



**Casa abierta al tiempo**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**ARTURO BECERRA SEGURA**

**PROTOCOLO:**

**IMPLEMENTACIÓN DE FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA  
PARA IDENTIFICAR FALLOS TERAPÉUTICOS DE  
FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD, EN EL  
SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DE UN HOSPITAL DE  
TERCER NIVEL DE ATENCIÓN MÉDICA.**

**ASESORES:**

Mtra. en C. Rebeca Córdova Moreno  
Profa. Asociada "D" Tiempo Completo  
No. Económico: 17857

Mtra. Flor Amalia Flores Hernández  
Responsable de la unidad de  
Farmacovigilancia y Tecnovigilancia  
Cédula profesional: 12859106

## 1. INTRODUCCIÓN:

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune que afecta a las articulaciones, provocando daño a nivel de cartílago y hueso. Es la enfermedad inflamatoria más común en adultos con una alta prevalencia en la población adulta general<sup>1</sup>.

De acuerdo a algunos estudios realizados como por ejemplo, en 2009 por parte de la Clínica de Medicina Familiar Oriente del ISSSTE, en México; concluyeron que de una población compuesta por 150 participantes con una edad mayor a 70 años expuso el padecimiento de AR en un 43.3%. Reforzando ese estudio la Clínica Ormani Arenado en Cuba en 2011 concluyeron que en cuanto a enfermedades sistémicas la AR mostró una prevalencia de un 18.5%. Otro hallazgo refirió la relación de la AR con el envejecimiento patológico y la resultante fragilidad y deterioro de la independencia funcional de los adultos mayores con consecuencias desfavorables para su salud.<sup>2</sup>

El diagnóstico debe ser evocado en presencia de ciertos signos clínicos como hinchazón (artritis clínica), rigidez matutina de más de 20 minutos y exámenes biológicos sistemáticos como la tasa de sedimentación, proteína C reactiva, anticuerpo de proteína citrulinado (ACPA) y factores reumatoides. También se debe tener en cuenta la obtención de imágenes (radiografías ± ecografía), después de eliminar los diagnósticos diferenciales<sup>1</sup>.

Los Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME) han mejorado el pronóstico de la AR y han ayudado a reducir la inflamación, aliviar síntomas como el dolor o evitar el daño en las articulaciones y la discapacidad cuando se comienzan administrar en una etapa temprana. Sin embargo, en muchas ocasiones un medicamento no cumple su efectividad terapéutica debido a distintos factores que pueden estar asociados ya sea al propio medicamento, a la vía de administración, a las dosis o a factores biofarmacéuticos del paciente, por lo que ocurren Fallos Terapéuticos (FT) que ocasionan el cambio de tratamiento con otro medicamento que pueda tratar la AR<sup>1</sup>.

La misión del farmacéutico es identificar estos FT y determinar la causalidad por la cual suceden, teniendo como referencia herramientas como los Algoritmos que ayuden a explicar por qué se ocasiona un FT y que factores están involucrados en el mismo<sup>1</sup>.

## 2. MARCO TEÓRICO:

### 2.1 Artritis Reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y sinovitis crónica de múltiples articulaciones, lo cual conduce a la destrucción de cartílago y hueso, y finalmente a discapacidad. La AR posee una prevalencia del 1% a nivel mundial y es una de las principales causas de costo socioeconómico institucional en México<sup>3</sup>.

#### 2.1.1 Etiología

La naturaleza del factor desencadenante no es conocido, aunque a grandes rasgos se ha propuesto como resultado de la interacción de un antígeno desencadenante y una base genética predisponente. Entre los principales factores genéticos de riesgo asociados para AR se encuentran los diversos alelos de HLA II, PTPN22, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFAIP3, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y miARN, entre otros<sup>4</sup>.

Por otro lado, los factores ambientales, incluyen, virus (Epstein-Barr, parvovirus B19), bacterias (*Streptococcus*, *Mycoplasma*, *Proteus* y *E. coli*), cigarro, sílice, hormonas, edad, género y el grupo étnico<sup>4</sup>.

#### 2.1.2 Epidemiología

La AR es una enfermedad de distribución universal, con una prevalencia mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, y mayor frecuencia en mujeres que en varones (relación 3:1) y en áreas urbanas. En cuanto a su distribución geográfica, los valores más elevados de prevalencia corresponden a algunas tribus de indios americanos y esquimales, mientras que los más bajos se observan en países africanos y asiáticos<sup>4</sup>.

Un estudio realizado por Peláez-Ballestas en el 2011 donde incluyó 5 regiones de México con una muestra total de 19,213 individuos, encontró que alrededor del 14% de la población de estudio padecía de alguna enfermedad reumática. Dentro de éstas, la AR tuvo una prevalencia de 1.6% dentro de la población de estudio. En 2013, el Congreso del Colegio Mexicano de Reumatología, reportó una prevalencia del 1.6% dentro de la población, lo que colocó a México dentro de los países con alto porcentaje en AR. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en México aproximadamente más de 1 millón de personas vive con AR. Tres de cada 4 personas afectadas son mujeres. Del total de mujeres afectadas, el 75% se encuentra en edad productiva (entre 25-55 años)<sup>4</sup>.

### *2.1.3 Fisiopatología*

El antígeno provoca una respuesta inmune en el huésped, de la cual se emana una reacción inflamatoria. El proceso inflamatorio está mediado por glicoproteicos, en su mayoría citoquinas, factores de crecimiento y quimiocinas, cuyo efecto final es la destrucción del cartílago y el hueso subyacente, así como diversas manifestaciones extra articulares<sup>4</sup>.

En la membrana sinovial, el órgano blanco, se produce una infiltración por células inflamatorias entre las que los linfocitos Th17 secretan la citoquina IL-17, citoquina con mayor efecto proinflamatorio, que desempeña un papel iniciador al interactuar con células dendríticas, linfocitos B y macrófagos<sup>4</sup>.

Entre los anticuerpos formados destacan el Factor Reumático (FR) y los anticuerpos anticógeno. La cronicidad de la AR está dada por acción de los macrófagos al secretar TNF- $\alpha$  y la interleucina-1 (IL1) que destruyen el hueso yuxtaarticular. El TNF- $\alpha$  es un estímulo sustancial para las células productoras de mediadores inflamatorios (citoquinas, metaloproteinasas, prostaglandina E2, óxido nítrico), por su lado, la IL-1 media la destrucción de cartílago y hueso a través de la secreción de metaloproteinasas y disminución de la síntesis de glucosaminoglucanos<sup>4</sup>.

Diversos estudios han demostrado que la IL-18 es buen marcador de actividad de la enfermedad, correlacionando con los niveles de reactantes de fase aguda, encontrándose elevado en el 80% de las biopsias tomadas en membrana sinovial a pacientes con enfermedad activa. La IL-23, miembro de la familia de las interleucinas 6 y 12, es uno de los factores esenciales para prolongar la acción del mayor expansor inflamatorio, la IL-17. Además, induce la producción de IL-17 en células no-T, estimula la producción de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  a través de su subunidad p19 en sinoviocitos, que se encuentra sobreexpresada en la AR<sup>4</sup>.

### *2.1.4 Clasificación de la Artritis Reumatoide*

Un diagnóstico y tratamiento precoz es esencial para evitar las erosiones y destrucción articular. Es importante conocer los signos radiológicos sospechosos de la patología y realizar un diagnóstico diferencial entre procesos degenerativos y los distintos tipos de artritis (secundario a depósito de cristales, psoriásica, reactiva, infecciosa, etc.)<sup>5</sup>

La alta variabilidad de los síntomas y signos que presentan los pacientes con AR dificulta el diagnóstico, por lo cual, en 2010, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) propusieron criterios para su clasificación. Los mismos permiten un diagnóstico

oportuno de la AR, ya que se incluyen marcadores serológicos tempranos y específicos de esta patología como los anticuerpos contra proteínas citrulinadas (ACPAs), los cuales en conjunto con el factor reumatoideo (FR) proporcionan hasta el 50% (3 de 6) del puntaje requerido para ser clasificado con AR<sup>3</sup>

Mediante el uso de 3 fases se determinaron los nuevos criterios de clasificación de AR, la primera fase fue identificar la contribución de las distintas variables clínicas y de laboratorio utilizada en la práctica clínica diaria en el diagnóstico de la AR. La segunda fase consistió en producir un juicio clínico sobre la contribución relativa de cada una de las variables identificadas en la fase 1 sobre el diagnóstico de AR. Los objetivos de la tercera fase fueron, en primer lugar, utilizar los resultados obtenidos en las 2 primeras fases y desarrollar un sistema de puntuación y definir el punto de corte óptimo que, aplicado a pacientes con artritis indiferenciada de reciente comienzo, permitiese identificar a aquéllos con alta probabilidad de desarrollar una AR persistente o erosiva y en segundo lugar, comprobar que el nuevo sistema de puntuación y el punto de corte establecido permitieran identificar con buena sensibilidad a aquellos pacientes con AR6.

