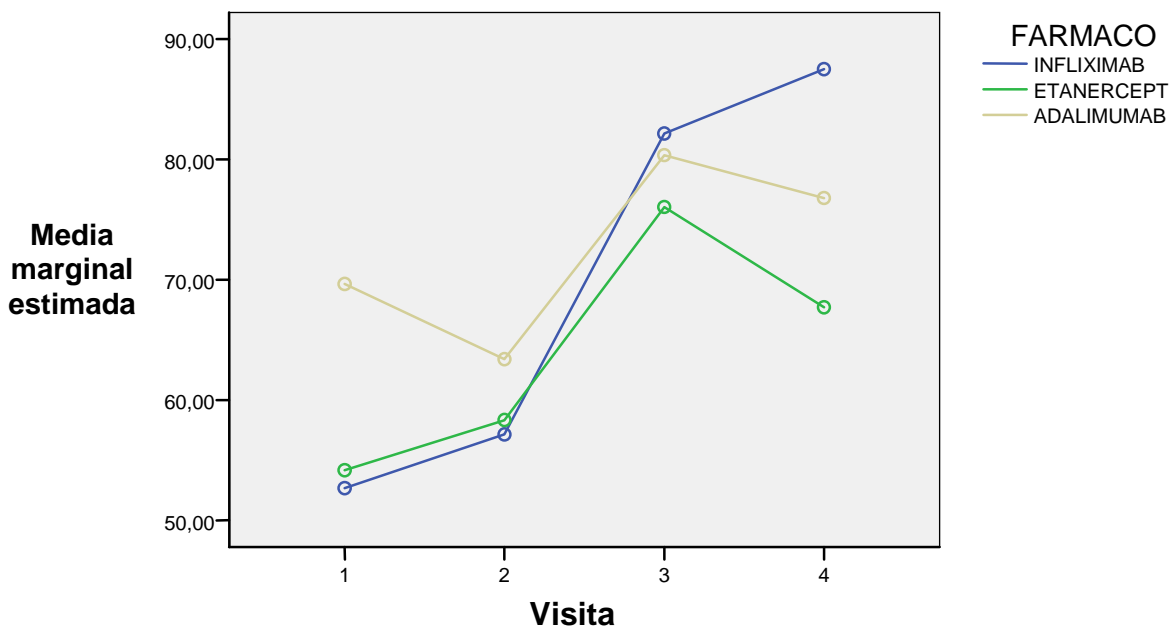


Figura 61: Evolución temporal SF-36 función social Grupo Control

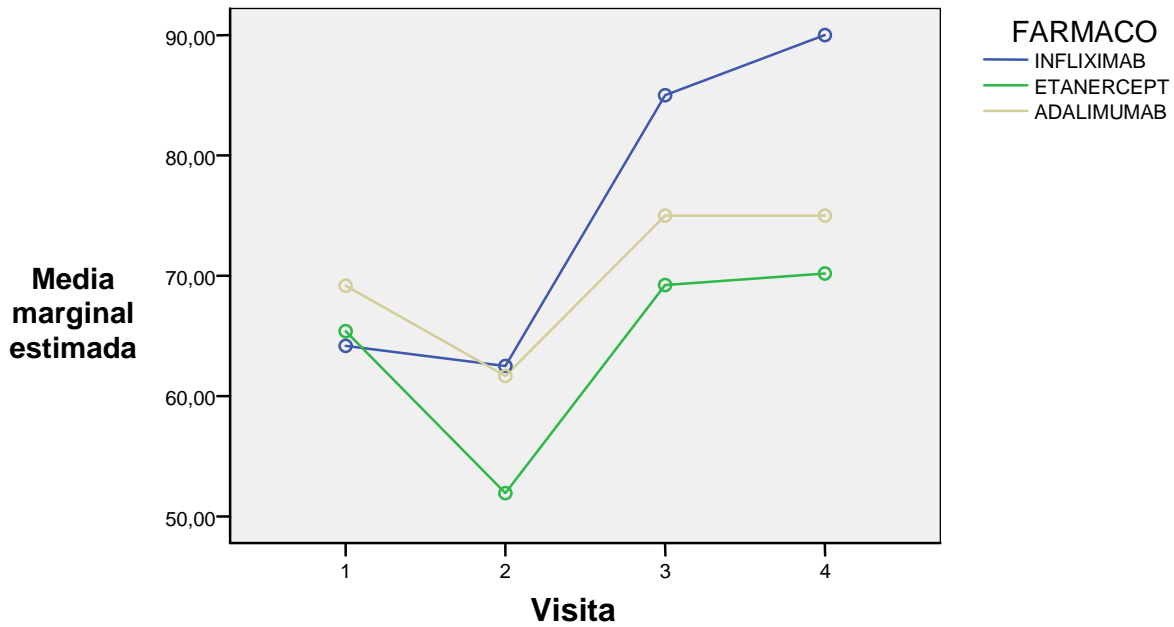


Figura 62: Evolución temporal SF-36 rol emocional Grupo de Intervención

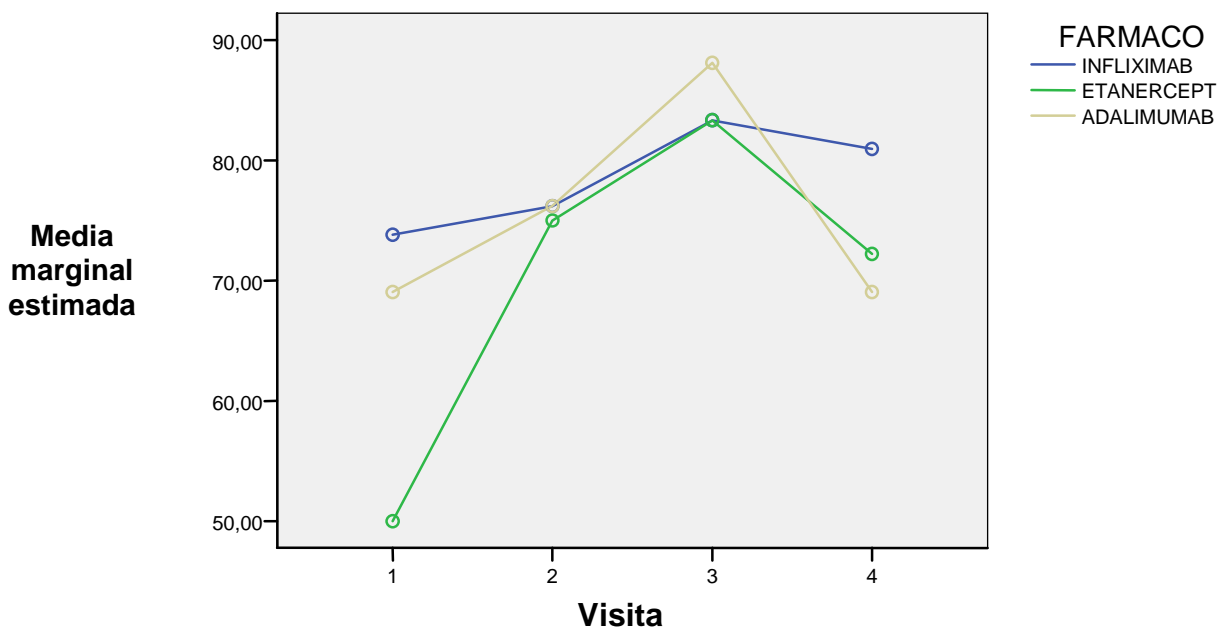


Figura 63: Evolución temporal SF-36 rol emocional Grupo Control

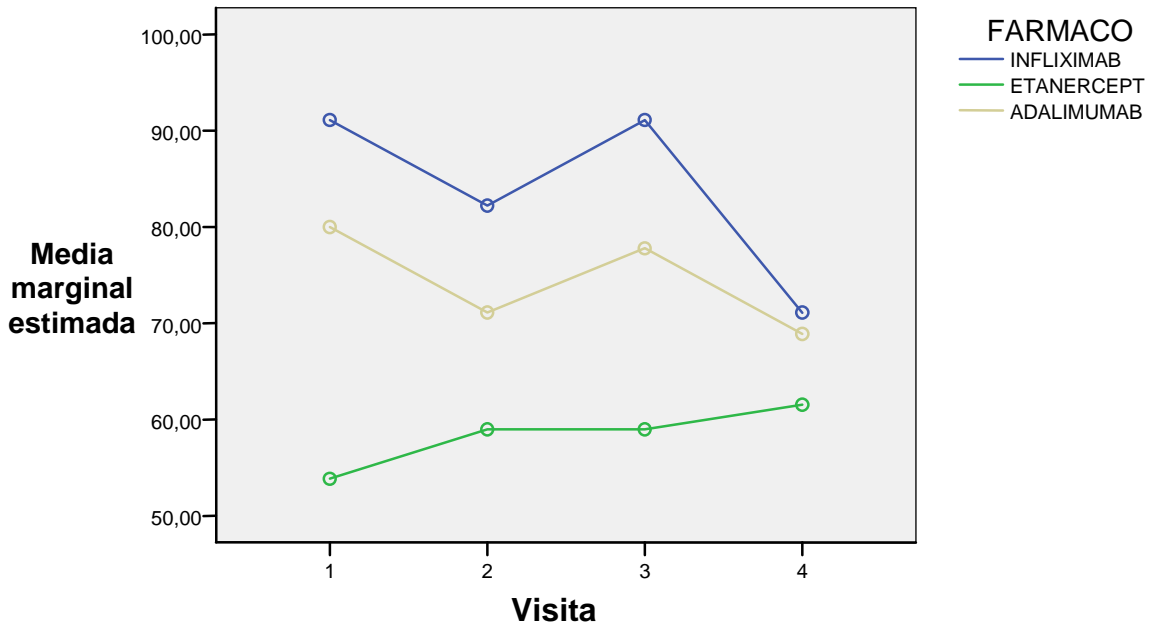
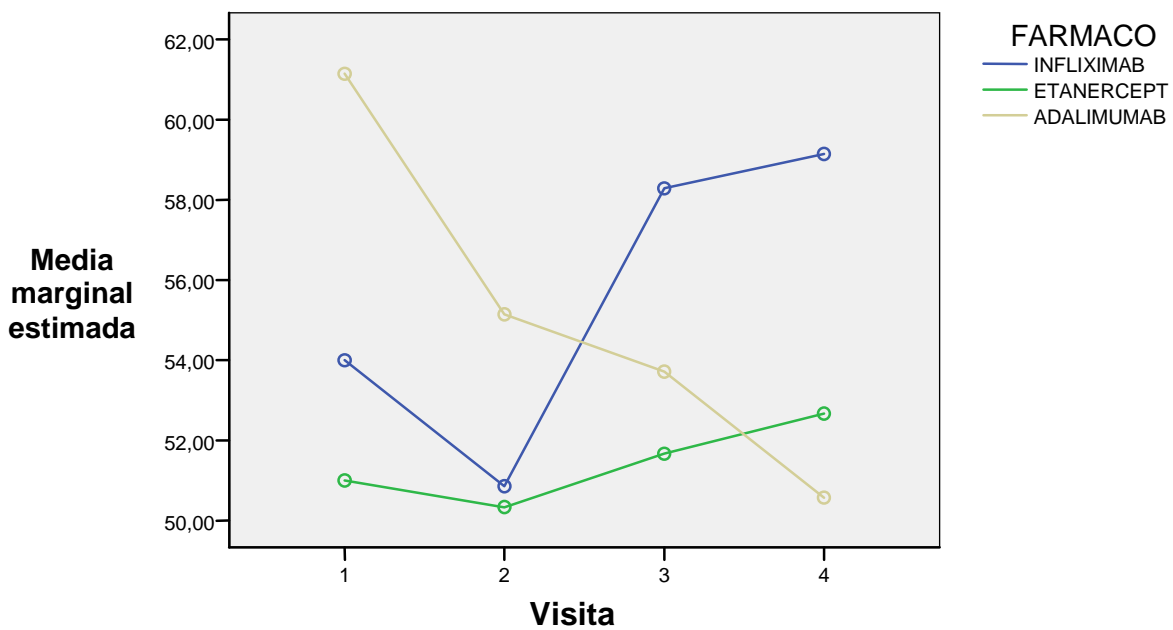
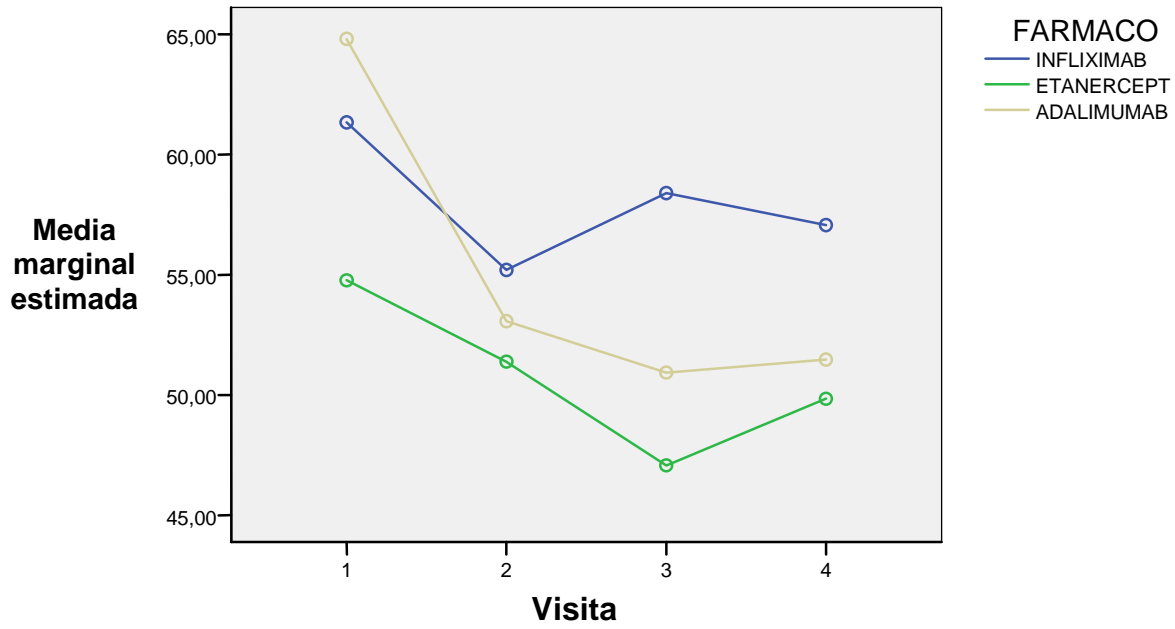


Figura 64: Evolución temporal SF-36 salud mental Grupo de Intervención



**Figura 65: Evolución temporal SF-36 salud mental
Grupo Control**



10. ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

A continuación exponemos los resultados de cada parámetro utilizado en cada visita para determinar la actividad de la enfermedad reumatoide: VSG, PCR, FR, NAD, NAT, EAV, DAS28 y DAS28-PCR.

Fármaco	Intervención	VSG			PCR			FR			
		Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	27,64	31,71	22,21	1,58	0,98	0,43	97,94	79,51	58,54
		DT	16,71	21,47	12,94	3,4	1,31	0,53	238,93	223,21	131,27
		Mediana	28,5	29	19,5	0,3	0,55	0,2	20	11	16,5
		p25	16	10,75	10	0,18	0,2	0,1	9,8	5,5	7,5
	p75	33,25	47,75	28	1,63	1,45	0,69	59	43,75	50,25	
	NO	Media	16,73	26,93	37,4	0,53	1,86	7,21	15,09	18,52	20,12
		DT	15,48	14,14	13,22	0,57	3,8	8,07	13	18,88	21,25
		Mediana	11	25	42	0,3	0,5	3,2	11	14	15
		p25	5	13	26	0,1	0,3	1,5	6,3	6	5
		p75	29	43	45	0,7	1,8	15,5	20	24	27
p*		0,052	0,727	0,006	0,535	0,71	0	0,06	0,211	0,76	
Etanercept	SI	Media	33,75	28,58	26,17	0,79	0,74	0,68	89,96	86,5	54,55
		DT	24,87	23,55	21,26	0,95	1,24	0,86	76,06	67,58	44,58
		Mediana	27	19	19	0,3	0,3	0,25	61	75	44
		p25	11	15,5	9,75	0,2	0,2	0,1	37,5	26,5	25
	p75	52	39,5	41,75	0,98	0,78	1,1	122,35	156,5	80,95	
	NO	Media	19,54	24,54	26	1,75	1,95	4,09	128,15	162,38	177,76
		DT	10,52	11,05	14,09	3,2	1,46	12,31	203,42	288,89	273,66
		Mediana	18	23	22	0,6	1,6	0,5	31	27	37
		p25	12,5	15,5	14	0,3	0,9	0,2	20	15	24
		p75	22,5	33	39,5	1,85	2,8	1	218,5	156,5	262
p*		0,288	0,663	0,663	0,228	0,005	0,249	0,948	0,384	0,512	
Adalimumab	SI	Media	27,29	23,93	22,79	1,02	0,65	0,64	116,21	55,14	52,57
		DT	21	21,57	22,5	0,99	0,89	1,16	193,02	53,95	50,6
		Mediana	20,5	20	14,5	0,65	0,3	0,15	32,5	26	33,5
		p25	12,5	12,5	10	0,38	0,2	0,1	18,5	15	11,75
	p75	38,75	23,25	22	1,48	0,6	0,35	113,75	100,75	87,75	
	NO	Media	29	30,8	31,13	1,26	1,33	1,62	122	123,43	126,46
		DT	19,57	19,77	14,87	2,04	2,33	1,98	136,74	156,37	118,84
		Mediana	24	27	31	0,5	0,5	0,9	60	50	82
		p25	16	17	17	0,3	0,1	0,5	10	12	45
		p75	52	40	46	1	1	1,8	196	156	245
p*		0,727	0,205	0,063	0,51	0,582	0,005	0,485	1	0,085	

Tabla 30: Resultados de valores analíticos de actividad de la AR. Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y factor reumatoide. Se señalan las categorías y visita en las que existen diferencias significativas entre el grupo control y de intervención.

DT: desviación típica. VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatoide.

* Test de MannWhitney.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 3 visitas en los 3 fármacos:

VSG: $p= 0,002$.

PCR: $p= 0,002$.

FR: $p= 0,023$.

Existen diferencias significativas entre el grupo de intervención y control en los pacientes tratados con Infliximab en la cuarta visita en cuanto a la VSG, PCR y FR; en el caso del FR en el grupo de intervención el valor es mayor que en el grupo control, teniendo en cuenta que en la primera visita se partía de un valor mucho mayor y fue descendiendo mientras que en el grupo control se partía de un valor menor y al final este valor aumentó. Estos cambios fueron significativos. Tabla 30.

También fue significativo el resultado de la PCR entre el grupo control y de intervención en los pacientes tratados con Etanercept en la tercera visita ($0,74\pm 1,24$ en el grupo de intervención y $1,95 \pm 1,46$ en el grupo control). Lo mismo ocurrió en la cuarta visita de los pacientes tratados con Adalimumab ($p= 0,005$). A lo largo del tiempo, fueron significativas las diferencias que existieron en los tres valores analíticos. Los resultados en cuanto a evolución a lo largo del estudio se exponen en las figuras 66 a 71.

Figura 66: Evolución temporal de la velocidad de sedimentación globular 1ª hora Grupo de Intervención

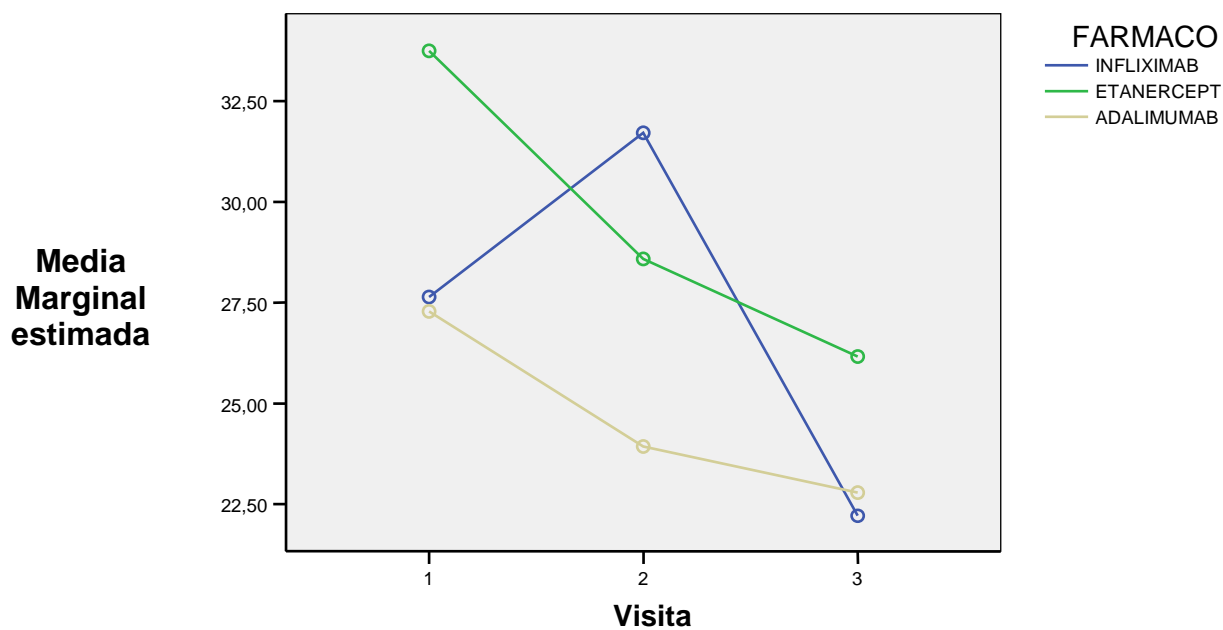
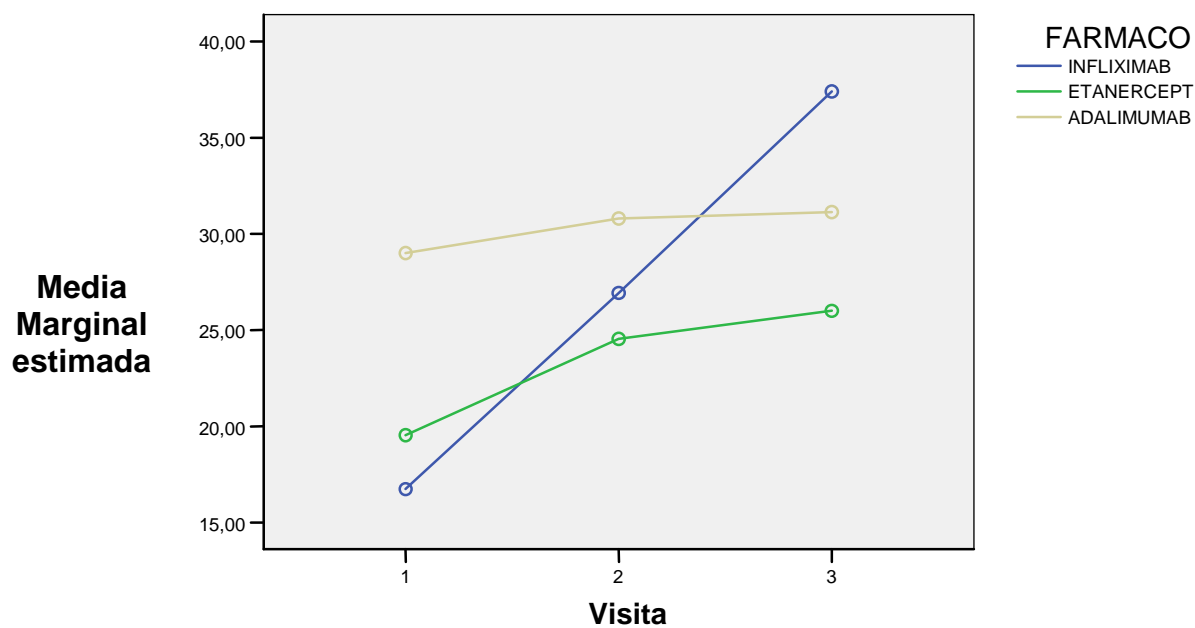
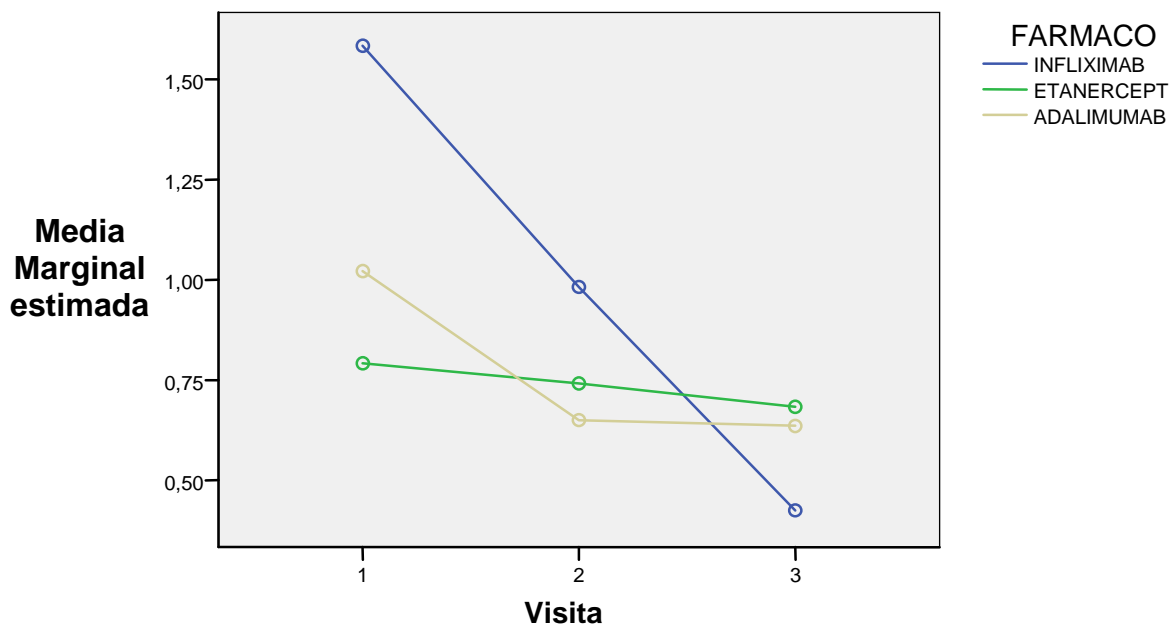


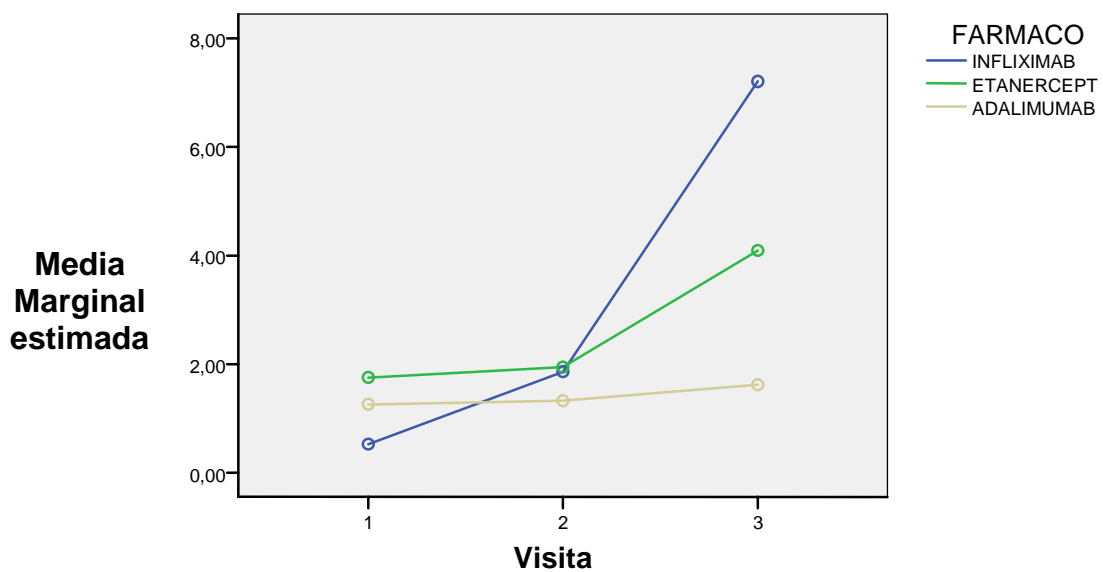
Figura 67: Evolución temporal de la velocidad de sedimentación globular 1ª hora Grupo Control