Los nuevos criterios de AR sólo se aplicarán a una determinada población diana que debe tener las siguientes características:

- Presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica (al menos una articulación inflamada) y que dicha sinovitis no pueda explicarse por el padecimiento de otra enfermedad<sup>4</sup>.
- Tener una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la tabla 1 y que considera la distribución de la afectación articular, serología del factor reumatoide (FR) y/o ACPA, aumento de los reactantes de fase aguda y la duración igual o superior a 6 semanas<sup>6</sup>.

**Tabla 1. Conjunto de variables y puntuación de cada una de las variables para el cómputo global. Un paciente será clasificado de AR si la suma total es igual o superior a 6**

<i>Afectación articular</i>	
1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones grandes afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
>10 articulaciones pequeñas afectadas	5
<i>Serología</i>	
FR y ACPA negativos	0
FR y/o ACPA positivos bajos (<3 VN)	2
FT y/o ACPA positivos alto (> 3 VN)	3

<i>Reactantes de fase aguda</i>	
SG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevados	1
<i>Duración</i>	
<6 semanas	0
≥ 6 semanas	1

*Nota: Reumatología clínica, 6, (2011).*

*\*ACPA: Anticuerpos contra péptidos citrulinados; \*FR: Factor reumatoide; \*PCR: Proteína C reactiva; \*VN: Valor normal; VSG: Velocidad de segmentación globular.*

Estos nuevos criterios permiten clasificar como AR a un grupo de artritis que hasta ahora quedaban clasificadas como artritis indiferenciada y, por otro lado, clasificar de forma más rápida a los pacientes afectados de AR, permitiendo con ello realizar estudios terapéuticos en estadios más precoces de la enfermedad<sup>6</sup>.

**Tabla 2. Grado de capacidad funcional de sujetos con Artritis Reumatoide**

Clase I	Capacidad funcional completa, con posibilidad de desempeñar todas las funciones normales de trabajo sin obstáculos.
Clase II	Capacidad funcional adecuada, para las actividades normales a pesar del obstáculo que suponen las molestias o el movimiento ilimitado de una o más articulaciones.
Clase III	Capacidad funcional adecuada (parcial), para realizar sólo alguna o ninguna de las tareas usuales o del propio cuidado.
Clase IV	Incapacidad extensa o completa, que mantiene al paciente en cama o confinada a una silla de ruedas, permitiendo un grado mínimo o nulo de autocuidados.

*Nota: Elaboración propia.*

### 2.1.5. Respuesta a tratamientos.

En la actualidad la respuesta a los tratamientos en pacientes con AR, se evalúa mediante dos métodos de valoración de la actividad de la enfermedad: el estándar americano es el porcentaje de mejora de diversos parámetros respecto a su valor basal, expresado como ACR20, 50 o 70; por otro lado, el estándar europeo se basa en un índice compuesto obtenido por una compleja ecuación de regresión múltiple y denominado Disease Activity Score (DAS). El más utilizado es el DAS28 que combina la exploración de 28 articulaciones dolorosas (NAD) y tumefactas (NAT), así como la valoración global de actividad de enfermedad de actividad por el paciente (VAS-GH) en una escala análoga de 100mm y el valor de la velocidad de sedimentación globular (VSG en mm °1h)<sup>7</sup>.

Se han establecido puntos de corte del DAS28 (VSG) para determinar la intensidad de la enfermedad:

- Estado de remisión clínica (<2.6)

- Baja actividad (<3.2)
- Actividad moderada (3.2-5.1)
- Alta actividad (>5.1)<sup>7</sup>.

## **2.2 Fármacos Modificadores de la Enfermedad (FAME).**

El uso de los fármacos modificadores de la enfermedad ha mejorado el pronóstico de la AR en función de su utilización precoz y la fijación de objetivo terapéutico concreto, buscando alcanzar la remisión o los mínimos grados de actividad inflamatoria posibles<sup>8</sup>.

Estos fármacos necesitan, tras el inicio de su administración, de un intervalo cronológico variable hasta ejercer su acción terapéutica. Son agentes potencialmente tóxicos, lo que obliga a extremar los controles periódicos de seguridad<sup>9</sup>.

Entre los FAME utilizados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se encuentran los sintéticos como el Metotrexato y/o la Leflunomida; o los biológicos o también llamados Modificadores de la respuesta biológica, como el Tocilizumab, Adalimumab, Infliximab, Secukinumab, Certolizumab, Rituximab, Etanercept y Abatacept, empleados para el tratamiento de enfermedades como AR reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad.

El algoritmo terapéutico de la AR recomienda iniciar tratamiento con Metotrexato si no existe contraindicación/intolerancia, en monoterapia o combinado con otros FAME sintéticos y/o glucocorticoides orales. Se valorará el cambio a otro FAME sintético en caso de no alcanzar objetivos terapéuticos, o a un FAME biológico si existen factores de mal pronóstico<sup>10</sup>.

### *2.2.1 Metotrexato*

El Metotrexato (MTX) se lleva utilizando más de 20 años en el tratamiento de la AR. Las características que convierten al MTX en FAME de primera elección están relacionadas a su bajo costo, su perfil de seguridad favorable, su influencia en el enlentecimiento de la progresión radiológica y su disponibilidad y versatilidad de dosis y vías de administración<sup>7</sup>. Tras el diagnóstico de la enfermedad su indicación en primera línea de tratamiento y de forma temprana está bien establecida; además es idóneo como fármaco de anclaje para las terapias combinada<sup>8</sup>.

### *2.2.2 Adalimumab*

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado de clase IgG1 que inhibe el TNF (el factor de necrosis tumoral). Es eficaz en el tratamiento de la AR de inicio y de larga elevación, refractaria a MTX y a

otros FAME. Su asociación con MTX en escalada rápida de dosis ralentiza la progresión radiológica de la AR, tras 52 y 104 semanas de tratamiento. Se ha documentado que la combinación de Adalimumab con otros FAME distintos del MTX es eficaz en el control clínico del proceso y en el mantenimiento y mejoría de la capacidad funcional<sup>9</sup>.

### *2.2.3 Infliximab*

Infliximab es un agente anti-TNF- $\alpha$  utilizado en ensayo clínico en pacientes con AR, en monoterapia ha demostrado su eficacia para controlar los síntomas de la Artritis reumatoide y la actividad inflamatoria. Posteriormente, en asociación con Metotrexato, ha demostrado la capacidad para detener la progresión estructural irreversible, de forma similar a otros agentes anti-TNF- $\alpha$ <sup>11</sup>.

### *2.2.4 Certolizumab*

Certolizumab es un anticuerpo humanizado recombinante pegilado actúa como inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), indicado en el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos, cuya dosis recomendada es de 400 mg (2 inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una en un día) en las semanas 0, 2 y 4, seguido de una dosis de mantenimiento de 200 mg cada dos semanas<sup>10</sup>.

### *2.2.5 Golimumab*

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el TNF $\alpha$  en sus formas soluble y transmembrana. Puede ser utilizado de manera subcutánea o endovenosa y ha demostrado eficacia para su uso en pacientes con AR, artritis psoriásica (APs), espondilitis anquilosante (EA) más recientemente para espondiloartritis axial no radiográfica<sup>12</sup>.

### *2.2.6 Etanercept*

Etanercept es una proteína recombinante completamente humana y dimérica obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales de TNF y Fc de una IgG1 humana. Es empleado como fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear el factor de necrosis tumoral (TNF), citosina que desempeña un papel trascendental en la patogenia de la psoriasis y la artritis reumatoide<sup>13</sup>.

### *2.2.7 Abatacept*

Abatacept es una molécula de fusión construida a partir de la unión de la fracción extracelular del receptor CTLA-4 con la fracción FC de una IgG1 humana. Su acción consiste en bloquear el receptor CD80/86 de la célula



presentadora de antígeno, de forma que no puede unirse al receptor CD28 de linfocitos T y, por lo mismo, evita la estimulación de linfocitos T, a pesar de la presentación del antígeno por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Abatacept de esta manera disminuye la activación y proliferación de los linfocitos T, disminuye la secreción de citosinas proinflamatorias de macrófagos sinoviales activados, así como la producción de anticuerpos, evita la inflamación sinovial y el daño estructural<sup>14</sup>.

#### *2.2.8 Rituximab*

Es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano modificado genéticamente que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana. Rituximab en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR<sup>14</sup>.

#### *2.2.9 Tocilizumab*

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor IL-6 (Interleucina 6), aprobado para el tratamiento de la AR. TCZ ha demostrado gran efectividad en la corrección de las alteraciones analíticas de la AR, tanto en los reactantes de fase aguda como en la anemia de trastorno inflamatorio. TCZ ha demostrado efectividad tanto en monoterapia como combinado con MTX. Además, TCZ ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado<sup>15</sup>.

#### *2.2.10 Secukinumab*

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG1) contra IL-17<sup>a</sup>, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de las enfermedades inflamatorias sistémicas como la psoriasis. Los ensayos clínicos a Secukinumab han demostrado su eficacia y seguridad en la artritis psoriásica como biológico de primera opción o tras respuesta inadecuada a otros tratamientos biológicos. Supone en la actualidad un 25% de los tratamientos iniciales con biológicos en AP's en USA<sup>16</sup>.

Actualmente una nueva generación de medicamentos está innovando, existen fármacos que bloquean citoquinas, que impiden la coestimulación celular, que actúan frente a moléculas de superficie celular y fármacos dirigidos contra enzimas intracelulares Janus Kinasas (JAK) implicadas en la transmisión de las señales celulares imprescindibles para la producción de citoquinas inflamatorias.

Estos fármacos son los inhibidores JAK (iJAK), pequeñas moléculas sintéticas que se administran por vía oral<sup>17</sup>.

### 2.2.11 Baricitinib & Tofacitinib

Baricitinib (BAR) es un inhibidor reversible y selectivo de la JAK tipo 1 y 2 y Tofacitinib (TOF) es un inhibidor selectivo de las JAK tipos 1 y 3. Ambos están indicados, en monoterapia o asociados a Metotrexato, en el tratamiento de la AR activa moderada-grave en adultos con respuesta inadecuada o intolerantes a uno o más FAME<sup>17</sup>.

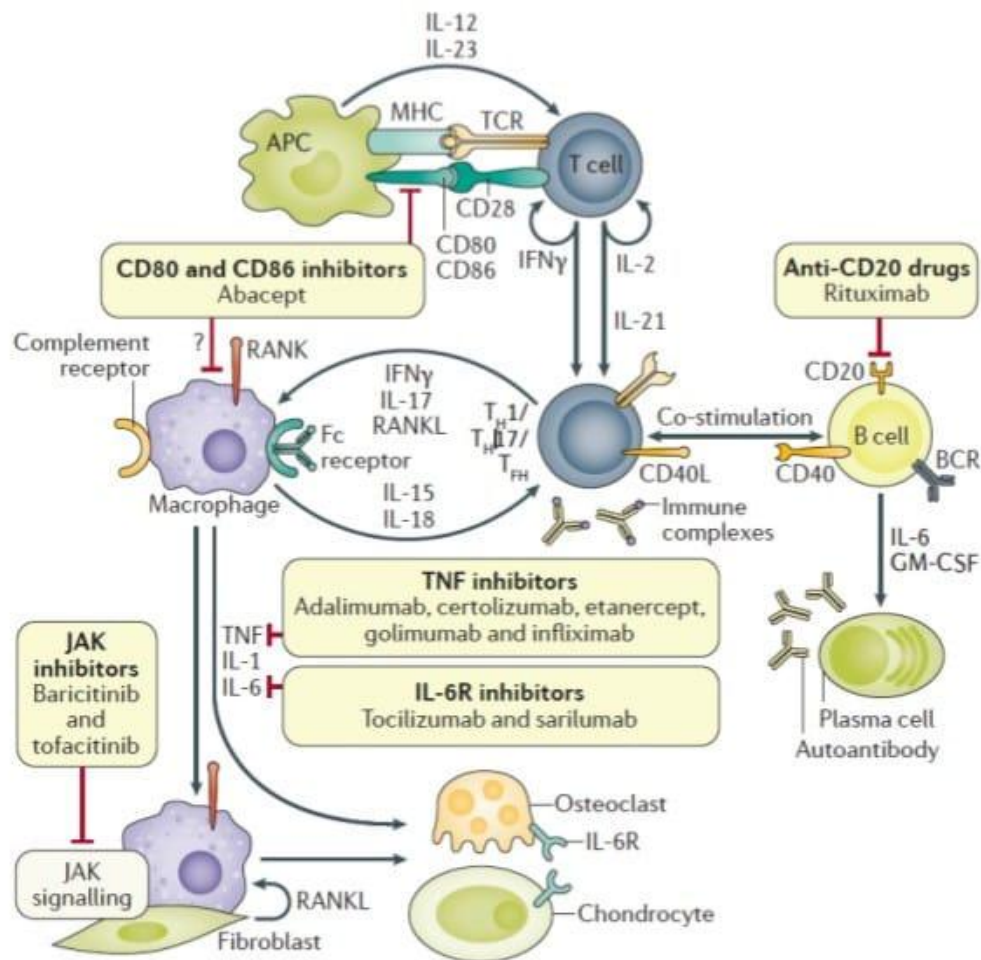


Figura 1. Manejo de la artritis reumatoide con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos específicos.

## 2.3 Farmacovigilancia

La Farmacovigilancia son las actividades relacionadas con la detección, identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas, las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas<sup>18</sup>.

- ❖ Reacción Adversa a Medicamento (RAM) es la respuesta no deseada a un medicamento, en la cual la relación causal con este es, al menos, razonablemente atribuible<sup>16</sup>.
- ❖ Sospecha de Reacción Adversa a Medicamento (SRAM) es cualquier manifestación clínica o de laboratorio no deseada que ocurre después de la administración de uno o más medicamentos<sup>18</sup>.

### 2.3.1 Tipos de Farmacovigilancia.

- Farmacovigilancia pasiva. Se refiere a la recolección de reportes espontáneos basándose en la notificación de sospechas de RAM, realizadas por un profesional de la salud, la industria farmacéutica y/o los pacientes. Tiene comienzo desde el momento que el medicamento se comercializa y continúa durante todo su ciclo de vida. Este método es de importancia ya que gracias a ello se pueden generar señales de alerta a partir de los cuales pueden realizarse estudios epidemiológicos. La desventaja que tiene la Farmacovigilancia pasiva es la de que no permite verificar hipótesis sobre riesgos asociados a los medicamentos., depende de la voluntad de notificar<sup>19</sup>.
- Farmacovigilancia activa. Es cuando el notificador realiza una acción que estará encaminada a obtener la información. Para esto utiliza los métodos de la investigación basada en sistemas de Farmacovigilancia intensiva, consiste en determinar el número de reacciones adversas a determinado medicamento mediante un proceso organizado, fundamentado en la recolección de datos de manera sistemática y detallada de todos los efectos adversos provocados por el medicamento en cuestión, en grupos bien definidos de la población. Para su análisis se divide en: a) sistemas centrados en el medicamento: se realiza a aquellos medicamentos con menos de cinco años de introducción en el mercado, o aquellos que por una razón determina motive su vigilancia. Cada territorio tiene su propio listado de fármacos sujetos a este tipo de vigilancia y b) sistemas centrados en el paciente: monitorización intensiva de pacientes hospitalizados que incluye a los pacientes que son ingresados en el medio hospitalario independientemente del motivo y se centra en la medicación utilizada

durante este periodo, aunque se deben tener en cuenta los fármacos consumidos previamente; los ensayos clínicos que al realizarse bajo completo control de las variables que permiten demostrar de manera estadística la relación de causalidad entre un fármaco y el efecto, mediante la comparación de poblaciones que solo se diferencian en la exposición o no al medicamento en cuestión<sup>20</sup>.

- Farmacovigilancia intensiva. Es la búsqueda intencionada de casos, esta incluye el diseño y desarrollo de estudios de utilización y seguridad, se realizan posteriores a la comercialización y permite una aproximación más formal a la prevención de riesgos. Está basada en la recolección de datos en forma sistemática y detallada, de todos los efectos perjudiciales que pueden concebirse como inducidos por los medicamentos en grupos definidos de la población, dependiendo de cómo sean planificados se dividen en dos grupos:
  - a) Sistemas centrados en el medicamento, por ejemplo, nuevos medicamentos en el mercado, medicamentos de estrecho índice terapéutico, etc<sup>19</sup>.
  - b) Sistemas centrados en el paciente, sub poblaciones sensibles a las RAMs identificadas por edad, sexo, patologías, características genéticas<sup>19</sup>.

## **2.4 Fallo Terapéutico.**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al Fallo Terapéutico (FT) como un fallo inesperado de un medicamento para producir un efecto determinado por investigaciones científicas anteriores<sup>21</sup>.