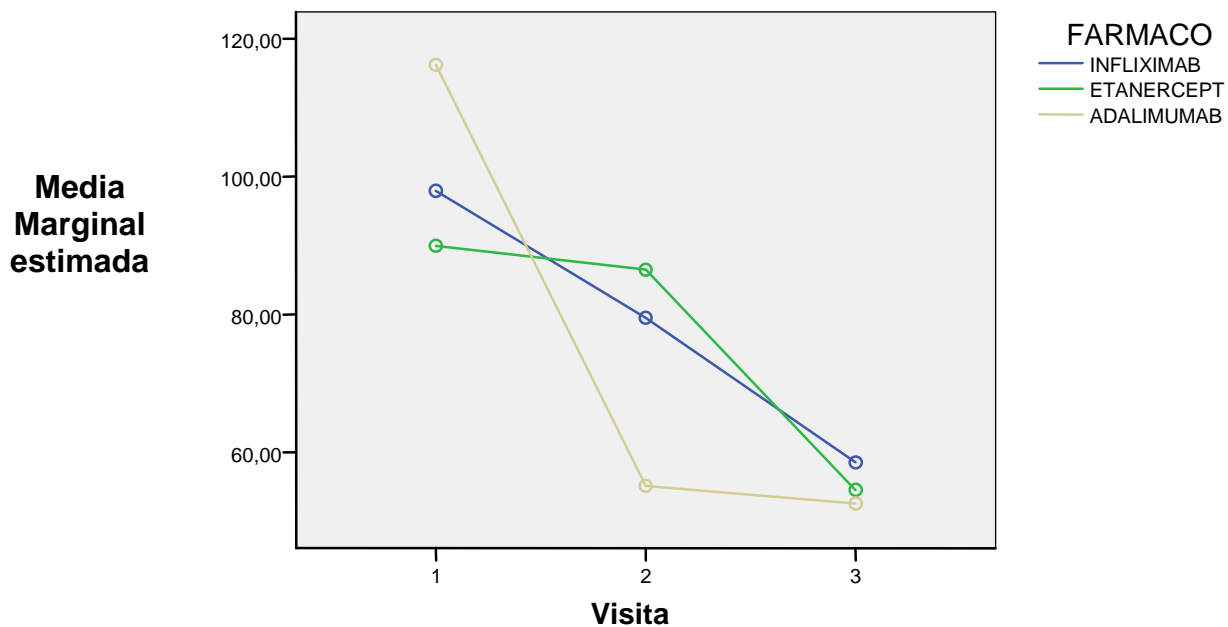
**Figura 68: Evolución temporal de la Proteína C Reactiva
Grupo de Intervención**



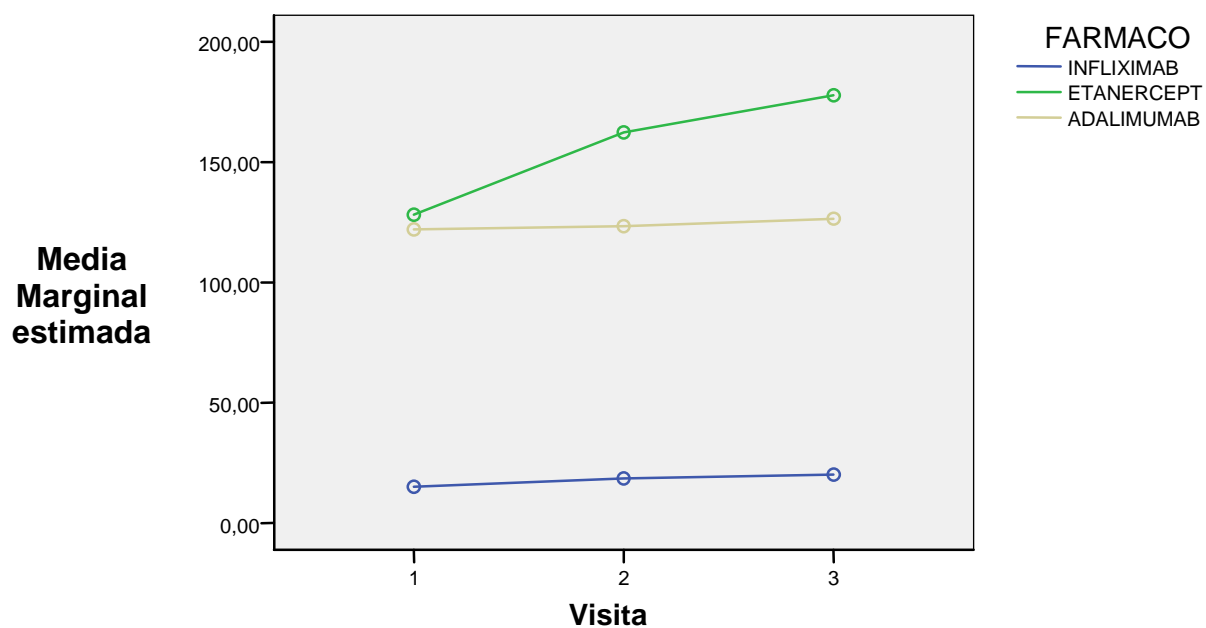
**Figura 69: Evolución temporal de la Proteína C Reactiva
Grupo Control**



**Figura 70: Evolución temporal del Factor Reumatoide
Grupo de Intervención**



**Figura 71: Evolución temporal del Factor Reumatoide
Grupo Control**



Fármaco	Intervención	NAT			NAD			EAV			
		Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	Visita 1	Visita 3	Visita 4	
Infliximab	SI	Media	2,64	1,07	1	4,14	1,86	2,14	45,36	47,5	51,07
		DT	2,37	1,38	1,62	4,19	1,61	2,14	15,25	17,18	11,47
		Mediana	2,5	1	0,5	3	1,5	2	40	47,5	50
		p25	0	0	0	1	1	0	37,5	42,5	43,75
		p75	5	1	1,25	6,5	2,25	3	52,5	52,5	56,25
	NO	Media	2,33	1,13	1,07	3,93	3,2	2,53	43	40,8	39,33
		DT	2,72	2	1,44	4,06	2,86	2,8	20,07	23,35	20,34
		Mediana	2	0	1	2	2	2	50	45	40
		p25	0	0	0	1	1	0	25	20	30
		p75	5	2	2	6	5	4	60	60	55
		p*	0,547	0,353	0,796	0,826	0,275	0,856	0,325	0,725	0,075
Etanercept	SI	Media	4,5	3,42	3,33	7,42	6,58	5,58	44,58	47,92	35
		DT	3,23	3,23	3,28	4,62	5,05	3,99	17,77	17,51	16,65
		Mediana	4	2	2	7,5	4,5	5	47,5	50	40
		p25	2,25	1	2	3,25	3,25	3	25	41,25	21,25
		p75	7	7,5	3,75	11,5	10,75	7,75	57,5	58,75	50
	NO	Media	2,62	3	3,31	6,85	4,31	4,77	32,31	41,92	48,08
		DT	3,52	3,34	3,68	4,71	3,15	4,53	20,68	17,97	19,64
		Mediana	1	2	2	6	4	3	30	45	40
		p25	0	0	0,5	2,5	2	1,5	17,5	22,5	32,5
		p75	4	5,5	5,5	10	5,5	9	42,5	57,5	65
		p*	0,12	0,658	0,523	0,764	0,283	0,494	0,1	0,143	0,139
Adalimumab	SI	Media	2,93	3,14	4,14	7,57	7,14	7,36	40	41,43	28,93
		DT	2,67	2,66	3,9	7,78	6,41	7,14	20,48	21,07	17,78
		Mediana	2	3	3,5	5	6,5	5	40	50	30
		p25	0,75	0,75	1,75	0,75	0,75	2,75	23,75	26,25	20
		p75	5,25	6	5	14,25	12,75	10,5	50	51,25	40
	NO	Media	3,87	2,93	3,33	4,67	5,07	5,47	34,33	38,67	31,33
		DT	3,89	3,67	3,44	4,01	4,51	4,42	25,2	26,35	16,95
		Mediana	3	1	2	3	4	6	30	40	30
		p25	0	0	0	2	1	0	10	15	20
		p75	6	4	6	9	10	8	55	55	50
		p*	0,722	0,536	0,591	0,524	0,416	0,553	0,442	0,74	0,626

Tabla 31: Resultados de parámetros clínicos para el seguimiento farmacoterapéutico de la Artritis Reumatoide. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención.

DT: desviación típica. NAT: nº de articulaciones tumefactas. NAD: nº de articulaciones dolorosas. EAV: escala analógica visual.

* Test de MannWhitney.

El Test estadístico multivariante aplicado es el de Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo de las 3 visitas en los 3 fármacos:

NAT: $p=0,953$.

NAD: $p=0,887$.

EAV: $p=0,159$.

En los pacientes tratados con Etanercept, hubo un descenso en el NAT a lo largo del estudio y un aumento en el grupo control; no fue significativo. A su vez, en los pacientes tratados con Adalimumab se observa un aumento del NAD en el grupo control sin variaciones en el grupo de intervención; tampoco fue significativo.

En cuanto a la EAV, en los pacientes tratados con Etanercept se observa un descenso de la misma (en 9 mm) en el grupo de intervención mientras que en el grupo control hay un aumento de 16 mm; no fue significativo.

A lo largo del estudio, las variaciones no fueron significativas.

La evolución de los resultados a lo largo del estudio se representa en las figuras 72 a 77.

Figura 72: Evolución temporal Número de articulaciones tumefactas Grupo de Intervención

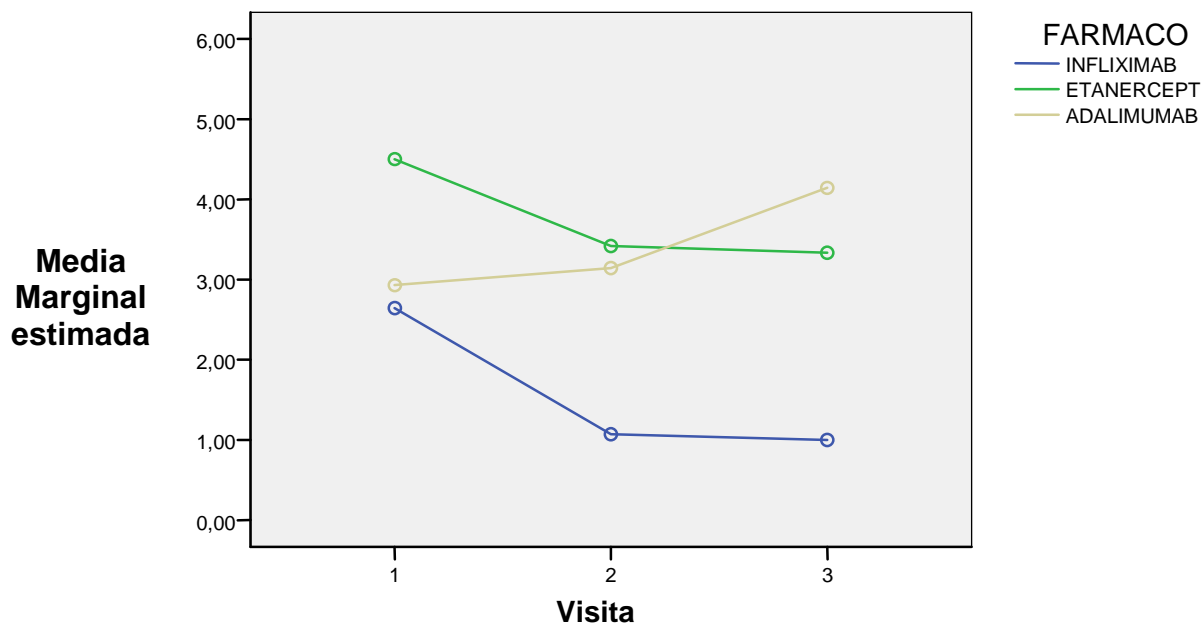


Figura 73: Evolución temporal Número de articulaciones tumefactas Grupo Control

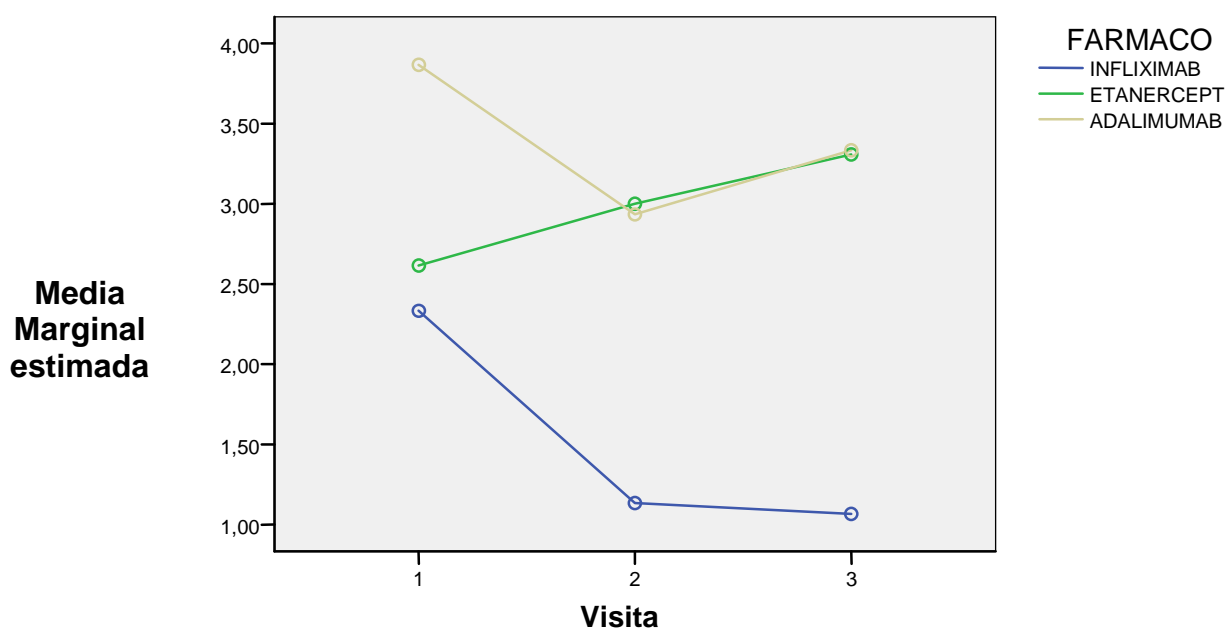


Figura 74: Evolución temporal Número de articulaciones dolorosas Grupo de Intervención

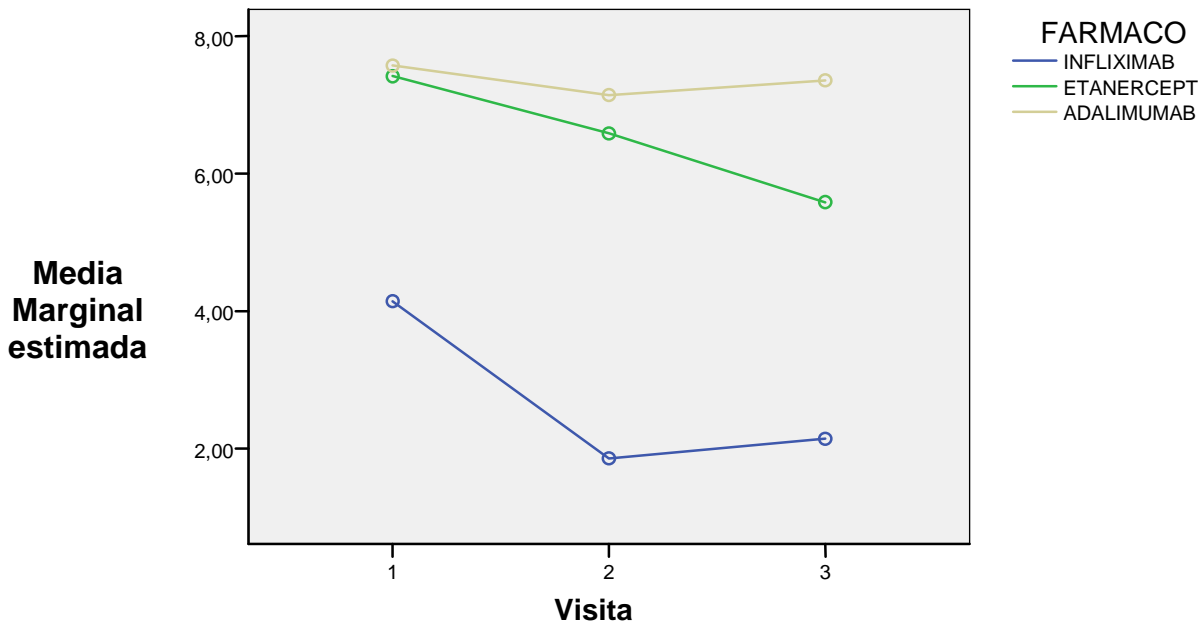
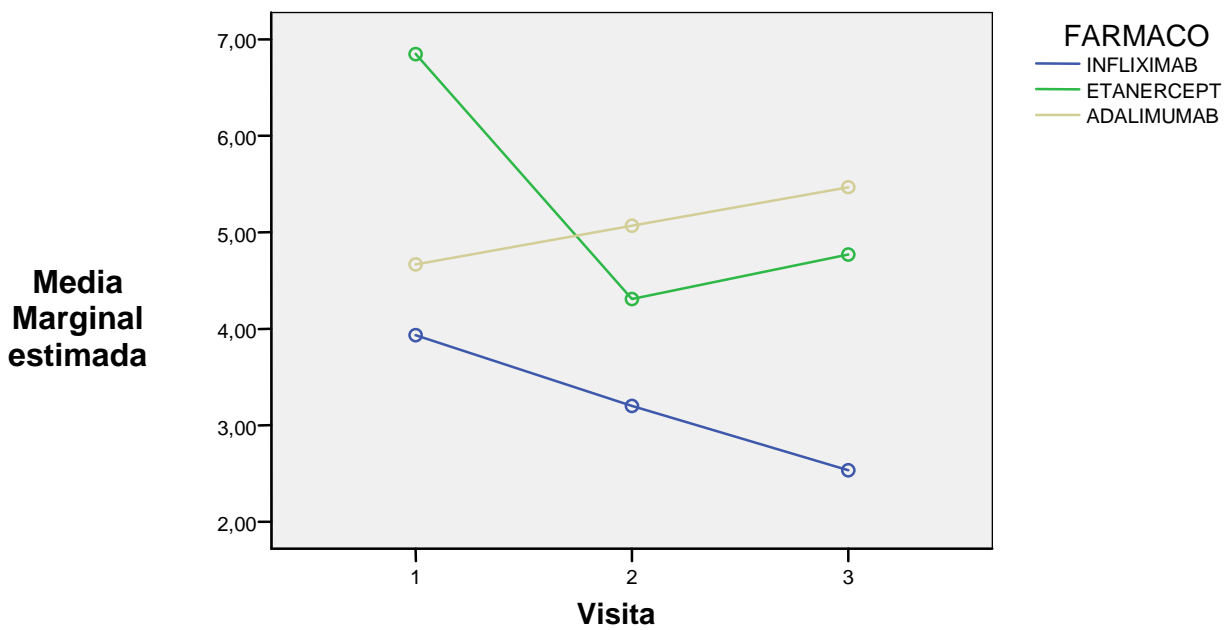
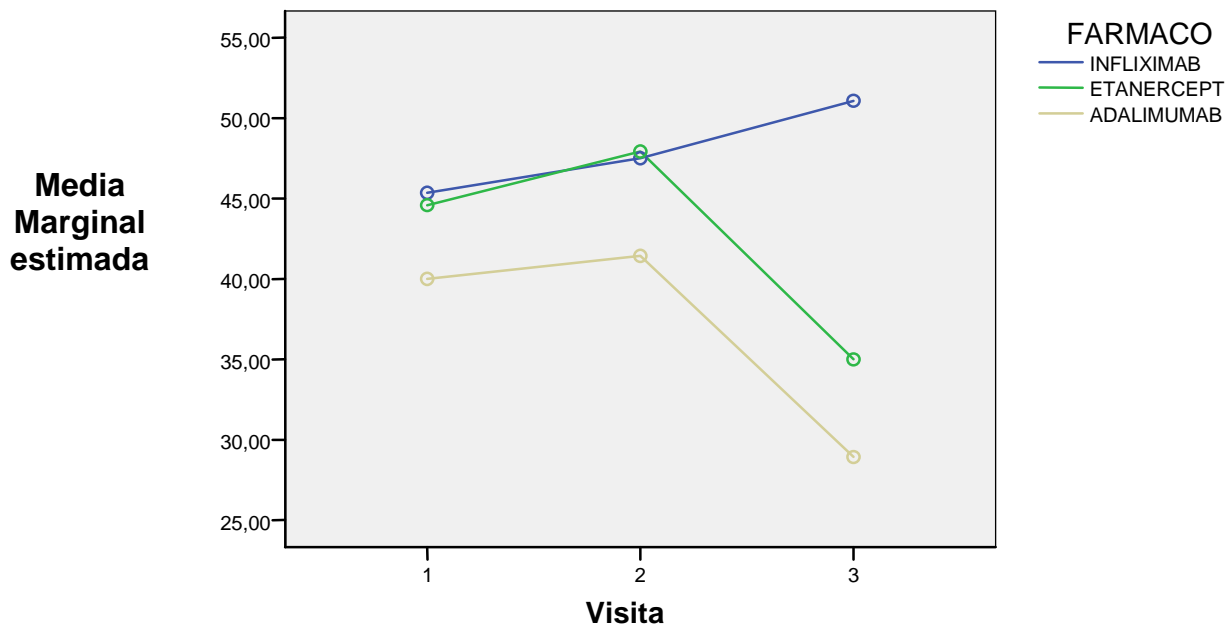


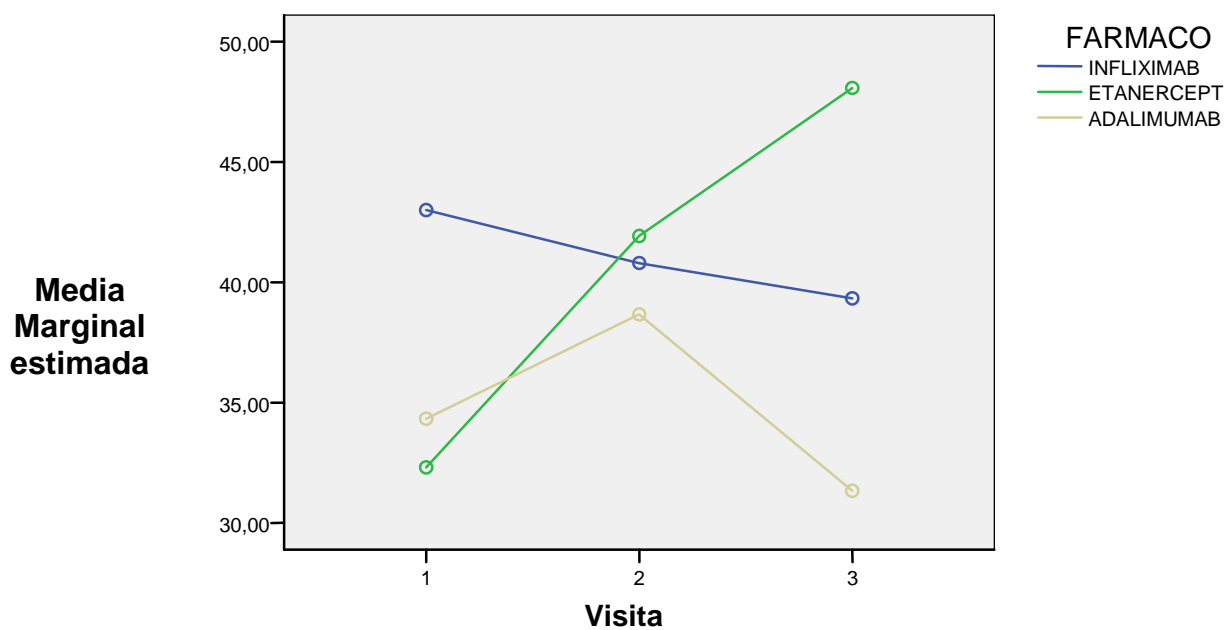
Figura 75: Evolución temporal Número de articulaciones dolorosas Grupo Control



**Figura 76: Evolución temporal Escala analógica visual
Grupo de Intervención**



**Figura 77: Evolución temporal Escala analógica visual
Grupo Control**



En global, el grupo de intervención tuvo un DAS28 fue del $4,41 \pm 1,26$ en la 1ª visita frente al $3,94 \pm 1,15$ en el grupo control. En la 3ª visita, el grupo de intervención tuvo un DAS28 de $4,20 \pm 1,20$ frente al grupo control con un $4,06 \pm 1,10$ y en la 4ª visita el grupo de intervención tuvo una actividad del $4,01 \pm 1,19$ y el grupo control un $4,16 \pm 1,07$; no hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y control. El Test estadístico aplicado es el ANOVA Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo del tiempo: $p = 0,018$. Los resultados por fármaco se muestran a continuación. Tabla 32.

Tabla 32: Valores del Índice de actividad de la Artritis Reumatoide (DAS28). No hubo diferencias entre los grupos control y de intervención. DT: desviación típica

Disease Activity Score (DAS28)					
VISITA	FÁRMACO	INTERVENCIÓN	MEDIA	DT	p*
1	INFLIXIMAB	SÍ	4,17	1,18	0,113
		NO	3,57	0,76	
	ETANERCEPT	SÍ	4,85	0,7	0,085
		NO	4,11	1,25	
	ADALIMUMAB	SÍ	4,28	1,64	0,821
		NO	4,15	1,37	
3	INFLIXIMAB	SÍ	3,78	0,91	0,256
		NO	3,80	0,71	
	ETANERCEPT	SÍ	4,65	1,06	0,989
		NO	4,17	0,96	
	ADALIMUMAB	SÍ	4,23	1,46	0,989
		NO	4,22	1,50	
4	INFLIXIMAB	SÍ	3,62	0,96	0,857
		NO	3,95	0,74	
	ETANERCEPT	SÍ	4,22	1,06	0,981
		NO	4,31	1,20	
	ADALIMUMAB	SÍ	4,22	1,19	0,981
		NO	4,23	1,07	

DT : desviación típica.

* Prueba T (t de Student).

La evolución temporal de los resultados de actividad se expone en las figuras 78 a 83.