Por otra parte, hay una gama de términos relacionados a FT con significados ligeramente distintos, los cuales son: ineficacia, inefectividad, respuesta terapéutica disminuida, resistencia, taquifilaxia, refractariedad, y tolerancia, anestesia insuficiente y embarazo durante el uso de anticonceptivos, algo importante a considerar que estos términos no son sinónimos de FT sino factores que se asocian al mismo<sup>22</sup>.

La historia de vida de un medicamento señala que la eficacia, definida como la probabilidad de mejoría clínica observada en los pacientes expuestos al medicamento de estudio en comparación con los que reciben placebo o la mejor terapia alternativa en un ensayo clínico controlado (ECC), suele ser mayor que la efectividad, definida como la tasa de respuesta en la práctica diaria, la cual es usualmente más baja que la del ECC debido a diferentes variables que son

difíciles de controlar como los diagnósticos vagos, las interacciones con medicamentos concomitantes, el desconocimiento del cumplimiento y la adherencia con la terapia<sup>22</sup>.

Según los términos MeSH descritos por la Biblioteca Nacional de Medicina (NLM) en los Estados Unidos, la resistencia se define como la respuesta fallida o disminuida de un organismo, enfermedad o tejido con respecto a la efectividad esperada de un químico o un fármaco; la “resistencia” a algunos tipos de fármacos como los antimicrobianos y antineoplásicos está bien descrita en la literatura. La NLM define a la “tolerancia” como la disminución progresiva en la susceptibilidad de un humano o un animal a los efectos de un medicamento como resultado de la administración continuada<sup>22</sup>.

Por otra parte, la “taquifilaxia” se define como una respuesta a un fármaco o a un agente fisiológicamente activo de rápido decrecimiento tras la administración de pocas dosis. Los términos de “anestesia insuficiente” y “embarazo durante el uso de anticonceptivos” son ejemplos puntuales de FT para dos tipos de medicamentos en particular que implican circunstancias excepcionales, basadas en la elevada eficacia de estos medicamentos, y que contrastan con una mayor frecuencia de la inefectividad terapéutica<sup>22</sup>.

Otro término utilizado es el de “refractoriedad” que es cuando no se ha respondido a un tratamiento adecuado con una terapia establecida. Constituye una respuesta inadecuada dando como resultado el fracaso en el logro de la remisión ocasionando síntomas residuales (insomnio, fatiga, etc.) este término aplica cuando se administran antidepresivos<sup>23</sup>.

Como se puede apreciar los FT son un subtipo de RAM, todas las RAM corresponden a un evento adverso por medicamento (EAM), pero solo aplica para las RAM que demuestren una relación de causalidad. Por otra parte, los Errores de Medicación (EM) son causantes tanto de las EAM, las RAM y los FT secundarios a uso inadecuado de la medicación, por lo que se realiza una propuesta para definir el concepto de FT como RAM la cual es: “Reacción adversa correspondiente a la falta de efecto terapéutico del medicamento para la cual ha sido prescrito o empleado y que puede ser secundaria a uno o varios errores de medicación, entendidos como el uso inadecuado en cualquier punto de la cadena del medicamento; factores del paciente que incluyen la comorbilidad o la presencia de factores idiosincráticos, o problemas biofarmaceuticos.”<sup>22</sup>

El creciente número de notificaciones requiere de un mayor esfuerzo para analizar cada sospecha considerando la situación clínica de cada paciente afectado, por lo

que se vuelve indispensable la necesidad de definir una herramienta de análisis precisa, detallada y sistemática de los reportes de FT recibidos<sup>24</sup>.

En la Unidad de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se utiliza el Algoritmo Vaca-Delassalas (Anexo 1) para determinar la causalidad de un Fallo Terapéutico.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Los FT de medicamentos han sido reconocidos como un problema de salud pública que se detectan por cambios de tratamiento. El personal médico en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” desconoce y subestima que estos cambios de tratamiento son considerados como FT y por lo tanto como una Reacción Adversa. Por lo tanto, es indispensable realizar la notificación correspondiente de todo FT, sin embargo, muchas veces esas notificaciones son pasadas por alto o no se tiene el conocimiento de que deben ser notificados a la Unidad de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Por ese motivo que se plantea revisar y evaluar en los expedientes de casos que hayan sido atendidos en el servicio de Reumatología que es uno de los servicios que frecuentemente cambia de farmacoterapia con los FAME para poder notificar y llevar un registro que determine la incidencia de FT.

### **4. OBJETIVO GENERAL**

Determinar y notificar la incidencia de los Fallos Terapéuticos en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” durante un periodo de 3 meses (del mes de junio al mes de agosto del 2022).

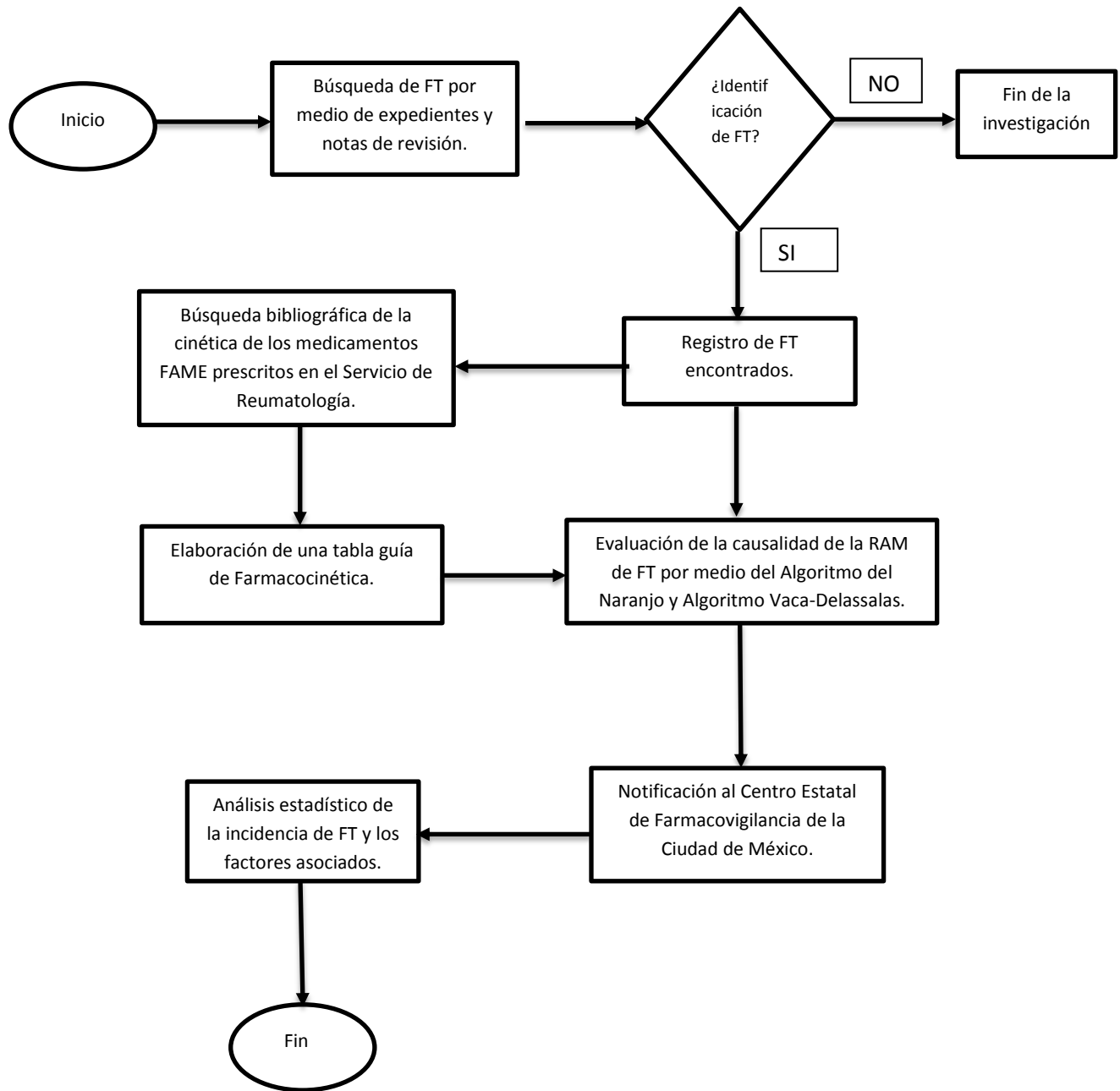
#### **4.1 Objetivos Específicos.**

4.1.1 Identificar por medio de la Farmacovigilancia Intensiva los Fallos Terapéuticos en el servicio de Reumatología.

4.1.2 Utilizar el algoritmo de Vaca-Delassalas para identificar el factor asociado del Fallo Terapéutico y el algoritmo del Naranja para determinar la causalidad de la RAM.