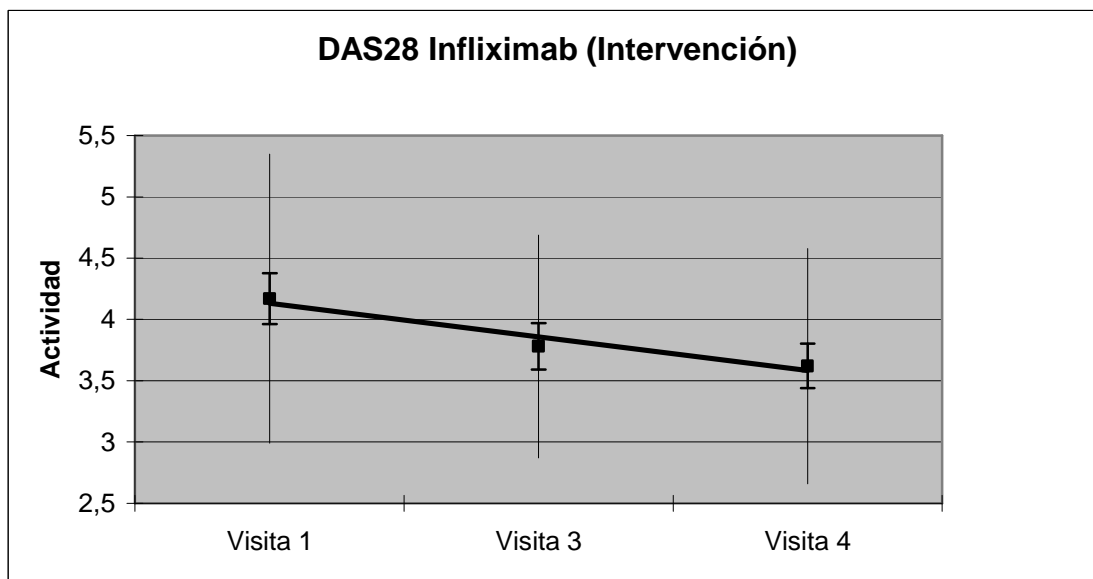
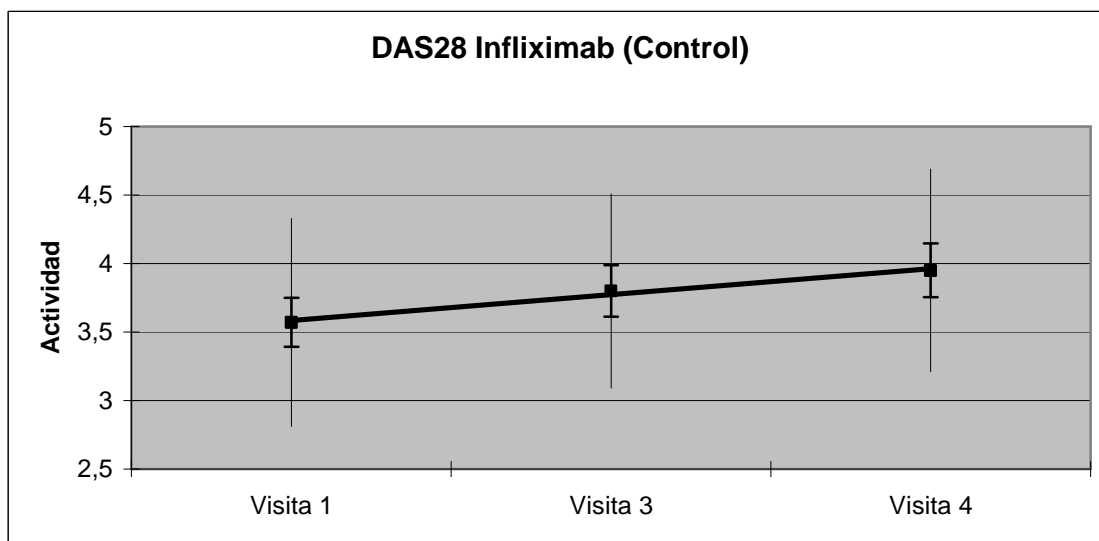
Figura 78: DAS28 con Infliximab (grupo de intervención).*Figura 79: DAS28 con Infliximab (grupo control).*

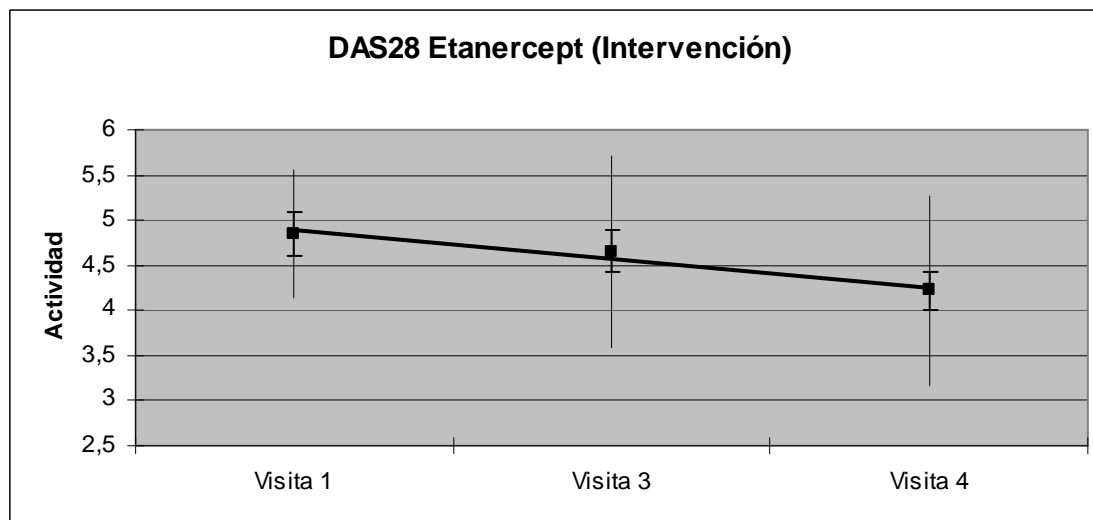
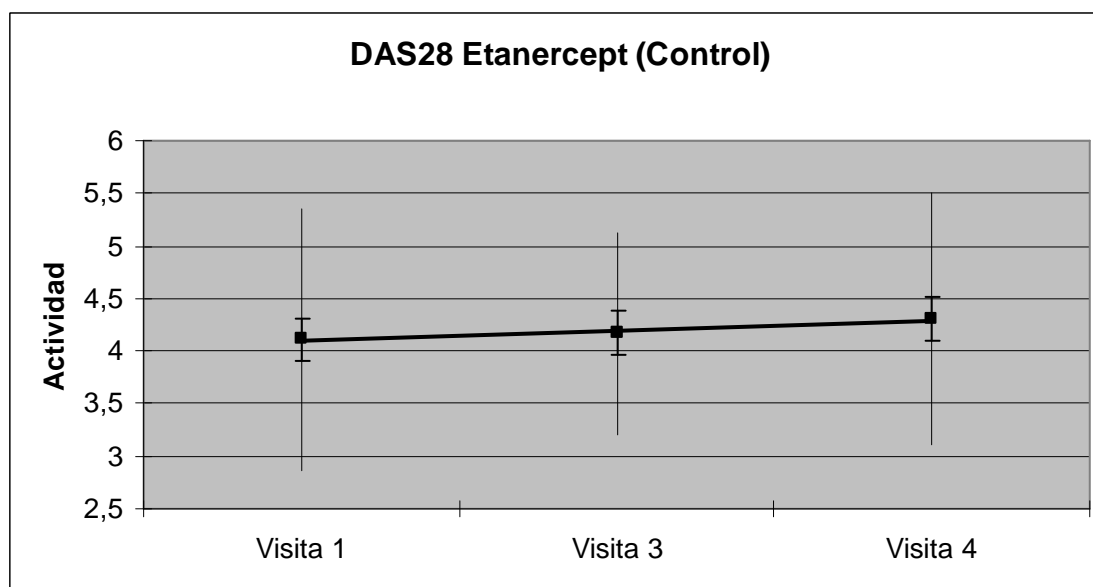
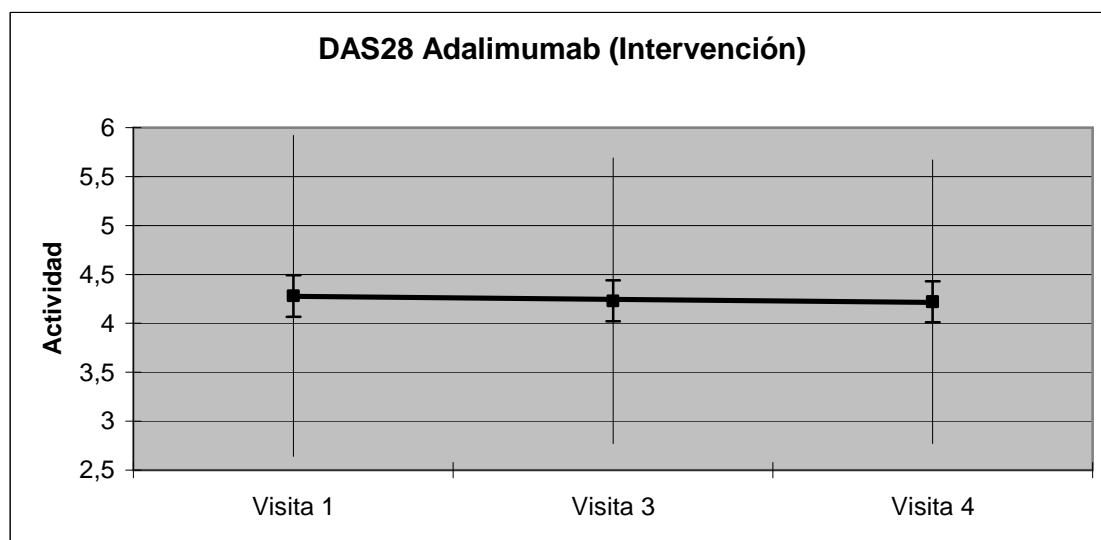
Figura 80: DAS28 con Etanercept (grupo de intervención).*Figura 81: DAS28 con Etanercept (grupo control).*

Figura 82: DAS28 con Adalimumab (grupo de intervención).*Figura 83: DAS28 con Adalimumab (grupo control).*

DAS28 Adalimumab (Control)

The graph displays the DAS28 activity for the control group across three visits. The y-axis, labeled 'Actividad', ranges from 2.5 to 6.0. The x-axis shows 'Visita 1', 'Visita 3', and 'Visita 4'. The activity remains stable around 4.2 throughout the study.

Visita	Actividad
Visita 1	4.1
Visita 3	4.2
Visita 4	4.2

195

En global, el grupo de intervención tuvo un DAS28-PCR fue del $3,41 \pm 1,01$ en la 1ª visita frente al $3,13 \pm 1,00$ en el grupo control. En la 3ª visita, el grupo de intervención tuvo un DAS28-PCR de $3,19 \pm 1,00$ frente al grupo control con un $3,08 \pm 0,95$ y en la 4ª visita el grupo de intervención tuvo una actividad del $3,07 \pm 1,00$ y el grupo control un $3,16 \pm 0,94$; no hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y control. El Test estadístico aplicado es el ANOVA Lambda de Wilks entre los grupos de intervención y no intervención a lo largo del tiempo: $p=0,126$ Los resultados por fármaco se muestran a continuación. Tabla 33.

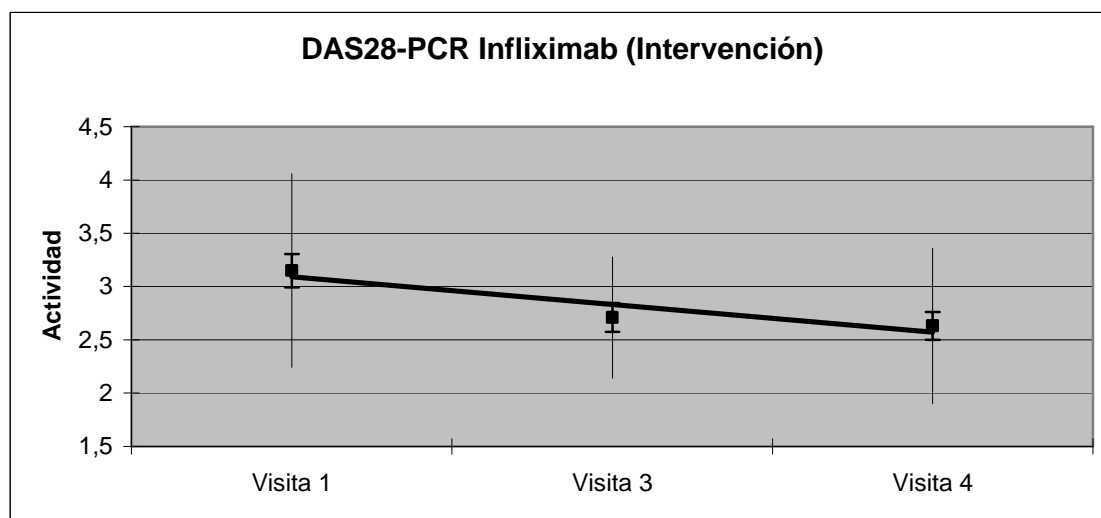
Tabla 33: Valores del Índice de actividad de la Artritis Reumatoide con PCR (DAS28-PCR).

Disease activity score PCR (DAS 28-PCR)					
VISITA	FÁRMACO	INTERVENCIÓN	MEDIA	DT	p*
1	INFLIXIMAB	SÍ	3,15	0,91	0,57
		NO	2,96	0,86	
	ETANERCEPT	SÍ	3,73	0,69	0,296
		NO	3,32	1,13	
	ADALIMUMAB	SÍ	3,4	1,28	0,564
		NO	3,14	1,06	
3	INFLIXIMAB	SÍ	2,71	0,57	0,664
		NO	2,81	0,64	
	ETANERCEPT	SÍ	3,57	1,01	0,515
		NO	3,33	0,81	
	ADALIMUMAB	SÍ	3,35	1,18	0,652
		NO	3,14	1,28	
4	INFLIXIMAB	SÍ	2,63	0,73	0,166
		NO	3,01	0,71	
	ETANERCEPT	SÍ	3,27	0,89	0,844
		NO	3,35	1	
	ADALIMUMAB	SÍ	3,33	1,21	0,68
		NO	3,15	1,12	

PCR: proteína C reactiva. DT: desviación típica.

* Prueba T (t de Student)

La evolución temporal de los resultados de actividad se expone en las figuras 84 a 89.

Figura 84: DAS28-PCR con Infliximab (grupo de intervención).*Figura 85: DAS28-PCR con Infliximab (grupo control).*

DAS28-PCR Infliximab (Control)

The graph displays the DAS28-PCR activity for the control group across three visits. The y-axis represents 'Actividad' (Activity) ranging from 1.5 to 4.0. The x-axis shows 'Visita 1', 'Visita 3', and 'Visita 4'. The activity remains relatively stable, starting at approximately 2.9 at Visit 1, dipping slightly to 2.8 at Visit 3, and rising back to 2.9 at Visit 4. Error bars are included for each data point.

Visita	Actividad (Media)
Visita 1	2.9
Visita 3	2.8
Visita 4	2.9

197

Figura 86: DAS28-PCR con Etanercept (grupo de intervención).

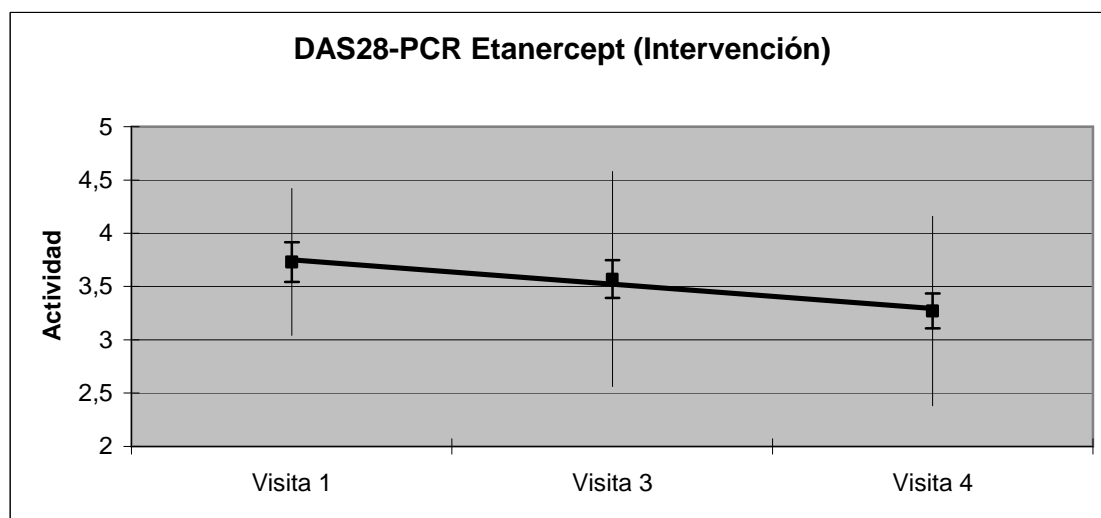


Figura 87: DAS28-PCR con Etanercept (grupo control).

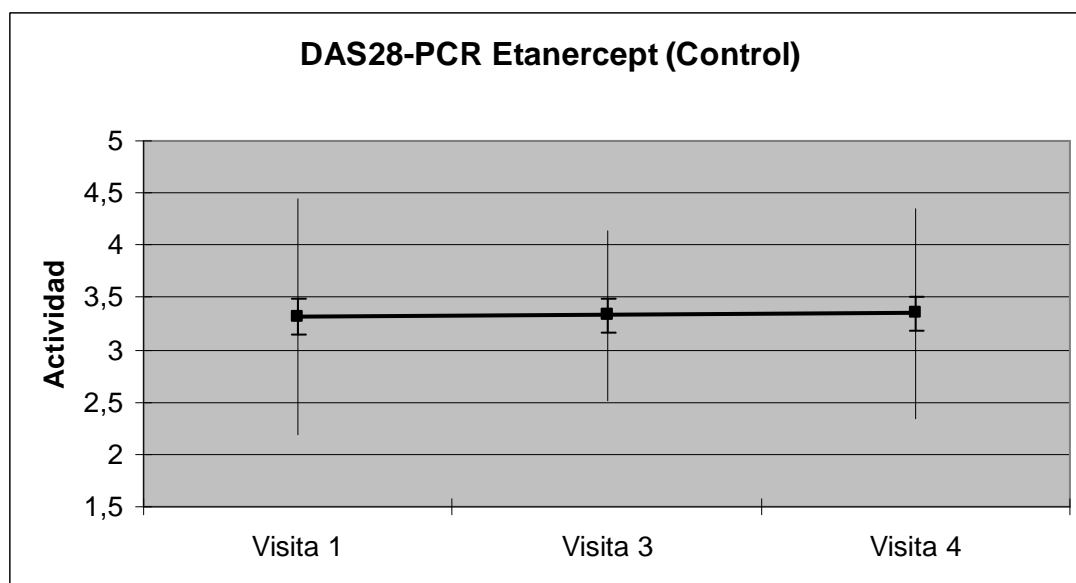


Figura 88: DAS28-PCR con Adalimumab (grupo de intervención).

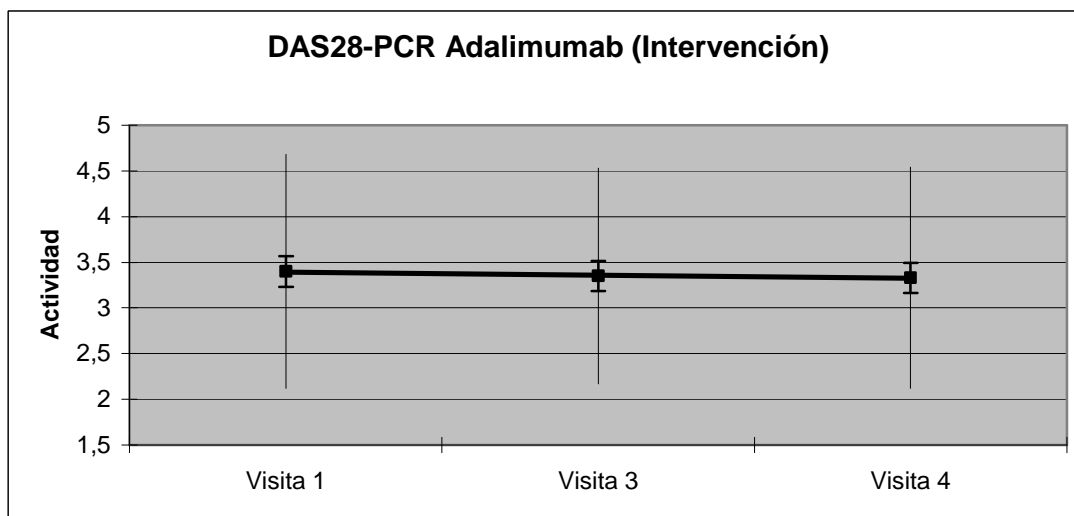
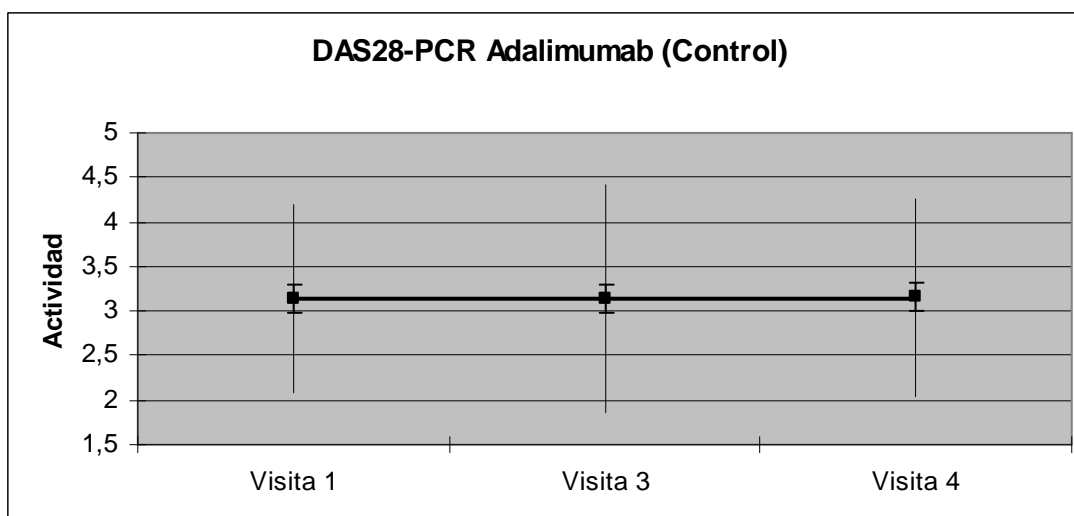


Figura 89: DAS28-PCR con Adalimumab (grupo control).



DISCUSIÓN

1. OBJETIVOS.

La artritis reumatoide es una enfermedad tratada en la actualidad, en los estadios más avanzados y resistentes a tratamientos convencionales por fármacos biológicos de alto impacto económico, clínico y sanitario; el estudio PRAXIS⁴⁰ (Rubio-Terres C, 2007) demuestra un coste total sanitario con estos tratamientos alrededor de 7.000 euros semestrales por paciente con la repercusión que tiene respecto al gasto sanitario; es fundamental la concienciación de la población respecto a la importancia de este tipo de tratamientos así como a la administración sanitaria para seleccionar y financiar en aquellos tratamientos que sean más eficientes en beneficio del paciente.

Hace algunos años que se están tratando pacientes con agentes biológicos pero la seguridad a largo plazo sigue siendo una incertidumbre y condiciona el inicio de un tratamiento¹⁹³ (Comité científico de BIOBADASER, 2008). La posición del farmacéutico de hospital en la dispensación y seguimiento de estos pacientes es muy importante a la hora de detectar la necesidad, ineffectividad y seguridad de estos fármacos; la educación sanitaria y la colaboración con el equipo multidisciplinar es fundamental para conseguir el éxito del tratamiento.

Otros tratamientos novedosos como rituximab y abatacept de reciente introducción en el campo de la reumatología hacen que aumente la incertidumbre de los tratamientos biológicos agresivos que pueden beneficiar a los pacientes con enfermedad reumatoide.

Por todo lo anterior, el seguimiento farmacoterapéutico por parte del farmacéutico se hace fundamental para detectar problemas relacionados con este tipo de medicamentos así como la consecuencia de los mismos como resultados negativos de la

medicación. Los estudios realizados hasta el momento en el campo de la reumatología con agentes biológicos han ido dirigidos a determinar la eficacia y seguridad de los mismos. Con este estudio se pretendía tratar la efectividad y seguridad como variables de práctica clínica real con pacientes diagnosticados de artritis reumatoide; aspectos fundamentales y complementarios al estudio de la efectividad y seguridad de un tratamiento son la adherencia, satisfacción y calidad de vida respecto al tratamiento prescrito; variables como la adherencia y satisfacción con el tratamiento han sido poco evaluadas y lo novedoso de su medida invierte en la importancia del presente estudio.

La base del trabajo concretado en objetivo fundamental es la importancia que tiene el fármaco en el seguimiento de los pacientes tratados con agentes biológicos y diagnosticados de artritis reumatoide; hasta qué punto es capaz de modificar el curso de la enfermedad en estos pacientes a través de la participación activa no solo en el seguimiento del tratamiento farmacológico, si no en su implicación para mejorar la adherencia, satisfacción y calidad de vida de los pacientes. Esto puede ayudar a que el fármaco forme parte del equipo multidisciplinar sanitario para la toma de decisiones del tratamiento con el fin de perseguir la mejoría de los pacientes.

El estudio valora el tratamiento integral de los pacientes desde el punto de vista farmacológico así como la calidad de vida; a su vez, los objetivos secundarios son los que derivan del objetivo principal, a través de la efectividad, seguridad, adherencia, satisfacción y calidad de vida midiendo todas estas variables para valorar el impacto de la intervención del fármaco en este tipo de pacientes.

No cabe duda de la importancia del estudio y el reto tan importante que tiene respecto al medio hospitalario, entorno en el que se ha desarrollado el presente trabajo inmerso en la práctica clínica habitual.

2. DATOS DESCRIPTIVOS DE LOS PACIENTES.

Se evaluaron datos referentes a la edad, % de hombres y mujeres incluidos en el estudio, tiempo del diagnóstico de la artritis reumatoide, tiempo desde que está el paciente en tratamiento con el fármaco biológico, % de pacientes que tenían asociados otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad así como el número de fármacos global en tratamiento concomitante con la terapia biológica (tablas 2 a 8).

Solo hubo diferencias significativas entre el grupo de intervención y grupo control en los pacientes tratados con infliximab en cuanto al tiempo de tratamiento con el agente biológico: $2,33\pm 1,62$ años el grupo de intervención y $3,79\pm 1,20$ años en el grupo control. Estas diferencias se pueden deber a que este grupo de pacientes era además el que llevaba más tiempo diagnosticado de la artritis reumatoide, $18,71\pm 10,62$ años en el grupo de intervención y $13,47\pm 8,21$ años en el grupo control; además de ser el grupo con más edad, $54,43\pm 11,01$ años en el grupo de intervención y $52,47\pm 19,93$ años en el grupo control. También es el grupo de pacientes que mayor número de fármacos antirreumáticos tiene asociados al tratamiento anti TNF así como tratamiento global, 6 ($4,75-7,00$) fármacos en el grupo de intervención y 5 ($4,00-5,00$) en el grupo control. Esto puede hacer que la variabilidad interindividual sea mayor y la homogeneidad del grupo de pacientes menor. No obstante, el equilibrio de pacientes en el grupo control respecto al grupo de intervención y al tratarse solo del grupo de infliximab, la repercusión respecto a los resultados puede ser mínima.

Respecto a las características del grupo de pacientes global, entorno al 75% de los pacientes fueron mujeres y la edad entorno a los 50 años; este dato es conocido y concuerda con los recogidos en la bibliografía²³; en el estudio EPISER se estima un pico de prevalencia entre la cuarta y quinta década de edad.

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la artritis reumatoide en todos los grupos está entorno a los 10 años, concordando con otros estudios publicados recientemente ($11,81\pm 7.3$ años)²⁴⁴. Igualmente el tiempo en tratamiento con anti TNF está entorno a 2 años, siendo en el estudio de Fernández Lisón LC, 2008 de $1,71\pm 1.03$ años²⁴⁴.

La combinación de tratamiento más frecuente fue con metotrexato (en un 48% de los pacientes) y un AINE/corticoide en un 60% de los pacientes. Esto concuerda con las guías de práctica clínica en artritis reumatoide en el ámbito español donde se realizó el trabajo^{24,45}.

En cuanto al cambio en la pauta de tratamiento, solo hubo dos pacientes con infliximab y 1 con etanercept. En ambos casos fue por ineffectividad ya que se trató de un aumento de dosis.

Por tanto, podemos afirmar que los grupos de pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab son homogéneos así como los grupos de intervención y grupo control dentro de cada grupo de tratamiento incluido en el estudio ya que no existen diferencias significativas en cuanto a las variables descriptivas del estudio, así como en las características globales de los pacientes. Los resultados pueden ser objetivos y de interpretación real.