4.1.3 Realizar una tabla de farmacocinética de los Fármacos Modificadores de la Enfermedad utilizados en el servicio de Reumatología.

## 5. METODOLOGÍA:



## 6. RESULTADOS.

### 6.1 Farmacovigilancia activa y revisión de recetas.

Se revisaron 200 recetas y notas de evolución que corresponden a 90 pacientes que acudieron al servicio de Reumatología para consulta de seguimiento y a surtir su receta en el Servicio de Farmacia. El estudio se realizó en el periodo del 1 de junio de 2022 al 25 de agosto del mismo año con la finalidad de identificar Fallos Terapéuticos con los medicamentos FAME. El estudio se planteó de manera retrospectiva considerando los antecedentes de dichos pacientes desde enero del 2017 hasta agosto del 2022.

De los 90 pacientes atendidos en este periodo por el servicio de Reumatología, se encontró que 34 pacientes (37.7%) presentaron falta de efectividad en algún momento de su tratamiento desde la revisión de expedientes hasta el fin del estudio, 22 pacientes (24.4%) suspendieron tratamiento por otras razones entre las que se encontraron: desabasto para el tratamiento de 16 pacientes (17.77%) e infecciones durante el tratamiento en 6 pacientes (6.66%). Entre los 34 pacientes con un FT, 32 son mujeres (94.1%) y 2 son hombres (5.9%), todos ellos mayores de 18 años.

### 6.2 Análisis estadístico de los resultados.

En el gráfico 1 se muestra la cantidad de FT anuales identificados en los antecedentes de los pacientes de Reumatología de 2017 al 2022. Se puede observar que el 2020 fue el año de mayor número casos encontrados con 13 FT (27.66%) mientras el 2017 se encontraron 3 casos (6.38%), teniendo un total de 47 casos con Fallo Terapéutico.

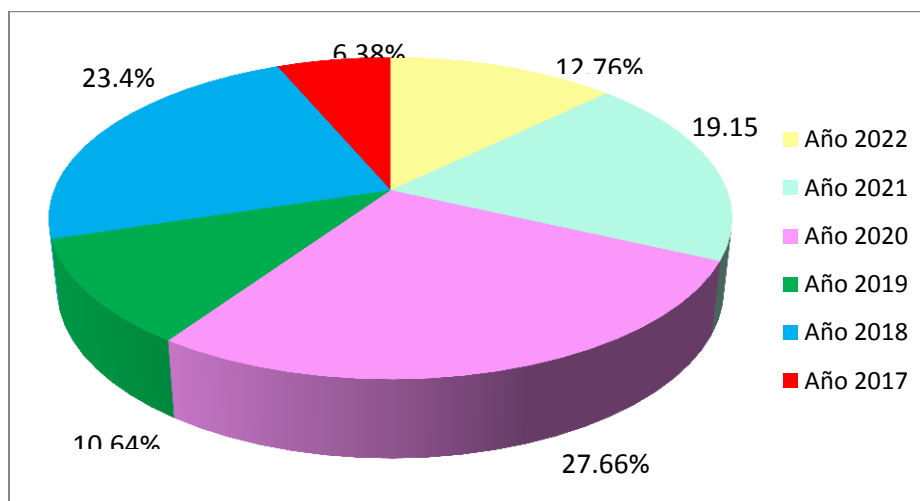
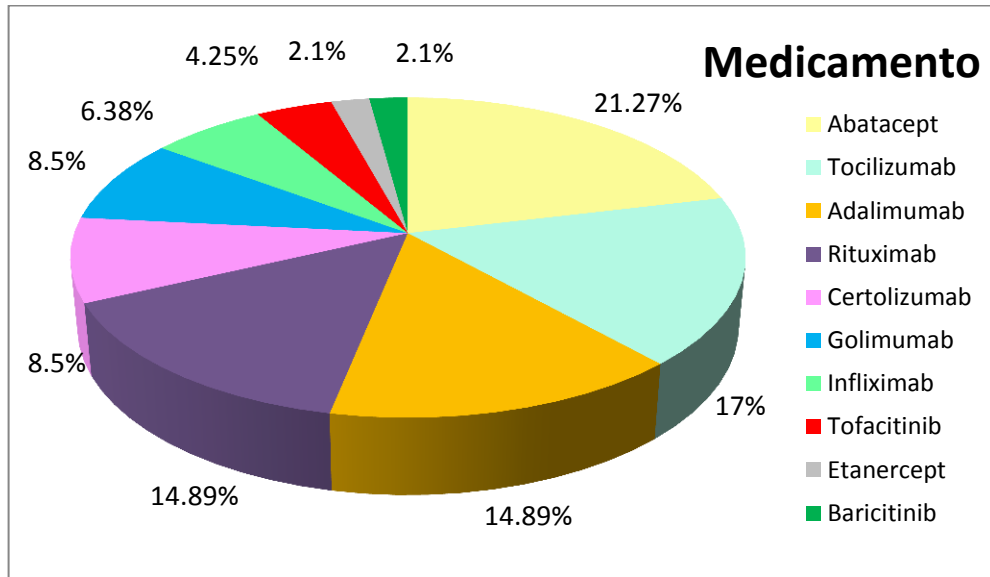


Gráfico 1. Fallos terapéuticos los cuales se distribuyen anualmente en pacientes con AR. Elaboración propia.

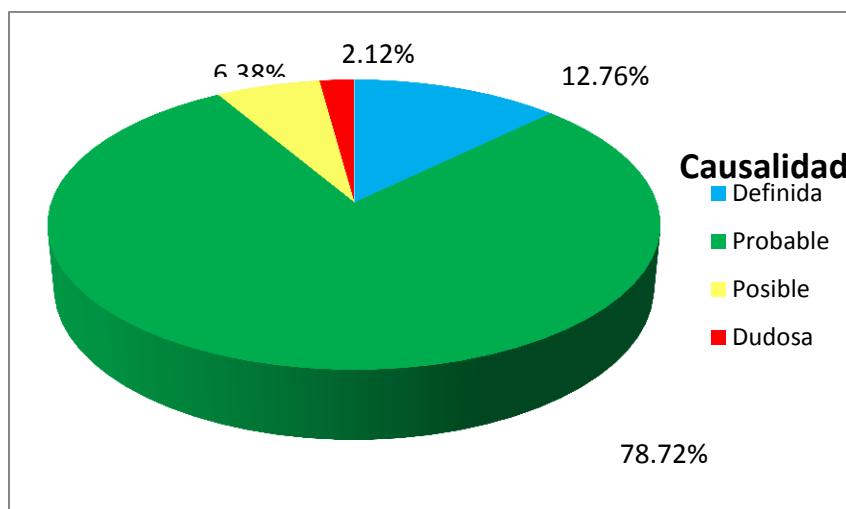


En el gráfico 2 se muestran la incidencia de FT asociados a medicamentos que se prescribieron durante el periodo de estudio. El Abatacept es el medicamento que está asociado a fallo terapéutico con mayor frecuencia (21.2%), le siguen Tocilizumab con 17% y Adalimumab en un 14.89%, por otra parte, los medicamentos asociados a FT con menor frecuencia fueron Etanercept y Baricitinib en un 2.12%.



**Gráfico 2. Medicamentos que se emplearon en el tratamiento de la AR y la frecuencia con fallo terapéutico de cada uno. Elaboración propia.**

En el gráfico 3 se presenta la asociación de causalidad de la RAM por el medicamento en cuestión de acuerdo a la herramienta del Algoritmo del Naranjo y la NOM-220-SSA1-2012 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia, identificando 6 casos definidos (12.78%), 37 casos probables (78.72%), 3 casos posibles (6.38%) y 1 caso dudoso (2.72%).



**Gráfico 3. Porcentaje de Causalidad analizada por el Algoritmo del Naranjo. Elaboración propia.**

En la tabla 3 se muestran los factores asociados de acuerdo al Algoritmo Vaca-Delassalas, en el que se puede observar los distintos factores asociados para determinar un Fallo Terapéutico: la Farmacocinética del medicamento fue la causa en 3 de los casos (6%), el uso del medicamento en 5 casos (10%), los factores idiosincráticos en 42 casos (84%), en este sentido, 31 fueron por Resistencia a biotecnológicos por la generación de anticuerpos, 9 por Tolerancia y 2 debido a la Refratariedad.