3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

El tamaño muestral para cada grupo de pacientes tratados con cada fármaco se calculó a través del programa SPSS v. 15 para estimar proporciones en poblaciones finitas. Se tomó $\alpha = 5\%$ y $\beta = 20\%$, asumiendo una diferencia máxima de detección del 8% y un porcentaje de respuesta del 40%; se estimó como tamaño muestral para el grupo de tratamiento con infliximab un total de 37 pacientes, para el grupo de etanercept 39 pacientes y para el grupo de infliximab un total de 44 pacientes para que los resultados fuesen estadísticamente significativos.

En el estudio hubo un total de 29 pacientes tratados con infliximab, 29 con adalimumab y 25 pacientes tratados con etanercept. Aunque no se pudo incluir en el estudio el total de pacientes calculados teóricamente, en los grupos que se hicieron como grupo control y de intervención quedaron equilibrados ya que hubo 14 pacientes en el grupo de intervención y 15 en el grupo control de los pacientes tratados con infliximab, 14

pacientes en el grupo de intervención y 15 en el grupo control de los pacientes tratados con adalimumab y 12 pacientes en el grupo de intervención y 13 en el grupo control de los pacientes tratados con etanercept (Figura 19). Esto hace que los resultados en ambos grupos sean objetivos y se puedan extrapolar al resto de la población. Además, el diseño del estudio y los métodos estadísticos aplicados hace que los resultados sean fiables (ver punto 5: discusión del diseño del estudio).

Aunque el número total de pacientes que estaban en tratamiento con cada fármaco era superior al calculado a través del programa SPSS v. 15, debido a los criterios de inclusión y exclusión y los pacientes no evaluables porque no terminaron el tiempo de duración del estudio, el número de pacientes final fue menor al calculado. En otros estudios con diseño parecido, se estudiaron mayor número de pacientes (58 vs 56) respecto a la intervención educacional en un solo grupo de pacientes²¹³; otros estudios fueron multicéntricos e incluían varios hospitales, como el estudio de Hunkeler EM, 2006¹⁶⁷ donde incluían hasta 900 pacientes en cada brazo de estudio ó el estudio de Sadik A, 2005¹⁶⁸, hasta 100 pacientes en cada grupo reclutados en varios hospitales. Otros estudios incluyeron un número de pacientes de valoración cuestionable, como el estudio de Mangiapane S, 2005²⁴⁵ con 55 pacientes en el grupo de intervención y 550 en el grupo control. Estudios más recientes decidieron incluir un paciente control por cada paciente de intervención reclutado en un estudio multicéntrico con 180 pacientes en el grupo de intervención y 176 en el grupo control una vez finalizado el estudio²⁴⁶ (Gorgas Torner MQ, 2008).

El presente trabajo se realizó en un solo hospital con el total de pacientes que se encontraban en tratamiento con terapia biológica diagnosticados de artritis reumatoide y teniendo en cuenta los criterios de inclusión, exclusión y seguimiento durante el periodo de tiempo del estudio.

4. VALIDEZ INTERNA.

Durante el diseño del presente trabajo se estudiaron todas las variantes para poder disminuir al máximo los distintos tipos de sesgos que se pudieran producir durante el estudio.

El tamaño muestral fue menor al calculado de forma teórica, por lo que se puede disminuir la validez interna del estudio, teniendo en cuenta que esta situación se puede compensar con el diseño y el análisis estadístico del mismo.

La selección de los pacientes fue en el mismo servicio de farmacia del hospital, aquellos pacientes que estaban siendo tratados con terapia biológica anti TNF diagnosticados de artritis reumatoide; por tanto la muestra era representativa ya que se eligió durante la práctica rutinaria de la atención farmacéutica asistencial; el riesgo del sesgo de selección queda minimizado. A su vez, la randomización de los pacientes hace que existan grupos más homogéneos y otorga validez a los resultados.

No obstante, el hacer tres grupos de pacientes y a su vez dos grupos (uno de control y otro de intervención) dentro de cada grupo de pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab nos hizo pensar que los resultados entre los tres grupos no fuesen comparables, entre otras cosas por la diferente forma de administración, origen y mecanismos de acción de los tres fármacos pero sí estudiar las diferencias entre los grupos de intervención y control con cada grupo de pacientes tratados con cada fármaco, de forma que el impacto de la intervención farmacéutica pudiera quedar demostrado. Además, como hemos expuesto en el punto 2 de la discusión, los datos descriptivos de los pacientes demuestran que no existen diferencias entre los pacientes pertenecientes a cada grupo control y de intervención al inicio del estudio, por lo que los resultados pueden ser reales y objetivos.

Tras elegir los cuestionarios y protocolo de actuación con cada paciente, las variables fueron medidas por dos farmacéuticos y los resultados contrastados y evaluados para disminuir el riesgo de selección. A cada paciente se le dedicó el tiempo

suficiente para que la medida de las variables fuesen homogéneas y lo más cercanas a la realidad posible. En aquellos pacientes que no podían leer y/o entender alguna pregunta durante la entrevista el farmacéutico procedía a la lectura de la misma hasta cerciorarse que el paciente había entendido correctamente su significado y la respuesta fuese verídica. Los resultados numéricos de los cuestionarios se calculaban según el protocolo de resolución de los distintos cuestionarios y en el caso del SF-36 se realizaba a través del soporte informático específico.

Los datos analíticos fueron obtenidos de los controles rutinarios que se hacían los pacientes durante la consulta al médico ó el seguimiento por parte del médico de familia. Por tanto, los resultados analíticos eran realizados por los servicios de análisis clínicos del hospital con métodos y técnicas validadas. Con todo esto, el sesgo de selección queda reducido al mínimo.

El sesgo de clasificación más controvertido fue otorgar a un problema de salud la categoría de problema relacionado con la medicación como resultado negativo al tratamiento biológico. El estudio se basa en relacionar los problemas de salud observados en el paciente en tratamiento con terapia biológica, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes están en tratamiento con otros fármacos modificadores de la enfermedad cuyos efectos clínicos y adversos se pueden superponer a los de la propia terapia anti TNF. En este caso, la participación de dos farmacéuticos y siguiendo estrictamente el protocolo y algoritmo de decisión para otorgar a un problema de salud la categoría de resultado negativo de la medicación intentó minimizar al máximo este sesgo. El farmacéutico desconoce el grupo al que pertenece cada paciente hasta el momento de la primera visita y el médico hasta que no recibe el informe de intervención farmacoterapéutica; El sesgo de confusión puede estar presente en la toma de estas variables.

El diseño del estudio hizo reducir al máximo el sesgo de clasificación no diferencial, en los dos grupos estudiados con cada fármaco, ya que se utilizaban las mismas herramientas para la toma de datos de las variables en todos los pacientes de todos los grupos.

Con respecto al sesgo de confusión, no podemos olvidar que los pacientes conocían que participaban en la toma de datos de su proceso reumático además de las intervenciones realizadas en los pacientes incluidos en los grupos de intervención; esto hace que en algún momento pudieran adoptar una predisposición a mejorar ó empeorar de forma subjetiva su proceso patológico. Al grupo control no se le realizaba intervención farmacéutica y el sesgo de confusión quedaría paliado en cierta manera. Esto podría confundir en el resultado de las variables. No obstante, esta situación queda minimizada al máximo con el diseño del estudio, a través de un estudio prospectivo, randomizado y controlado con un grupo control, además del análisis de los resultados a través de los test estadísticos multivariantes aplicados a lo largo del tiempo para objetivizar los resultados y otorgar la validez interna y externa necesaria en estos tipos de estudios.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO.

El objetivo principal del estudio es evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide atendidos en el servicio de farmacia de un hospital. Para ello el diseño del trabajo elegido ha sido el de un estudio prospectivo, randomizado y controlado.

Se trata de un estudio prospectivo porque se hizo el seguimiento a todos los pacientes durante un periodo de seis meses, a todos por igual y simultáneamente. Es un estudio randomizado porque la selección de cada paciente para que perteneciera al grupo control ó intervención tratados con un mismo fármaco se hizo aleatoriamente para buscar la distribución idéntica de la población a estudio y de las variables. Debemos tener en cuenta que al tener un tamaño de muestra no muy grande la randomización palia en la medida de lo posible algunos sesgos de confusión; no obstante es el mejor método para llevar a cabo este tipo de estudios.

Es un estudio controlado porque el grupo de intervención se compara paralelamente con un grupo control al que no se le realiza intervención farmacéutica y

tiene las mismas características que el grupo de intervención, por lo que los resultados obtenidos pueden ser fiables.

Ya se conocía desde un principio que la realización del presente trabajo suponía un esfuerzo extraordinario y un objetivo muy ambicioso, pero el proyecto merecía la pena. Por eso el diseño del estudio debía ser acorde al proyecto, y ya que íbamos a tener algunas dificultades en cuanto a sesgos se refiere, el diseño del proyecto debía paliar en lo posible estas necesidades.

El periodo de estudio fue de 6 meses con visitas periódicas cada 2 meses, un total de 4 visitas. Otros estudios parecidos con intervención farmacéutica comparada con un grupo control tuvieron duración temporal semejante, como el estudio HOMER²⁴⁷ (Holland R, 2005) y el estudio HeartMed (Holland R, 2007)²⁴⁸ con una duración de 6 meses y tan solo dos visitas. Otros estudios fueron más cortos, como el estudio SCRIP (Tsuyuki RT, 2002)²⁴⁹ de tan solo 4 meses con visitas a las 2, 4, 8 y 16 semanas.

No se ofreció a los pacientes el consentimiento informado ya que se realizó durante la actividad asistencial diaria en el momento de la dispensación de este tipo de medicamentos de uso y dispensación hospitalaria. Los pacientes acudían al servicio de farmacia del hospital periódicamente para recoger la medicación. En ese momento se le ofertaba el servicio de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico, tal y como propone la metodología DADER¹⁴⁶ y se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que aceptaron y cumplían los criterios de inclusión. No decidimos incluir a pacientes menores de edad para que la muestra en los distintos grupos de estudio fuese homogénea y los resultados reproducibles.

Hubo dos pacientes pertenecientes al grupo control en tratamiento con etanercept que tuvieron efectos secundarios de gravedad III²³² (un paciente con arritmias y otro con alteraciones de la glucemia) y tres pacientes pertenecientes al grupo control tratados con adalimumab (un paciente con bronquitis y dos pacientes con insuficiencia respiratoria y alteraciones en el ritmo respiratorio). En todos estos casos los pacientes se encuentran actualmente controlados de estas afecciones. No obstante, se evitó el conflicto ético ya que los problemas de salud que se asociaron a la medicación biológica fueron analizados

al final del estudio de forma retrospectiva y los pacientes mantuvieron siempre el tratamiento instaurado por su médico especialista.

Durante la visita al servicio de farmacia del hospital para recoger la medicación fue el momento para hacer la entrevista farmacoterapéutica, autoevaluación de cuestionarios y realizar la intervención a nivel educativo al paciente. La intervención a nivel farmacoterapéutico se hizo mediante procedimiento escrito al médico entre la segunda y la tercera visita. En los pacientes incluidos en los grupos control se hizo la entrevista, autoevaluación de cuestionarios y la dispensación de la medicación.

En los grupos de intervención la educación sanitaria se realizó en cada visita y la intervención a nivel de la farmacoterapia se hizo entre la segunda y tercera visita, de tal forma que se puede evaluar la evolución del paciente al final del estudio respecto el inicio. Por eso las variables se midieron durante todo el periodo de tiempo de seguimiento de los pacientes. Mediante el análisis estadístico multivariante se valoró la evolución de cada una de las variables y si esta evolución fue positiva ó negativa.

La adherencia, cuestionario de satisfacción con el tratamiento (TSQM) y estado de salud general (SF-36) se midieron en cada visita, mientras que el cuestionario de capacidad funcional (HAQ) y estudio de la actividad de la enfermedad reumatoide (DAS28) a través de la exploración del paciente (número de articulaciones dolorosas y tumefactas y escala analógica visual) se evaluó en la primera visita (como resultado inicial) y en la tercera y cuarta visita (en la segunda parte del estudio tras la intervención en los grupos de intervención farmacéutica) para valorar la evolución de estas variables. También se midió en la primera, tercera y cuarta visita los datos analíticos recogidos de la historia del paciente (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide y alteraciones analíticas relacionadas con la medicación). Aunque estos datos se recogieron de la historia clínica de los pacientes, se hizo justo antes de cada visita programada a la consulta de seguimiento farmacoterapéutico del servicio de farmacia del hospital, para proceder a la evaluación de los mismos antes de la intervención farmacéutica.

En los grupos control la revisión de la historia se hizo al final del estudio, de forma retrospectiva; en estos casos no alteraba la dinámica del estudio debido a que no se realizó intervención de forma prospectiva.

Como hemos comentado, unas variables se midieron tres veces (en la primera, tercera y cuarta visita) y otras se midieron cuatro veces a lo largo del tiempo (en cada visita); la fiabilidad en la evolución de los resultados está garantizada debido al análisis estadístico multivariante que vigila porque el análisis de los resultados objetivos. Por esto, se hizo un análisis estadístico muy riguroso que respondiera a los objetivos del estudio: valorar si la intervención del farmacéutico mejora el estado de salud y calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica.

Respecto a las variables referidas a los resultados negativos de la medicación e intervención farmacéutica, ésta última se hizo desde la primera visita a los pacientes incluidos en los grupos de intervención. En la primera y segunda visita de todos los pacientes incluidos en los grupos control e intervención se recogieron datos de problemas de salud, tratamiento farmacológico y demás factores que pudieran modificar la respuesta al tratamiento para que, a través de los estados de situación correspondientes poder analizar si se trataba de resultados negativos de la medicación. En la tercera y cuarta visita se valoraba si esos resultados negativos de la medicación se resolvían. Posteriormente y tras el análisis de los datos se determinó si en los casos cuyo resultados negativos de la medicación se resolvía era por la intervención del farmacéutico (grupo de intervención) o por otras circunstancias (grupo control) calculando la Odds Ratio que discutiremos en el punto 9 de la discusión.

6. RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN.

Hubo un total de 250 resultados negativos de la medicación (RNM) de los cuales 209 fueron asociados a la terapia biológica. El 16,4% de los RNM total (41) no pudieron asociarse fehacientemente a la terapia biológica ya que cometeríamos un sesgo de confusión: estos resultados negativos a la medicación pueden pertenecer a cualquier otro tipo de tratamiento con el que estaban siendo tratados los pacientes. Los tratamientos utilizados en la artritis reumatoide, y debido al mecanismo autoinmune de base, son de tipo inmunosupresor y antiinflamatorio. Este mecanismo inmunosupresor a su vez puede producir efectos secundarios consecuencia de su mecanismo de acción, tales como

infecciones del tracto urinario y respiratorio fundamentalmente; por esto hubo 41 RNM que no pudieron asociarse con exactitud a la terapia biológica.

Existen muchos métodos para detectar y clasificar RNM¹²² a través del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) como el de Cipolle, Hanlon, Hepler-Strand, Krska... pero el elegido ha sido el propuesto por el Consenso de Granada que fue validado mediante un cuestionario en pacientes ingresados por el servicio de Urgencias²²⁷ y apuesta por la universalización y simplificación en su 3ª revisión de 2.005¹⁴⁹, actualizado en el Tercer Consenso de Granada sobre Atención Farmacéutica¹⁷⁷ y ha sido validado y utilizado en diversas publicaciones¹³⁰. Este método tuvo su origen en la farmacia comunitaria y se ha ido adaptando a las distintas situaciones que se presentan entre un farmacéutico, un médico, un paciente y un medicamento, siendo válido para pacientes ambulatorios atendidos en el ámbito hospitalario.

El 28.8% de los RNM fueron en pacientes tratados con infliximab, el 34% con etanercept y el 37.2% en los tratados con adalimumab (tabla 10). En estudios como los de Baena MI publicado en 2.006¹³⁰ hasta el 33% de los pacientes ingresados por el servicio de Urgencias tenían un RNM; el trabajo de García V publicado en 2008²⁵⁰ en pacientes que ingresan por el servicio de Urgencias obtenía un 24,4% de los pacientes con RNM; estudios parecidos tienen resultados de hasta el 46% de los pacientes ingresados por urgencias²⁵¹ (Calderón Herranz B, 2005). En pacientes hospitalizados desciende hasta un 10,8%¹³⁶ el porcentaje de pacientes que tienen un RNM (Gorgas Torner MQ, 2003). Nuestro resultado se asemeja más al de Baena MI y García V debido a que los pacientes que acudían al servicio de urgencias procedían del medio ambulatorio, al igual que el entorno en el que se ha desarrollado nuestro estudio.

Divididos por grupo de intervención, hubo 2,28 RNM/paciente en el grupo de intervención tratado con infliximab frente a 1,93 RNM/paciente en el grupo control, 2,66 RNM/paciente en los pacientes del grupo de intervención con etanercept frente a 2,92 RNM/paciente en el grupo control y 2,71 RNM/paciente en el grupo de intervención que se encontraban en tratamiento con adalimumab frente a 2,66 en el grupo control. No hubo diferencias significativas entre los grupos control y de intervención (tabla 10). En global, hubo 3,01 RNM por paciente y dividido por fármaco hubo 2,48 RNM por paciente en los tratados con infliximab, 3,4 RNM por paciente en los tratados con etanercept y 3,2 RNM por paciente en los pacientes tratados con adalimumab. En otros

estudios se encuentran un total de 2,0 RNM por paciente²⁵² y de 2,3 RNM por paciente²⁵³ en pacientes tratados por especialistas en reumatología; en el primero de estos trabajos se estudiaron pacientes con osteoartritis, artritis reumatoide y lumbalgia en un estudio de un solo brazo; en el segundo trabajo se trataba de pacientes hospitalizados en el área de reumatología; en ambos casos el tipo de paciente es muy diferente al de nuestro estudio. En nuestro medio, pacientes hospitalizados pueden llegar a tener hasta 1,51 RNM por paciente¹³⁶. En estudios donde los pacientes son ambulatorios estudiados desde un servicio de Farmacia se pueden encontrar 2,4 RNM por paciente¹³¹, en pacientes sometidos a tratamiento para la hepatitis B, hepatitis C, fibrosis quística y VIH; observamos que el número de RNM por paciente aumenta en pacientes ambulatorios respecto a los pacientes hospitalizados; nuestro estudio se realizó en pacientes ambulatorios. En estudios de pacientes hospitalizados diseñados con randomización y controlados, el número de RNM aumenta a 4,4 RNM por paciente en el grupo de intervención y 2,4 RNM por paciente en el grupo control¹⁶³. Lo mismo sucede en pacientes incluidos en otro estudio randomizado y controlado en el ámbito ambulatorio donde se detectan $3,0 \pm 1,5$ RNM por paciente. Puede ser normal que existan más RNM en pacientes ambulatorios que en pacientes hospitalizados, ya que en pacientes hospitalizados el control farmacológico es más estricto y se revisa diariamente, por lo que se pueden prevenir más problemas de salud asociados a la medicación. En el ámbito ambulatorio los tratamientos son crónicos y el control del médico es más esporádico. De ahí la importancia del farmacéutico, ya que los pacientes acuden con más frecuencia a la Farmacia del hospital a recoger la medicación y es punto de encuentro para la entrevista farmacoterapéutica y educación sanitaria. Por tanto, proponemos el SFT a pacientes ambulatorios y la participación activa del farmacéutico respecto al acercamiento al tratamiento farmacológico del paciente para mejorar su calidad de vida y mejora de la salud.

Un 0,8% fueron RNM de necesidad, un 27,2% fueron de efectividad y un 55,6% de seguridad (figura 21). Existe una variabilidad importante con respecto a otros estudios en la distribución de los RNM^{130,131,136,250,251,254} encontrándose entorno al 20% en la categoría de necesidad, 50% en cuanto a efectividad y 30% en cuanto a seguridad en el global de varios estudios revisados en la bibliografía. Estas diferencias se pueden deber a la seguridad imprevisible que tienen estos medicamentos por su origen y su relativa reciente comercialización. La pauta posológica varía de forma importante

respecto a la medicación que trataba el resto de trabajos publicados, normalmente con fármacos vía oral administrados para tratamientos crónicos. En nuestro estudio los fármacos son de administración intravenosa y subcutánea con pautas posológicas de administración periódica (incluso intervalos posológicos de 2 meses en el caso de infliximab). Debemos tener en cuenta que algunos de los resultados expuestos en otros estudios se realizaron con otra metodología distinta a la metodología DADER utilizada en este trabajo; no obstante, la comparación de los resultados es equivalente. Resultados de estudios realizados con el mismo método DADER, utilizado en este estudio, son²⁵⁴:

Tipo de PRM	Piloto Programa Dáder	Observación Hospital Reina Sofía 2003	Urgencias H.U. Virgen de las Nieves	Servicio de Cirugía Hospital Infanta Margarita	Observación Hospital Reina Sofía 2004
% PRM 1	22,2	28,91	10,2	13,9	25,55
% PRM 2	8,8	7,22	5,1	8,3	7,56
% PRM 3	14,9	20,48	33,9	22,2	24,16
% PRM 4	18,0	18,07	28,8	18,5	23,19
% PRM 5	27,3	7,22	18,6	26,9	9,87
% PRM 6	8,8	18,07	3,4	10,2	9,67

Figura 90: Resultado de los RNM en distintos estudios utilizando el método DADER. Tomado de: S Cubero-Caballero, JM Torres-Murillo, MA Campos-Pérez, S Gómez del Río, MA Calleja Hernández. Problemas relacionados con los medicamentos en el área de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2006; 30 (3): 187-192.

En estos casos, existe una disminución de los RNM tipo 5 respecto a nuestro estudio (55%) y un aumento de los RNM de tipo 1 que en nuestro estudio no hubo ninguno. El ámbito de estudio de estos trabajos es muy distinto al que se realizó el presente trabajo. Los pacientes que participaron en estos estudios estaban en tratamiento con fármacos convencionales muy experimentados utilizados para enfermedades crónicas muy prevalentes, tales como la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia y gota en pacientes que ingresan en urgencias de un hospital; en nuestro estudio, el tratamiento crónico es de una enfermedad crónica de prevalencia relativamente baja en tratamiento con fármacos de reciente introducción en el mercado farmacéutico y cuya seguridad a largo plazo es impredecible; a esto hay que añadir otras enfermedades crónicas por la propia enfermedad ó por el tratamiento, lo que hace que el estudio incluya pacientes pluripatológicos y plurimedicados; la variación en el efecto

inmunosupresor e inmunomodulador hace que la variación en la efectividad y sobre todo en la seguridad sea importante.

Si analizamos cada resultado negativo de la medicación (figura 20), casi todos los RNM encontrados son de tipo 3 y 5, es decir, son resultados negativos a la terapia biológica no dosis dependiente, ya que se administran en pautas fijas aprobadas en ficha técnica por las administraciones sanitarias pertinentes y cualquier cambio en esta pauta de administración estaríamos bajo la dispensación en forma de uso compasivo cumpliendo la legislación vigente (*Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios y Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los Ensayos Clínicos con Medicamentos*). Solo hubo dos pacientes tratados con etanercept incluidos en el grupo de intervención que sugerimos la retirada de la terapia biológica al no cumplir los requisitos de inclusión en este tipo de terapia publicados por la Sociedad Española de Reumatología. No hubo ningún RNM tipo 1 debido a que durante el periodo de reclutamiento del estudio no hubo ningún problema de salud que precisara el inicio de tratamiento con terapia biológica. El pequeño porcentaje que hubo de RNM dosis dependiente fueron debidos a los pocos cambios que hubo en la pauta posológica de los medicamentos estudiados a lo largo del estudio; esto se puede explicar en el concepto de antirreumático de acción lenta y modificador de la enfermedad; al ser tratamientos largos para poder medir de manera objetiva la efectividad se necesita un periodo de tiempo más o menos largo; como el periodo de estudio fue de 6 meses, los pacientes fueron estables en el tratamiento anti TNF y la suspensión de tratamiento fue poco frecuente durante el periodo de estudio. Si el estudio hubiese abarcado un periodo de tiempo superior, probablemente la instauración del tratamiento de pacientes nuevos y la suspensión en aquellos pacientes que estaban en tratamiento hubiese sido mayor.

Podemos afirmar que al no existir diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes en cuanto a número y frecuencia de RNM se refiere los resultados acerca del impacto de la intervención farmacéutica y el cálculo de la odds ratio que analizaremos en los puntos 8 y 9 de la discusión se pueden ajustar a la realidad.

Hubo 136 RNM de tipo 5 no dosis dependiente de los cuales alrededor del 24% fueron infecciones del aparato urogenital, alteraciones urogenitales infecciones respiratorias y de piel y anejos... compatibles con los descritos en ficha técnica de los

distintos medicamentos publicadas por la agencia española del medicamento, la agencia europea del medicamento y alguna de las últimas revisiones sistemáticas publicadas²⁶⁸ (tabla 11); en algunos estudios se demuestra el riesgo de infección hasta en 3 veces (Curtis JR, 2007)⁸³. Debido al mecanismo de acción de estos fármacos, las infecciones fueron la mayoría de los RNM de tipo 5, siendo no dosis dependiente.

En cuanto a la gravedad, casi el 98% de todos los resultados negativos de la medicación fueron de grado I y II, siendo el resto de grado III. Lógicamente la gravedad de los RNM encontrados en otros estudios difiere mucho de nuestros resultados ya que se evaluaron pacientes con enfermedades muy distintas y fármacos muy distintos a los utilizados en nuestro estudio^{246,251,254} (tabla 12). No obstante, nuestro resultado se parece al obtenido por Gorgas Torner MQ, donde el 85% de los RNM tenían gravedad I y II¹³⁶.

Solo hubo 2 resultados negativos de la medicación que no se manifestaron. Esto concuerda con la disminución en el porcentaje de evitabilidad encontrado y que abordaremos en el punto 7 de la discusión. Hay pocos problemas de salud relacionados con la medicación que podamos evitar ya que son pocos aquellos que se manifiestan (tabla 13).

7. PREVENCIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN: EVITABILIDAD.

En nuestro estudio se obtuvo un resultado de evitabilidad de resultados negativos de la medicación asociada a terapia biológica entorno al 40%, siendo de un 40,27% en pacientes tratados con infliximab, un 38,82% en los tratados con etanercept y un 34,4% en los tratados con adalimumab (tabla 14).

En trabajos realizados en los servicios de urgencias hospitalarias en nuestro medio la evitabilidad varía de un 63%¹⁴⁴ en el estudio de Calderón Herranz B et al. a un 73%¹³⁰ en el trabajo de Baena MI et al. Más recientemente, estudios como el de Divaldo Pereira de Lyra Jr obtuvo el resultado de 78,5% de evitabilidad de resultados negativos a la medicación²⁵⁵ parecido al estudio de Garcia V con un 83,9% de evitabilidad²⁵⁰.

Estos resultados entorno al 70% revisados de la bibliografía son superiores a los obtenidos en el presente trabajo debido a que la comercialización de este tipo de fármacos es relativamente reciente y es actualmente cuando estamos empezando a conocer este tipo de fármacos, ya que muchos de sus efectos son intrínsecos a este tipo de fármacos y difícil de prevenir. A su vez, el origen y mecanismo de acción son distintos en los tres fármacos anti TNF y hace que los efectos sean inesperados, incluso las distintas variantes genéticas en el metabolismo y lugar de acción del fármaco pueden hacer que la respuesta de los pacientes a un mismo fármaco sea distinta²⁵⁶.

Debemos estar expectantes a los efectos de estos fármacos a través del seguimiento farmacoterapéutico de este tipo de pacientes para poder intervenir con prontitud en la resolución de los mismos.

No obstante y proporcionalmente, la evitabilidad encontrada entorno al 40% es un valor muy alto al ser solo un medicamento en el que hemos centrado el estudio de los resultados negativos de la medicación y la evitabilidad de los mismos. De ahí la importancia de la labor que puede tener el farmacéutico en el seguimiento de este tipo de pacientes; el estudio detallado de la medicación biológica del tratamiento de pacientes reumáticos puede evitar hasta un 40% de los resultados negativos de la medicación asociados a este tipo de medicación.

8. TIPOS DE INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA.

Las intervenciones fueron encaminadas al paciente en un 62,25%, a la estrategia farmacológica en un 13,24% y al ajuste de dosis en un 24,51%. En estudios validados con el mismo método obtuvieron un 21,57, 61,62 y un 16,81% respectivamente¹⁵⁵ (Sabater D, 2005); estas diferencias se pueden deber a la discrepancia que existe en el tipo de intervención que se realiza en pacientes con tratamiento biológico y pacientes en tratamiento crónico con medicación oral; los agentes biológicos son poco conocidos por los pacientes y la información acerca de su administración, adherencia al tratamiento, efectos adversos y posible solución de los mismos varía con respecto a pacientes en tratamiento con otro tipo de fármacos, de ahí que la intervención del farmacéutico en

cuanto a la información de medicamentos sea tan importante en pacientes reumáticos en tratamiento con este tipo de terapias. Además, los fármacos anti TNF tienen una posología muy ajustada con poca opción de variación; en cuanto modificamos las normas de administración aprobadas por los organismos sanitarios oficiales sería precisa la tramitación del medicamento a través del uso compasivo; por eso, el porcentaje de RNM relativos a la efectividad y seguridad dependiente de la dosis es muy baja, como ya hemos analizado en el punto 7 de la discusión. Si el estudio hubiese sido más prolongado en el tiempo posiblemente este porcentaje hubiese sido equiparado. Otros estudios, como el de Lapane KL (2006)²⁵⁷ utilizando el método Fleetwood desarrollado por la American Society of Consultant Pharmacist (ASCP) también obtiene el mayor porcentaje de intervenciones en la información del medicamento al paciente con un 19,8%, y tan solo un 8,7% son relativa a la dosis.

En estudios randomizados y controlados con intervención farmacéutica también ha sido la educación sanitaria al paciente el tipo de intervención más valorada^{247,248,249}; en estos casos se realizó a pacientes con enfermedad cardiovascular, diabetes e ingresados por urgencias.

Aunque una revisión de la Cochrane²⁵⁸ publicada en el año 2.006 demostró en ensayos controlados y aleatorizados que la educación a pacientes con artritis reumatoide a corto plazo no mejora la calidad de vida de los pacientes, ha demostrado una tendencia beneficiosa en la discapacidad de estos pacientes. Nosotros podemos asegurar que el servicio que se ofrece a este tipo de pacientes es beneficioso para su salud y para su bienestar psicológico. A su vez, el resto de intervenciones sobre la farmacoterapia complementan a la educación sanitaria.

Otros estudios realizan una intervención basada en la educación al paciente previa para el seguimiento, no esperando a que se produzcan los RNM, como en el caso del estudio de Sadik A publicado en 2.005¹⁶⁸ en pacientes con insuficiencia cardiaca; se le instruye al paciente como manejar la mediación, los posibles efectos secundarios, seguimiento de variables cardíacas como la presión arterial... en este estudio, de diseño parecido al nuestro con 208 pacientes y 12 meses de seguimiento con visitas trimestrales, se utilizó un programa de seguimiento farmacoterapéutico y de intervención inglés (Vama S, 1999)²⁵⁹. Otros estudios incluyen la revisión de la farmacoterapia

ajustada a protocolo, cuidados y educación al paciente... como en el estudio de Hunkeler EM, 2006¹⁶⁷ en pacientes con depresión y/o distimia. Todos estos tipos de intervenciones son fundamentalmente de educación al paciente idénticas a como han sido nuestras intervenciones de tipo educativo al paciente. Esto no quiere decir que las intervenciones referidas a la farmacoterapia sean menos importantes, simplemente es que nuestro estudio, por el tipo de medicación que se trata ha resultado en menor proporción. El método DADER y su modelo de intervención farmacoterapéutica es muy ambicioso y radica en aquellos puntos donde pueden existir errores de medicación, tal y como es la dosis incorrecta, pauta, estrategia farmacológica... En el estudio de Traywick Till L Jr. de 2.003²⁶⁰ se realizan intervenciones farmacéuticas referidas a la participación activa en la prescripción de medicamentos y ajuste de la terapia medicamentosa con el objetivo de reducir los niveles de colesterol en pacientes diagnosticados de hipercolesterolemia.

El presente estudio puede orientar al farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes reumáticos tratados con agentes biológicos; conocer que los puntos en los que debemos poner nuestro esfuerzo es en los problemas de salud no dosis dependientes y valorar la necesidad del tratamiento de acuerdo a valores de eficiencia y seguridad valorados en el ámbito profesional de las Comisiones Asesoras del Tratamiento Biológico para la artritis reumatoide como la que existe en Andalucía.

Podemos afirmar que al no existir diferencias significativas entre los distintos grupos de pacientes en cuanto al número y tipo de intervenciones farmacéuticas se refiere, los resultados acerca del impacto de la intervención farmacéutica y el cálculo de la odds ratio que analizaremos en el punto 9 de la discusión se pueden ajustar a la realidad.

9. SOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS NEGATIVOS DE LA MEDICACIÓN EN FUNCIÓN DE LA INTERVENCIÓN (ODDS RATIO –OR-).

En este tipo de estudios en el que existe una intervención farmacoterapéutica al médico y otra intervención educativa a nivel del paciente se puede calcular la odds ratio

como medida de riesgo de que un resultado negativo de la medicación no se resuelva si la intervención farmacéutica no es aceptada.

En nuestro estudio, en el grupo de intervención de los pacientes tratados con infliximab se solucionaron un 52,63%, en el grupo con etanercept un 48,71% y en el grupo de adalimumab un 53,3%; en el grupo control se solucionaron un 35,29% en los pacientes tratados con infliximab, un 32,6% en los tratados con etanercept y un 47,91% en los tratados con adalimumab. En los pacientes intervenidos se solucionan más los RNM que en los pacientes pertenecientes al grupo control (tabla 17). En otros estudios el % de resultados negativos de la medicación solucionados está entorno al 65-70%^{136,246,255}; estas diferencias se pueden deber a que los RNM asociados a la terapia biológica tardan más tiempo en solucionarse y por eso cuando terminó el estudio había resultados negativos de la medicación que no se habían solucionado. Si el estudio hubiese tenido una duración de tiempo mayor, posiblemente se hubiesen solucionado estos RNM y el porcentaje hubiese sido mayor. Otra explicación abarcaría que la efectividad de las terapias biológicas está entorno al 30-40%⁹¹ y hubiese algunos pacientes cuyo tratamiento es inefectivo y no se hubiese suspendido el tratamiento hasta pasado el periodo del estudio. Por todas estas razones, la limitación del tiempo es un punto sensible del presente trabajo.

En el estudio de Baena MI, 2006¹³⁰ la OR en pacientes entre 45-64 años que toman dos fármacos fue de 19,91; en nuestro estudio, la edad media de los pacientes en todos los grupos está entorno a 50 años y la OR obtenida en los pacientes tratados con infliximab es de 15,2 y en los tratados con adalimumab de 22,0; en los pacientes tratados con etanercept fue de 0,58. El número de RNM por paciente es superior en los pacientes intervenidos que en los pacientes incluidos en los grupos control, a excepción de los pacientes tratados con etanercept. El valor de la OR en este tipo de pacientes es muy alto; por tanto, aunque al inicio del estudio el nº de resultados negativos de la medicación (RNM) fuese alto, a los pacientes pertenecientes al grupo de intervención farmacéutica es más probable que éstos se solucionen con respecto al grupo de pacientes a los que solo se le dispensa la medicación (grupo control). Los resultados obtenidos en los pacientes tratados con etanercept, el tamaño de muestra es inferior a los otros dos grupos y la influencia del periodo de seguimiento relativamente corto puede que influyera más.

La diferencia en el cálculo de la OR respecto a etanercept también se puede explicar atendiendo a su farmacología clínica. El mecanismo de acción de etanercept es diferente al de infliximab y adalimumab, aunque los tres estén actuando en el ámbito intercelular con el factor de necrosis tumoral α . En los últimos ensayos clínicos se observan las diferentes respuestas que puede tener un paciente respecto al tratamiento en función de mutaciones genéticas en el gen que produce el receptor ó el propio TNF^{256,261}. Este diferente mecanismo de acción y polimorfismo en receptores y citocinas en el lugar de acción puede explicar esta diferencia para que los RNM sean más complicados de solucionar que los asociados a infliximab y etanercept. Por ello, el riesgo de padecer un resultado negativo asociado a terapia biológica y no resolverse por la intervención farmacéutica es mayor en los pacientes tratados con etanercept que en los tratados con infliximab y adalimumab.

En otros estudios, la intervención farmacéutica a nivel educativo repercutió en una disminución en la utilización de fármacos psicotropos, revisión publicada en 2008²⁶² con una OR de 0,57. Este resultado es idéntico al calculado en los pacientes tratados con etanercept pero el ámbito de estudio es diferente. En el ámbito hospitalario, la OR en el estudio de Gorga Torner MQ²⁴⁶ publicado en 2.008 es de 1; es complicado explicar la similitud entre la OR de pacientes tratados de enfermedades cardiovasculares en el medio hospitalario y los pacientes tratados con etanercept. Lo realmente importante es la OR tan alta en los pacientes tratados con infliximab y los tratados con adalimumab, siendo estadísticamente significativa, al contrario que la OR en los pacientes tratados con etanercept ($p= 0.408$).

Con lo anterior, podemos afirmar que la intervención farmacéutica en pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab resuelve los problemas de salud asociados a la medicación biológica y mejora, por tanto, la salud y calidad de vida de los pacientes.

10. ADHERENCIA.

No se midió la adherencia al tratamiento en los pacientes tratados con infliximab ya que la administración de este medicamento se realiza en las unidades de Día hospitalarias vía intravenosa por personal cualificado y especializado. Las citas para la nueva administración se recogían en la propia unidad, siendo la administración de este medicamento dependiente de muchos factores no valorables ni comparables con la administración de etanercept y adalimumab.

La adherencia en los pacientes tratados con etanercept está entorno al 88% mientras que en los pacientes tratados con adalimumab está entorno al 92% (tabla 20). Es comprensible que la adherencia sea mayor en tratamientos con pauta posológica más fácil y sencilla en cuanto a administración e intervalo de tiempo. Con etanercept se precisa la preparación de la medicación, tras disolución del principio activo, para su administración además de la inyección subcutánea dos veces a la semana. Actualmente la administración es de 50 mg de etanercept una vez por semana; durante la realización del estudio la preparación que existía en el mercado era de 25 mg de etanercept, que se administraban dos veces por semana separados al menos 72 horas. Esto hace que su administración sea más complicada que adalimumab, con solo 40 mg del producto a intervalos de 2 semanas. *A priori* parece que el largo periodo de tiempo entre cada administración de adalimumab puede derivar en algún olvido de alguna dosis, pero en el cuestionario que utilizamos no solo se valora el olvido, además se valora la importancia que tiene el tratamiento para el paciente; estos pacientes diagnosticados de artritis reumatoide están concienciados respecto a su enfermedad y tratamiento farmacológico.

La adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con enfermedades crónicas está entorno al 26-59%^{204,205}, como comentamos en la introducción de este trabajo. Está demostrado que la intervenciones respecto a la adherencia mejoran la salud y calidad de vida de los pacientes, según una revisión de la Cochrane en 2.008 realizada por Haynes RB²⁶³ y que alrededor de 43% mejoran su estado de salud al mejorar la adherencia al tratamiento. En este estudio estamos demostrando la importancia del farmacéutico en cada una de las variables de estudio. En el trabajo de Romero Crespo I,

2005 en pacientes tratados con etanercept la adherencia al tratamiento fue del 92,3%; la diferencia en este resultado respecto al 88% encontrado en nuestro estudio puede radicar en la forma de evaluar la adherencia; en el estudio de Romero Crespo I se hizo mediante preguntas rutinarias acerca de la administración de la medicación y recuento de unidades. En nuestro estudio se sigue una pauta de autoadministración de un cuestionario con ítems validados que valora, no solo la administración del medicamento y la importancia que le otorga el paciente al tratamiento, hasta si la administración del medicamento se realiza siempre a la misma hora del día. Esta es la forma que proponemos de medir la adherencia a los pacientes, mediante cuestionarios validados en el momento de la dispensación para mejorar la relación farmacéutico-paciente con el objetivo de mejorar la salud y calidad de vida del mismo.

Un estudio parecido de medicamentos con pauta de administración semanal es el de Scott R Smith en 2.007²⁰³ en pacientes tratados con interferón para el tratamiento de la hepatitis C; en este caso validó un cuestionario autoadministrado para valorar la adherencia a interferón en este tipo de pacientes. La adherencia fue del 95% y del 90% para ribavirina. Se observa una adherencia por encima del 90% en pacientes con enfermedades crónicas con medicamentos cuya pauta de administración difiere mucho de la administración oral diaria.

Aunque no existen diferencias significativas entre los grupos control y de intervención, sí se observa una tendencia positiva y regular en los pacientes tratados con etanercept en el grupo de intervención (84-87-88-90%) respecto a los tratados en el grupo control (80-90-89-88%) a lo largo de las cuatro visitas. La tendencia es a mejorar la adherencia en los pacientes tratados en el grupo de intervención. De igual forma sucede en los tratados con adalimumab, en el grupo de intervención se observa una tendencia hacia un aumento en la adherencia al tratamiento (92-92-95-96%) respecto a los tratados en el grupo control (93-92-90-89%) en las cuatro visitas. Aunque no exista una fuerza de asociación respecto al tiempo (Lambda de Wilks $p= 0,576$) sí existe una mejoría en los grupos de intervención respecto a los grupos control que puede ser debida a la intervención del farmacéutico.

Aunque las diferencias son mínimas en cuanto al grupo de intervención y control, la tendencia a mejorar la adherencia con una diferencia mayor, entorno al 5%, en los pacientes incluidos en el grupo de intervención. En estudios parecidos, la diferencia en la adherencia aumentó un 6.5% en pacientes con hiperlipemia tratados con atorvastatina²⁶⁴ (Vrijens B, 2006); la diferencia fue aún mayor en pacientes con riesgo coronario polimedicados donde aumentó en un 30% tras la intervención del fármaco²⁶⁵ (Lee JK, 2006). En estos estudios la adherencia fue medida mediante el recuento de la medicación en cada dispensación y en nuestro estudio fue evaluada mediante un cuestionario validado pero adaptado a este tipo de pacientes. Este estudio apuesta por un cuestionario que pueda ser utilizado en cada entrevista por el farmacéutico como método para evaluar la adherencia al tratamiento de forma periódica como parte fundamental del seguimiento farmacoterapéutico. No obstante, el recuento de unidades dispensadas y devueltas en cada visita debe ser complementario a la autoevaluación a través del cuestionario para asegurar la adherencia real a tratamiento farmacológico.

Recientemente se ha demostrado el aumento de la adherencia en tan solo un mes de seguimiento farmacoterapéutico. No obstante, la variación en la adherencia de nuestro estudio es pequeña debido a las características del tratamiento pero se observa la tendencia positiva en los grupos de intervención, concordando con esta referencia²¹⁵.

Debemos tener en cuenta que el cuestionario utilizado no es validado en toda su extensión, pero sí contiene la información necesaria a través de los ítems que lo componen para poder valorar la adherencia en este tipo de tratamientos, siendo ítems perfectamente validados en otros cuestionarios para enfermedades crónicas para tratamientos por vía oral^{207,208}.

11. SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO.

La satisfacción con el tratamiento es un tema poco estudiado en la revisión bibliográfica realizada aunque está, actualmente, empezando a ser uno de los temas de estudio más importantes.

Los tratamientos contra el virus VIH son los más susceptibles de valorar la satisfacción con el tratamiento debido a su impacto social y económico. En estos casos no se llega a más del 48% de satisfacción con la medicación, debido fundamentalmente a los efectos secundarios y la pauta posológica diaria de forma crónica de este tipo de tratamientos, según Ventura Cerdá JM en 2007 tras el estudio ARPAS II²⁰⁹. Otro estudio realizado en Inglaterra resultó un porcentaje de satisfacción del 25-30% con el tratamiento antirretroviral en pacientes diagnosticados de HIV (Woodcock A, 2001). No obstante, debemos tener en cuenta las diferencias con la terapia biológica en procesos reumáticos. Nuestro resultado está entorno al 75% de satisfacción con el tratamiento biológico; este aumento en la satisfacción se puede deber a que los primeros años de tratamiento con terapia biológica la efectividad de la terapia biológica es muy alta, de tal forma que la percepción de esa mejoría clínica por parte de los pacientes es muy buena. Los efectos secundarios más frecuentes son aquellos derivados del mecanismo inmunosupresor; los pacientes con este tipo de tratamientos (metotrexato, corticoides...) durante un periodo de tiempo largo los conocen; aquí debemos salvar los efectos secundarios intrínsecos de la propia terapia biológica. En cuanto a la administración, el porcentaje de satisfacción disminuye hasta un 60%, ya que la vía subcutánea es más molesta que otras vías de administración.

En pacientes tratados con infliximab se validó un cuestionario (Carbonell J en colaboración con Badia X y el grupo EXPRESAR de la Sociedad Española de Reumatología, 2006)²¹⁸ específico para este tratamiento, obteniéndose resultados del 62%; vemos que aumenta la satisfacción al igual que en nuestro trabajo. En este caso, el cuestionario tiene siete dimensiones valoradas del 1 al 5; se evalúa la efectividad y aquellos aspectos de la vida cotidiana que el paciente puede mejorar, al igual que en el cuestionario HAQ. El cuestionario utilizado en este trabajo tiene catorce preguntas

divididas en la satisfacción respecto a la efectividad, seguridad, administración y satisfacción global. Bien es cierto que el cuestionario TSQM no fue valorado en pacientes específicamente con terapia biológica pero el desglose de los ítems hace que sea más exacto y pueda expresar con más objetividad la satisfacción real de los pacientes.

El cuestionario TSQM fue validado para pacientes con enfermedades crónicas en tratamientos con fármacos administrados por una vía y pautas distintas a las utilizadas en este estudio²²² (Atkinson MJ, 2004); en el estudio de Atkinson MJ utilizaron pacientes en tratamientos por vía oral, tópica (pacientes diagnosticados de psoriasis) e incluso inhalada (pacientes asmáticos). La satisfacción fue entorno al 50-75%, resultado muy parecido al nuestro, teniendo en cuenta las diferencias en la administración de los medicamentos. Podemos decir que en el estudio de Atkinson MJ hubo 63 pacientes diabéticos que se inyectaron insulina con una satisfacción del 84%, forma de administración parecida a la terapia biológica utilizada en este estudio, aunque de pauta posológica distinta.

Los resultados responden a datos globales ya expuestos pero no se pueden sacar conclusiones respecto al impacto de la intervención del farmacéutico en la mejoría de la satisfacción con el tratamiento; el test estadístico multivariante de Lambda de Wilks no es significativo. Analizando la tabla 21, se pueden observar resultados contrapuestos, ya que en algunas ocasiones existe una disminución de la satisfacción en el grupo de intervención, como en el caso de la satisfacción global en los pacientes tratados con etanercept. Esto se puede deber precisamente a las diferencias en la forma de administración de infliximab, etanercept y adalimumab; no es lo mismo la percepción de los pacientes ante una administración subcutánea dos veces por semana, a otro medicamento cuya administración subcutánea es una vez cada dos semanas y otro cuya administración es hasta bimensual por vía intravenosa en administración de la menos dos hora. Pacientes con la misma enfermedad y tratamientos cuya efectividad y seguridad es parecida, la forma de administración distinta puede relativizar los resultados. Además, muchos pacientes han estado en tratamiento anterior con otro anti TNF lo que sería otro factor de confusión para el resultado.

12. CAPACIDAD FUNCIONAL.

El HAQ es el cuestionario validado que mide la capacidad funcional de un paciente respecto a su actividad diaria. Lo realmente importante es la evolución de su cuantificación a lo largo del tiempo para evaluar el impacto de la intervención farmacéutica.

Como se expone en la tabla 22, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y de intervención en cuanto al HAQ en su dimensión *vestirse*, *levantarse* y *comer*. No obstante, se observa una tendencia a la mejoría en los grupos de intervención de los pacientes tratados con infliximab y etanercept y un empeoramiento en los respectivos controles; se puede deducir la importancia de la intervención farmacéutica en cuanto al seguimiento farmacoterapéutico y educación sanitaria.

La variación positiva fue de 0,57 en el grupo de intervención de infliximab frente a 0,13 de empeoramiento en el grupo control en el HAQ dimensión *vestirse*; es mayor la significación en la mejoría clínica en el grupo de intervención que en el grupo control. Lo mismo sucedió en los grupos pertenecientes a Etanercept. Resultados parecidos ocurrieron en el HAQ dimensión *levantarse* en los pacientes tratados con infliximab. A su vez, los pacientes tratados con etanercept en el grupo de intervención no se modificó el HAQ dimensión *levantarse* a lo largo del tiempo pero sí disminuyó el valor en los pacientes pertenecientes al grupo control. Debemos recordar que estas diferencias no son significativas pero se observa una tendencia en ambos grupos.

Respecto al HAQ en la dimensión *caminar*, *higiene* y *alcanzar* (tabla 23), en todos los casos existe una disminución en el HAQ en los grupos de intervención farmacéutica y un aumento en los grupos control respectivos. En este caso solo es significativa esta variación en los grupos de intervención respecto al grupo control en el HAQ dimensión *higiene* (test Lambda Wilks $p= 0,001$).

Respecto al HAQ en la dimensión *prensión y otras actividades* también se observa una disminución en los grupos de intervención respecto a los grupos control excepto en los pacientes pertenecientes al grupo de infliximab en la dimensión *otras actividades*. En estas dos dimensiones las diferencias fueron estadísticamente significativas a lo largo del tiempo a favor de los grupos de intervención (test Lambda Wilks $p=0,001$).

Es muy importante encontrar dimensiones de este cuestionario validado en las que los pacientes mejoran su capacidad funcional después de la intervención farmacéutica. Las variaciones en este cuestionario suelen ser muy pequeñas (del orden de 0,25 pueden ser clínicamente significativas)²⁶⁶ y conseguir algún cambio a lo largo del tiempo es muy importante. Estos cambios se pueden producir en periodos de tiempo más o menos largos (de 2 a 3 meses)⁴⁵ según la III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide (2.006); los valores de nuestro estudio pueden ser válidos al realizarse con un periodo de seguimiento de 6 meses a intervalos de dos meses.

En cuanto al HAQ global, en todos los casos existe una disminución en los pacientes incluidos en el grupo de intervención y un aumento en los incluidos en el grupo control tratados con infliximab, etanercept y adalimumab. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas sí hay una tendencia positiva hacia la intervención del fármaco. Esta tendencia puede llegar a ser en variaciones del HAQ hasta en 0,35 puntos en los pacientes intervenidos en el grupo de infliximab y hasta un aumento en el HAQ de 0,25 en los pacientes pertenecientes al grupo control de los pacientes tratados con adalimumab; estos cambios pueden ser clínicamente significativos.

En las figuras 34 a 49 se encuentran representados la evolución temporal de cada dimensión y se puede observar si el cambio es significativo y la tendencia positiva ó negativa. Las fluctuaciones en la evolución temporal no son significativas.

Estudios con intervención farmacéutica que midan este parámetro no se encuentran en la bibliografía. Sí existen ensayos clínicos con pacientes diagnosticados de artritis reumatoide que estudian la efectividad de la terapia biológica a largo plazo ó mucho más interesante, en el cambio de tratamiento de un anti TNF a otro. En este caso

hemos revisado algunos de los últimos estudios disponibles encontrando variaciones en el HAQ de solo 0,18 puntos como máximo en periodos de tiempo de 12 meses al cambiar de un anti TNF a otro (Hyrich KL, 2008)²⁶⁷. En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la eficacia y seguridad de anti TNF en artritis reumatoide se encuentran diferencias en todos los ensayos clínicos publicados con fármacos anti TNF, como máximo de 0,1 (Alonso-Ruiz A, 2008)²⁶⁸.

FARMACO	Grupo	Variación HAQ global*
Infliximab	Intervención	- 0,35
	Control	0,16
Etanercept	Intervención	- 0,18
	Control	0,05
Adalimumab	Intervención	- 0,03
	Control	0,25

Tabla 34: Variación global del HAQ.

** No significativo.*

Un factor de confusión a tener en cuenta es que hubo variación en cuanto a la autoevaluación del cuestionario. En algunas ocasiones los pacientes, por diversos factores, no estaban en disposición de responder al cuestionario y era el farmacéutico el que ayudaba a la comprensión y respuesta de cada ítem cerciorándose de que el paciente comprendía la pregunta en toda su extensión y la respuesta era objetiva; no obstante, esto responde a que en algunas ocasiones el resultado del HAQ no sea del todo coherente.

Los resultados cuya interpretación pueda ser confusa, podemos explicar que la efectividad de estos fármacos es relativa, entorno al 30%⁹¹ (Pucino F Jr, 2006) y que todos los pacientes partían de una situación de incapacidad importante al llevar varios años de evolución de la enfermedad y años en tratamiento con la terapia biológica. Esto hace que la efectividad de la misma se vea reflejada en los pacientes a través del cuestionario. Era un reto complejo producir una mejoría clínica en este tipo de pacientes debido a su propia incapacidad de partida. Además, en los tres grupos de pacientes, los pertenecientes a los grupos de intervención parten de una HAQ mayor que los pertenecientes a los respectivos grupos control por lo que la capacidad funcional de los

pacientes en los grupos de intervención es menor que los pertenecientes a los respectivos grupos control y producir un descenso del HAQ respecto al valor inicial es de una gran complejidad.

Por tanto, el resultado de nuestro estudio en cuanto al cuestionario HAQ es positivo teniendo en cuenta lo ambicioso y complejo que puede ser obtener cambios significativos en este tipo de variable.

13. ESTADO DE SALUD GENERAL.

Al igual que en la discusión de la capacidad funcional, los valores respecto a esta nueva variable no deja de ser compleja, tanto en su medición como en la interpretación de los resultados. En este caso, también hubo ocasiones que el paciente no estaba dispuesto a responder de forma autónoma el cuestionario y fue el farmacéutico el que ayudaba a su comprensión y respuesta; esto puede ser un factor de confusión en la interpretación de los resultados.

No obstante, se observa un aumento en el resultado del SF-36 en su dimensión *función física* en los pacientes pertenecientes al grupo de intervención tratados con etanercept y una disminución en los pertenecientes al grupo control respectivo. Lo mismo ocurrió con los pacientes tratados con adalimumab. En el resto los resultados son confusos y contradictorios. Las diferencias no fueron significativas en ninguna de estas dos dimensiones (tabla 25).

En cuanto a las dimensiones *dolor corporal* y *estado de salud general*, solo hubo un aumento en el resultado del cuestionario en los pacientes intervenidos en el grupo de etanercept y no hubo cambios en los pacientes del grupo control respectivo. No hubo diferencias significativas en la evolución de estas variables a lo largo del tiempo (Test Lambda Wilks $p=0,513$ para la dimensión *dolor corporal* y $p= 0,310$ para la dimensión *estado de salud general*). Tabla 26.

En la dimensión del SF-36 referente a la *vitalidad*, sí hubo diferencias en cuanto a la intervención en los pacientes tratados con infliximab y etanercept. En ambos casos aumentó el resultado del SF-36 en los pacientes intervenidos y disminuyó en los pacientes pertenecientes al grupo control. En el caso de los pacientes tratados con adalimumab, hubo una disminución del cuestionario en los dos grupos, intervención y control (test Lambda Wilks $p= 0,038$).

En el caso de la dimensión *función social*, hubo aumentos en los dos grupos a lo largo del tiempo en los pacientes tratados con infliximab, etanercept y adalimumab (test Lambda Wilks $p= 0,178$).

En las dimensiones *rol emocional* y *salud mental*, existe cierta tendencia a mejorar el SF-36 en los grupos de intervención y disminuir en los grupos control, pero sin significación estadística. En otras ocasiones los resultados son confusos.