Abatacept y Adalimumab son de los biológicos más utilizados en el Servicio de Reumatología, preferentemente en combinación con un fármaco no biológico como el MX, debido a la efectividad de estos medicamentos y a que el tratamiento es sencillo, rápido y en estudios se ha evaluado que después de las 24 semanas hay mejoría en los síntomas en pacientes con AR.

**Tabla 3. Factores asociados de FT de acuerdo al Algoritmo de Vaca-Delassalas.**

Factor asociado	Causalidad	Frecuencia	Fármaco
Farmacocinética	El fármaco presenta una cinética de orden cero.	3	Baricitinib y Tofacitinib
Uso del medicamento	Falta de adherencia al medicamento.	5	Certolizumab, Tocilizumab Abatacept y Adalimumab
Factores idiosincráticos	Resistencia a biotecnológicos por la generación de anticuerpos Anti-fármaco.	31	Abatacept, Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab
	Tolerancia.	9	Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Rituximab, Tocilizumab
	Refratariedad.	2	Tocilizumab

*Nota: Elaboración propia.*

### 6.3 Tabla guía de cinética de los Fármacos modificadores de la enfermedad (FAME).

Respecto a la tabla de referencia que se realizó a fin de ser utilizada como base para identificar la cinética de los FAME, donde se muestren los siguientes datos obtenidos de una revisión bibliográfica, teniendo dos tipos de cinética, los de Cinética de orden 0, en el que el tiempo de reacción es independiente a la dosis del fármaco, en este caso se encontró que Baricitinib y Tofacitinib poseen dicha cinética, y los de Cinética de orden 1, en el que el tiempo de eliminación es dependiente a la dosis del fármaco, para este tipo de orden de reacción se encuentran como ejemplos el Golimumab, Adalimumab, Tocilizumab, Infliximab, Rituximab, Certolizumab, Secukinumab, Etanercept y Abatacept.

El parámetro que está involucrado en la cinética de un medicamento para determinar si es de orden cero o de orden uno fue la concentración plasmática, es decir, la biodisponibilidad del medicamento en el organismo una vez después de ser administrado. Cuando se administra un fármaco por vía oral se establece una concentración en función del tiempo (la farmacocinética siempre es en función del tiempo). Para estudiar la farmacocinética en un paciente, se deben conocer los parámetros farmacocinéticos que explican el ADME de algún fármaco, los parámetros más importantes son: Volumen de distribución aparente ( $V_d$ ), Aclaramiento (Cl), Área bajo la curva de la gráfica concentración plasmática-tiempo en 24 horas (ABC<sub>24</sub>), Constante de velocidad ( $k_e$ ). Con los datos de concentración plasmática versus el tiempo de una dosis, la farmacocinética se puede estudiar utilizando modelos que simplifican los datos. Algunos fármacos tienen una velocidad de eliminación lineal (cinética de orden 1), y otros, una velocidad no lineal (cinética de orden cero)<sup>28</sup>.

Cuando la cinética es lineal, la concentración plasmática cambiaría linealmente con la dosis; la eliminación es constante y es una fracción del fármaco por unidad de tiempo. Así, el ABC, Cl,  $V_d$  y  $t_{1/2}$  se mantienen constantes, por lo que los cambios en las dosis no deben generar cambios en esos parámetros.

En el caso que la cinética sea no lineal, existe una variación que no es proporcional a la dosis administrada. En estos fármacos, los parámetros farmacocinéticos son fluctuantes dependiendo de la concentración plasmática que tenga el paciente<sup>28</sup>.

**Tabla 4. Tabla de Farmacocinética de los medicamentos modificadores de la enfermedad utilizados en el tratamiento de la AR.**

Fármaco	Mecanismo de acción	Farmacocinética	Orden de reacción
Golimumab	Anti TNF-a	SC 50 mg: La concentración sérica (Cmax) es de 3.2± 0.4 mg/ml. Tmax= 2 a 6 días. Biodisponibilidad: 53% SC 50 mg con Metotrexato: La concentración sérica (Cmax) es de 0.4± 0.6 mg/ml. SC 100 mg: (Cmax) es de 1.8± 1.1 mg/ml. Vía media: es de 12 ± 3 días. Aclaramiento: 6,9 ± 2.0 ml/día/kg.	Orden 1
Adalimumab	Anti TNF-a	Biodisponibilidad: 64% SC 40 mg la media de concentraciones fueron de 5 ug/ml (monoterapia) y 8 a 9 ug/ml (con MTX). Concentración plasmática a los 5 días. IV 40 mg el aclaramiento fue de 11 a 15 ml/hora, Vss de 5 a 6 litros, Vida media: 2 semanas	Orden 1
Etanercept	Anti TNF-a	(Cmax) a las 48 hrs de 1.1 mg/L con una AUC de 154 mg/hr/L. Biodisponibilidad: 60-76%. Vida media: 68-70 horas, la Tmax es de 69 horas	Orden 1
Tocilizumab	Antagonista de IL-6	El perfil farmacocinético es no lineal, Cmax tiende a incrementar cuando la dosificación aumenta, de igual manera, el área bajo la curva (AUC). Vida media: 11 días cuando se administra 4 mg/kg y 13 días cuando se administra 8 mg/kg.	Orden 1
Abatacept	Modulador de Células T	Cmax: 295 mg/ml, aclaración de 0,22 mL/hr/kg, Vida media: 13.1 días y Vss de 0.07 K/kg. Concentración en estado estable 24 mg/ml alcanzada a los 60 días después de la administración.	Orden 1
Baricitinib	Inhibidor de quinasa JANUS	tmax=1 hora (intervalo 0,5-3 hrs), Biodisponibilidad absoluta:79% (CV=3.94%), Cmax con ingesta de alimento de un 18% y un retraso de Tmax=0.5 hrs. Cmax=1.4 y AUC=2.0	Orden 0
Tofacitinib	Inhibidor de quinasa JANUS	Biodisponibilidad: 74%, concentración plasmática 0.5-1 horas, Vida media: 3 horas.	Orden 0
Certolizumab	Anti TNF-a	Concentraciones plasmáticas entre las 54 y 171 horas, Biodisponibilidad=76-88%. SC el aclaramiento 21 ml/L, Variabilidad interindividual 30.8%	Orden 1
Infliximab	Anti TNF-a	Volumen de distribución=3 a 4,1 litros, a las dosis de 3, 5 y 10 mg/kg los valores de Cmax fueron de 77. 118 y 277 ug/ml respectivamente, vida media: 8 a 9,5 días.	Orden 1
Rituximab	Anti CD 20	La dosis de 375 mg/ml la semivida sérica fue de 68.1 horas, la Cmax fue de 238,7 ug/ml y el aclaramiento plasmático fue de 0,0459 L/hor	Orden 1
Secukinumab	Antagonista de IL-17	SC 300 mg: Cmax=43,2 ±10,4 ug/ml entre 2 y 14 días de la dosis. Biodisponibilidad: 73%. Vd=7.1 y 8.6 litros, t1/2= 27 días.	Orden 1

*Nota: Elaboración propia.*

## 7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró que el 37.7% de la población de 90 individuos a los que se enfocó dicha investigación, presentó un FT en algún momento de su tratamiento, y el 13.3% tenía antecedentes de haber cambiado a un tercer fármaco durante su tratamiento; por otro lado, en un estudio de Alejandro Balsa (2008), para el Hospital Universitario de La Paz que incluyó 9500 pacientes en un periodo de 2010 a 2013, indican que el 68.2% de los pacientes que habían fallado al primer anti-TNF cambio al segundo y el 36.7% cambió a un tercer anti-TNF. Es una práctica común el cambio de anti-TNF a otro anti-TNF en el caso de que se presente un FT en el transcurso del tratamiento, por lo que ambos estudios muestran que en un tratamiento prolongado en el que ocurre un FT, se ha decidido cambiar de anti-TNF a otro anti-TNF o incluso a inhibidores de quinasa o anti-CD20 y este cambio resulta ser más efectivo, reduciendo el uso de más medicamentos durante algún tratamiento a AR<sup>26</sup>.

En esta investigación se encontró que los pacientes cuya terapia incluye fármacos como el Abatacept (21.27%), Tocilizumab (17%) y Adalimumab (14.89%) son los de mayor incidencia de Fallo Terapéutico, sin embargo, un estudio presentado por el Servicio de Reumatología y la Facultad de las Ciencias de la Salud de Madrid, España (2013); publicaron que la eficacia del Abatacept en combinación con el MTX arrojó una respuesta de ACR20 a los 6 meses del 60% con Abatacept y 35% con placebo. Esta mejoría clínica persistió hasta los 12 meses de iniciado el tratamiento, con índices de remisión DAS28-PCR (<2,6). La diferencia radica que de los pocos casos encontrados de FT con estos medicamentos en el presente estudio para el del Servicio de Reumatología, es debido a que son los más empleados en los tratamientos, pese a ser medicamentos muy eficaces, si se detectaron algunos FT por este motivo, a diferencia de medicamentos como Etanercept que pocas veces fueron recetados dentro del Servicio de Reumatología<sup>29</sup>.