Como podemos ver en la tabla 29 y teniendo en cuenta todo lo comentado en el apartado 13 de la discusión referente al cuestionario HAQ, en la evaluación del SF-36 global observamos una tendencia de mejoría en la percepción de la salud en los grupos de intervención de 13 puntos en los pacientes tratados con infliximab y 12 puntos en los tratados con etanercept. No hay cambios importantes en los tratados con adalimumab pero existe una disminución de 3 puntos en el cuestionario en los pacientes del grupo control tratados con adalimumab. Cambios en 5-10 puntos se pueden considerar clínicamente significativos²⁶⁹.

En las figuras 50 a 65 se encuentran representados la evolución temporal de cada dimensión y se puede observar si el cambio es significativo y la tendencia positiva ó negativa.

FARMACO	Grupo	Variación SF-36 global*
Infliximab	Intervención	12,5
	Control	0,7
Etanercept	Intervención	11,8
	Control	4,2
Adalimumab	Intervención	0,3
	Control	- 3,4

Tabla 35: Variación global del SF-36.

* No significativo.

Hemos encontrado muy pocos estudios que comparen la calidad de vida a través del estado de salud en grupos de intervención farmacéutica. En el estudio de Pereira de Lyra R Jr, 2007²⁵⁵ no encontró diferencias significativas tras la intervención farmacéutica en la dimensión capacidad funcional y salud mental del cuestionario SF-36 durante el seguimiento de un año en pacientes diagnosticados de hipertensión primaria; en el resto de dimensiones hubo diferencias en cuanto a la intervención farmacéutica con variaciones de hasta 20 puntos en la dimensión aspecto social tras la intervención (de 81 a 100). Otro estudio es el de Sadik A, 2005¹⁶⁸ que tuvo variaciones de hasta 13 puntos en la dimensión vitalidad a los 12 meses respecto al valor basal en pacientes con insuficiencia cardiaca. Nuestras variaciones son menores y en algunos casos de interpretación controvertida. Esto se puede deber a que en el estudio de Sadik A, que tiene un diseño similar al nuestro, tiene un total de 104 pacientes en cada brazo del estudio y 1 año de seguimiento; nuestro estudio el tamaño de muestra es menor y el periodo de tiempo más corto. En el estudio de Pereira de Lyra R Jr son 30 pacientes a los que se les realiza intervención y un seguimiento de un año; en nuestro estudio, son dos brazos con características descriptivas diferentes. Los pacientes con insuficiencia cardiaca e hipertensión difieren mucho de los pacientes incluidos en nuestro estudio, que son pacientes polimedicados y pluripatológicos; la artritis reumatoide ha sido resistente a otros tratamientos y el estado de salud de los pacientes es bajo.

Otro aspecto a tener en cuenta en el estudio de Pereira de Lyra R Jr se parte de un SF-36 de al menos 60 puntos y en nuestro estudio se parte de cómo máximo 57 puntos

en los pertenecientes al grupo de intervención tratados con adalimumab. En los tres grupos de pacientes (tratados con infliximab, etanercept y adalimumab), los pacientes parten de un SF-36 menor que en los respectivos grupos control, por lo que el estado de salud con que parten los pacientes de los grupos de intervención es menor que los pertenecientes al grupo control respectivo (tabla 29).

Por esto, lograr un aumento en la percepción del estado de salud de nuestros pacientes en el grupo de intervención es muy importante respecto al grupo control.

14. ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.

Son parámetros clásicos en la medida de la actividad de la enfermedad reumatoide en los pacientes diagnosticados de artritis reumatoide; valores analíticos como la velocidad de sedimentación globular en la 1ª hora (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el factor reumatoide (FR). Al igual que en los ensayos clínicos clásicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de los agentes biológicos, estos parámetros fueron mejorados en los grupos de intervención.

En todos los resultados analíticos obtenidos se observa de forma espectacular un aumento de los valores durante el periodo de estudio en los pacientes pertenecientes a los grupos control respecto a la disminución en todos los valores en los pacientes integrados en los grupos de intervención (tabla 30).

FARMACO	Grupo	Variación VSG*	Variación PCR*	Variación FR*
Infliximab	Intervención	-5,43	-1,15	-39,4
	Control	20,67	6,68	5,03
Etanercept	Intervención	-7,58	-0,21	-35,41
	Control	6,46	2,34	49,61
Adalimumab	Intervención	-4,5	-0,38	-63,64
	Control	2,13	0,36	4,46

Tabla 36: Variación en los datos analíticos.

VSG: velocidad de sedimentación globular. 1ª hora PCR: proteína C reactiva. FR: factor reumatoide.

* Significativamente estadístico ($p < 0,05$).

Salvo en los pacientes tratados con etanercept en la variable PCR y FR, en todos los demás casos los pacientes pertenecientes al grupo de intervención se partía de un valor mayor que en los respectivos grupos control, por lo que el descenso de estas variables era más complicado. No obstante, en muchos casos el descenso fue menor en el grupo de intervención que el aumento de las variables en el grupo control. No se pudo descender estos parámetros hasta valores normales ya que eran pacientes que estaban ya en tratamiento con terapia biológica al menos 1 año y se partía de valores muy altos, con una alta actividad de la enfermedad en los reactantes de fase aguda.

En estudios clínicos de estos fármacos ensayados frente a placebo, se observan descensos en la PCR a los 6 meses de tratamiento de 0,8 puntos, teniendo en cuenta que estos pacientes empezaban tratamiento con adalimumab y siendo el efecto más notable al inicio del tratamiento (Keystone EC, 2004)⁷⁸. En otro ensayo con infliximab, los cambios en la PCR fueron de 0,2 (Maini RN, 2004)²⁷⁰. En otros estudios se obtuvieron variaciones de hasta 1,3 (Lipsky PE, 2000)⁶⁸; en este caso eran estudios clínicos clásicos con fármacos biológicos para la artritis reumatoide.

En este tipo de estudios se observa que la VSG y el FR varían de forma despreciable, como mucho 5-6 puntos para el FR y 2-3 puntos para la VSG; en nuestro estudio, concuerdan los datos de la VSG pero no del factor reumatoide, que tiene variaciones de hasta 60 puntos. No obstante, otros estudios encontrados puede variar

entre 100-200 puntos⁷⁸. Estos descensos tan espectaculares se puede deber a la educación sanitaria en el buen uso de los medicamentos, ya que no solo se intervino a este nivel en la terapia biológica, si no en el resto del tratamiento. El seguimiento farmacoterapéutico no es comprensible basándonos en un fármaco aislado, es el conjunto del tratamiento el que da sentido a la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico.

Las limitaciones más relevantes encontradas en el presente estudio se basan en el reducido número de pacientes incluidos en cada grupo, el corto periodo de estudio referente al tipo de terapia y las diferencias en cuanto a las pautas de administración que existen entre los tres fármacos; esto hace que existan diferencias entre los pacientes incluidos en un grupo y no pueda ser valorado con respecto a otro grupo.

En las tablas 66 a 71 se muestra la evolución de estos parámetros y su significación.

También fue complicado mejorar los parámetros respecto al nº de articulaciones dolorosas (NAD), tumefactas (NAT) y la evolución de la escala analógica visual de la percepción del paciente respecto a su enfermedad (EVA). Tabla 31. No hubo diferencias significativas al respecto en ninguna de estas variables. Hubo una tendencia a disminuir estos valores en los grupos de intervención de los pacientes tratados con etanercept para el NAT y la EAV respecto a los grupos control. De igual forma ocurrió en los pacientes tratados con adalimumab para el NAD. Las variaciones fueron de 1 punto y 0,7 para el grupo de intervención y control respectivamente y para el NAT en los pacientes tratados con etanercept, de 9,5 y 16 respectivamente para la EAV y de 0,2 y 0,8 para el NAD en los pacientes tratados con adalimumab respectivamente. Esta variación fue positiva (hubo disminución en las variables) para los grupos de intervención y negativa (hubo un aumento en las variables) para los grupos control respectivos. En otros estudios ya comentados donde se evalúan todas estas variables en terapias biológicas, la EAV varía como mucho 2 puntos⁷⁸; otros trabajos estos cambios pueden llegar a ser de 8 puntos²⁷⁰, valor más parecido al de nuestro estudio.

En cuanto al NAD y NAT, normalmente los ensayos clínicos lo han evaluado como variables independientes para 68 y 66 articulaciones respectivamente y en nuestro

estudio se evaluó sobre 28 articulaciones²⁶⁸, valorando el índice de actividad de la enfermedad reumática para 28 articulaciones (DAS28).

En las figuras 72 a 77 se expone la evolución de estas variables a lo largo del tiempo y su significación.

En la evaluación del DAS28, no existió concordancia en el grupo de intervención de los pacientes tratados con infliximab y en el grupo control de los pacientes tratados con adalimumab; en el primer caso la evolución del DAS28 no descendió. No hubo diferencias significativas. Tabla 32. Valoraremos estos datos con estudios recientes para ver la respuesta de los pacientes en función de mutaciones genéticas en el factor de necrosis tumoral ó en el receptor (Koczan D, 2007)²⁶¹ en pacientes tratados con etanercept, en este caso, las variaciones en el DAS28 a los tres meses no superan 1,5 puntos. En los pacientes que no responden al primer anti TNF y se tratan con el segundo, el cambio no produce cambios del DAS28 superiores a 1 punto²⁶⁷ (Hyrich KL, 2008). Distintos polimorfismos pueden relacionarse con variaciones en el DAS28 de un máximo de 2 puntos²⁵⁶ (Chunyu L, 2008). En nuestro estudio se observan variaciones que no llegan a variar 1 punto, por tanto, concuerdan con algunos de los estudios publicados donde evalúan la efectividad de la terapia biológica en función de polimorfismos genéticos asociados al factor de necrosis tumoral; esto puede explicar muchas de las diferencias en las respuestas a este tipo de fármacos, incluida la seguridad de los mismos. Cambios tan pequeños se pueden deber a que el cálculo de este índice de actividad de la enfermedad reumática depende de varias variables y hace que los cambios en estas variables no repercutan en el DAS28. No obstante se observa una tendencia a disminuir este índice en el grupo de intervención y a no modificarse incluso aumentar en los grupos control correspondientes. El impacto de la intervención farmacéutica es importante para poder modificar este índice de actividad.

Todos los pacientes tenían un DAS28 entorno a 4, por lo que se incluían en el grupo de pacientes con actividad moderada y era complejo que este tipo de pacientes con la enfermedad tan evolucionada mejoren en un periodo de tiempo de seis meses. Además, el número de pacientes era pequeño, por lo que puede influir en que estas diferencias no sean significativas.

En las figuras 78 a 83 se exponen la evolución temporal de este índice de actividad de la enfermedad y su impacto estadístico.

En cuanto a la variable DAS28-PCR utiliza la proteína C reactiva en vez de la velocidad de sedimentación globular para el cálculo del índice de actividad de la enfermedad. Está comprobado que es tan válido como el DAS28 con la VSG, aunque se utiliza menos (Wells GA, 2008)²⁷¹.

En todos los casos se confirmó la disminución del DAS28-PCR en los grupos de intervención y el aumento en los grupos control, excepto en los grupos control de los pacientes tratados con infliximab y adalimumab, donde este índice de actividad aumentó ligeramente. Las variaciones no superaron los 0,6 puntos, por lo que no fue significativo desde el punto de vista estadístico. En los pocos estudios donde se ha evaluado esta variable, también se producen variaciones del orden de medio punto, por lo que se parece a nuestro resultado; por ejemplo, en el estudio de Tanaka Y, 2008²⁷²; en este estudio de carácter retrospectivo en pacientes tratados con infliximab se mide la eficacia, entre otras variables, con el DAS28-PCR.

A pesar de ser una variable poco estudiada en ensayos clínicos, la quisimos introducir en nuestro estudio para tener mayor número de variables y poder cerciorarnos de que la intervención farmacéutica mejora alguna de estas variables. Por esto y como ha quedado demostrado, la intervención del fármaco mejora muchas variables y su servicio asistencial en el ámbito hospitalario es de indudable valor en beneficio del paciente y del sistema sanitario.

CONCLUSIONES

Como conclusión, se observa una tendencia positiva en las variables estudiadas en los pacientes a los que se les realizó Intervención farmacéutica frente a los pacientes a los que solo se les dispensó la medicación y proponemos el Seguimiento farmacoterapéutico para este tipo de pacientes, en el que se incluya la determinación de la adherencia, efectividad, seguridad y calidad de vida.

En cuanto a los objetivos secundarios, las conclusiones son:

1. Debido a las características de la terapia biológica para el tratamiento de la artritis reumatoide, el 55,6% de los Resultados negativos de la medicación fueron relacionados con la seguridad, el 27,2% a efectividad y solo el 0,8% a necesidad. De éstos, el 0,8% fue asociado a Resultado negativo por efecto innecesario de la terapia biológica, el 54,4% a Resultado negativo por inseguridad no cuantitativa y el 26% a resultado negativo por ineficacia no cuantitativa (no dosis dependiente).
2. La evitabilidad de los resultados negativos a la terapia biológica en este tipo de tratamientos está entorno al 35-40%, menor al resto de estudios publicados.
3. El 62,25% de las Intervenciones farmacéuticas fueron referidas a educación sanitaria y el resto a la farmacoterapia. Los pacientes a los que se les realiza intervención farmacéutica se solucionan sus problemas de salud en un 10% más respecto al control.
4. El riesgo de que no se resuelva un Resultado negativo de la Terapia biológica por no aceptar una intervención farmacéutica en tratamientos biológicos para la artritis reumatoide es de 15 en pacientes tratados con infliximab, 22 en los tratados con adalimumab y de 0,58 en los pacientes tratados con etanercept.

5. La adherencia en estos pacientes está entorno al 90% y mejora en aquellos pacientes que han sido intervenidos por el farmacéutico.
6. No queda claro el papel del farmacéutico en cuanto a mejorar la satisfacción del paciente en cuanto al tratamiento biológico con fármacos anti factor de necrosis tumoral; bien es cierto que la satisfacción de los pacientes con respecto a estos tratamientos está entorno al 75%, por encima de los estudios publicados al respecto.
7. En cuanto a la capacidad funcional y estado de salud general, se observa una tendencia a mejorar estos parámetros en los pacientes a los que se les realizó intervención farmacéutica respecto a los pacientes incluidos en el grupo control.
8. Se observa una mejoría clara en los reactantes de fase aguda en los pacientes pertenecientes al grupo de intervención respecto al grupo control. El resto de variables de actividad de enfermedad existe una tendencia positiva en el grupo de intervención respecto al grupo control.

ANEXOS

ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA Y SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
(ADAPTADOS AL PROCESO ASISTENCIAL).

<u>1ª HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS PACIENTES</u> <u>ARTRITIS REUMATOIDE</u>	
Nombre:	Nº Hª Clínica:
Fecha de nacimiento:	
Profesión:	
Dirección:	
Teléfono de contacto:	
VISITA Nº:	FECHA:
¿Desde cuando padece AR?	
Tratamientos seguidos con anterioridad: (medicamento, fecha inicio-fin, posología)	
<u>TRATAMIENTO GENERAL ACTUAL:</u> (medicamento, fecha inicio, posología)	
Enfermedades asociadas:	
Tratamiento seguido: (medicamento, fecha inicio-fin, posología):	
Sospecha de RNM inicial:	
<u>Intervención:</u>	
Observaciones del RNM:	
- En qué consistió:	
- Cómo se actuó en la intervención:	
Resultado Adherencia inicial:	
Resultado del TSQM inicial:	
Resultado del SF-36 inicial:	
VSG inicial (fecha):	
PCR inicial (fecha):	
Resultado del HAQ inicial (fecha):	
Resultado del DAS28 inicial (fecha):	
<u>DATOS ADICIONALES:</u>	
Datos de Laboratorio:	
Medicamentos que tomó con anterioridad:	
Plantas medicinales:	
Alergias:	
Dietas:	
Hábitos (tabaco, café...):	
Fuma, bebe:	

HOJA DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES
ARTRITIS REUMATOIDE

Nombre: Nº Hª
Clínica:
Apellidos:

VISITA Nº: **FECHA:**

Confirmación de RNM actual:

Intervención:

¿Se solucionó?

Observaciones del RNM:

- En qué consistió:

- Cómo se actuó en la intervención:

Resultado del SMAQ:

Resultado del TSQM:

Resultado del SF-36:

VSG (fecha):

PCR (fecha):

Resultado del HAQ (fecha):

Resultado del DAS28 (fecha):

DATOS ADICIONALES:

- Datos de Laboratorio:
- Medicamentos que tomó con anterioridad:
- Plantas medicinales:
- Alergias:
- Dietas:
- Hábitos (tabaco, café...):
- Fuma, bebe:

ANEXO 2: HOJAS DE INFORMACIÓN A LOS PACIENTES: INFLIXIMAB, ETANERCEPT Y ADALIMUMAB. CONSEJOS PRÁCTICOS.

INFORMACIÓN TRATAMIENTO CON REMICADE® (INFLIXIMAB)



Remicade vial de 100 mg

Principio activo: **Infliximab.**

Vía de admón: **Infusión intravenosa.**

Forma: **Vial intravenoso.**

NOMBRE: _____

Dosis administrada: _____

Fecha: _____

¿Para qué sirve este tratamiento?

Infliximab (Remicade®) es un medicamento que actúa bloqueando una sustancia creada por nuestro organismo denominada TNF que está especialmente elevada en pacientes que sufren enfermedades autoinmunes, como es la artritis y la psoriasis. Este medicamento impide que esta sustancia ejerza su acción dañina sobre las articulaciones.

¿Cuándo debo esperar mejoría?

La mejoría suele aparecer a las de 12 semanas de iniciar el tratamiento.

Para ello, es muy importante que sea constante y acuda puntualmente a su cita en el Hospital (10ª planta-Reumatología-) tal y como le ha dicho su médico.

¿Cómo me administran Infliximab?

Tras la revisión que le hará su médico el día que acuda a la cita, el personal de Enfermería procederá a administrarle la pre-medicación y luego la perfusión continua de Infliximab por vía intravenosa durante 2-4 horas en una vena del brazo. Será controlado por su médico u otro profesional sanitario mientras dure la perfusión intravenosa.

Antes de venir a la cita debo prepararme...

- estar descansado y tomar toda la medicación prescrita por su médico.

- si estuviera tomando otra medicación que su médico del Hospital no hubiera prescrito, debe comunicárselo.
- si hubiera sentido algún síntoma nuevo hasta ahora, como problemas de corazón, infecciones...comuníquelo a su médico.
- ... no dude nunca en consultar a su médico ó farmacéutico del Hospital cualquier duda referente a la evolución de su enfermedad ó medicación prescrita.

¿Qué efectos adversos pueden aparecer?

- Si aparece dolor de cabeza puede tomar un analgésico (por ejemplo: Paracetamol).
- Es posible que aparezca vértigo o cansancio los días seguidos a la perfusión. En este caso, disminuya el ritmo de trabajo, descanse y lleve una vida tranquila. Después, un ejercicio moderado y progresivo puede ayudar a reducir el cansancio.
- Pueden aparecer síntomas respiratorios como resfriado común, rinitis, sinusitis, bronquitis e infecciones de la piel:
 - ⇒ Evite el contacto con personas resfriadas o que sufran alguna infección.
 - ⇒ Si tiene mucha mucosidad beba mucha agua o líquidos para ayudar a fluidificarla y poder expulsarla con facilidad. Si no cesara o apareciera fiebre persistente, consúltelo a su médico.
 - ⇒ **Vacúnese**: Sólo en el caso de las siguientes vacunas consulte antes a su médico: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, poliomielitis oral (Sabin), tuberculosis (BCG), fiebre tifoidea oral, cólera oral.
- Si aparecieran reacciones alérgicas, prurito, dolor al tragar o morados, avise inmediatamente a su médico.
- Podrían aparecer náuseas. Para evitar su aparición coma despacio y fraccionado (mejor comer pequeñas cantidades cinco-seis veces al día que una sola vez una gran cantidad). Evite las comidas ricas en especias, grasas o frituras.

IMPORTANTE:

- A las mujeres en edad fértil: se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y cinco meses después.
- Avise a su médico si tiene algún hijo al cual le esté dando el pecho.

PARA CUALQUIER DUDA Ó CONSULTA SOBRE SUS MEDICAMENTOS,
CONTACTE CON NOSOTROS:

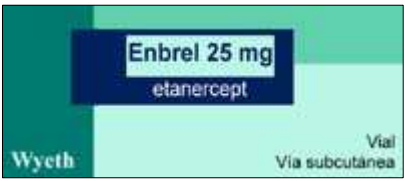
Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes externos.

Farmacéutico/s: _____

Teléfono: 958 020 108 / 958 020 004

INFORMACIÓN TRATAMIENTO CON ENBREL® (ETANERCEPT)

	<p>ENBREL® 25 mg 4 jeringas precargadas</p> <p>Principio activo: Etanercept. Vía: Subcutánea. Forma: Inyectables.</p>
---	---

Usted debe inyectarse ____ mg (____ jeringas) cada ____ semanas durante _____

¿Para qué sirve este tratamiento?

Etanercept (ENBREL®) es un medicamento que actúa bloqueando una sustancia creada por nuestro organismo denominada TNF que está especialmente elevada en pacientes que sufren enfermedades autoinmunes, como es la artritis. Este medicamento impide que esta sustancia ejerza su acción dañina.

¿Cuándo debo esperar mejoría?

La mejoría suele aparecer entre primer y la cuarta semana del inicio del tratamiento.

Para ello, es muy importante que sea constante y tome correctamente este medicamento: tómelo siempre a la misma hora del día y tal y como le ha dicho su médico.

¿Cómo se debe guardar y conservar este medicamento?

- Enbrel® ha de conservarse en la nevera (entre 2 y 8°C). Nunca en el congelador.
- Su estabilidad fuera de nevera es de 24h a 25°C.
- Las soluciones preparadas con agua para inyección deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 horas siguientes a su reconstitución (conservándolo en nevera).
- Debe estar protegido de la luz.
- No deje el medicamento al alcance de los niños. Guárdelo en un sitio seguro dentro de la nevera.

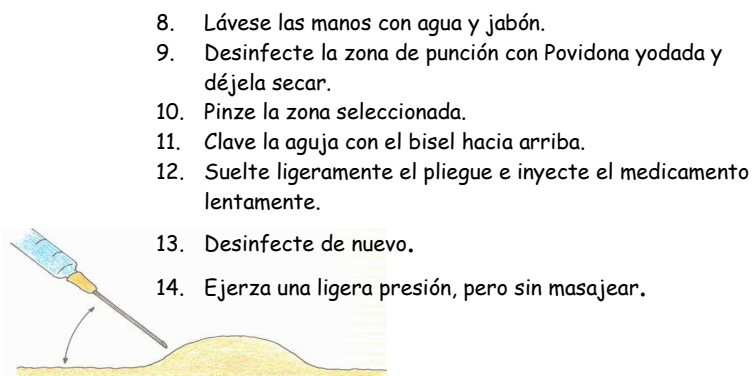
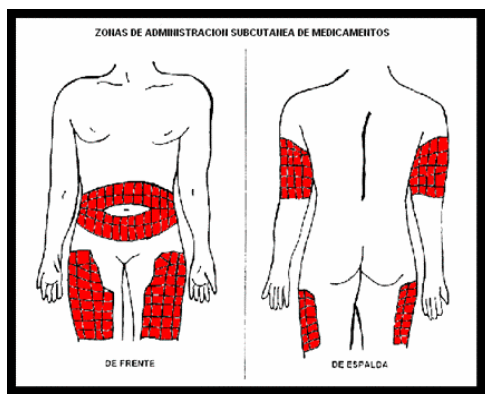
¿Cómo debo prepararlo e inyectármelo?

PREPARACIÓN: 1 vial (25 mg) se reconstituye con 1 mL de agua para inyección precargada en la jeringa a través de la torunda. La solución ha de ser clara e incolora, sin grumos, escamas o partículas. Algo de espuma blanca puede permanecer en el vial (esto es normal). No utilizar Enbrel® si no se disuelve todo el polvo del vial en 10 minutos. En ese caso, empezar de nuevo con otro vial.

Las soluciones preparadas deberán administrarse lo antes posible y dentro de las 6 h siguientes a su reconstitución.

INYECCIÓN: Debe ponerse la inyección por vía subcutánea tal y como se lo han indicado, cambiando cada vez el lugar de inyección, alternando entre la parte trasera del brazo, el abdomen y la cara interna del muslo.

Para tener menos dolor en el lugar de la inyección conviene sacar la jeringa de la nevera media hora antes de su inyección. No agite la jeringa ya que puede estropear su contenido. Deséchela tras la administración.



8. Lávese las manos con agua y jabón.
9. Desinfecte la zona de punción con Povidona yodada y déjela secar.
10. Pinze la zona seleccionada.
11. Clave la aguja con el bisel hacia arriba.
12. Suelte ligeramente el pliegue e inyecte el medicamento lentamente.
13. Desinfecte de nuevo.
14. Ejercer una ligera presión, pero sin masajear.

¿Qué efectos adversos pueden aparecer?

- Pueden aparecer reacciones en el sitio de inyección como enrojecimiento y/o picores, morados, dolor o hinchazón. Para evitarlo es importante ir rotando el lugar de inyección. Para evitar el dolor se puede aplicar frío sobre la piel antes de la inyección.
- Si aparece dolor de cabeza puede tomar un analgésico (por ejemplo: Paracetamol).
- Pueden aparecer infecciones como resfriado común, bronquitis, cistitis e infecciones de la piel:
 - ⇒ Evite el contacto con personas resfriadas o que sufran alguna infección.
 - ⇒ **Vacúnese:** Sólo en el caso de las siguientes vacunas consulte antes a su médico: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, poliomielitis oral (Sabin), tuberculosis (BCG), fiebre tifoidea oral, cólera oral.
 - ⇒ Contacte con su médico en caso de signos/síntomas de infección como la aparición de fiebre, malestar general, pus, etc.
 - ⇒ Si tiene mucha mucosidad beba mucha agua o líquidos para ayudar a fluidificarla y poder expulsarla con facilidad. Si no cesara o apareciera fiebre persistente, consúltelo a su médico.
 - ⇒ Si va a ser sometido a cualquier Cirugía, incluyendo la dental, dígame al doctor o dentista que usted está tomando Enbrel®.
- Si aparecieran reacciones alérgicas, prurito, dolor al tragar o morados, avise inmediatamente a su médico.

IMPORTANTE:

- A las mujeres en edad fértil: se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y cinco meses después.
- Avise a su médico si tiene algún hijo al cual le esté dando el pecho.

PARA CUALQUIER DUDA Ó CONSULTA SOBRE SUS MEDICAMENTOS,
CONTACTE CON NOSOTROS:


Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes externos.

Farmacéutico/s: _____

Teléfono: 958 020 108 / 958 020 004

INFORMACIÓN TRATAMIENTO CON HUMIRA® (ADALIMUMAB)

	<p>HUMIRA® 40 mg 2 jeringas precargadas</p> <p>Principio activo: <u>Adalimumab</u></p> <p>Vía: Subcutánea</p> <p>Forma: Inyectables</p>
---	---

Usted debe inyectarse _____ mg (_____ jeringas) cada _____ semanas durante _____.

¿Para qué sirve este tratamiento?

Adalimumab (HUMIRA®) es un medicamento que actúa bloqueando una sustancia creada por nuestro organismo denominada TNF que está especialmente elevada en pacientes que sufren enfermedades autoinmunes, como es la artritis. Este medicamento impide que esta sustancia ejerza su acción dañina sobre las articulaciones.

¿Cuándo debo esperar mejoría?

La mejoría suele aparecer a las de 12 semanas de iniciar el tratamiento.

Para ello, es muy importante que sea constante y tome correctamente este medicamento: tómelo siempre a la misma hora del día y tal y como le ha dicho su médico.

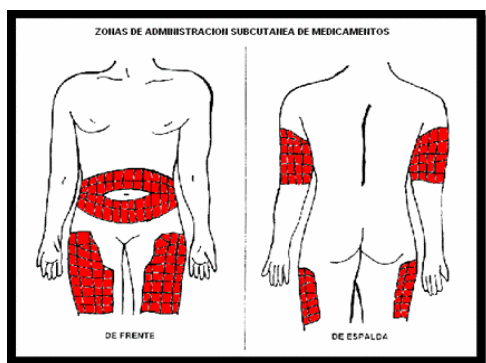
¿Cómo se debe guardar y conservar este medicamento?

- Humira® ha de conservarse en la nevera (entre 2 y 8°C). Nunca en el congelador.
- Su estabilidad fuera de nevera es de 24h a 25°C.
- Debe estar protegido de la luz.
- No deje el medicamento al alcance de los niños. Guárdelo en un sitio seguro dentro de la nevera.

¿Cómo debo inyectármelo?

Debe ponerse la inyección por vía subcutánea tal y como se lo han indicado, cambiando cada vez el lugar de inyección, alternando entre la parte trasera del brazo, el abdomen y la cara interna del muslo.

Para tener menos dolor en el lugar de la inyección conviene sacar la jeringa de la nevera media hora antes de su inyección. No agite la jeringa ya que puede estropear su contenido. Deséchela tras la administración.



1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Desinfecte la zona de punción con Povidona yodada y déjela secar.
3. Pinze la zona seleccionada.
4. Clave la aguja con el bisel hacia arriba.
5. Suelte ligeramente el pliegue e inyecte el medicamento lentamente.
6. Desinfecte de nuevo.

¿Qué efectos adversos pueden aparecer?

- Pueden aparecer reacciones en el sitio de inyección: enrojecimiento y/o picores, morados, dolor o hinchazón. Para evitarlo es importante ir rotando el lugar de inyección. Para evitar el dolor se puede aplicar frío sobre la piel antes de la inyección.
- Si aparece dolor de cabeza puede tomar un analgésico (por ejemplo: Paracetamol).
- Es posible que aparezca vértigo o cansancio. En este caso, disminuya el ritmo de trabajo las primeras semanas. Después, un ejercicio moderado y progresivo puede ayudar a reducir el cansancio.
- Pueden aparecer síntomas respiratorios como resfriado común, rinitis, sinusitis, bronquitis, neumonía:
 - ⇒ Evite el contacto con personas resfriadas o que sufran alguna infección.
 - ⇒ Si tiene mucha mucosidad beba mucha agua o líquidos para ayudar a fluidificarla y poder expulsarla con facilidad. Si no cesara o apareciera fiebre persistente, consúltelo a su médico.
 - ⇒ Si aparece tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula durante o después del tratamiento con Humira[®], avise a su médico.
 - ⇒ **Vacúnese**: Sólo en el caso de las siguientes vacunas consulte antes a su médico: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, poliomielitis oral (Sabin), tuberculosis (BCG), fiebre tifoidea oral, cólera oral.
- Puede aparecer tos seca o faringitis (irritación de garganta). Se pueden aliviar tomando líquidos tibios con miel y limón. También son útiles los caramelos de Eucalipto o mentol. Si la tos fuera intensa y no le permite descansar bien su médico le puede prescribir un medicamento contra la tos.
- Podrían aparecer náuseas. Para evitar su aparición coma despacio y fraccionado (mejor comer pequeñas cantidades cinco-seis veces al día que una sola vez una gran cantidad). Evite las comidas ricas en especias, grasas o frituras.

- En caso de aparecer diarrea, trate de beber como mínimo 8-10 vasos de líquido al día (lo mejor es el agua). Evite zumos de frutas envasados por su alto contenido en azúcar y bebidas con cafeína, ya que podrían agravar la diarrea.

IMPORTANTE:

- A las mujeres en edad fértil: se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y cinco meses después.
- Avise a su médico si tiene algún hijo al cual le esté dando el pecho.

PARA CUALQUIER DUDA Ó CONSULTA SOBRE SUS MEDICAMENTOS,
CONTACTE CON NOSOTROS:

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes externos.

Farmacéutico/s: _____

Teléfono: 958 020 108 / 958 020 004

ANEXO 3: CONSEJOS PRÁCTICOS A PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ARTRITIS REUMATOIDE.

CONSEJOS PRÁCTICOS PARA EL CONTROL DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

1. DUERMA SUFICIENTE
2. PLANEE PERIODOS DE REPOSO DURANTE EL DÍA
3. ELABORE UN PLAN DE EJERCICIO A REALIZAR, PERO QUE SEA FLEXIBLE
4. PROTEJA LA ARTICULACIONES INFLAMADAS (CON CODERAS, RODILLERAS...)
5. EMPLEE MEDIDAS TÉRMICAS PARA DISMINUIR EL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN (PAÑOS DE AGUA CALIENTE Y FRIA...)
6. EVITE EL ESTRÉS (CON RELAJACIÓN, DISTRACCIONES, EJERCICIO...)
7. LLEVE UNA DIETA BALANCEADA (EQUILIBRIO DE PROTEÍNAS, CALORÍA Y CALCIO)
8. SIGA EL TRATAMIENTO MÉDICO Y ACUDA A CONTROLES PERIÓDICAMENTE

Cualquier duda, consulte con su Farmacéutico/a.

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Unidad de Seguimiento Farmacoterapéutico a Pacientes externos.

Farmacéutico/s: _____

Teléfono: 958 020 108 / 958 020 004

ANEXO 4: CUESTIONARIO TREATMENT SCORE QUESTIONNAIRE
MEDICATION.

TSQM *(version 1.4)*

Cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (versión española del TSQM)

Instrucciones: Piense por unos minutos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando en este estudio clínico. Nos interesa que evalúe durante las últimas dos a tres semanas o desde la última vez que lo tomó, la eficacia, los efectos secundarios del medicamento, y si resulta práctico tomarlo. En cada pregunta, coloque una sola marca al lado de la respuesta que corresponde mejor a su experiencia particular.

1. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su condición.

- ₁ Sumamente insatisfecho(a)
- ₂ Muy insatisfecho(a)
- ₃ Insatisfecho(a)
- ₄ Algo satisfecho(a)
- ₅ Satisfecho(a)
- ₆ Muy satisfecho(a)
- ₇ Sumamente satisfecho(a)

2. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.

- ₁ Sumamente insatisfecho(a)
- ₂ Muy insatisfecho(a)
- ₃ Insatisfecho(a)
- ₄ Algo satisfecho(a)
- ₅ Satisfecho(a)
- ₆ Muy satisfecho(a)
- ₇ Sumamente satisfecho(a)

3. Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.

- ₁ Sumamente insatisfecho(a)
- ₂ Muy insatisfecho(a)
- ₃ Insatisfecho(a)
- ₄ Algo satisfecho(a)
- ₅ Satisfecho(a)
- ₆ Muy satisfecho(a)
- ₇ Sumamente satisfecho(a)

4. ¿Tiene algún efecto secundario a consecuencia de este medicamento?

- ₁ Sí
- ₀ No (Si su respuesta es No, pase a la pregunta 9)

5. Indique el grado de molestia de los efectos secundarios del medicamento que toma para el tratamiento de su afección.

- ₁ Molestias excesivas
- ₂ Muchas molestias
- ₃ Algunas molestias
- ₄ Pocas molestias
- ₅ Ninguna molestia

6. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su salud física y con su capacidad de funcionamiento (es decir, fuerza, nivel de energía, etc.)?

- ₁ Muchísimo
- ₂ Mucho
- ₃ Algo
- ₄ Muy poco
- ₅ Nada

7. ¿Hasta qué punto interfieren los efectos secundarios con su capacidad mental (es decir, la capacidad de pensar con claridad, mantenerse despierto, etc.)?

- ₁ Muchísimo
- ₂ Mucho
- ₃ Algo
- ₄ Muy poco
- ₅ Nada

8. ¿Hasta qué punto influyeron los efectos secundarios en su satisfacción general con el medicamento?

- ₁ Muchísimo
- ₂ Mucho
- ₃ Algo
- ₄ Muy poco
- ₅ Nada

9. ¿Hasta qué punto fue fácil o difícil usar/tomar el medicamento en su forma actual?

- ₁ Sumamente difícil
- ₂ Muy difícil
- ₃ Difícil
- ₄ Algo fácil
- ₅ Fácil
- ₆ Muy fácil
- ₇ Sumamente fácil

10. ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planear cada vez que debe usar/tomar el medicamento?

- ₁ Sumamente difícil
- ₂ Muy difícil
- ₃ Difícil
- ₄ Algo fácil
- ₅ Fácil
- ₆ Muy fácil
- ₇ Sumamente fácil

11. ¿Hasta qué punto es o no es práctico tomar el medicamento tal como se indica?

- ₁ Nada práctico
- ₂ Muy poco práctico
- ₃ Poco práctico
- ₄ Algo práctico
- ₅ Práctico
- ₆ Muy práctico
- ₇ Sumamente práctico

12. En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?

- ₁ Ninguna confianza
- ₂ Un poco de confianza
- ₃ Algo de confianza
- ₄ Mucha confianza
- ₅ Confianza absoluta

13. ¿Hasta qué punto está convencido(a) de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?

- ₁ Nada convencido(a)
- ₂ Un poco convencido(a)
- ₃ Algo convencido(a)
- ₄ Muy convencido(a)
- ₅ Totalmente convencido(a)

14. Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

- ₁ Sumamente insatisfecho(a)
- ₂ Muy insatisfecho(a)
- ₃ Insatisfecho(a)
- ₄ Algo satisfecho(a)
- ₅ Satisfecho(a)
- ₆ Muy satisfecho(a)
- ₇ Sumamente satisfecho(a)

ANEXO 5: CUESTIONARIO HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE Y CÁLCULO DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Historia clínica |_|_|_|_|_|_|_|_|
Fecha: ___/___/___/

Sólo rellene este apartado

Por favor, le agradeceríamos que contestara las siguientes preguntas **un día antes** de la consulta con su reumatólogo.

1) ¿Cómo se encuentra su artritis hoy en comparación con la última visita?

Mucho mejor
 Algo mejor
 Igual
 Algo peor
 Mucho peor

2) ¿Cuánto dolor ha notado durante la última semana?

Ningún dolor Máximo dolor

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

3) En general, ¿cómo se ha encontrado su artritis durante la última semana?

Muy bien Muy mal

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

EGP (0-100)

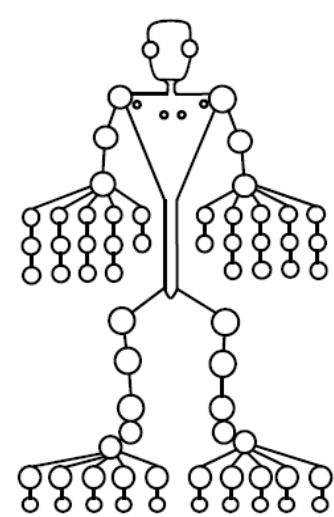
Evaluación global de la enfermedad efectuada por el médico.

Muy bien Muy mal

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10

Médico

- NAT:
- NAD:
- IR:
- VSG: / PCR:



$$DAS = 0,54(\sqrt{IR}) + 0,065(NAT) + 0,33(\ln VSG) + 0,0072(EGP)$$

$$DAS28 = 0,56(\sqrt{NAD28}) + 0,28(\sqrt{NAT28}) + 0,70(\ln VSG) + 0,014(EGP)$$

NOTA: Hoja de evaluación facilitada por Enrique Batlle Gualda. H. G. U. de Alicante

Versión Española del Health Assessment Questionnaire (HAQ) traducida y adaptada por J. Esteve-Vives, E. Batlle-Gualda, A. Reig y Grupo para la Adaptación del HAQ a la población Española.

		Sin Dificultad	Con alguna dificultad	Con mucho dificultad	Incapaz de hacerlo	
Durante la última semana, ¿ha sido usted capaz de...						
Vestirse	1) Vestirse solo, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?.....	↓	↓	↓	↓	BAREMO
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Levantarse	2) Enjabonarse la cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PD HAQ
Comer	3) Levantarse de una silla sin brazos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0 0.000
						1 0.125
Comer	4) Acostarse y levantarse de la cama?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2 0.250
						3 0.375
Comer	5) Cortar un filete de carne?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4 0.500
						5 0.625
Comer	6) Abrir un cartón de leche nuevo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6 0.750
						7 0.875
Comer	7) Servirse la bebida?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	8 1.000
						9 1.125
Comer	8) Caminar fuera de casa por un terreno llano?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	10 1.250
						11 1.375
Comer	9) Subir cinco escalones?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	12 1.500
						13 1.625
Comer	10) Lavarse y secarse todo el cuerpo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	14 1.750
						15 1.875
Comer	11) Sentarse y levantarse del retrete?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	16 2.000
						17 2.125
Comer	12) Ducharse?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	18 2.250
						19 2.375
Comer	13) Coger un paquete de azúcar de 1 Kg de una estantería colocada por encima de su cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	20 2.500
						21 2.625
Comer	14) Agacharse y recoger ropa del suelo?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	22 2.750
						23 2.875
Comer	15) Abrir la puerta de un coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	24 3.000
Comer	16) Abrir tarros cerrados que ya antes habían sido abiertos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	17) Abrir y cerrar los grifos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	18) Hacer los recados y las compras?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	19) Entrar y salir de un coche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Comer	20) Hacer tareas de casa como barrer o lavar los platos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Señale para qué actividades **necesita la ayuda de otra persona**:

Vestirse, asearse..... Levantarse... Comer Caminar, pasear.....

Higiene personal..... Alcanzar..... Abrir y cerrar cosas Recados y tareas de casa

Señale si utiliza alguno de estos **utensilios** habitualmente:

Bastón, muletas, andador o silla de ruedas... Cubiertos de mango ancho

Asiento o barra especial para el baño..... Asiento alto para el retrete.....

Abridor para tarros previamente abiertos

ANEXO 6: CUESTIONARIO SHORT FORM-36.

CUESTIONARIO DE SALUD SF-36
VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright© 1995 Medical Outcomes Trust

All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
I.M.I.M.
Doctor Aiguader, 80
E- 08003 Barcelona, España
Tel. + 34 3 221 10 09
ax. + 34 3 221 32 37
E-mail: pbarbas@imim.es

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 2 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

1 Sí

2 No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1 Sí

2 No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

1 Nada

2 Un poco

3 Regular

4 Bastante

5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Algunas veces
- 4 Sólo alguna vez
- 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA
CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

BIBLIOGRAFÍA

¹ Martín Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo JJ. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la Artritis Reumatoide. *Farm Hosp* **2003**; 27 (6): 360-70.

² Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expresión in inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* **1999**; 10: 27-39.

³ Gonzalez-Amaro R, F. Sanchez Madrid. Cell adhesion molecules: selectins and integrins. *Crit Rev Immunol* **1999**; 19 (5-6): 389-429.

⁴ Couture R, M Harrison, RM Vianna, F Cloutier. Kinin receptors in pain and inflammation. *Eur J Pharmacol* **2001**; 429: 161-176.

⁵ Nicosia S, Capra V, Rovati GE. Leukotrienes as mediators of asthma. *Pulm Pharmacol Ther* **2001**; 14: 3-19.

⁶ Aggarwal BB, S Shishodia, K Ashikawa, AC Bharti. The role of TNF and its family members in inflammation and cancer: lessons from gene deletion. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* **2002**; 1: 327-41.

⁷ Jarvis B, Faulds D. Etanercept. A review of tis use in rheumatoid arthritis. *Drugs* **1999**; 57: 945-966.

⁸ Huizinga TWO. Genetics in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Reports* **2002**; 4: 195-200.

⁹ Nepom GT. Major histocompatibility complex-directed susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol.* **1998**; 68:315-32.

¹⁰ Nepom GT. The role of the DR4 shared epitope in selection and commitment of autoreactive T cells in rheumatoid arthrtis. *Rheum Dis Clin North Am* **2001**; 27: 305-15.

¹¹ St Clair EW. Tides of inflammation: impacts of biologics. *J Rheumatol* **2002**; Suppl 65: 22-26.

¹² Curso virtual Terapias Biológicas en Reumatología y Dermatología (I Curso Virtual). Comisión de formación continuada del Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. **2006**.

¹³ Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rhem* **1988**; 31: 315-24.

-
- ¹⁴ Boers M. Understanding the window of opportunity concept in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2003**; 48: 1771-1774.
- ¹⁵ Raza K, Buckley CE, Salmon M, Buckley CD. Treating very early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2006**; 20: 849-863.
- ¹⁶ Paulus HE, Ramos B, Wong WK, Ahmed A, Bulpitt K, Park G et al. Equivalence of the acute phase reactants C-reactive protein, plasma viscosity, and Westergren erythrocyte sedimentation rate when used to calculate American College of Rheumatology 20% improvement criteria or the Disease Activity Score in patients with early rheumatoid arthritis. *Western Consortium of Practicing Rheumatologists. J Rheumatol* **1999**; 26 (11):2324-2331.
- ¹⁷ Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2000**; 39 (Suppl 1):24-29.
- ¹⁸ Zendman AJ, Van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2006**; 45 (1):20-25.
- ¹⁹ Arvi Larsen. How to Apply Larsen score in evaluating radiograph of rheumatoid arthritis in longterm studies? *J Rheumatol* **1995**; 22: 1974-5.
- ²⁰ Frederick Wolfe, Desree MFM, Van der Heijde and Arvi Larsen. Assessing radiographic status of rheumatoid arthritis: introduction of a short erosion scale. *J Rheumatol* **2000**; 27: 2090-9.
- ²¹ Desree Van der Heijde. How to read radiographs according to the Sharp/Van der Heijde method. *J Rheumatol* **2000**; 27: 261-3.
- ²² Díaz López C. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide. *Rev Clin Esp* **2000**; 200: 46-58.
- ²³ Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)* **2002**; 41: 793-800.
- ²⁴ Grupo GUIPCAR. GUIPCAR 2007: Actualización de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de la artritis reumatoide en España. Sociedad Española de Reumatología. Madrid, Abril, **2007**.
- ²⁵ Guillemin F, Briancon S, Klein JM, Sauleau E, Pourel J. Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol* **1994**; 23 (5):264-268.
- ²⁶ Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* **2002**; 41: 793-800.
- ²⁷ Welsing PM, Fransen J, Van Riel PL. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2005**; 52 (9):2616-2624.

-
- ²⁸ Ronda E, Ruiz MT, Pascual E, Gibson T. Differences between Spanish and British patients in the severity of rheumatoid arthritis: comment on the article by Drosos et al. *Arthritis Rheum* **1994**; 37 (1):147-148.
- ²⁹ Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* **2003**; 48 (1):54-58.
- ³⁰ Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* **2001**; 44: 1467-9.
- ³¹ Pincus T, Callahan FL, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* **1984**; 27: 864-72.
- ³² Navarro-Cano G, Del Rincón I, Pogosian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* **2003**; 48: 2425-33
- ³³ Griffith J, Carr A. What is the impact of early rheumatoid arthritis on the individual? *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2001**; 15 (1):77-90.
- ³⁴ Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2003**; 48: 1530-42.
- ³⁵ Blumberg SN, Fox DA. Rheumatoid arthritis: guidelines for emerging therapies. *Am J Manag Care* **2001**; 7 (6):617-626.
- ³⁶ Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of rheumatoid arthritis: Work disability: a prospective 18 year study of 823 patients. *J Rheumatol* **1998**; 25: 2108-17.
- ³⁷ Pincus T, Callahan OF. The 'side effects' of rheumatoid arthritis: joint destruction, disability and early mortality. *Br J Rheumatol* **1993**; 32 (Suppl 1): 28-37.
- ³⁸ Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernández-García C, Carmona L, Vargas E et al. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum* **2003**; 49 (1): 64-70.
- ³⁹ Jonson B, Rehngerg C, Borgquist L, Larson SE. Locomotion status and costs in destructive rheumatoid arthritis. A comprehensive estudy of 82 patients from a population of 13000. *Acta Orthop Scand* **1992**; 63: 207-12.
- ⁴⁰ Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla Poblador R, Martinez Nieto C, Sanchez Garre MJ, Rosado Souviron MA por el Grupo de Investigadores del estudio PRAXIS. Utilización y coste de los modificadores biológicos de la artritis reumatoide en España (estudio PRAXIS). *Farm Hosp* **2007**; 31 (2): 78-92.

-
- ⁴¹ García-Vadillo A, Castañeda S, Carrasco AL, Jimeno A. Costes económicos de la artritis reumatoide de corta evolución. *Rev Esp Reumatol* **2001**; 28: 4-11.
- ⁴² Tornero Molina J, Vidal Fuentes J. Impacto social y económico de las enfermedades reumáticas: la discapacidad laboral. *Rev Esp Reumatol* **1999**; 26: 357-366.
- ⁴³ Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis* **2001**; 60 (11): 1040-1045.
- ⁴⁴ Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* **2003**; 81: 646-56.
- ⁴⁵ Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia JM, Marenco de la Fuente JL, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J et al. Miembros del panel de expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. **2006**;2 (Supl 2): S52-9.
- ⁴⁶ Nell VPK, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Hoffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with very early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. **2004**; 43: 906-14.
- ⁴⁷ Gotzsche PC, Johansen HK. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* **2000**; (2): CD000189.
- ⁴⁸ Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Gualandi M, Naudin R, Stead H et al. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* **1999**; 354 (9196): 2106-2111.
- ⁴⁹ Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **2000**; 343: 1520-8.
- ⁵⁰ Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* **2004**; 364: 2021-9.
- ⁵¹ Chiba T, Sato K, Endo M, Ando T, Inomata M, Orii S et al. Upper gastrointestinal disorders induced by non steroidal anti-inflammatory drugs. *Hepatogastroenterology* **2005**; 52:1134-8.
- ⁵² Sociedad Española de Reumatología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Instituto de Salud Carlos III DGdFyPS. Uso racional de coxibs. *Revista Española Reumatología* **2000**; 27:398-400.
- ⁵³ Gaffo A, Saag KG, Curtis JR. Treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Health-Syst Pharm* **2006**; 63: 2451-65.

-
- ⁵⁴ Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KJ, Ines LB et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*. **2006**; 65: 285-93.
- ⁵⁵ Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* **2005**; 52 (11):3371-80.
- ⁵⁶ Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev* **2005**; 57:163-72.
- ⁵⁷ Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, Willkens RF, Furst DE, Williams HJ et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. **1994**; 37: 316-28.
- ⁵⁸ Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **2000**; 343: 1586-93.
- ⁵⁹ Van Riel PL, van Gestel AM, Van de Putte LB. Long-term usage and side-effect profile of sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* **1995**; 34: 40-2.
- ⁶⁰ Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. **2004**; 350: 2167-79.
- ⁶¹ Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, Kaltwasser JP, Dawes PT, Gomor B, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* **2000**; 39: 655-65.
- ⁶² Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, Rozman B, Kvien TK, Larsen A, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* **1999**; 353: 259-66.
- ⁶³ Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell J, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. **2002**; 137: 726-33.
- ⁶⁴ O'Dell JR, Paulsen G, Haire CE, Blakely K, Palmer W, Wees S, et al. Treatment of early seropositive rheumatoid arthritis with minocycline: four-year followup of a double-blind, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* **1999**;42: 1691-5.
- ⁶⁵ Felson DT, LaValley MP, Baldassare AR, Block JA, Caldwell JR, Cannon GW, et al. The Prosurba column for treatment of refractory rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Arthritis Rheum* **1999**;42: 2153-9.
- ⁶⁶ Pincus T, O'Dell JR, Kremer JR. Combination therapy with multiple disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a preventive strategy. *Ann Intern Med* **1999**;131: 768-74.

-
- ⁶⁷ Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katasikis P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum.* **2008**; 58 (suppl 2):S92-S101.
- ⁶⁸ Lipsky PE, Van der Heijde D, St Clair WS, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* **2000**; 343 (22): 1594-602.
- ⁶⁹ St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50:3432-43.
- ⁷⁰ Ficha técnica e informe de evaluación científica de Infliximab de la EMEA. **1999**.
- ⁷¹ Culy CR, Keating GM. Etanercept: an update of its use in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* **2002**; 62: 2493-2537
- ⁷² Ficha técnica e informe de evaluación científica de Etanercept de la EMEA. **2000**.
- ⁷³ Korth-Bradley JM, Rubin AS, Hanna RK, Simcoe DK, Lebsack ME. The pharmacokinetics of etanercept in healthy volunteers. *Ann Pharmacother* **2000**; 34: 161-4.
- ⁷⁴ Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* **1999**; 130: 478-86.
- ⁷⁵ Klareskog L, Van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet* **2004**; 363: 675-81.
- ⁷⁶ Ficha técnica e informe de evaluación científica de Adalimumab de la EMEA. **2003**.
- ⁷⁷ Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* **2003**; 48: 35-45.
- ⁷⁸ Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50: 1400-11.
- ⁷⁹ Haraoui B. Is there a rationale for switching from one anti-tumor necrosis factor agent to another? *J Rheumatol.* **2004**; 31: 1021-2.
- ⁸⁰ Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Silman AJ; British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes After Switching From One Anti-

Tumor Necrosis Factor Agent to a Second Anti-Tumor Necrosis Factor Agent in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* **2007**; 56: 13–20.

⁸¹ Gómez-Reino JJ, Carmona L and the BIOBADASER Group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Research & Therapy* **2006**, 8: R29.

⁸² Imperato AK, Bingham CO III, Abramson SB. Overview of benefit/risk of biological agents. *Clin Exp Rheumatol* **2004**; 22 (suppl 35): S108-S114.

⁸³ Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Risk of Serious Bacterial Infections Among Rheumatoid Arthritis Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Arthritis Rheum* **2007**; 56: 1125-1133.

⁸⁴ Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol*. **2004**;31: 107-9.

⁸⁵ Zein NN; Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol*. **2005**; 42: 315-22.

⁸⁶ Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum*. **2003**; 48: 3013-22.

⁸⁷ Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* **2004**; 38: 1261-5.

⁸⁸ Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, Symmons DP. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. *Ann Rheum Dis* **2004**; 63: 1538-43.

⁸⁹ Gatto B. Biologics targeted at TNF: design, production and challenges. *Reumatismo* **2006**; 58: 94-103.

⁹⁰ Mount C, Featherstone J. Rheumatoid arthritis market. *Nat Rev Drug Discov* **2005**; 4: 11-12.

⁹¹ Pucino F Jr, Harbus PT, Goldbach-Mansky R. Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? *Am J Health-Syst Pharm* **2006**; 63 (Suppl 4): S19-S41.

⁹² Ficha técnica e informe de evaluación científica de Anakinra de la EMEA. **2002**.

⁹³ Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* **1998**; 41: 2196-204.

⁹⁴ Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1

receptor antagonist, in combination with methotrexate: Results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* **2002**; 46: 614-24.

⁹⁵ Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ, Hanrahan PS, Kraishi MM, Patel A, Sun G, Bear MB; 990145 Study Group. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* **2004**; 63: 1062-1068.

⁹⁶ Edwards JC, Cambridge G. Prospects for B-cell-targeted therapy in autoimmune disease. *Rheumatology (Oxford)* **2005**; 44: 151-156.

⁹⁷ Ficha técnica e informe de evaluación científica de Rituximab de la EMEA. **2006**.

⁹⁸ Reff ME, Carner K, Chambers KS, Chinn PC, Leonard JE, Raab R et al. Depletion of B-cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* **1994**; 83: 435-445.

⁹⁹ Summers KM, Kockler DR. Rituximab treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* **2005**; 39: 2091-5.

¹⁰⁰ Cohen SB, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Genovese M et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Reum* **2006**; 54: 2793-2806.

¹⁰¹ Cohen, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie R, Burmester G et al. Prolonged efficacy of a single course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to one or more TNF inhibitors: 1-year follow-up of a controlled trial (REFLEX Study). *Ann Rheum Dis* **2006**; 65 (Suppl 2): 183.

¹⁰² Ficha técnica e informe de evaluación científica de Abatacept de la EMEA. **2007**.

¹⁰³ Annelise Goecke S. Abatacept, nueva alternativa dentro de la familia de las terapias biológicas. *Reumatología* **2007**; 23: 12-18.

¹⁰⁴ Arlene H, Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation-biology, therapeutic potential, and challenges. *N Engl J Med* **2006**; 355: 973-75.

¹⁰⁵ Kremer J, Genant H, Moreland L, Russell A, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* **2006**; 144: 865-876.

¹⁰⁶ Genovese M, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor inhibition. *N Engl J Med* **2005**; 353: 1114-23.

¹⁰⁷ Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* **2006**; 54: 2807-16.

-
- ¹⁰⁸ Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* **2007**; 66: 228-34.
- ¹⁰⁹ Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* **2004**; 50:1761-9.
- ¹¹⁰ Redlich K, Schett G, Steiner G, Hayer S, Wagner EF, Smolen JS . Rheumatoid arthritis therapy after tumor necrosis factor and interleukin-1 blockade. *Arthritis Rheum.* **2003**; 48: 3308-19.
- ¹¹¹ Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-TNF agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* **2006**; 65:746-52.
- ¹¹² Moreland L. Unmet needs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* **2005**; 7 (suppl 3): S2-S8.
- ¹¹³ Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intell Clin Pharm* **1990**; 24 (11): 1093-7.
- ¹¹⁴ Fernández-Llimós F, Faus MJ. Importance of medicine-related problems as risk factors. *Lancet* **2003**; 362: 1239.
- ¹¹⁵ Fernández-Llimós F, Tuneu L, Baena MI, García-Delgado A, Faus MJ. Morbidity and Mortality associated with pharmacotherapy. Evolution and Current Concept of Drug-Related Problems. *Curr Pharm Design* **2004**; 10 (31): 3947-3967.
- ¹¹⁶ Climente M, Quintana I, Martínez G, Atienza A, Jiménez NV. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. *Aten Farm* **2001**; 3(1): 9-22.
- ¹¹⁷ Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp* **1999**; 1: 107-112.
- ¹¹⁸ Bergman U, Wiholm BE. Drug- related problems causing admisión to a medical clinic. *Eur J Clin Pharmacol* **1981**; 20: 193-200.
- ¹¹⁹ Panel de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* **2002**; 43(3-4): 175-184.
- ¹²⁰ Baena MI, Fajardo P, Martínez-Olmos J, Martínez-Martínez F, Moreno P, Calleja MA et al. Therapy compliance, patient knowledge of medicines and self-medication as associated factors in negative clinical outcomes in pharmacotherapy. *Ars Pharm* **2005**; 46 (4): 365-381.
- ¹²¹ WONCA. Classification Committee. An international glossary for general/family practice. *Fam Pract* **1995**; 12 (3): 341-369.

-
- ¹²² Van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacoth* **2004**; 38: 659-67.
- ¹²³ AbuRuz SM, Bulatova NR, Yousef AM. Validation of comprehensive classification tool for treatment-related problems. *Pharm World Sci* **2006**; 28: 222-232.
- ¹²⁴ Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* **2002**; 118: 205-10.
- ¹²⁵ Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp* **2002**; 26: 77-89.
- ¹²⁶ López Y, Otero MJ, Martín R y col. Estudio prospectivo de los acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) en pacientes hospitalizados. *Rev Clin Esp* **2000**; 200: 106.
- ¹²⁷ Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **1998**; 279: 1200-1205.
- ¹²⁸ Ong SW, Fernández OA, Cesta A, Bajcar JM. Drug-related problems on hospital admission: relationship to medication information transfer. *Ann Pharmacother* **2006**; 40: 408-13.
- ¹²⁹ Possidente CD, Bailie GR, Hood VL. Disruptions in drug therapy in long-term dialysis patients who require hospitalization. *Am J Health Syst Pharm* **1999**; 56: 1961-4.
- ¹³⁰ Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Olmos JM et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol* **2006**; 62: 387-393.
- ¹³¹ Bicas Rocha K, Campos Vieira N, Calleja MA, Faus MJ. Detección de problemas relacionados con medicamentos en pacientes ambulatorios y desarrollo de instrumentos para el seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* **2003**; 1: 49-57.
- ¹³² Graig S, Crane VS, Hayman JN, Hoffman R, Hatwig CA. Developing a service excellence system for ambulatory care pharmacy services. *Am J Health-Syst Pharm* **2001**; 58: 1597-1606.
- ¹³³ Azad N, Tierney M, Victor G, Kumar P. adverse drug events in the elderly population admitted to a tertiary care hospital. *J Health Manag* **2002**; 47: 295-305.
- ¹³⁴ Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogués S, Ribas S. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* **2002**; 118: 205-10.

-
- ¹³⁵ Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Characteristics of drug-related problems discussed by hospital pharmacist in multidisciplinary teams. *Pharm World Sci* **2006**; 28: 152-8.
- ¹³⁶ Gorgas Torner MQ, Odena Estradé E, Pastor Solernos F. Atención farmacéutica en los problemas relacionados con los medicamentos en enfermos hospitalizados. *Farm Hosp* **2003**; 27: 280-89.
- ¹³⁷ Ernst FR, Grizzle AJ. Drug related morbidity and mortality. Updating the cost of illness model. *J Am Pharm Assoc* **2001**; 41 (2): 192-199.
- ¹³⁸ Baena MI, Marín R, Martínez J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con medicamentos. Una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2558 personas. *Pharm Care Esp* **2002**; 4: 393-396.
- ¹³⁹ Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* **1992**; 27: 538.
- ¹⁴⁰ Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp* **1999**; 199: 796-805.
- ¹⁴¹ Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observacional studies. *Pharmacy World & Science* **2002**; 24: 46-54.
- ¹⁴² Tafreshi MJ, Melby MJ, Kaback KR, Nord TC. Medication related visits to the emergency department: a prospective study. *Ann Pharmacother* **1999**; 33: 1252-57.
- ¹⁴³ Seeger JD, Xiaodong Kong S, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospital patients. *Pharmacotherapy* **1998**; 18: 1284-1289.
- ¹⁴⁴ Calderón Herranz B, Calleja Hernández MA, Faus Dader MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de urgencias. *Rev OFIL* **2005**; 15: 39-47.
- ¹⁴⁵ Grupo de Consenso. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica. Madrid: MSC; **2001**.
- ¹⁴⁶ Daniel Sabater Hernández, Martha Milena Silva Castro, Maria José Faus Dader. Programa DADER. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3ª edición. **2007**.
- ¹⁴⁷ Calvo Hernández MV, Alós Almiñana M, Giradles Deiro J, Inaraja Bobo MT, Navarro Ruiz A, Nicolás Picó J; en representación del Grupo de trabajo Atención farmacéutica de la SEFH. Bases de la atención farmacéutica en Farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. **2006**; 30:120-123.

-
- ¹⁴⁸ Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Método Dáder para el Seguimiento Farmacoterapéutico. *Ars Pharm.* **2005**; 46 (3): 309-337.
- ¹⁴⁹ Pharmaceutical care research group. University of Granada (Spain). Pharmacotherapy follow-up. The Dader method (3rd revision: 2005) *Pharmacy Practice* **2006**; 4: 4453.
- ¹⁵⁰ Silva Castro MM, Calleja MA, Machuca M, Faus MJ, Fernández-Llimós F. Seguimiento farmacoterapéutico a pacientes hospitalizados: adaptación del método Dáder. *Seguim Farmacoter* **2003**; 1 (2): 73-81.
- ¹⁵¹ Fajardo PC, Baena MI, Alcaide Andrade J, Martínez Olmos J, Faus MJ, Martínez-Martínez F. Adaptación del Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico al nivel asistencial de atención primaria. *Seguimiento Farmacoterapéutico* **2005**; 3 (3): 158-164.
- ¹⁵² Consejo de Ministros de Europa. Resolución relativa el papel del farmacéutico en el marco de la seguridad sanitaria. ResAP. N. ° 2001/2 (21 de marzo de **2001**).
- ¹⁵³ Fernández-Llimós F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Tuneu L, Martínez Martínez F. Identificación sistemática de resultados clínicos negativos de la farmacoterapia. *Seguim Farmacoter* **2004**; 2 (3): 195-205.
- ¹⁵⁴ Colorado Díaz-Caneja G, Sabater Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. DADERWeb: Un sistema para la realización, gestión y evaluación del Seguimiento Farmacoterapéutico. Informe Preliminar. [Documento Interno]. Granada: GIAF-UGR; **2007**.
- ¹⁵⁵ Sabater D, Fernández-Llimós F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguim Farmacoter* **2005**; 3 (2): 90-97.
- ¹⁵⁶ Machuca M, Martínez Romero F, Faus MJ. Informe farmacéutico-médico según la metodología Dáder para el seguimiento del tratamiento farmacológico. *Pharm Care Esp* **2000**; 2: 358-363.
- ¹⁵⁷ Pharmaceutical Care Network Europe. DRP-classification V5.0. **2005** URL: <http://www.pcne.org/dokumenter/PCNE%20classification%20V5.00.pdf>
- ¹⁵⁸ Salar L, Climent MT, Pascual I, Velert J, Aznar S. Repercusión de PRM en el paciente: estudio piloto. *Pharm Care Esp* **2003**; 5: 82-87.
- ¹⁵⁹ McDonough RP, Doucette WR. Drug therapy management: an empirical report of drug therapy problems, pharmacists' interventions, and results of pharmacists' actions. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* **2003**; 43: 511-8.
- ¹⁶⁰ Gilbert AL, Roughead EE, Beilby J, Mott K, Barratt JD. Collaborative medication management services: improving patient care. *Med J Aust* **2002**; 177: 189-92.

-
- ¹⁶¹ Parody Rúa E, Segu Tolosa JL. Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con medicamentos en atención primaria. *Aten Primaria* **2005**; 35 (9): 472-7.
- ¹⁶² Lapane KL, Hughes CM. Pharmacotherapy interventions: undertaken by Pharmacist in the Fleetwood phase III study: the role of process control. *Ann Pharmacother* **2006**; 40: 1522-6.
- ¹⁶³ Viktil KK, Blix HS; Moger TA, Reikvam A. Interview of patients by pharmacists contribuyes significantly to the indentification of drug-related problems (DRPs). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2006**; 15: 667-74.
- ¹⁶⁴ Brown CA, Bailey JH, Lee J, Garrett PK, Rudman WJ. The pharmacist-physician relationship in the detection of ambulatory medication errors. *Am J Med Sci* **2006**; 331: 22-4.
- ¹⁶⁵ Blix HS, Viktil KK, Reikvam A, Moger TA, Hjemaas BJ, Pretsch P, et al. The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals. *Eur J Clin Pharmacol* **2004**; 60: 651-8.
- ¹⁶⁶ Paulino EI, Bouvy ML, Gastelurrutia MA, Guerreiro M, Buurma H; ESCP-SIR Rejkjavik Community Pharmacy Research Group. Drug related problems identified by european community pharmacists in patients discharged from hospital. *Pharm World Sci* **2004**; 26: 353-60.
- ¹⁶⁷ Hunkeler EM, Katon W, Tang L, Williams JW Jr, Kroenke K, Lin EH et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* **2006**; 332: 259-263.
- ¹⁶⁸ Sadik A, Yousif M, McElnay JC. Pharmaceutical care of patients with Herat failure. *Br J Clin Pharmacol* **2005**; 60 (2): 183-193.
- ¹⁶⁹ Paulos CP, Nygren CE, Celedon C, Carcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacoth* **2005**; 39 (5): 939-43.
- ¹⁷⁰ De Souza WA, Yugar-Toledo JC, Bergsten-Mendes G, Sabha M, Moreno H Jr. Effect of pharmaceutical care on blood pressure control and health-related quality of life in patients with resistant hipertensión. *Am J Health Syst Pharm* **2007**; 64 (18): 1955-61.
- ¹⁷¹ Phansalkar S, Hoffman JM, Nebeker JR, Hurdle JF. Pharmacists versus nonpharmacists in adverse drug event detection: A meta-analysis and systematic review. *Am J Health-Syst Pharm*. **2007**; 64: 842-9.
- ¹⁷² Romero Crespo I, Antón Torres R, Borrás Blanco J, Navarro Ruiz A. Atención farmacéutica a pacientes con artritis reumatoide y psoriásica en tratamiento con etanercept. *Farm Hosp*. **2005**; 29: 171-176.

¹⁷³ Ruano Camps R, Ordoñez Martin-Aguilar MV, Gallego Fernández C, Coret Cagigal V, Muñoz Castillo IM. Infiximab en artritis reumatoide. Utilización en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp*. **2005**; 29: 113-118.

¹⁷⁴ Fernández-Llimos F, Faus MJ, Gastelurrutia MA, Baena MI, Martínez Martínez F. Evolución del concepto de problemas relacionados con los medicamentos: resultados como el centro de un nuevo paradigma. *Seguim Farmacoter* **2005**; 3 (4): 167-188.

¹⁷⁵ Alegre del Rey E, Martínez Rodríguez L, Tejedor de la Asunción I, Rabadan Asensio A. Pharmacy attention to prescriptions in order to bring practice into line with scientific evidence. *Aten Primaria* **2001**; 27: 663-6.

¹⁷⁶ Fernández-Llimos F, Faus MJ. From “drug-related problems” to “negative clinical outcomes”. *Am Health Syst Pharm* **2005**; 62(22): 2348-50.

¹⁷⁷ Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm* **2007**; 48 (1): 5-17.

¹⁷⁸ Foro de Atención Farmacéutica. Problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos a la medicación: conceptos. *Farmacéuticos* **2006**; 315: 28-29.

¹⁷⁹ American College of Rheumatology (ACR). American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2002**; 46: 328-346.

¹⁸⁰ Combe B, Landewé R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld FC, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* **2006**; 65: 1312-24.

¹⁸¹ Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Chernoff M, Fried B et al. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for RA clinical trials. The Committee on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum* **1993**; 36: 729-740.

¹⁸² Van der Heijde DM, van 't Hof MA, Van Riel PL, Van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* **1993**; 20: 579-581.

¹⁸³ Van Gestel AM, Haagsma CJ, Van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* **1998**; 41 (10): 1845-1850.

¹⁸⁴ Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1995**; 38: 44-48.

-
- ¹⁸⁵ Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **1997**; 24 (8):1477-85.
- ¹⁸⁶ Van Gestel AM, Prevoo MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria fo rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1996**; 39: 34-40.
- ¹⁸⁷ Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* **1968**; 37: 393-406.
- ¹⁸⁸ Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, Kalden JR, Emery P, Eberl G et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* **2003**; 42: 244-257.
- ¹⁸⁹ Aletaha D, Smolen JS. The rheumatoid arthritis patient in the clinic: comparing more than 1,300 consecutive DMARD courses. *Rheumatology (Oxford)* **2002**; 41: 1367-1374.
- ¹⁹⁰ Carmona L, Gómez-Reino JJ. BIOBADASER Group. Survival of TNF antagonists in spondylarthritis is better than in rheumatoid arthritis. Data from spanish registry BIOBADASER. *Arthritis Res Ther* **2006**; 8: R32.
- ¹⁹¹ Lupani JA, Strand V, Johnson K, Woodworth T, Furst D, Singh G et al. OMERACT drug safety working party: a proposal for developing a large patient population cohort for longterm safety monitoring in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **2001**; 28: 1170-3.
- ¹⁹² Carmona L. Registro de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. *Rev Esp Reumatol* **2004**; 31: 210-213.
- ¹⁹³ Comité Científico de BIODASER. Registro español de acontecimientos adversos de terapias biológicas en enfermedades reumáticas. Último acceso en Diciembre de **2008** (disponible en <http://biobadaser.ser.es>).
- ¹⁹⁴ Xavier Juanola Roura. REGISPONSER II. *Reumatol Clin* **2007**; 3 (suppl 2): S33-5.
- ¹⁹⁵ Pickard AS and Hung SY. An Update on Evidence of Clinical Pharmacy Services' Impact on Health-Related Quality of Life. *Ann Pharmacother* **2006**; 40:1623-34.
- ¹⁹⁶ Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. Quality fo life measures. *Br J Rheumatol* **1996**; 35: 275-81.
- ¹⁹⁷ Ballina García FJ. Medición de la calidad de vida en la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* **2002**; 29: 56-64.

-
- ¹⁹⁸ Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* **1992**; 30: 473-483.
- ¹⁹⁹ Bellamy N, Campbell J, Syrotuik J. Comparative study of self-rating pain scales in rheumatoid arthritis patients. *Curr Med Res Opin* **1999**; 15: 121-7.
- ²⁰⁰ Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* **1980**; 23:137-45.
- ²⁰¹ Sánchez O. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* **2005**; 29: 40-48.
- ²⁰² Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral **2006**; 30: 171-176.
- ²⁰³ Smith SR, Wahed AS, Kelley SS, Conjeevaram HS, Robuck PR, Fried MW. Assessing the Validity of Self-Reported Medication Adherence in Hepatitis C Treatment. *Ann Pharmacother* **2007**; 41: 1116-1123.
- ²⁰⁴ Raehl CL, Bond CA, Woods TJ, Patry RA, Sleeper RB. Screening Tests for Intended Medication Adherence Among the Elderly. *Ann Pharmacother* **2006**; 40: 888-93.
- ²⁰⁵ Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* **1990**; 150: 841-5.
- ²⁰⁶ Miller NH. Compliance with treatment regimens in chronic asymptomatic diseases. *Am J Med* **1997**; 102 (2A): 43-9
- ²⁰⁷ Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I et al. GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. **2002**; 16 (4): 605-13.
- ²⁰⁸ Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medication compliance. *Med Care* **1986**; 24 (1): 67-74.
- ²⁰⁹ Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM y col. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: estudio ARPAS (II). *Farm Hosp* **2007**; 31: 340-52.
- ²¹⁰ Elles SL, Billups SJ, Malone DC. Types of interventions made by clinical pharmacists in the IMPROVE study. *Pharmacotherapy* **2000**; 20: 429-35.
- ²¹¹ Codina Jané C, Tuset Creus M, Ibarra Barrueta O, Delgado Sánchez O, Morancho Echevarría O, García Díaz B; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Evaluación de un programa de atención farmacéutica dirigido a mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp* **2004**; 28 (Suppl 1): 19-26.

-
- ²¹² Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL y col. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Farm Hosp* **2004**; 28 (suppl 1): 6-18.
- ²¹³ Clark PM, Karagoz T, Apikoglu-Rabus S, Izzettin FV. Effect of pharmacist-led patient education on adherence to tuberculosis treatment. *Am J Health-Syst Pharm*. **2007**; 64: 497-506.
- ²¹⁴ Nichols-English G, Poirier S. Optimizing adherence to pharmaceutical care plans. *J Am Pharm Assoc*. **2000**; 40:475-85.
- ²¹⁵ Gema Suárez Mellado. Realizar SFT en todos los niveles mejora la adherencia en sólo 1 mes. correofarmaceutico.com 02/02/**2009**.
- ²¹⁶ Herdman M. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)* **2000**; 114: 22-5.
- ²¹⁷ Badia X. Satisfacción con el tratamiento. *Med Clin* **2005**; 125: 98-9.
- ²¹⁸ Carbonell J, Badia X y grupo EXPRESAR. Desarrollo y validación de un cuestionario de satisfacción con el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clin* **2006**; 2: 137-45.
- ²¹⁹ Woodcock A Bradley C. Validation of the HIV Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ). *Quality for Life Research* **2001**; 10: 517-531.
- ²²⁰ Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Morales González JM, Ortega Valín L, Ibarra Barrueta O, Escobar Rodríguez I. Características psicométricas de la escala de satisfacción con el tratamiento antirretroviral (ESTAR): Estudio ARPAS (I). *Farm Hosp* **2007**; 31: 331-9.
- ²²¹ Condes E, Aguirrebengoa K, Dalmau D, Estrada JM, Force L, Górgolas M y col. Validación del cuestionario de satisfacción con el tratamiento antirretroviral: cuestionario CESTA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2005**; 23: 586-92.
- ²²² Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes* **2004**, 26: 2-12.
- ²²³ Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Gonzalez-Alvaro I, Vargas E, Abasolo L, Morado IC y grupo de estudio emAR. Evaluación clínica de los pacientes con artritis reumatoide en España. *Rev Esp Reumatol* **2005**; 32: 112-20.
- ²²⁴ Viktil KK, Blix HS. The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2008**; 102 (3): 275-80.
- ²²⁵ Circulares 11/91, 12/91, 22/91, 23/91, 27/91 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. PROSEREME V. **1991**.
- ²²⁶ Gómez Domingo MR, Suñé Abruza JM. Dispensación ambulatoria en un hospital general de nivel terciario. *Farm Hosp* **1996**; 20: 289-294.

-
- ²²⁷ Baena MI, Fajardo P, Luque FM, Marín R, Arcos A, Zarzuelo A et al. Problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario: resultados de la validación de un cuestionario. *Pharm Care Esp* **2001**; 3: 345-357.
- ²²⁸ Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1995**; 38: 44 - 48.
- ²²⁹ Fuchs HA, Pincus T. Reduced joint counts in controlled clinical trials in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **1994**; 37: 470-475.
- ²³⁰ Balsa A, Carmona L, González I, Belmonte MA, Tena X, Sanmartí R, EMECAR Study Group. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis . *J Rheumatol* **2004**; 31 (1): 40-6.
- ²³¹ Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D, Breedveld FC, Furst DE, Lipsky PE; ATTRACT Study Group. Evidence of radiographic benedit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement-a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* **2005**; 52: 1020-1030.
- ²³² Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health- Syst Pharm* **1995**; 52: 2415-18.
- ²³³ Chicano PV, Planeéis C, Escriba J. Programa BDRAM: gestión informática de las reacciones adversas a medicamentos. *Farm Hosp* **1996**; 20: 173-179.
- ²³⁴ Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* **2005**; 29 n° 2.
- ²³⁵ Galeote M. Adherencia al tratamiento crónico: preguntar para saber, eso es aprender. *Noticias Farmacoterapéuticas* **2005**; n° 41.
- ²³⁶ Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health* **2005**; 8 (suppl 1): S9-S24.
- ²³⁷ Fries JF. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol* **1983**; (suppl 22): 48-58.
- ²³⁸ Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. "Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española". Spanish version of the Health Assessment Questionnaire (HAQ): reliability, validity and transcultural equivalency. *J Rheumatol* **1993**; 20: 2116-22.

-
- ²³⁹ Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcón-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-english speaking patients: validation of a spanish versión of the health assesement questionnaire disability index (spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol* **1993**; 11: 117-121.
- ²⁴⁰ Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* **1983**; 26 (11): 1346-1353.
- ²⁴¹ Esteve-Vives J, Batlle Gualda E, Tornero J, Tenorio M, Boquet D. Adaptación del Modified health Assessment Questionnaire (HAQ):reliability, validity, and transcultural equivalency. Grupo para la adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol* 1993; 20(12):2116-22. *Rev Esp Reumatol* **1994**; 21: 165.
- ²⁴² Alonso J, Prieto L, Anto JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* **1995**; 104: 771-6.
- ²⁴³ Ware JE Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. **1996**; 34: 220-33.
- ²⁴⁴ Fernández Lisón LC, Vázquez Domínguez B, Fernández JL, Moreno Álvarez P, Fruns Giménez I, Liso Rubio J. Calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento ambulatorio con anti-TNF. *Farm Hosp*. **2008**; 32 (3): 178-81.
- ²⁴⁵ Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community Pharmacy-Based Pharmaceutical Care for Asthma Patients. *Ann Pharmacother* **2005**; 39: 1817-22.
- ²⁴⁶ Gorgas Torner MQ, Gamundi Planas MC, Aguirre Zubia I, García Marín MA, Suárez Berea M, Marques Miñana R. Diseño y seguimiento del plan farmacoterapéutico del paciente con enfermedad cardiovascular. *Farm Hosp*. **2008**; 32:148-56.
- ²⁴⁷ Holland R, Lenaghan E, Harvey I, Smith R, Shepstone L, Lipp A, et al. Does home based medication review keep older people out of hospital? The HOMER randomised controlled trial. *BMJ* **2005**; 330: 293.
- ²⁴⁸ Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, Ashton K, Hay L, Smith R, et al. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *BMJ* **2007**; 334: 1098.
- ²⁴⁹ Tsuyuki RT, Johnson JA, Teo KK, Simpson SH, Ackman ML, Biggs RS, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist intervention on cholesterol risk management: The Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists (SCRIP). *Arch Intern Med* **2002**; 162: 1149-55.

-
- ²⁵⁰ García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp*. **2008**; 32 (3):157-62.
- ²⁵¹ Calderón Herranz B, Calleja Hernández MA, Faus Dador MJ. Detección de problemas relacionados con los medicamentos del paciente de la unidad de observación del área de Urgencias. *Rev OFIL* **2005**; 15; 2: 39-47.
- ²⁵² Ernst ME, Iyer SS, Doucette WR. Drug-related problems and quality of life in arthritis and low back pain sufferers. *Value Health* **2003**; 6 (1): 51-8.
- ²⁵³ Viktil KK; Blix HS; Reikvam A; Moger TA; Hjemaas BJ; Walseth EK et al. Comparison of drug-related problems in different patient groups. *Ann Pharmacother*. **2004**; 38: 942-8.
- ²⁵⁴ Cubero-Caballero S, Torres-Murillo JM, Campos-Perez MA, Gomez del Rio S, Calleja Hernandez MA. Problemas relacionados con los medicamentos en el area de observación de urgencias de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp*. **2006**; 30 (3): 187-192.
- ²⁵⁵ Pereira de Lyra D Jr, Kheir N, Palma Abriata J, de Rocha CE, dos Santos CB, Rosemir Pela I. Impact of pharmaceutical care interventions in the identification and resolution of drug-related problems and on quality of life in a group of elderly outpatients in Ribeirao Preto (SP), Brazil. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **2007**; 3 (6): 989-998.
- ²⁵⁶ Liu C, Batliwalla F, Li W, Lee A, Roubenoff R, Beckman E et al. Genome-Wide Association Scan Identifies Candidate Polymorphisms Associated with Differential Response to Anti-TNF Treatment in Rheumatoid Arthritis. *Mol Med* **2008**; 14 (9-10) 575-581.
- ²⁵⁷ Lapane KL, Hughes CM. Pharmacotherapy interventions undertaken by pharmacists in the Fleetwood phase III study: the role of process control. *Ann Pharmacoth* **2006**; 40 (9): 1522-6.
- ²⁵⁸ Educación para pacientes adultos con artritis reumatoide (Revisión Cochrane traducida) De La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, **2006**. Oxford, Update.
- ²⁵⁹ Vama S, McElnay JC, Hughes CM, Passmore AP, Vama M. Pharmaceutical care of elderly congestive Herat failure patients: interventions and outcomes. *Pharmacothe* **1999**; 19: 860-9.
- ²⁶⁰ Traywick Till L Jr., Voris JC, Bourne Horst J. Assessment of clinical pharmacist management of lipid-lowering therapy in a primary care setting. *J Managed Care Pharm* **2003** 3 (9): 269-73.
- ²⁶¹ Koczan D, Drynda S, Hecker M, Drynda A, Guthke R, Kekow J et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. *Arthritis Research & Therapy* **2008**, 10: R50.

-
- ²⁶² Nishtala PS, McLachlan AJ, Bell JS, Chen TF. Psychotropic prescribing in long-term care facilities: impact of medication reviews and educational interventions. *Am J Geriatr Psychiatry* **2008**; 16 (8): 621-32.
- ²⁶³ Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2008**, Issue 2.
- ²⁶⁴ Vrijens B, Belmans A, Matthys K, de Klerk E, Lesaffre E. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2006**; 15 (2): 115-21.
- ²⁶⁵ Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* **2006**; 296 (21): 2563-71.
- ²⁶⁶ Goldsmith C, Boers M, Bombardier C, Tugwell P. Criteria for clinically important changes in outcomes: development, scoring and evaluation of rheumatoid arthritis patient and trial profiles. *J Rheumatol* **1993**; 20: 561-5.
- ²⁶⁷ Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP; BSR Biologics Register. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)* **2008**; 47: 1000-1005.
- ²⁶⁸ Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders* **2008**; 9: 52.
- ²⁶⁹ Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **2000**; 43:1478-87.
- ²⁷⁰ Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* **2004**; 50: 1051-1065.
- ²⁷¹ Wells GA, Becher JCP, Teng J, Dougados M, Schiff MH, Smolen JS et al. Validation of the Disease Activity Score 28 (DAS28) and EULAR response criteria based on CRP against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on ESR. *Ann Rheum Dis* **2008**; doi: 10.1136/ard.2007.084459.
- ²⁷² Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* **2008**; 18: 146-152 .