En este estudio se encontró que la causa más frecuente para que un tratamiento llegue a considerarse como FT con los medicamentos FAME, son los factores idiosincráticos del paciente, el 84% de los casos se deben a esta causa, por otra parte, también se encontraron otros factores asociados como el uso del medicamento y su farmacocinética. En el 6.38% de los casos se identificaron dos factores asociados para un mismo FT. Según Ferrer et al. (2021) donde se seleccionaron a 139 pacientes con falla terapéutica con estos medicamentos, se determinó que las causas se debieron principalmente a la falta de adherencia del tratamiento en un 4.2%, a las condiciones biofarmacéuticas y al número de terapias con los Fármacos modificadores de la enfermedad que el paciente ha tenido en 32.4%. La razón es porque en el otro estudio se incluyeron distintos

factores asociados para determinar la causa del FT como la cantidad de cambios de medicamentos en el historial clínico de los pacientes, factores como edad, género, el uso del medicamento y condiciones del paciente, por otra parte, en la presente investigación se utilizó como referencia el Algoritmo Vaca-Delassalas, el cual posee criterios como la cinética del medicamento, el uso del fármaco, los factores idiosincráticos, las interacciones y la calidad<sup>30</sup>.

La tabla de cinética elaborada para esta investigación describe que los medicamentos como el Baricitinib y el Tofacitinib poseen un orden de reacción de 0, por lo que en el caso de los FT que ocurrieron con estos medicamentos, es probable que se deba a la farmacocinética implicada. Según Prior et al. (2011); En su artículo mencionan que la habilidad de los individuos de metabolizar sustancias depende de distintos factores como el medio ambiente, el género, la edad, el estado nutricional y el perfil genético, esto último resaltando como de gran importancia ya que puede causar cambios en la estructura de las enzimas que participan en el metabolismo de fármacos, las cuales llevan la biotransformación de los mismos.<sup>31</sup>

## **8. CONCLUSIONES.**

De manera retrospectiva se identificaron 47 fallos terapéuticos de la revisión de expedientes de los pacientes del Servicio de Reumatología desde el año 2017 hasta agosto del 2022.

Se encontró que la mayoría de los FT están asociados a resistencia celular a biotecnológicos y tolerancia al fármaco, siendo estas las principales causas por las cuales los medicamentos no muestran la efectividad deseada, por consiguiente, se recomienda otras medidas como el cambio del medicamento.

Otro factor importante es la cinética del fármaco, por ello la tabla de Farmacocinética que se elaboró servirá de referencia para consultar la cinética de los medicamentos FAME más utilizados en el Servicio de Reumatología a fin de optimizar tiempos en el análisis de Fallos Terapéuticos por medio del Algoritmo Vaca-Delassalas.

## 9. REFERENCIAS

1. Armas Rodríguez, W. E., Alarcón Medina, G. A., Ocampo Dávila, F. D., Arteaga, C. M., & Arteaga Paredes, P. A. (2019). Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología*, 21(3).
2. Camacho Castillo, K. P., Del Pilar Martínez Verdezoto, T., Ortiz Granja, L. B., & Urbina Aucancela, K. D. (2019). Artritis reumatoide en el adulto mayor. *Revista Cubana de Reumatología*, 21(3).
3. Hernández-Bello, J., Baños-Hernández, C. J., Palafox-Sánchez, C. A., Navarro-Zarza, J. E., Reyes-Castillo, Z., & Muñoz Valle, J. F. (2018). Combinaciones de autoanticuerpos y su asociación con variables clínicas en artritis reumatoidea. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 52(1), 49-51.
4. Arenaza-Corona, G. N., Corina-Sosa, B., & Mendieta-Zerón, H. Inmunología y papel de la fototerapia en artritis reumatoide y embarazo.
5. Sánchez, A. L., Rivero, D. A., Calvete, A. C., Banet, E. L., Del Castillo, G. C. L., & Sala, B. T. (2018). Diagnóstico precoz de la artritis reumatoide mediante resonancia magnética. *Seram*.
6. Gómez, A. (2011). Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatología clínica*, 6, 33-37.
7. Serrano, M. A. B. (2011). Comparacion de la efectividad clínica y los umbrales de corte para el cálculo del DAS28 basado en VSG vs. PCR. *Revista de la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología*, 4(1), 1-3.
8. J.S. Smolen, R. Landewe, F.C. Breedveld, M. Dougados, P. Emery, C. Gaujoux-Viala, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*, 69 (2010), pp. 964-975. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126532>
9. Tornero, J. (2008). Fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*, 9(5), 1-8.
10. Caballero-Requejo, C., Monteagudo-González, L., & Urbieto-Sanz, E. (2018). Reacción anafiláctica por certolizumab en una mujer joven con artritis reumatoide. *Farmacia Hospitalaria*, 42(3), 135-136.
11. García de Vicuña Pinedo, R., & Laffón Roca, A. (2002). Eficacia del infliximab en la artritis reumatoide: una nueva dimensión en el tratamiento de la enfermedad. *Revista Española de Reumatología Suplementos*, 1(2), 13-20.
12. Isnardi, C. A., Civit, E., García Ciccarelli, A., Sánchez Alcover, J., García Salinas, R., Magri, S., ... & Citera, G. (2021). Sobrevida, eficacia y seguridad de Golimumab en pacientes con Artritis Reumatoidea y Espondiloartritis: Datos de una cohorte argentina. *Revista argentina de reumatología*, 32(2), 26-29.
13. Gómez-Puerta, J. A., & Hernández, M. V. (2011). Farmacocinética y mecanismo de acción de etanercept.
14. Toni Gómez Centeno. Rituximab y Abatacept en la artritis reumatoide. 5(S1) pp 77-81
15. Gotor, J. R., & Alonso, R. B. (2011). Tocilizumab en artritis reumatoide. *Reumatología clínica*, 6, 29-32.
16. Pinto, J. A., Maceiras, F. J., Mosquera, J.A., Fernandez, L., Correa, Blanca., García, C. (2021). Secukinumab como tratamiento biológico en la artritis psoriásica en práctica clínica real. *Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología* 17(4)
17. González-Freire, L., Giménez-Candela, R. M., Castro-Luaces, S., Veiga-Villaverde, A. B., & Crespo-Diz, C. (2021). Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual. *Farmacia Hospitalaria*, 45(04), 165-169.

18. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSAI-2016, Instalación y operación de Farmacovigilancia.
19. Guía Metodológica de Notificación/Reporte Estimulada para Unidades de Farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud 2020, COFEPRIS.
20. García Milián, A. J., Galindo Reymod, K., Morales Pérez, M., & León Cabrera, P. (2016). Farmacovigilancia hospitalaria. *Revista Cubana de Oftalmología*, 29(4), 688-695.
21. Meyboom RH, Lindquist M, Flygare a K, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction, *Drug Saf*, 2000; 23 (2):95-9.
22. Ruíz-Garzón, J. A., & Calderón-Ospina, C. A. (2019). Consideraciones acerca del reporte y la evaluación del fallo terapéutico en farmacovigilancia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(3), 475-480.
23. Tamayo, Jorge M., Rosales-Barrera, Juan I., Villaseñor-Bayardo, Sergio J., & Rojas-Malpica, Carlos. (2011). Definición e impacto de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud mental*, 34(3), 247-255. Recuperado en 28 de mayo de 2022, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33252011000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252011000300008&lng=es&tlng=es).
24. González, C. P., De las salas, R. P., Gutiérrez, J. J., Pedraza, R., & Figueras, A. (2013). *Pharmacoeconomics and drug safety*. Winley Online Library.
25. Rueda, J. G., Blanco, R. A., (2011). Tocilizumab en artritis reumatoide. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*. Vol.6. Núm. 23.
26. Balsa, A., (2018). ¿Qué hacer tras el fallo a un anti-TNF en la artritis reumatoide ¿Utilidad del cambio al bloqueo de la IL-6? *Reumatología clínica suplementos*. Hospital Universitario La Paz.
27. Waldman, S. A., Terzic, A., (2009). *Farmacología y terapéutica: principios para la práctica*. Editorial El Manual Moderno. Biblioteca Nacional de México.
28. Escobar, L. (2016). Monitorización terapéutica de fármacos y aspectos prácticos de farmacocinética. *Revista Médica Clínica Las Condes*. Vol. 27. Núm. 5, 605-614.
29. Mola, E. M., Balsa, A., Martínez, V., Sanmartí, R., Marengo, J. L., Navarro, F., Gómez-Reino, J., Álvaro-Gracia, J. M., Román, J. A., Lojo, L., Plasencia, C., Carmona, L. (2013). El uso de Abatacept en artritis remautoide: revisión de la evidencia y recomendaciones. *Servicio de Reumatología, Hospital universitario La Paz*. 9(1), 5-17.
30. Ferrer, P. A., Higuera, A. K. (2021) Factores asociados a la Falla Terapéutica de medicamentos biológicos tipo Anti-TNF en pacientes con Artritis Remautoide en la IPS BIOMAB. Universidad CES Facultad de Medicina.
31. Prior, O. A., Garza, E., Fuentes de la fuente, A. H., Rodríguez, C., Maldonado, H. J., Bosques, F. J. (2011). Farmacogenética y su importancia clínica: hacia una terapia personalizada segura y eficiente. *Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González*, 13(50), 41-49.



## 10. ANEXOS

### ALGORITMO DE FALLO TERAPÉUTICO VACA-DELIASSALAS

Cada pregunta puede valorarse con una de las siguientes respuestas: "Sí", "No" o "No se sabe (NS)".

Evaluación Notificación Fallo Terapéutico como Evento Adverso					
FACTORES	PREGUNTAS	SÍ	NO	NS	Categorías de Causalidad
<b>1. Farmacocinética</b>	1. ¿El FT se refiere a un fármaco de cinética compleja? <sup>1</sup>				<b>1. Posiblemente asociado al uso inadecuado del medicamento.</b> Si la notificación se refiere a un fármaco de cinética compleja, estrecho margen terapéutico y manejo especial y/o se logra documentar su uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética y/o se logra documentar interacciones farmacocinética (F-F, F-A, F-PFT) y/o farmacodinámica y/o incompatibilidad fisicoquímica. Estas interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico. Si una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es afirmativa.
<b>2. Condiciones clínicas del paciente</b>	2. ¿El paciente presenta condiciones clínicas que alteren la farmacocinética? <sup>2</sup>				
<b>3. Uso del medicamento</b>	3. ¿El medicamento se prescribió de manera inadecuada? <sup>3</sup>				
	4. ¿El medicamento se usó de manera inadecuada? <sup>4</sup>				
	5. ¿El medicamento requiere un método específico de administración que requiere entrenamiento en el paciente? <sup>5</sup>				
<b>4. Interacciones</b>	6. ¿Existen potenciales interacciones? <sup>6</sup>				
<b>5. Competencia Comercial</b>	7. ¿La notificación de FT se refiere explícitamente al uso de un medicamento genérico o una marca comercial específica? <sup>7</sup>				<b>2. Notificación posiblemente inducida.</b> Si la notificación se refiere explícita y exclusivamente al uso de un medicamento genérico y/o si existen notificaciones similares de un mismo medicamento y/o de una misma institución y ninguna de las respuestas de los factores 1,2,3 y 4 es afirmativa.
<b>6. Calidad</b>	8. ¿Existe algún problema biofarmacéutico estudiado? <sup>8</sup>				<b>3. Posiblemente asociado a un problema biofarmacéutico (calidad).</b> Si habiendo descartado uso inadecuado, causas clínicas que alteren la farmacocinética e interacciones; se encuentran análisis de calidad con no conformidades, estudios de biodisponibilidad para fármacos con cinética compleja, y/o alerta de agencias regulatoria, se establecen deficiencias en los sistemas de almacenamiento y/o se tienen dudas sobre falsificación o adulteración. Una o más respuestas de las preguntas de los factores 1,2, 3 y 4 es negativa y por lo menos una de las respuestas a las preguntas del factor 6 es afirmativa.
	9. ¿Existen deficiencias en los sistemas de almacenamiento del medicamento? <sup>9</sup>				
<b>7. Factores idiosincráticos u otros no establecidos</b>	10. ¿Existen otros factores asociados que pudieran explicar el FT? <sup>10</sup>				<b>4. Posiblemente asociado a respuesta idiosincrática u otras razones no establecidas que pudieran explicar el FT.</b> Si no se encuentra justificación diferente que explique el fallo terapéutico y se han descartado problemas biofarmacéuticos. Puede estar relacionado con resistencia parcial, total, natural o adquirida a la terapia, tolerancia, refractariedad, taquifilaxia y resistencia documentada en la literatura.
<b>8. Información insuficiente</b>					<b>5. No se cuenta con información suficiente para el análisis.</b> Si el caso de Fallo Terapéutico no cuenta con la información suficiente para el análisis.

<sup>1</sup> Si el fármaco tiene: estrecho margen terapéutico, circulación enterohepática, cinética de orden cero u otra característica farmacocinética especial, incluido el polimorfismo genético de la isoenzima CYP2D6 y otros.

<sup>2</sup> Si el paciente presenta alteraciones en la función Hepática y/o renal, obesidad, desnutrición, deshidratación, edema, quemaduras o cirugía de resección gástrica y/o duodenal, alteraciones y/o enfermedad gastrointestinal, embarazo, edades extremas o cualquier condición que altere el ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) del fármaco.

<sup>3</sup> Si el medicamento tuvo: una indicación adecuada, dosis adecuada y/o ajustes de dosis, vía de administración adecuada y si se administró durante el tiempo indicado.

<sup>4</sup> Si se usó adecuadamente en dosis e intervalos recomendados y si se administró de manera adecuada y durante el tiempo indicado, para lo cual se debe tener en cuenta si hubo adherencia, si se maceró o trituró y si se administró con agua u otro líquido.

<sup>5</sup> Si el medicamento requiere de una intervención específica y/o entrenamiento específico para su uso y administración.

<sup>6</sup> Cuando el paciente consume por lo menos dos medicamentos, y se documenta potencial interacción farmacocinética (cualquier condición que altere el ADME - Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción- del fármaco) y/o farmacodinámica (relacionada con la disminución de la acción farmacológica) y/o incompatibilidad fisicoquímica (estas son reacciones que se producen in vitro, antes de la administración del medicamento y producen inactivación de los fármacos a administrar). Estas Interacciones pueden ser Fármaco-Fármaco, Fármaco-Alimento y Fármaco-Fitoterapéutico (F-F, F-A, F-PFT).

<sup>7</sup> Se sugiere en este caso indagar información adicional como cambio de proveedor en una institución particular, normas de adquisición que establezcan sanciones por notificación o ingreso al mercado de un nuevo competidor, notificaciones de FT de un mismo sitio y/o que se refieran a un mismo medicamento de un productor particular.

<sup>8</sup> Cuando al medicamento se le han realizado pruebas y/o se han divulgado alertas de calidad (por agencias regulatorias), pruebas de biodisponibilidad y/o se tienen dudas sobre falsificación (medicamento falsificado es todo aquel producto etiquetado indebidamente, de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad o fuente, para este caso se caracteriza por la ausencia de principios activos terapéuticos) o adulteración (esta se caracteriza por envases apócrifos y/o ingredientes incorrectos o bien, principios activos en dosis insuficientes). También cuando se sospecha que el medicamento tuvo una inadecuada preformulación (diseño y producción).

<sup>9</sup> No se cumplen condiciones de temperatura, humedad, iluminación, cadena de frío.

<sup>10</sup> Si el fármaco es un opioide u otro que en la literatura reporte tolerancia. Si el fármaco es un anestésico u otro que en la literatura reporte taquifilaxia. Si el fármaco es un anticonvulsivante u otro que en la literatura reporte refractariedad. Si se trata de resistencia celular, de microorganismos (a antiviral, antirretroviral, antibiótico, antimicobacteriano, antiparasitario, antimalárico, antimicótico) o células del cuerpo humano que generan resistencia a biotecnológicos o quimioterapéuticos (p.e. cáncer con quimioterapéuticos, diabetes con insulina).

EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD DEL ALGORITMO DEL NARANJO

Pregunta	SI	NO	No se sabe	PUNTOS
¿Existen informes previos concluyentes de esta reacción?	0	0	0	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que administrara el fármaco sospechoso?	0	0	0	0
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	0	0	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	0	0	0	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	0	0	0	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	0	0	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	0	0	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa	0	0	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	0	0	0	0
				x

Definida >9 puntos  
 Probable 5-8 puntos  
 Posible 1-4 puntos  
 Dudosa: 0 o inferior

RESULTADO:  
 DICTAMEN: