

# Pharm Care Esp. 23(4)

JULIO-AGOSTO · 2021

[www.pharmcareesp.com](http://www.pharmcareesp.com)



## Comité Editorial

**Ana M.ª Dago.** Presidenta de la Fundación Pharmaceutical Care España. Barcelona, España.

**Juan del Arco.** Director Técnico del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia, Patrono de la Fundación Pharmaceutical Care España. Bilbao, España.

**Pilar Gascón.** Profesora Grado en Farmacia, Facultad Blanquerna Salud, Universidad Ramón Llull. Patrono de la Fundación Pharmaceutical Care España. Barcelona, España

**María José Faus.** Directora de la Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Patrono de la Fundación Pharmaceutical Care España. Granada, España.

## Comité científico

**Miquel Aguiló.** Farmacéutico comunitario. Palma de Mallorca, España.

**Flor Álvarez de Toledo.** Farmacéutica Comunitaria. Oviedo, España.

**N. Floro Andrés.** Farmacéutico comunitario. Pontevedra, España.

**Virginia Arroyo.** Farmacéutica de área, Hospital Ntra. Sra. del Prado, Talavera de la Reina, Castilla La Mancha, España.

**Juana Benedí.** Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

**Begoña Calvo.** Catedrática de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia y Ciencia de los Alimentos, Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco. Vitoria-Gasteiz, España.

**Pedro del Río Pérez.** Farmacéutico comunitario. León, España

**Benet Fité.** Farmacéutico comunitario. Barcelona, España.

**Miguel Ángel Gastelurrutia.** Farmacéutico comunitario, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada. Guipuzkoa, España.

**Victoria Hall.** Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

**Irene Iglesias.** Farmacología Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. Madrid, España.

**Elsa López.** Profesora de Atención Farmacéutica, Universidad Miguel Hernández. Elche, España.

**Manuel Machuca.** Farmacéutico comunitario. Sevilla, España.

**Eduardo Luis Mariño.** Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Universitat de Barcelona. Barcelona, España.

**Patricia Mastroianni.** Departamento de Fármacos e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, UNESP. Araraquara, SP, Brasil.

**Raimundo Pastor.** Médico de Familia, Alcalá de Henares, Profesor Asociado de Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá. Madrid, España.

**María Victoria Rojo.** Centro de Información del Medicamento, Colegio Oficial de Farmacéuticos de Ávila. Ávila, España.

**Elías Ruiz.** Farmacéutico de Área de Atención Primaria, Departamento Valencia Hospital General Universitario. Valencia, España.

**Daniel Sabater,** Farmacéutico comunitario, Investigador Cátedra de Atención Farmacéutica Universidad de Granada. Granada, España.

**Luis Salar.** Farmacéutico comunitario, Profesor asociado Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia, España.

**Ana Santamaría.** Farmacéutica comunitaria. Santander, España.

**Nancy Solá.** Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

**Raquel Varas.** Departamento de Servicios asistenciales, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, España.

**Christian Plaza.** Profesor Asistente, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile, Chile.

**Pedro Amariles.** Profesor Titular de Farmacia Clínica, Departamento de Farmacia, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

**José Antonio Fornos.** Profesor Asociado de la Universidad de Santiago de Compostela, Grupo Berbés de Investigación y Docencia. Pontevedra, España

**María González.** Presidenta de la Sociedad Española de Optimización de la Farmacoterapia (SEDOF). Farmacéutica Comunitaria. Alicante, España.

**Bartolomé Oliver.** Farmacéutico Comunitario. Illes Balears, España

**Elena Valles.** Farmacéutica Comunitaria en Valladolid, Investigadora del Aula de Atención Farmacéutica de la Universidad de Salamanca (AUSAF) y Mediadora del Convenio USAL-CONCYL. Valladolid, España.

**Juan Uriarte.** Farmacéutico comunitario. Universidad del País Vasco, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina y Enfermería (Leioa). Bilbao, España.

**Rosario Pilar Fernández.** Farmacéutica Responsable del Centro de Información del Medicamento del COF de Cádiz. Cádiz, España

**Jaime Román.** Farmacéutico Comunitario, Profesor Master Atención Farmacéutica Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla y la Universidad San Pablo CEU de Madrid. Sevilla, España.

**Martha Milena Silva.** Directora del Máster Universitario en Atención Farmacéutica y Farmacoterapia de la Universidad San Jorge. Docente e Investigadora del Grupo de Investigación en Farmacoterapia Social de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge de Zaragoza. Zaragoza, España

**Carlos Treceño.** Farmacéutico comunitario, Miembro del Centro de Estudios para la Seguridad del Medicamento, Profesor de Farmacología en el grado de Odontología impartido por la Universidad Europea Miguel de Cervantes. Valladolid, España.

## SUMARIO / CONTENTS

### EDITORIAL / EDITORIAL NOTE

---

Pharm Care Esp se adapta a los nuevos tiempos

Pharm Care Esp adapts to the new times

Ana Dago..... 4-5

### ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

---

Estudio de efectividad y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. Análisis de los factores que influyen en la respuesta

Effectiveness and Safety Study of the Stimulating Agents of Erythropoiesis in the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Analysis of the Factors that Influence the Response

Cristina Pérez Díez, Herminia Navarro Aznárez, Luis Miguel Lou Arnal, M<sup>a</sup> Reyes Abad Sazatornil ..... 6-18

### CASOS CLÍNICOS / CLINICAL CASES

---

Incorporación del Counseling a la Gestión Integral de la Medicación para gestionar emociones que afectan enfermedades crónicas

Counseling integrated with Comprehensive Medication Management. Emotion management of chronic diseases

Antonio Barrera Salvador, Ernolando Parra Parra, Martha Milena Silva-Castro ..... 19-28

### REVISIONES / REVIEW ARTICLES

---

Arsenal farmacológico en artropatías de origen enteropático

Pharmacological arsenal in arthropathies with enteropathic origin

Francisco Javier Ferreira Alfaya, Yasmin Alejandra Cura Cuevas ..... 29-39

Editorial

# Pharm Care Esp se adapta a los nuevos tiempos

Pharm Care Esp adapts to the new times

Autorías

Ana Dago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Presidenta de la Fundación Pharmaceutical Care España, Barcelona, España.

Desde su nacimiento en 1999 el objetivo de esta revista ha sido la divulgación del conocimiento científico relacionado con la Atención Farmacéutica. Hemos pasado de la publicación en papel a la publicación online utilizando un software de código abierto, el *Open Journal System* (OJS), que ha mejorado sustancialmente la gestión de la revista.

Con el fin de seguir mejorando la calidad del proceso de publicación y dar mayor visibilidad a Pharm Care Esp estamos realizando cambios en todas las fases de la edición, por ejemplo:

- Se ha actualizado el *Open Journal Systems* a la última versión, la 3.3.0.7, que supone ventajas como la adaptación del tamaño y disposición de los contenidos a diferentes dispositivos para optimizar la lectura en móviles y tablets, mejora la visibilidad de las/os autores gracias al módulo que les permite conectar su perfil de ORCID con la cuenta de usuario/o en la revista, incrementa la difusión de los contenidos publicados y las referencias citadas en la revista. El OJS 3.3.0.7 está optimizado para la publicación de artículos en formato XML-JATS, el estándar técnico desarrollado por NISO para el archivo e intercambio de revistas científicas de acceso abierto y sus contenidos y contiene la función "categorías" que permite elaborar colecciones temáticas para facilitar información a los/as investigadores.
- También hay renovación en el equipo editorial al que se incorporan nuevos miembros, invitados a colaborar por su trayectoria profesional y su producción científica. Les doy la bienvenida y agradezco su disposición a participar en esta nueva etapa de Pharm Care Esp.

- La apariencia externa también cambia, en este número podéis ver la nueva línea gráfica editorial de la revista. Se ha diseñado un nuevo sistema de cubiertas de los fascículos, así como la maqueta de los artículos para cumplir con las recomendaciones sobre buenas prácticas y las exigencias de FECYT, DOAJ o Latindex entre otras plataformas de evaluación de revistas académicas.
- El nuevo logo, basado en el título abreviado de la revista, se ha elaborado con una tipografía de alta legibilidad que permite usarlo con eficacia en diversos tamaños y medios de comunicación.

Además, estamos trabajando para aumentar la presencia de Pharm Care Esp en redes sociales para dar a conocer de manera más inmediata todas las novedades y nuevos artículos con el fin de estimular el debate científico entre lectores y autores, ayudar a incrementar la visibilidad y/o el factor de impacto de la revista en las BBDD, directorios, catálogos y plataformas de evaluación de revistas, y fomentar comportamientos más responsables por parte de todos los agentes implicados en la revista, ya que una mayor difusión conlleva mayor compromiso con la calidad formal de lo que se publica.

Quiero concluir este editorial dando las gracias a todos los que han contribuido a la publicación de la revista durante estos 22 años y hacer un llamamiento a editores, revisores, autores y lectores a colaborar con nosotros en la mejora de la calidad y difusión de Pharm Care Esp.

Artículos Originales · Original Articles

# Estudio de efectividad y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. Análisis de los factores que influyen en la respuesta

Effectiveness and Safety Study of the Stimulating Agents of Erythropoiesis in the Treatment of Anemia Associated with Chronic Kidney Disease. Analysis of the Factors that Influence the Response

## Información

### Fechas:

Recibido: 2021.03.05

Aceptado: 2021.07.07

Publicado: 2021.08.15

### Correspondencia:

Cristina Pérez Diez  
cperezd9@gmail.com

### Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### Financiación:

En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

## Autorías

Cristina Pérez Diez<sup>1</sup>  0000-0001-6075-3803

Herminia Navarro Aznárez<sup>1</sup>  0000-0002-5455-4194

Luis Miguel Lou Arnal<sup>2</sup>  0000-0002-9836-2629

M<sup>a</sup> Reyes Abad Sazatornil<sup>1</sup>  0000-0001-5527-9668

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

### Cómo citar este trabajo

Pérez Diez C, Navarro Aznárez H, Lou Arnal LM, Abad Sazatornil MR. Estudio de efectividad y seguridad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis en el tratamiento de la anemia asociada a enfermedad renal crónica. Análisis de los factores que influyen en la respuesta. Pharm Care Esp. 2021;23(4):6-18.

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la efectividad y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en la anemia asociada a ERC y estudiar los factores que influyen en la respuesta.

**Métodos:** Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo. Pacientes  $\geq 18$  años con ERC que iniciaron tratamiento con AEE entre el 1 de enero 2014 y el 31 de diciembre 2015. Periodo máximo de seguimiento: 24 meses. Variables sociodemográficas, analíticas; de efectividad y relacionadas con la causa de fin de seguimiento. Análisis estadístico: modelos de regresión logística multivariante, regresión lineal múltiple. El estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

**Resultados:** 198 pacientes: 59,1% varones, edad media:  $75,3 \pm 12,4$  años, 60% ERC estadio 4, Hb media basal:  $10,2 \pm 1,3$  g/dL. El 71,2% inició darbepoetina  $\alpha$  (dosis mediana: 18,7 (4,7-100,0)  $\mu\text{g}$ /semanal), el 28,8% epoetina  $\beta$  (6000,0 (466,7-20.000,0) UI/semanal). Los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  presentaban estadios de ERC más avanzados ( $p < 0,001$ ); los que recibieron epoetina  $\beta$  más insuficiencia cardíaca (IC) ( $p = 0,002$ ) y cardiopatía isquémica ( $p = 0,028$ ). El 54,5% de los pacientes alcanzó el objetivo terapéutico a los 3 meses. El tratamiento con estatinas (OR: 0,4 (IC<sub>95%</sub>: 0,174-0,996)) e insulina (OR: 2,6 (IC<sub>95%</sub>: 1,1-5,2)) se relacionaron con alcanzar la respuesta terapéutica. La Hb basal (Hb<sub>b</sub>) y el Fe basal (Fe<sub>b</sub>) influyeron en el  $\Delta\text{Hb}$  (%) ( $p < 0,001$  y 0,007 respectivamente). El 2,5% presentó un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en los 24 meses de seguimiento. El 35,9% ( $n = 71$ ) continuaba tratamiento con AEE a los 24 meses: 40,4% con darbepoetina  $\alpha$  vs 24,6% con epoetina  $\beta$  ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los AEE corrigen y mantienen la concentración de Hb de forma segura con dosis moderadas de AEE.

**Palabras clave:** Epoetina beta; Darbepoetina alfa; Anemia; Enfermedad renal crónica; Tratamiento.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the effectiveness and safety of darbepoetin  $\alpha$  and epoetin  $\beta$  in anemia associated with CKD and to study the factors that influence the response.

**Methods:** It was carried out an observational, group and retrospective study. Patients  $\geq 18$  years of age with CKD who started treatment with ESA between January 1, 2014 and December 31, 2015. Maximum period of follow-up: 24 months. Sociodemographic, analytical, effectiveness and related to the cause of end of follow-up variables. Statistical analysis: multivariate logistic regression models, multiple linear regression. The study obtained a favorable opinion from the Aragón Clinical Research Ethics Committee (CEICA).

**Results:** 198 patients: 59.1% men, mean age:  $75.3 \pm 12.4$  years, 60% stage 4 CKD, mean baseline Hb:  $10.2 \pm 1.3$  g / dL. 71.2% started darbepoetin  $\alpha$  (median dose: 18.7 (4.7-100.0)  $\mu\text{g}$  / weekly), 28.8% epoetin  $\beta$  (6000.0 (466.7-20,000.0) IU /weekly). The patients treated with darbepoetin  $\alpha$  had more advanced stages of CKD ( $p < 0.001$ ); those who received epoetin  $\beta$  plus heart failure (HF) ( $p = 0.002$ ) and ischemic heart disease ( $p = 0.028$ ). 54.5% of the patients reached the therapeutic objective at 3 months. Treatment with statins (OR: 0.4 (95% CI: 0.174-0.996)) and insulin (OR: 2.6 (95% CI: 1.1-5.2)) were related to achieving the therapeutic response. Baseline Hb (Hb<sub>b</sub>) and basal Fe (Fe<sub>b</sub>) influenced  $\Delta\text{Hb}$  (%) ( $p < 0.001$  and 0.007, respectively). 2.5% had an ischemic cerebrovascular accident (CVA) in the 24-month follow-up. 35.9% ( $n = 71$ ) continued treatment with ESA at 24 months: 40.4% with darbepoetin  $\alpha$  vs 24.6% with epoetin  $\beta$  ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions:** ESAs safely correct and maintain Hb levels with moderate doses of ESAs.

**Key Words:** Epoetin beta; Darbepoetin alfa; Anemia; Kidney failure; chronic Treatment.

## Introducción

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC) asociada con una disminución en la calidad de vida de los pacientes<sup>(1-4)</sup>. El tratamiento se basa en la terapia con hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE)<sup>(3)</sup>. Los AEE están incluidos dentro del grupo de fármacos de dispensación hospitalaria y se dividen según su tiempo de acción y fecha de comercialización en distintas generaciones, siendo la tercera generación la de más reciente creación y de acción más prolongada<sup>(4)</sup>. En el sistema sanitario de la Comunidad Autónoma (CA) de Aragón, los dos AEE que se estaban utilizando en el momento del estudio eran epoetina  $\beta$  (AEE sintético de primera generación), que presenta semividas cortas y un régimen de administración óptimo de 2-3 veces/semana por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC)<sup>(5)</sup>; y darbepoetina  $\alpha$  (AEE sintético de segunda generación), que fue el primer AEE autorizado con una semivida prolongada, siendo el régimen óptimo de administración de 1-2 veces cada 2 semanas en pacientes estables<sup>(6)</sup>. Las guías KDIGO (2012) recomiendan elegir el tipo de AEE a utilizar según el perfil farmacocinético, coste y disponibilidad<sup>(1)</sup>. Las conclusiones obtenidas en estudios previos que comparan darbepoetina  $\alpha$  con otras opciones de tratamiento similares son escasas, poco concluyentes y no proporcionan información suficiente para la elección del tipo de AEE a utilizar<sup>(7-9)</sup>. Los beneficios y riesgos del tratamiento con AEE deberán valorarse en el paciente anémico con ERC, individualizando el objetivo de Hb en función de su edad, grado de actividad y comorbilidades asociadas, sin alcanzar valores de Hb  $\geq 13,0$  g/dL de forma intencionada<sup>(3,5,6,10,11)</sup>. La variabilidad en los niveles de Hb durante el tratamiento con AEE exige una búsqueda de sus causas y requiere una reevaluación tanto de la indicación como de la Hb objetivo<sup>(12-14)</sup>, ya que la hiporrespuesta a AEE se relaciona con un aumento significativo de la morbilidad, mortalidad y del gasto sanitario<sup>(15)</sup>.

Por todo ello, en este estudio nos planteamos evaluar la efectividad y seguridad de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  en el tratamiento de la anemia asociada a ERC; determinar las dosis medias necesarias para alcanzar el objetivo terapéutico según recomendaciones de ficha técnica (FT)<sup>(5-6)</sup> y estudiar los factores que influyen en la respuesta a AEE.

## Métodos

Estudio observacional, de cohortes, retrospectivo. Población a estudio: pacientes con diagnóstico clínico establecido de ERC, atendidos en las consultas externas del Servicio de Nefrología del hospital, que iniciaron tratamiento con epoetina  $\beta$  o darbepoetina  $\alpha$  entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015 dispensado desde la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Servicio de Farmacia (SF). El Servicio de

Nefrología ofrece atención nefrológica integral a la población de los Sectores Zaragoza II y I (más de medio millón de personas). Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edad  $\geq 18$  años y sin límite superior de edad. Se excluyeron pacientes en tratamiento renal sustitutivo (TRS) mediante hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP), portadores de trasplante renal (TxR) funcional, pacientes que no cumplieron un mínimo de tres meses de tratamiento con un AEE y aquellos que cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio. El seguimiento se realizó desde el inicio del tratamiento con AEE hasta el 31 de diciembre de 2017, inicio de TRS, realización de TxR, éxitus o suspensión del tratamiento.

Se estudiaron variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos farmacológicos concomitantes; variables analíticas basales, a los 3, 6 12 y 24 meses: bioquímica general, hemograma, parámetros de metabolismo férrico, definiéndose ferropenia como niveles de ferritina  $< 100$  ng/mL y/o índice de saturación de transferrina (ISAT)  $< 20\%$ ; variables relacionadas con la terapia de estudio: AEE, dosis de AEE/semanal, frecuencia de administración, cambios de posología. Variables de efectividad: evolución de los parámetros hematológicos (valores medios de Hb y hematocrito (Hto)); porcentaje (%) de pacientes que alcanzó el objetivo terapéutico en cada periodo de seguimiento según FT: Hb: 10,0-12,0 g/dL<sup>(5-6)</sup>; incremento de Hb con respecto a la Hb basal por periodo de seguimiento ( $\Delta$ Hb), que se calculó como:  $(\text{Hb final} - \text{Hb basal}) / \text{Hb basal} * 100$ ; y tiempo para conseguir el objetivo terapéutico (meses): tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento con AEE hasta conseguir objetivo de Hb. Variables relacionadas con la causa de fin de seguimiento: éxitus, inicio TRS, evento adverso (EA), intolerancia, alta médica y pérdida de seguimiento. Variables clínicas de resultado: EA y tipo de EA; % de pacientes con valores de Hb  $> 12,0$  g/dl y Hb  $> 13,0$  g/dl.

*Fuentes de información:* programa de pacientes externos de la base de datos informatizada del SF (Farmatools®) y sistema informatizado de historias clínicas de la CA de Aragón.

*Análisis estadístico.* Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se aportan proporciones (frecuencias relativas y porcentajes); para las cuantitativas: media y desviación estándar (DE); mediana y valores mínimos y máximos (min-máx). Para contrastar las variables cualitativas se aplicó el test de Chi-cuadrado que fue sustituido por el test exacto de Fisher cuando no se cumplían los criterios de aplicación. Para comparar medias entre grupos independientes (grupos de estudio), se utilizó el test t-Student o test U Mann-Whitney. Para comparar medias entre dos grupos relacionados (misma variable evaluada en momentos temporales diferentes, evolución de los parámetros hematológicos) se utilizó el test t-Student o test de Wilcoxon. Se realizó análisis bivalente para evaluar la asociación de las variables estudiadas con el tipo de respuesta: Hb  $< 10,0$  g/dL; Hb: 10,0 -12,0 g/dL y Hb  $> 12,0$  g/dL; y modelos de regresión logística multivariante para analizar las variables

predictoras de alcanzar el objetivo de Hb por periodo de seguimiento calculándose la odds ratio (OR). Se estudió la correlación lineal entre el  $\Delta$ Hb y variables basales cuantitativas (Hb, edad, índice de Chilson, MDRD, patrón férrico y dosis de EPO) y, en su caso, se calculó la recta de regresión (regresión lineal simple). Como medida de asociación se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) o coeficiente de Spearman (rho). Se utilizó la regresión lineal múltiple para explicar la variable  $\Delta$ Hb a partir de las variables cuantitativas significativas en el análisis bivariado. Para analizar la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Komolgorow-Smirnov. El nivel de confianza fue del 95%, aceptándose como significativas las diferencias con un valor de  $p \leq 0,05$ .

Este estudio obtuvo dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (reunión nº 05/2017 del 15/03/2017).

## Resultados

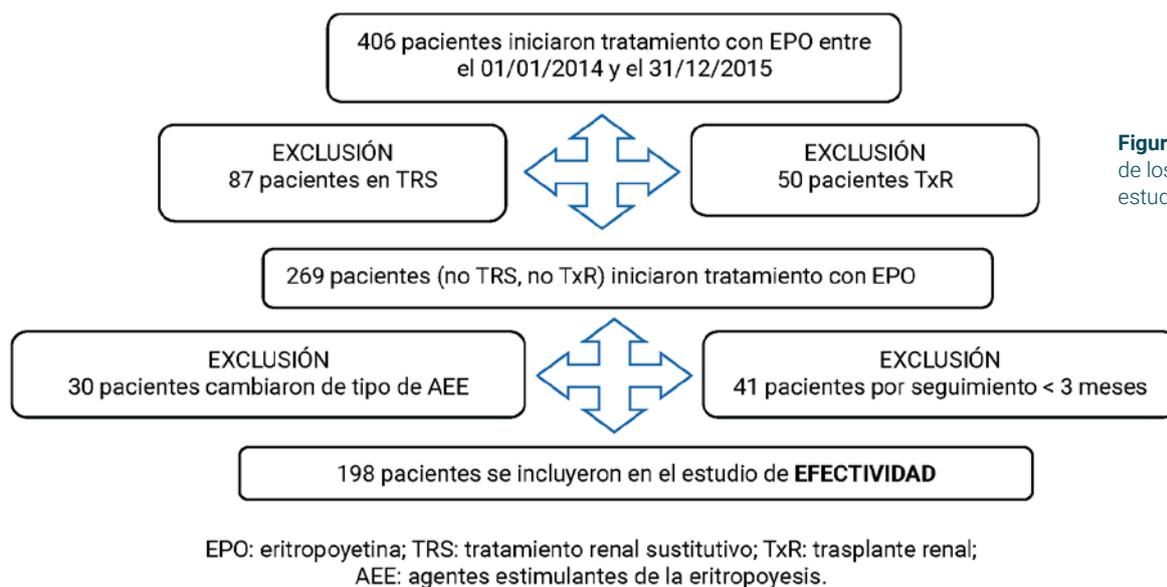


Figura 1. Selección de los pacientes del estudio.

De los 406 pacientes que iniciaron tratamiento con AEE entre el 1 de enero 2014 y el 31 de diciembre de 2015, se excluyeron 208 pacientes: 87 recibían TRS (22 y 65 pacientes mediante DP y HD, respectivamente), 50 eran portadores de un injerto renal funcional, 30 cambiaron de tipo de AEE durante el periodo de estudio y en 41 pacientes no fue posible hacer un seguimiento mayor de 3 meses. Finalmente, se incluyeron un total de 198 pacientes en el estudio (Figura 1): 59,1% varones, edad media:  $75,3 \pm 12,4$  años, 60% con ERC estadio 4. Los pacientes que iniciaron tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  presentaban estadios de ERC más avanzados que los que recibieron epoetina  $\beta$  (el 84,4% presentaba estadios 4-5 noD vs 57,1%,  $p < 0,001$ ). El grupo tratado con epoetina  $\beta$  presentaba más comorbilidad cardiovascular concomitan-

te (IC (p=0,010), cardiopatía isquémica (p=0,049)) y niveles medios basales de Hb y Hto superiores (p=0,028 y 0,009, respectivamente) (Tabla 1). La Hb media basal fue de 10,2±1,2 g/dL, superando el 59,2% el margen inferior de Hb (Hb<10,0 g/dL). El 53,5% presentaba ferropenia y un 89,4% tomaba suplementos con hierro. El 71,2% (n=141) inició tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  (dosis mediana basal: 18,7 (4,7-100,0)  $\mu$ g/semanal) y el 28,8% (n=57) con epoetina  $\beta$  (dosis mediana basal: 6000,0 (466,7-20.000,0) UI/semanal). La administración quincenal fue la más frecuente para los pacientes tratados con darbepoetina  $\alpha$  (66,7%) y la semanal para los que recibieron epoetina  $\beta$  (61,4%) (p=0,001). Un 65,2% (n=129) requirió un cambio de dosis de AEE/semanal.

71 (35,9%) pacientes tuvieron un seguimiento completo de 24 meses. 157 (79,3%) y 115 (58,1%) pacientes continuaban tratamiento con AEE a los 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente.

<b>N=198</b>				
	<b>Global (n=198)</b>	<b>Darbepoetina <math>\alpha</math> (n=141)</b>	<b>Epoetina <math>\beta</math> (n=57)</b>	<b>p *</b>
<b>Sexo</b> (varón/mujer) (%/%)	59,1/40,9	61,7/38,3	52,6/47,4	0,310
<b>Edad al inicio del tratamiento</b> (años)	<b>media±DE</b> 75,3 ± 12,4	<b>media±DE</b> 75,3±13,2	<b>media±DE</b> 75,3±10,1	0,691
<b>Estadio ERC</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
3b	33 (18,6)	17 (13,3)	16 (32,7)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
4	107 (60,5)	87 (68,0)	20 (40,8)	
5	29 (16,4)	21 (16,4)	8 (16,3)	
<b>Etiología</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Nefropatía diabética	35 (17,7)	28 (19,9)	7 (12,3)	0,097
Nefroangioesclerosis	86 (43,4)	66 (46,8)	20 (35,1)	
Glomerulonefritis	10 (5,1)	6 (4,3)	4 (7,0)	
Nefropatía intersticial	12 (6,1)	10 (7,1)	2 (3,5)	
Poliquistosis hepatorenal	4 (2,0)	3 (2,1)	1 (1,8)	
No filiadas	29 (14,6)	16 (11,3)	13 (22,8)	
Otras	22 (11,1)	12 (8,5)	10 (17,5)	
<b>Índice de Charlson</b> (n=136/198)	<b>media±DE</b> 7,2 ± 2,8	<b>media±DE</b> 7,2±2,7	<b>media±DE</b> 6,9±2,8	0,851
<b>Comorbilidades</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
DM	96 (48,5)	69 (48,9)	27 (47,4)	0,966
IC	50 (25,3)	28 (19,9)	22 (38,6)	<b>0,010<sup>a</sup></b>
HTA	170 (85,9)	150 (86,2)	81 (85,3)	0,801
Dislipemia	99 (50,0)	86 (49,4)	38 (40,0)	0,530
EPOC	31 (15,7)	29 (16,7)	12 (12,6)	0,538
<b>Hábito tabáquico</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
No	143 (72,2)	119 (68,4)	73 (76,8)	0,597
Fumador	14 (7,1)	15 (8,6)	6 (6,3)	
Ex- Fumador	41 (20,7)	40 (23,0)	16 (16,8)	
<b>Eventos previos cardiovasculares</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Cardiopatía isquémica	52 (26,3)	31 (22,0)	21 (36,8)	<b>1,000</b>
Isquemia cerebral	20 (10,1)	14 (9,9)	6 (10,5)	0,283
Isquemia extremidades	9 (4,5)	5 (3,5)	4 (7,0)	

**Tabla 1.** Descripción de los pacientes incluidos en el estudio.

<b>N=198</b>				
<b>Tratamientos</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
IECA/ARA II	113 (57,1)	84 (59,5)	29 (50,9)	0,450
Antidiabéticos orales	44 (22,2)	33 (23,4)	11 (19,3)	0,725
Insulina	36 (18,2)	27 (19,1)	9 (15,8)	0,914
Diurético	151 (76,3)	106 (75,2)	45 (78,9)	0,857
Estatinas	101 (51,0)	73 (51,8)	28 (49,1)	1,000
Antiagregantes	67 (33,8)	48 (34,0)	19 (33,3)	1,000
AINEs	5 (2,5)	4 (2,8)	1 (1,8)	
<b>Ferrotterapia</b>				
Oral	94 (47,5)	52 (36,9)	31 (54,4)	<b>0,027<sup>a</sup></b>
Intravenoso	83 (41,9)	19 (13,5)	2 (3,5)	
<b>Bioquímica general</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	<b>media±DE</b>	
Cr (mg/dL)	2,9 ± 1,2	3,0 ± 1,2	2,6 ± 1,3	<b>0,017<sup>a</sup></b>
MDRD-4 (mL/min*1,73 m2)	23,9 ± 13,1	22,5 ± 9,9	28,6 ± 19,1	<b>0,049<sup>a</sup></b>
<b>Hemograma</b>				
Hb (g/dL)	10,2 ± 1,2	10,0 ± 1,1	10,4 ± 1,2	<b>0,028<sup>a</sup></b>
Hematocrito (%)	30,6 ± 1,2	30,2 ± 3,	31,8 ± 3,9	<b>0,009<sup>a</sup></b>
<b>Patrón férrico</b>				
Fe (g/dL)	60,9 ± 36,1	60,7 ± 34,8	61,7 ± 32,3	0,793
Ferritina (ng/mL)	214,6 ± 197,8	224,0 ± 207,7	181,8 ± 157,7	0,625
Transferrina (mg/dL)	214,7 ± 58,5	209,9 ± 60,4	231,2 ± 49,0	<b>0,020<sup>a</sup></b>
ISAT (%)	21,6 ± 14,2	22,3 ± 15,2	19,4 ± 9,7	0,723

<sup>a</sup>p≥0,05. DE: desviación estándar; ERC: enfermedad renal crónica; DM: diabetes mellitus; IC: insuficiencia cardiaca; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

<b>N=198</b>					
<b>AEE</b>	<b>Periodo de seguimiento (media±DE)</b>				
	<b>Basal</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>24 meses</b>
Darbepoetina α	10,0 ± 1,1	11,1 ± 1,4	11,3 ± 1,6	11,4 ± 1,5	11,2 ± 1,1
Epoetina β	10,4 ± 1,2	11,7 ± 1,7	12,3 ± 1,5	11,8 ± 1,9	11,3 ± 1,3

Hb: hemoglobina; AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis; DE: desviación estándar.

**Tabla 2.** Evolución del valor medio de Hb (g/dl) durante el periodo de seguimiento en función del tipo de AEE.

Los valores medios de Hb y Hto aumentaron de forma significativa a los 3, 6, 12 y 24 meses de tratamiento con respecto a los valores medios basales ( $p < 0,001$ ), alcanzándose el objetivo terapéutico en el 54,5% de los pacientes a los 3 meses (Tabla 2). A los 6 meses de seguimiento, los pacientes en tratamiento con epoetina β vs darbepoetina α presentaron valores medios de Hb superiores ( $12,3 \pm 1,5$  g/dL vs  $11,3 \pm 1,6$  g/dl ( $p = 0,007$ )). El tiempo medio para alcanzar la respuesta objetivo fue de  $6,0 \pm 5,4$  meses (epoetina β:  $5,3 \pm 3,1$  meses vs darbepoetina α:  $6,2 \pm 5,9$  meses). El 66,7% vs 60,0% de los pacientes, respectivamente, mantuvieron concentraciones medias de Hb dentro del rango terapéutico durante los 24 meses de seguimiento. El ΔHb fue significativo para los pacientes tratados con darbepoetina α a los 12 meses de seguimiento ( $14,7 \pm 17,1\%$ ), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en el ΔHb por tipo de AEE.

Los factores relacionados con alcanzar la respuesta terapéutica fueron recibir tratamiento con estatinas a los 3 meses de seguimiento (OR:0,4 (IC<sub>95%</sub>: 0,174-0,996)) y con insulina a los 6 meses (OR:2,6 (IC<sub>95%</sub>:1,1-5,2)). A los 12 meses, la Hb basal (Hb<sub>b</sub>) y el Fe basal (Fe<sub>b</sub>) influyeron de forma estadísticamente significativa en el  $\Delta$ Hb (%) ( $p < 0,001$  y  $0,007$ , respectivamente), siendo la ecuación de la recta de regresión:  $\Delta$ Hb (%) =  $93,15 - 0,08 \text{ Fe}_b - 7,57 \text{ Hb}_b$ . Al año de tratamiento, el 20,9% de los pacientes presentó valores de Hb >12,0 g/dL y el 9,6% Hb >13,0 g/dL. El 2,5% (n=5/198) presentó un ACV isquémico a los 24 meses, sin apreciarse relación entre alcanzar valores de Hb >12,0-13,0 g/dL y la aparición de un EA.

Las principales causas de fin de seguimiento fueron éxitus (30,8%) e inicio de TRS (20,2%, n=40) mediante HD (n=27), DP (n=9) y TxR (n=4).

Los éxitus se produjeron a los  $15,2 \pm 8,6$  meses de seguimiento (edad media  $81,4 \pm 9,2$  años), por causas cardiovasculares (29,5%), infecciosas (16,4%) y neoplasias (11,5%), siendo la incidencia de éxitus mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina  $\beta$  vs darbepoetina  $\alpha$  (42,1% (n=24) vs 26,2% (n=37) ( $p=0,043$ )). A los 24 meses de seguimiento, el 35,9% (n=71) de los pacientes continuaba tratamiento con AEE: el 40,4% con darbepoetina  $\alpha$  vs el 24,6% con epoetina  $\beta$  ( $p=0,001$ ).

## Discusión

Este estudio está diseñado como un estudio post-autorización para evaluar la efectividad y seguridad de epoetina  $\beta$  y darbepoetina  $\alpha$ , por lo que los dos grupos de tratamiento que se comparan no son totalmente homogéneos en cuanto a sus características demográficas y clínicas. Hasta la fecha, se han realizado pocos estudios que comparen darbepoetina  $\alpha$  frente a eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) y solo tres de ellos, multicéntricos, randomizados y abiertos, incluyeron pacientes con ERC grados 3-5 no diálisis (no-D)<sup>(7-9)</sup>. En nuestro medio, la tendencia es iniciar tratamiento con epoetina  $\beta$  en pacientes con grados de ERC menos avanzados, concentraciones de Hb basales superiores y más comorbilidad cardiovascular concomitante, porque su manejo permite un mejor control de la anemia en pacientes con menor frecuencia de visitas al nefrólogo; y reservar darbepoetina  $\alpha$  para aquellos con peor función renal y menor comorbilidad cardiovascular concomitante. Esta elección podría deberse a que los pacientes con estadios de ERC más avanzados, tienen más frecuencia de visitas a las consultas de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) y por tanto un seguimiento más estrecho de la anemia. Una de las razones del mayor porcentaje de pacientes en tratamiento con darbepoetina  $\alpha$  puede estar motivada porque corrige y mantiene las concentraciones de Hb estables con una menor frecuencia de administración que rHuEPO<sup>(3,16)</sup>, lo que supone un beneficio tanto para los

pacientes como para los facultativos encargados de su manejo, permitiendo espaciar más las visitas al nefrólogo.

El valor basal medio de Hb parece adecuado para iniciar tratamiento con EPO. El tratamiento con AEE en la ERC está indicado si tras descartar o corregir otras causas de anemia, el paciente presenta unos parámetros férricos adecuados y la Hb es  $\leq 10,0$  g/dl o  $< 11$  g/dL si el paciente es joven, activo o con síntomas de anemia<sup>(3)</sup>. El porcentaje de pacientes que superan el margen inferior de Hb establecido en las guías europeas sugiere el inicio de EPO antes de que la Hb caiga por debajo de  $10,0$  g/dL<sup>(2)</sup>. El motivo podría ser que en el momento del estudio había más preocupación por tener valores de  $Hb < 10,0$  g/dL y se iniciaba el tratamiento con EPO con valores de Hb más elevados para evitar que la Hb disminuyera hasta esta cifra. No obstante, las dosis medianas iniciales de darbepoetina  $\alpha$  y epoetina  $\beta$  se ajustan a las dosis recomendadas en ficha técnica ( $0,2-0,4$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semanal}$ <sup>(5)</sup> y  $50-100$  UI/kg/semanal<sup>(6)</sup>, respectivamente) para mantener valores de Hb entre  $10,0-12,0$  g/dL y el control de la anemia se consigue con dosis de mantenimiento relativamente bajas respecto a otros trabajos previos realizados<sup>(7,16)</sup>, dado que la corrección total de la anemia durante el tratamiento con AEE no está indicada, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de efectos adversos<sup>(3,17)</sup>.

El incremento de Hb fue más rápido en los pacientes tratados con epoetina  $\beta$  y más progresivo en los que recibieron darbepoetina  $\alpha$ , de acuerdo con estudios previos<sup>(18)</sup>. La variabilidad observada a los 6 meses de tratamiento en los valores de Hb según el tipo de AEE podría deberse a factores intrínsecos y/o comorbilidades propias de los pacientes, ya que, como se comentó anteriormente, en estudios previos no existieron cambios significativos en las concentraciones de Hb ni en la respuesta en función del tipo AEE<sup>(19)</sup>. Los distintos ensayos clínicos randomizados en pacientes con ERC-no D (CREATE<sup>(20)</sup>, CHOIR<sup>(21)</sup> y TREAT en pacientes con DM tipo 2<sup>(16)</sup>) no acaban de establecer el nivel óptimo de Hb. Sin embargo, como norma general, en el paciente adulto con ERC deben buscarse objetivos de Hb entre  $10,0$  g/dL y  $12,0$  g/dL con el tratamiento con AEE, valorando síntomas y comorbilidades<sup>(3,5,6)</sup>. La corrección total de la anemia ( $Hb \geq 13,0$  g/dL) no está indicada durante el tratamiento con AEE, por no asociarse a una mejoría del pronóstico y sí a un aumento de las complicaciones graves cardiovasculares y cerebrovasculares y de la mortalidad por cualquier causa<sup>(3,5,6,10)</sup>. El hecho de que un determinado porcentaje de nuestros pacientes alcance valores de  $Hb > 13,0$  g/dL, se debe a que pueden requerir niveles de Hb superiores<sup>(22,23)</sup>. No obstante, los porcentajes de pacientes que superaron los valores de  $Hb > 12,0$  g/dL y  $Hb > 13,0$  g/dL fueron inferiores en la cohorte MICENAS I<sup>(24)</sup>, por lo que podríamos pensar que somos prudentes en los niveles de Hb a alcanzar.

En relación a los factores que influyen en la respuesta, el tratamiento con estatinas influye en una mayor respuesta, lo que podría explicarse porque pro-

mueven acciones antiinflamatorias y disminuyen PCR<sup>(12,25)</sup>. En el estudio de *Sirken G et al*, el efecto del tratamiento con estatinas en los requerimientos de EPO se asoció con un aumento del 18% en los niveles de Hb y una disminución del 25% de los requerimientos de AEE<sup>(26)</sup>. Por otro lado, utilizar insulina constituye un riesgo para alcanzar la respuesta terapéutica. Los procesos complejos de malnutrición-inflamación, con niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6), así como concentraciones bajas de prealbúmina, se han relacionado en estudios previos en una hiporespuesta al tratamiento con EPO<sup>(14)</sup>. Y hay que tener en cuenta que la DM está asociada con un exceso de masa grasa y una pérdida de masa muscular que lleva a una situación de inflamación sistémica de bajo grado<sup>(27)</sup>. De hecho, en el estudio de *Rosser J et al*, la diabetes como etiología principal de la ERC se asoció con un incremento del requerimiento de epoetina  $\alpha$  para normalizar las concentraciones de Hb en pacientes con ERC<sup>(28)</sup>. A los 12 meses de seguimiento, el AHb es menor cuanto mayor es el valor de Hb basal probablemente porque el objetivo terapéutico es mantener valores de Hb dentro del rango terapéutico sin superar el límite superior recomendado. Aunque la concentración basal de hierro reflejó una asociación significativa con la respuesta terapéutica, este efecto se consideró clínicamente irrelevante ya que no es un parámetro que se utilice para la valoración del patrón férrico para el manejo de la anemia.

Las causas cardiovasculares fueron el principal motivo de éxitus sin observarse diferencias significativas por tipo de AEE<sup>(17,29)</sup>. *Palmer et al* concluyeron que darbepoetina  $\alpha$  tiene efectos similares a epoetina  $\beta$  en cuanto a las causas de mortalidad y mortalidad cardiovascular<sup>(19)</sup>. A pesar de que la incidencia de éxitus fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron tratamiento con epoetina  $\beta$  que con darbepoetina  $\alpha$ , en el estudio de *Heras M et al*, la mortalidad global fue significativamente mayor en los pacientes con peor grado de función renal basal mientras que sobrevivieron los más estables<sup>(30)</sup>. Sin embargo, la principal etiología de la mortalidad en el paciente con ERC son las enfermedades cardiovasculares, lo cual podría explicar la mayor incidencia de éxitus de los pacientes tratados con epoetina  $\beta$ , que presentaron mayor prevalencia de IC y cardiopatía isquémica que los tratados con darbepoetina  $\alpha$ .

La principal limitación de nuestro estudio es que es retrospectivo y unicéntrico. Incluye un subgrupo de pacientes en prediálisis, con anemia y varias comorbilidades concomitantes, por lo que los resultados no son extrapolables a la población global de pacientes. Como fortalezas, este estudio aporta datos de efectividad y seguridad obtenidos en condiciones reales de práctica clínica que pueden ser útiles en la optimización del tratamiento con EPO y las conclusiones se obtienen a partir de determinaciones analíticas en varios periodos de tiempo. No obstante, debido a las diferencias que existen entre nuestro estudio y otros previos en cuanto a diseño, características basales

de los pacientes y niveles de Hb objetivo, es difícil hacer una comparativa de la efectividad y seguridad a AEE.

## Conclusiones

- Los AEE corrigieron y mantuvieron la concentración de Hb de forma segura con dosis moderadas de AEE.
- El tratamiento con estatinas influyó en una mayor respuesta a los AEE y la utilización de insulina constituyó un riesgo para alcanzar la respuesta terapéutica.

## Bibliografía

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter Suppl.* 2012; 2:279–335. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-Anemia-Guideline-English.pdf>
2. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19 (Suppl 2):1–47. Acceso web: [https://doi.org/10.1093/nd/14.suppl\\_2.61](https://doi.org/10.1093/nd/14.suppl_2.61)
3. Cases A, Egocheaga MI, Tranche S, Pallarés V, Ojeda R, Górriz JL, et al. Anemia en la enfermedad renal crónica: protocolo de estudio, manejo y derivación a Nefrología. *Nefrología.* 2018; 38 (1):8-12. Acceso web: <https://doi.org/10.1016/j.negfro.2017.09.004>
4. Pertuz-Pinzón A, Ismael-García C, Muñoz-Gómez C, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, Pájaro-Galvis N, et al. Anemia en Enfermedad Renal Crónica. *Archivos de medicina.* 2021; 17 (2):1-9. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7848785>
5. Ficha técnica de Aranesp®. Breda: Amgen Europe. 2006. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185083/FT\\_01185083.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01185083/FT_01185083.html)
6. Ficha técnica de Neorecormon®. Grenzach-Wyhlen: Roche Registration GmbH. 2012. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031026/FT\\_97031026.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/97031026/FT_97031026.html)
7. Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, Gray SJ. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001; 60:741–7. Acceso web: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.060002741.x>
8. Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. *Ther Apher Dial.* 2011;15(5):431–40. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.00931.x>

- 9.** Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, et al. Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(1):28–35. Acceso web: <https://doi.org/10.1007/s10157-009-0212-4>
- 10.** European Medicines Agency. Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement. European Medicines Agency starts review of the safety of epoetins. 2007. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation>
- 11.** Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(3):302–16. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12464>
- 12.** Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, Bellizzi V, Camocardi A, De Paola L, et al. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2012; 27:2880–6. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs007>
- 13.** Kalantar-Zadeh K, Lee GH, Miller JE, Streja E, Jing J, Robertson JA, et al. Predictors of Hyporesponsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5):823–34. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.12.040>
- 14.** Jauréguy M, Choukroun G. Factors affecting the response to erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Ther.* 2006;2 (Suppl 4): S274-82.
- 15.** Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology.* 2007; 12:321–30. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2007.00810.x>
- 16.** Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006; 361:2019–32. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
- 17.** Locatelli F, Aljama P, Canaud B. Anemia Working group of European Best Practice (ERBP). Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) study. *Nephrol Dial Transpl.* 2010; 25:2846–50. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq336>
- 18.** Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al. On behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European renal best practice position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:1346-59. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq033>
- 19.** Milovanov IuS, Milanova Llu. Long-acting erythropoetin efficacy in the treatment of nephrogenic anemia in patients with chronic kidney disease during predialysis stage. *Ter Arkh.* 2012;84(6):48–52.

- 20.** Palmer SC, Saglimbene V, Craig JC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Darbepoetin for the anaemia of chronic kidney disease. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014. [citado 27 mayo 2021]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009297.pub2>
- 21.** CREATE Investigators. Scherhag A, Burger HU, Tsakiris D, Macdougall IC, Eckardt KU, Clyne N, et al. Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006; 355:2071–84. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062276>
- 22.** CHOIR Investigators. Reddan D, Wolfon M, Sapp S, Barnahart H, Tang KL, Szczech L SA. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085–98. Acceso web: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065485>
- 23.** Parfrey PS. Erythropoietin-stimulating Agents in Chronic Kidney Disease: A Response to Hyporesponsiveness. *Semin Dial.* 2011;24(5):495–7. Acceso web: <https://doi.org/10.1111/j.1525-139.2011.00949.x>
- 24.** Padullés-Zamora N, Comas-Sugrañes D, Pineda-Yuste MM, Jódar-Masanés R, Martínez-Castelao A. Utilización de eritropoyetina beta pegilada en enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5 no-D. *Nefrología.* 2012;32(2):221–7. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10946>
- 25.** Cases-Amenós A, Martínez-Castelao A, Fort-Ros J, Bonal-Bastons J, Ruiz MP, Vallés-Prats M, et al. Prevalencia de anemia y su manejo clínico en la enfermedad renal crónica estadios 3-5 no diálisis en Cataluña: estudio MICENAS I. *Nefrología.* 2014; 34(2):189-98. Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2013.Dec.12261>
- 26.** Einerson B, Nathorn C, Kitiyakara C, Sirada M, Thamlikitkul V. The efficacy of ascorbic acid in suboptimal responsive anemic hemodialysis patients receiving erythropoietin: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2011; 94 (Supl 1): S134-46.
- 27.** Sirken G, Kung SC, Raja R. Decreased erythropoietin requirements in maintenance hemodialysis patients with statin therapy. *ASAIO J.* 2003; 49:422–5.
- 28.** Honda H, Kimata N, Wakai K, Akizawa T. Associations Among Epoetin Therapy, Inflammation, Nutritional Status and Mortality in Patients on Hemodialysis. *J Ren Nutr.* 24(5):322–9. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.03.009>
- 29.** Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetina hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2007; 22:794–800. Acceso web: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl716>
- 30.** Wilhelm-Leen ER, Winkelmayr WC. Mortality Risk of Darbepoetin Alfa versus Epoetin Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):69–74. Acceso web: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.12.012>
- 31.** Heras M, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Guerrero MT, Molina A, Rodríguez MA, et al. Ancianos con enfermedad renal crónica: ¿qué ocurre a los cinco años de seguimiento? *Nefrología.* 2012;32(3). Acceso web: <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10994>

Caso clínico · Clinical Case

# Incorporación del *Counseling* a la Gestión Integral de la Medicación para gestionar emociones que afectan enfermedades crónicas

Counseling integrated with Comprehensive Medication Management. Emotion management of chronic diseases

## Información

### Fechas:

Recibido: 2021.03.08

Aceptado: 2021.07.06

Publicado: 2021.08.15

### Correspondencia:

Antonio Barrera Salvador  
abarresal@gmail.com

### Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### Financiación:

En esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

## Autorías

Antonio Barrera Salvador<sup>1</sup>  0000-0003-4143-406X

Ernolando Parra Parra<sup>2</sup>  0000-0003-4091-8863

Martha Milena Silva-Castro<sup>2</sup>  0000-0002-3705-5406

<sup>1</sup> Farmacéutico Comunitario. Farmacia Paus, Huelva. Huelva, España.

<sup>2</sup> Grupo de Investigación en Farmacoterapia Social. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Jorge, Zaragoza, España.

### Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

### Cómo citar este trabajo

Barrera Salvador A, Parra Parra E, Silva-Castro MM. Incorporación del *Counseling* a la Gestión Integral de la Medicación para gestionar emociones que afectan enfermedades crónicas. Pharm Care Esp. 2021;23(4):19-28.

## RESUMEN

Se presenta un caso de una paciente que recibe *Gestión Integral de la Medicación* integrada con *counseling* debido a las dificultades para controlar la presión arterial tras haberse tratado con diferentes antihipertensivos y porque refiere que este descontrol está relacionado con su estado emocional. La paciente se presenta con una fuerte carga de ansiedad y anímicamente alterada. Asocia su dificultad para controlar su presión arterial a circunstancias emocionales. Se considera que puede beneficiarse de estrategias de *counseling* para gestionar emociones integradas con la *Gestión Integral de la Medicación*. Tras evaluar las intervenciones realizadas interdisciplinariamente, la presión arterial se normaliza, se reduce medicación antihipertensiva, se resuelvan otros problemas de salud y percibe mayor control y capacidad de autogestión. Incorporando la gestión de emociones a la *Gestión Integral de la Medicación* potenciamos los propios recursos de los pacientes, promovemos su autoconocimiento, mejoramos la toma de decisiones y fomentamos actitudes satisfactorias para reducir su sufrimiento e incrementar su bienestar pudiendo repercutir positivamente en la farmacoterapia.

**Palabras clave:** Counseling/counselling; Gestión Integral de la Medicación; Emociones; Servicios de Farmacia Comunitaria; equipos interdisciplinarios de salud.

## ABSTRACT

A case of a patient who receives Comprehensive Medication Management-CMM- integrated with counseling is presented. The patient shows difficulties in controlling blood pressure after having been treated with different antihypertensives and she refers this lack of control is related with her emotional status. This patient was highly anxious and emotionally affected. She associates her difficulty in controlling her blood pressure to emotional circumstances. The care team considers that she can benefit from counseling strategies to manage emotions integrated with CMM. After evaluating the interdisciplinary interventions, blood pressure normalizes, antihypertensive medication is reduced, other health problems are resolved and greater control and capacity for self-management are perceived. By incorporating emotion management into CMM, we enhance the patients' own resources, promote their self-knowledge, improve the decision-making process, and promote satisfactory attitudes. For these reasons, their suffering is reduced and their well-being increased, allowing a positive effect on pharmacotherapy.

**Key Words:** Counseling; Medication Therapy Management; Emotions; Community Pharmacy Services; Interdisciplinary Health Teams.

## Introducción

El aumento de la esperanza de vida de la población conlleva un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, degenerativas e incapacitantes que supone un incremento del sufrimiento de los pacientes. Esto plantea un nuevo modelo de atención hacia los pacientes basado en una relación horizontal y holística en el que además de los aspectos somáticos se consideren otros aspectos como los psicológicos, sociales y espirituales de cada paciente<sup>(1)</sup>.

La gestión de emociones en el ámbito de la atención primaria se hace indispensable ya que su manejo inadecuado puede conllevar manifestaciones de estrés o ansiedad, además de somatizaciones como hipertensión, problemas digestivos o dolor crónico, entre otros<sup>(2)</sup>. En dicha gestión de emociones juega un papel fundamental el *counseling*, basado en un modelo deliberativo y participativo que consiste en facilitarle al paciente todos los elementos necesarios para que pueda corresponsabilizarse, con la ayuda de un profesional, en decisiones que atañan a su salud<sup>(3)</sup>. Mediante esta relación auxiliante podemos potenciar los propios recursos de nuestros pacientes, promover su autoconocimiento, mejorar la toma de decisiones y su capacidad de autocuidado. También es posible ayudarles a gestionar sus emociones y apoyarles para que adquirieran actitudes más eficientes y satisfactorias que les genere una reducción del sufrimiento y un incremento de su bienestar. Todo este apoyo lo reciben durante la compañía de equipos de salud interdisciplinares siendo conscientes y comprendiendo su enfermedad desde una perspectiva biopsicosocial (intervención o aportación conjunta del farmacéutico, del psicólogo y la antropóloga).

El caso que se presenta a continuación corresponde al abordaje de las emociones realizado con un equipo interdisciplinar conformado por un farmacéutico, un psicólogo y una antropóloga al brindar *Gestión Integral de la Medicación*<sup>(4)</sup> en una farmacia comunitaria.

## Presentación del caso

Mujer de 63 años, IMC: 21,9, exfumadora desde hace 10 años, no bebe café y toma alguna cerveza esporádicamente. Cuida su alimentación, pero ha abandonado todas sus aficiones y lleva un estilo de vida sedentario. Consulta porque desde hace aproximadamente 2 meses no consigue controlar los valores de presión arterial, mostrándose muy preocupada y anímicamente alterada. La paciente considera que esta situación es consecuencia de las circunstancias emocionales que atraviesa desde hace más de un año y medio.

## Evaluación

Al brindar la *Gestión Integral de la Medicación*, trabajamos interdisciplinariamente optimizando el tratamiento considerando las emociones relacionadas con la experiencia farmacoterapéutica. Inicialmente centrándonos en la hipertensión, que es lo que más preocupaba a la paciente y también en los mareos y la rigidez cervical (Tabla 1).

Se evaluaron las condiciones clínicas de la paciente, así como su medicación y la posibilidad de incorporar técnicas de *counseling* para el manejo de emociones<sup>(5)</sup> ya que la paciente refería estar anímicamente mal y a que identifica-

**Tabla 1.** Relación de medicamentos que toma la paciente para controlar sus problemas de salud.

Condición Clínica	Fecha de diagnóstico	Tratamiento a fecha de la evaluación	Pauta prescrita	Fecha de prescripción	Respuesta	Objetivo terapéutico
Hipertensión arterial (HTA)	02/2019 Anteriormente: Enalapril 20mg (13/02/19) Losartán/HTCZ 20mg/12,5mg (20/05/19) Olmesartán/HTCZ 20mg/12,5mg y Amlodipino 5mg (19/06/19). La presión se mantenía en 160mmHg/110mmHg	<b>Olmesartán 20mg/ Hidroclorotiazida 25mg</b> (21/06/2019) <b>Amlodipino 10 mg</b> (21/06/2019) (Si supera 140/90 mmHg)	1-0-0 0-0-1	21/06/19	159 mmHg/ 100 mmHg	PAS <140mmHg PAD < 90 mmHg
Insomnio y ansiedad	2016	<b>Lorazepam 1mg</b> (21/06/19) (Se pauta el cambio Lorazepam a mediodía para controlar la ansiedad, ya que toma diazepam por la noche)	0-1-0	21/06/19 La paciente suspende el tratamiento (26/06/2019) por lo que no influye la interacción amlodipino+ benzodiazepinas en la bajada de cifras de tensión arterial	Siempre ha dormido bien con este tratamiento, aunque últimamente duerme peor.	Mantener nivel de satisfacción respecto al sueño y reducir las crisis de ansiedad
Vértigos y rigidez cervical	05/2018	<b>Betahistina 16mg</b> (21/06/2019) <b>Diazepam 5mg</b> (21/06/2019)	1-1-1 0-0-1	21/06/19	Coinciden con crisis de dolor por fibromialgia.	Mejorar sintomatología.
Fibromialgia	05/2018 Le prescriben Citalopram 20mg, Tramadol 50mg y Betahistina 16mg. Tras un mes decide dejar el tratamiento y le prescriben analgésicos.	<b>Metamizol 575mg</b> (05/2018) <b>Paracetamol 1g</b> (05/2018)	A demanda	05/2018	Crisis cada vez más frecuentes (dolor, mareos y rigidez cervical)	Tratar dolor y la sintomatología repercutiendo en mejora de calidad de vida

ba una relación entre los valores de presión arterial y su estado de ansiedad. En este caso trabajamos juntos dos farmacéuticos y un psicólogo clínico.

## Entrevista para gestión de emociones

En la entrevista realizada para abordar aspectos emocionales<sup>(4)</sup> manifiesta encontrarse muy agobiada: "Yo sé por qué me pasa esto"; "Estoy muy agobiada porque hay muchas personas que dependen de mí...la situación en mi casa... (*por enfermedades que padece su marido*)"; "Esta no es la situación que yo me imaginaba cuando me jubilara, esto no es lo que yo tenía pensado, ojalá pudiera hacer las cosas que tenía pensado para mi jubilación"; "Necesito tranquilidad". Esta situación le ha generado una gran ansiedad que se manifiesta con una presión arterial que no controla, sensación de agobio, ganas de llorar, presión en el pecho, rigidez en el cuello y mareos. Identifica claramente que presenta un problema de ansiedad, no quiere tomar medicamentos por el temor a "engancharse" a ellos. Prefiere buscar alternativas para solventar la situación antes de recurrir a más medicación.

Mediante técnicas de *counseling* exploramos juntos aquello que ella necesitaba para sentirse mejor, aportándole tranquilidad y sensación de bienestar, así como las dificultades y los elementos facilitadores para ponerlo en práctica. Utilizando el modelo PRECEDE se realizó la intervención conductual ya que se visibilizaron factores predisponentes, facilitadores y reforzantes utilizando esta herramienta clínica diseñada para programas de educación y promoción de la salud (Tabla 2).

	Positivo	Negativo
Factores predisponentes (información, creencias y motivación)	No quiere tomar medicación y prefiere buscar alternativas. Necesita cambiar hábitos.	Enfermedad de su marido. No quiere dejarle solo. Refiere que demasiada gente depende de ella. Tiene que estar por si la necesitan. Dificultad para encontrar tiempo libre. Muy baja de ánimo.
Factores facilitadores (habilidades y recursos)	Activa. Se siente motivada para iniciar un cambio. Dispone de tiempo libre al estar jubilada. Identifica su problema de salud y lo asocia a su situación familiar. Quiere retomar actividades que le son placenteras.	Nadie le apoya en su cambio de hábitos. Le cuesta iniciar los cambios.
Factores reforzantes (consecuencia de la conducta)	Se sentirá más relajada. Inicio cambio de hábitos que le harán sentirse mejor. Retomará actividades que le resultan placenteras. Emocional y físicamente se sentirá mejor.	Si no intervenimos su situación emocional y física empeorará.

**Tabla 2.** Modelo PRECEDE aplicado al caso clínico.

Adaptación del Modelo PRECEDE a partir de Bimbela JL. Cuidando al profesional de la salud. Habilidades emocionales y de comunicación. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública; 2007.

Mediante preguntas se trató de aclarar y ordenar el discurso de la paciente para explorar la situación que está viviendo, como le afectaban, sus pensamientos, preocupaciones, emociones, creencias (factores predisponentes), actitudes y también sus recursos y factores reforzantes (Tabla 2).

### Plan de cuidados integrado con la entrevista para la gestión de emociones

Junto a la paciente definimos objetivos concretos. Estudiamos las actitudes que se quieren cambiar y juntos exploramos las diferentes posibilidades de afrontar el cambio necesario para alcanzar el objetivo marcado. La paciente deseaba encontrar tranquilidad y trabajamos en enumerar aquello que le aportaba tranquilidad y bienestar, así como los elementos facilitadores y limitantes para llevarlo a cabo. La paciente nos propone como actividades más placenteras leer y dar largos paseos. Nos ponemos como objetivo comenzar con estas actividades para ver cómo se siente y nos notifique las dificultades que pudiera encontrar. Por último, se le mostró a la paciente nuestra disposición a acompañarla durante el proceso de cambio (Tabla 3).

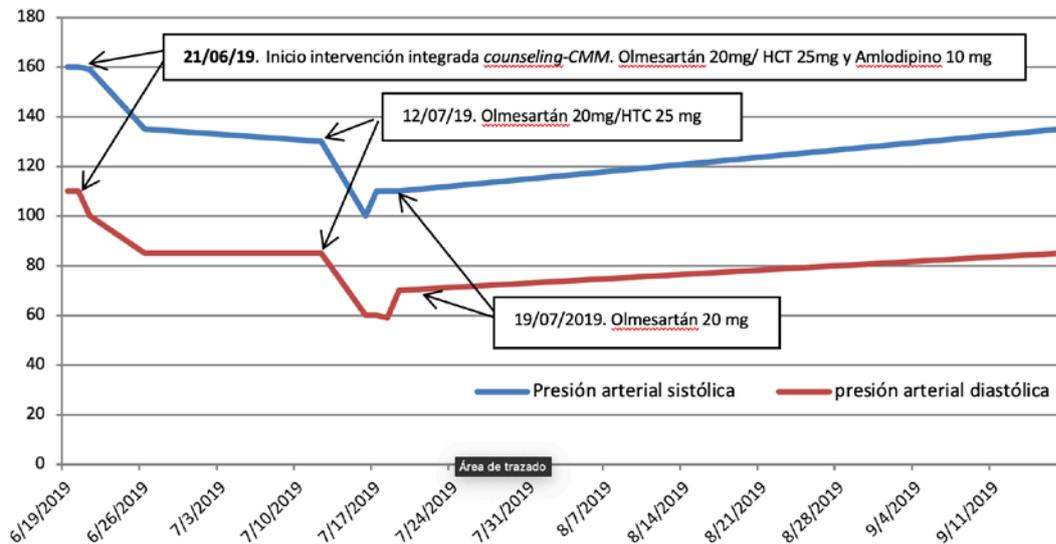
Situación	Plan para las condiciones clínicas	Plan para aspectos emocionales	Plan de cuidados/ Actuación
"Estoy muy agobiada"	Medidas para disminuir el "agobio". Seguimiento tolerancia de la nueva pauta de administración de Lorazepam 1 mg.	Acompañamiento al introducir elementos facilitadores.	Monitorización del nerviosismo. Evaluación y monitorización de la medicación ansiolítica
"La presión se sube porque estoy nerviosa"	Medidas higiénico-dietéticas para el control de la presión arterial y seguimiento del tratamiento prescrito.		Control de los valores de la presión arterial.
"los mareos..."	Seguimiento del tratamiento prescrito para los mareos y rigidez cervical.	Ejercicios de rehabilitación vestibular.	Control del tratamiento farmacológico y evaluación de la sintomatología.
"el dolor..."	Seguimiento de la pauta analgésica usada a demanda	Ejercicios de fortalecimiento muscular para mejorar la sintomatología de la fibromialgia.	Monitorización de la pauta analgésica.

**Tabla 3.** Plan de cuidados integrado para las condiciones clínicas y la gestión emocional.

La evolución de la medicación junto con el estado emocional de la paciente hasta obtener los resultados de nuestra intervención se recoge en la Tabla 4 y en la Gráfica 1.

FECHA	ACTIVIDAD ASISTENCIAL	RESUMEN
21/06/2019	<b>Entrevista a profundidad</b>	Alta en la Unidad de Optimización de la farmacoterapia (UOF).
26/06/2019	<b>Reevaluación de la farmacoterapia</b>	La paciente comenta que no ha tenido que utilizar Amlodipino 10mg y que únicamente está tomando Olmesartán 20mg/Hidroclorotiazida 25 mg. La tensión está más controlada lo que tranquiliza en parte a la paciente. No toma Lorazepam 1mg porque la deja dormida todo el día. No toma Diazepam 5mg por la noche porque le provoca resaca matinal. Esta mejor de los mareos, pero no puede suspender la medicación, ni siquiera reducirla. Se mantiene ansiosa por sus problemas personales.
28/06/2019	<b>Entrevista para el manejo de emociones</b>	Mediante <i>counseling</i> se trata de facilitar a la paciente los recursos para el manejo de sus emociones ya que manifiesta sentirse muy ansiosa por sus problemas personales.
28/06/2019	<b>Entrega del Plan de cuidados integrado</b>	Se hizo entrega un Plan de Cuidados para todas las condiciones clínicas que presenta la paciente. Conjuntamente se le hizo entrega de un Plan de Actuación para el manejo de emociones que se elabora conjuntamente con la paciente.
09/07/2019	<b>Llamada de control</b>	La paciente ha puesto en práctica las medidas acordadas en la entrevista para el manejo de emociones. La paciente presenta una tensión muy baja, tanto que no sabe si seguir tomando la medicación. Se siente mejor de los mareos y quiere dejar el diazepam 5 mg (que tomaba únicamente cuando se sentía peor). La derivamos a su médico de atención primaria (su médico le redujo la medicación de la tensión a Olmesartán 20 mg/Hidroclorotiazida 12,5mg).
18/07/2019	<b>Reevaluación de la medicación (visita a la farmacia)</b>	Desde hace tres días presenta valores de presión arterial de 100 mmHg/60 mmHg y no se atreve a tomarse la medicación. Tiene cita con su médico al día siguiente (19/07/2019). Sus problemas de ansiedad se han reducido considerablemente. Sus mareos siguen mejorando y se plantea suspender sulpirida 50 mg (que venía tomando desde el 12/07/2019 por prescripción médica. Suspende betahistina 16 mg)
19/07/2019	<b>Entrevista de evaluación de la medicación (personalmente)</b>	Nos entrevistamos para conocer los posibles cambios en la medicación. Su médico reduce la medicación para la presión arterial a olmesartan 20 mg y la toma de sulpirida a una sola toma antes de suspenderlo definitivamente.
24/07/2019	<b>Llamada de control</b>	La presión está dentro de los valores normales. Suspende sulpirida 50 mg. Los mareos siguen mejorando (acude al fisioterapeuta cuando siente rigidez cervical)
30/08/2019	<b>Llamada control</b>	Los valores de presión arterial se mantienen estables. Los mareos y la rigidez cervical han desaparecido. Acude al fisioterapeuta ante cualquier síntoma de rigidez. Anímicamente se siente muy bien. Su marido adquiere alguno de sus hábitos y la acompaña a andar. Esto le permite alargar los paseos, lo que le genera mayor bienestar.
17/09/2019	<b>Entrevista de evaluación</b>	Evaluación de la situación clínica de la paciente: Olmesartán 20 mg (1-0-0) (ESTABLE), Lorazepam 1mg (0-0-1) (ESTABLE), Analgésia según dolor (estable), Vértigos sin sintomatología Anímicamente se siente muy bien. Se plantea retomar otras actividades que le gustan.

**Tabla 4.** Actividad asistencial integrada con la gestión emocional.



**Gráfica 1.** Evolución valores de presión arterial durante la intervención integrada

Fecha	Hora	Valores de Presión Arterial	Notas
19/06/2019	9:30	160mmHg/110 mmHg	Medida tomada en la farmacia
20/06/2019	10:10	160mmHg/110 mmHg	Medida tomada en la farmacia
21/06/2019	11:00	159mmHg/100 mmHg	Inicio intervención integrada counseling-Gestión Integral de la Medicación. Prescrito Olmesartán 20 mg/ Hidroclorotiazida 25 mg y Amlodipino 10 mg (si supera 140/80 mmHg)
26/06/2019	11:00	135mmHg/85 mmHg	Medida tomada en la farmacia
12/07/2019	*	130mmHg/85 mmHg	Cambio tratamiento a Olmesartán 20 mg/Hidroclorotiazida 12,5 mmHg por medidas de presión arterial muy bajas en los días previos. Medida tomada por la paciente en su domicilio.
16/07/2019	*	100mmHg/60 mmHg	Medida tomada por la paciente en su domicilio
17/07/2019	*	110mmHg/60 mmHg	Medida tomada por la paciente en su domicilio
18/07/2019	10:30	110mmHg/59mmHg	Medida tomada en la farmacia
19/07/2019	10:20	110mmHg/70 mmHg	Cambio tratamiento a Olmesartán 20mg. Medida tomada en la oficina de farmacia.
17/09/2019	11:00	135mmHg/85 mmHg	Medida tomada en la farmacia

\*Las medidas de Presión Arterial tomadas por la paciente en su domicilio tuvieron lugar en horario de mañana transcurrida más de una hora de la ingesta del tratamiento antihipertensivo.

## Resultados

Pasados tres meses se realiza una entrevista para la evaluación de los resultados. La medicación queda recogida en la Tabla 5.

En cuanto al estado emocional, la paciente refiere que se siente mucho mejor.

"Me encuentro muy bien...sobre todo muy relajada...la tensión fenomenal..."; "no paso de 130/85mmHg"; "Mi marido se ha animado a andar y ahora él tira de mí cuando yo tengo pocas ganas de andar"; "Sigo leyendo, lo hago por las noches antes de irme a dormir...es cuando más me relaja"; "Voy a ver si me apunto a yoga..."; "Ahora que estoy jubilada voy a ver si me dedico a disfrutar un poco de la vida"

Mediante la gestión de emociones se pudieron solventar las dificultades de nuestra paciente para controlar los valores de presión arterial tal y como fue su motivo de consulta. Además, como consecuencia de reducir su estado de ansiedad, las crisis de rigidez cervical y mareos no se han repetido durante el tiempo que ha durado el estudio.

Condición Clínica	Tratamiento actual	Pauta prescrita	Respuesta	Objetivo alcanzado
Hipertensión arterial	Olmesartán 20 mg	1-0-0	ESTABLE	Control de los valores de presión arterial
Insomnio	Lorazepam 1 mg	0-0-1	ESTABLE	Satisfacción respecto al sueño
Fibromialgia	Metamizol 575mg (05/2018) Paracetamol 1g (05/2018)	A demanda	ESTABLE	Control del dolor.
Vértigos y rigidez en cuello	Sulpirida 50 mg	1/24 horas si mareos	Sin sintomatología o sintomatología leve. ESTABLE.	Mejora de la sintomatología

**Tabla 5.** Cambios en la medicación posteriores a la intervención integrada.

Con estas intervenciones se ha conseguido que la paciente mejore la percepción de control sobre su salud. Desde la perspectiva del trabajo interdisciplinar, se reitera la importancia de entrenar a los profesionales de la salud en competencias blandas, en las que habilidades sociales y emocionales formen parte del currículum profesional.

## Conclusiones

Con la incorporación de la gestión de emociones a la *Gestión Integral de la Medicación* potenciamos los propios recursos de los pacientes, promovemos su autoconocimiento, mejoramos la toma de decisiones, su capacidad de autodirección y a adquirir actitudes más eficientes y satisfactorias que les genere una reducción del sufrimiento y un incremento de su bienestar y calidad de vida pudiendo repercutir positivamente en la farmacoterapia.

## Referencias bibliográficas

1. Papadimitriou G. The "Biopsychosocial Model": 40 years of application in Psychiatry. *Psychiatriki*. 2017; 28(2): 107-110. doi: 10.22365/jpsych.2017.282.107.
2. Bimbela JL. El counselling: una tecnología para el bienestar del profesional. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24(2): 33-42. doi: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0422>
3. Brummel A, Carlson AM. Comprehensive Medication Management and Medication Adherence for Chronic Conditions. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016; 22(1): 56-62. doi: 10.18553/jmcp.2016.22.1.56.

- 4.** Cano Vindel A. Bases teóricas y apoyo empírico de la intervención psicológica sobre los desórdenes emocionales en atención primaria. Una actualización. *Ansiedad y Estrés*. 2011; 17(2-3): 157-184.
- 5.** Arranz P, Barbero J, Barreto P, Bayés R. *Intervención emocional en cuidados paliativos: modelo y protocolos*. Barcelona: Ariel; 2003.

Revisión · Review Article

# Arsenal farmacológico en artropatías de origen enteropático

Pharmacological arsenal in arthropathies with enteropathic origin

## Información

### Fechas:

Recibido: 2020.02.15

Aceptado: 2020.07.06

Publicado: 2021.08.15

### Correspondencia:

Francisco J Ferreira Alfaya  
ferre1605@gmail.com

### Conflicto de intereses:

En esta publicación no se presentó ningún conflicto de interés.

### Financiación:

Esta publicación no ha recibido ninguna ayuda o financiación.

## Autorías

Francisco Javier Ferreira Alfaya<sup>1</sup>  0000-0002-6805-0608

Yasmin Alejandra Cura Cuevas<sup>2</sup>  0000-0001-5038-0708

<sup>1</sup>Farmacéutico en Centro Penitenciario de Melilla, Melilla, España.

<sup>2</sup>Miembro de la Unidad de farmacogenética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

### Contribución de autorías

Los autores declaran que han contribuido intelectualmente al trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo.

### Cómo citar este trabajo

Ferreira Alfaya FJ, Cura Cuevas YA. Arsenal farmacológico en artropatías de origen enteropático. Pharm Care Esp. 2021;23(4):29-39.

## RESUMEN

**Introducción:** Más de la mitad de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) presenta al menos una manifestación extraintestinal, principalmente articular, con interferencias en la calidad de vida. Además, los mecanismos patogénicos que explican el vínculo entre las patologías intestinal y la articular aún no están bien definidos. El objetivo del presente trabajo es revisar el arsenal farmacoterapéutico actual frente a artropatías asociadas a EII.

**Método:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura, las bases de datos consultadas fueron Medline a través de PubMed y Scopus desde el 14 hasta el 22 de diciembre. Se seleccionaron estudios realizados en los últimos 15 años. Las palabras clave empleadas fueron: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". También se consultó la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) y la European Medicines Agency (EMA).

**Resultados:** Existen diferencias entre el abordaje terapéutico de las espondiloartritis axial y periférica. El manejo farmacológico ha consistido principalmente en aminosalicilatos, corticoides, inmunosupresores, metotrexato y agentes biológicos entre los que destaca el infliximab por su acción dual sobre las afecciones intestinales y articulares. Recientemente han surgido terapias mejor dirigidas, en busca de tratamientos más personalizados como el vedolizumab, ustekinumab e inhibidores selectivos de la tirosina quinasas asociadas a JANUS (JAK).

**Conclusión:** Los protocolos son muy dispares entre las fuentes consultadas, lo que pone de manifiesto la necesidad de un manejo de las patologías de manera integral multidisciplinar que mejoraría la calidad de vida del paciente. Consensuar el abordaje óptimo para cada caso se presenta como un desafío tanto para el gastroenterólogo como para el reumatólogo.

**Palabras clave:** Espondiloartritis; enfermedad inflamatoria intestinal; terapia farmacológica.

## ABSTRACT

**Introduction:** More than half of the patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) present, at least, one extraintestinal manifestation, mainly articular, with interference in their quality of life. Furthermore, the pathogenic mechanisms that explain the link between intestinal and joint pathologies are not well defined yet. The aim of this work is to review the current pharmacotherapeutic arsenal against arthropathies associated with IBD.

**Method:** A bibliographic search of the literature was undertaken, the databases consulted were Medline through PubMed and Scopus from December 14 to 22. Only studies carried out in the last 15 years were selected. The keywords used were: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". The European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) and the European Medicines Agency (EMA) were also consulted.

**Results:** There are differences between the therapeutic approach to axial and peripheral spondyloarthritis. Pharmacological management has included mainly of aminosalicylates, corticosteroids, immunosuppressants, methotrexate and biological agents, among which infliximab stands out due to its dual action on intestinal and joint conditions. Better targeted therapies such as vedolizumab, ustekinumab, and selective inhibitors of JANUS-associated tyrosine kinases (JAK) have recently emerged in search of more personalized treatments.

**Conclusion:** The algorithms are very disparate among the consulted sources, which highlights the need for a comprehensive multidisciplinary management that would improve the quality of life of the patient. Reaching consensus on the optimal approach for each case is a challenge for both the gastroenterologist and the rheumatologist.

**Key Words:** Spondyloarthritis; inflammatory bowel disease; pharmacologic therapy.

### Abreviaturas:

**EII:** Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**ECCO:** European Crohn's and Colitis Organisation.

**EMA:** European Medicines Agency.

**JAK:** Quinasa de Janus.

**CU:** Colitis Ulcerosa.

**EC:** Enfermedad de Crohn.

**EULAR:** European League Against Rheumatism.

**AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo.

**TNF:** Factor de Necrosis Tumoral.

**CHMP:** Comité de Medicamentos de Uso Humano.

**IL:** Interleucina.

**ASAS40:** Assessment of SpondyloArthritis International Society 40.

**BASDAI:** Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.

## Introducción

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) son un grupo de patologías caracterizadas por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal que incluyen la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC). Se estima que afectan a 2,2 millones de personas en Europa<sup>(1)</sup>. Mientras en la CU puede verse afectado el colon y el recto total o parcialmente, la EC puede manifestarse en cualquier parte del tracto gastrointestinal<sup>(2)</sup>. Ambos trastornos son complejos y afectan principalmente al intestino, sin embargo, no se limitan a él<sup>(3,4)</sup>. Hasta el 50% de los pacientes con EII experimentan al menos una manifestación extraintestinal afectando a la calidad de vida del paciente<sup>(1,5)</sup>, que pueden acompañarse de implicaciones dermatológicas, renales, pulmonares, oculares, pancreáticas, hepatobiliares y articulares, siendo estas últimas las más frecuentes<sup>(2,4,6)</sup>. Estas afecciones se estima que ocurren entre el 16 y el 33% de los pacientes con EII<sup>(7)</sup>, de las cuales aproximadamente el 13% son espondiloartritis axiales pero también puede asociarse la variante periférica<sup>(8)</sup>.

Las espondiloartropatías son un grupo de trastornos seronegativos (el factor reumatoideo es negativo) que comparten características comunes, se incluyen en este grupo la artritis psoriásica, artritis reactiva o espondilitis anquilosante. Las manifestaciones extraintestinales asociadas pueden manifestarse antes de que se diagnostique la EII, en algunos casos, con consecuencias potencialmente mortales, como la colangitis esclerosante o la tromboembolia venosa<sup>(1,4)</sup>. Pueden producir una mayor morbilidad que la EII subyacente o los síntomas de presentación inicial de la EII. Por lo tanto, el reconocimiento temprano de estas manifestaciones debería ayudar a guiar la terapia<sup>(2)</sup>, que tendrá como principal objetivo reducir la inflamación y prevenir cualquier discapacidad o deformidad<sup>(5,6,9,10)</sup>.

La espondiloartritis periférica afecta a rodillas y dedos de manos y pies, y a menudo se agrava con recaídas de la EII, lo que requiere un enfoque de tratamiento diferente a la axial, cuya clínica consiste en dolor desde la zona lumbar hasta la cervical y en la que el curso es totalmente independiente del de la EII<sup>(4,7,11)</sup>.

La estrecha relación de la EII y las diferentes artropatías asociadas es un reto en los campos de la gastroenterología y de la reumatología. Además, hay pocos informes específicos que se centren en esta área terapéutica, con el inconveniente de que algunas opciones terapéuticas utilizadas para tratar una enfermedad pueden influir negativamente en el curso de la otra<sup>(12)</sup>. Además los mecanismos patogénicos que explican el vínculo entre las patologías inflamatoria intestinal y la espondiloartritis aún no están bien definidos<sup>(13)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es revisar y resumir las diferentes herramientas farmacológicas disponibles para el manejo de artropatías de origen enteropático.

## Método

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica desde el 14 hasta el 22 de diciembre de 2020 de la literatura publicada en las bases de datos de Medline a través de PubMed y Scopus. Las palabras claves empleadas fueron: Spondyloarthritis, "inflammatory bowel disease" and "pharmacologic therapy". También se consultó la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) y la European Medicines Agency (EMA). Sólo se seleccionaron artículos publicados en los últimos 15 años. Se excluyó la experimentación animal y no se aplicaron restricciones por idioma.

## Resultados

La diferencia clínica entre la espondiloartritis axial y periférica implica un abordaje terapéutico diferente con posibles interacciones entre los distintos tratamientos.

La espondiloartritis axial no depende de la afección intestinal, debe manejarse de manera independiente siendo más difícil de tratar<sup>(11)</sup>. Según un documento de consenso de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), los pacientes con espondiloartritis axial deben ser tratados conjuntamente por el reumatólogo y el gastroenterólogo<sup>(1)</sup>, la terapia farmacológica debe complementarse con fisioterapia intensiva<sup>(1,14)</sup>. Si la espondiloartritis axial se presenta simultáneamente con la EII, parece oportuno priorizar a la enfermedad activa<sup>(10,15)</sup>. Sin embargo, otros autores señalan que cuando coexisten EII y espondiloartritis axial, la estrategia terapéutica debe ser modulada para tener en cuenta las manifestaciones extraintestinales que pueden incluir entesitis periférica, dactilitis y uveítis anterior<sup>(16)</sup>.

En cambio, la espondiloartritis periférica, requiere tratar en primer lugar la EII subyacente, lo cual debe ser suficiente para manejar la patología periférica<sup>(1,6)</sup>.

En el abordaje terapéutico de estas patologías se emplean diferentes grupos de fármacos:

### **AINE (Antiinflamatorios No Esteroideos)**

Respecto al empleo de AINE, tanto para la variante axial como periférica, la ECCO y la European League Against Rheumatism (EULAR) los recomiendan para el manejo a corto plazo como primera elección<sup>(1,9,13)</sup>. Sin embargo, otros autores consideran que esta recomendación es controvertida<sup>(14-16)</sup>. Los AINE

en este escenario han sido relacionados con brotes de la EII, mayor tasa de hospitalización y complicaciones dada la superposición de ambas patologías<sup>(12)</sup>. El celecoxib puede ser una alternativa factible dada su mayor seguridad. El paracetamol podría ser alternativa al AINE para tratar episodios leves de dolor residual<sup>(10)</sup>.

## Aminosalicilatos

A pesar de su presencia en algoritmos para el manejo de espondiloartritis axial o periférica y su utilidad en la remisión de la EII, se dispone de escasa evidencia sobre la eficacia de la sulfasalazina en EC activa<sup>(15)</sup>. En un ensayo clínico de 24 semanas sulfasalazina no mostró ser más efectiva que el placebo para el tratamiento de espondiloartritis axial, sin embargo, si resultó efectivo en artritis periférica<sup>(5)</sup>.

## Corticoesteroides

En espondiloartritis axial se puede valorar la aplicación de glucocorticoides en el lugar de la inflamación<sup>(14)</sup>. Según Juillerat P. et al.<sup>(14)</sup> los pacientes con espondiloartritis axial no deben recibir tratamiento sistémico glucocorticoide, en contraste con las recomendaciones de la EULAR<sup>(9)</sup>. La budesonida oral ha mostrado ser útil en la remisión de los síntomas de EC activo, de intensidad leve a moderada con afección de íleon o colon ascendente<sup>(5)</sup>.

En espondiloartritis periférica, las inyecciones locales de esteroides son eficaces en el alivio de los síntomas articulares a corto plazo como tratamiento de rescate, pero deben suspenderse tan pronto como sea posible<sup>(1,5,10,16)</sup>, pues la baja masa ósea y la osteoporosis son frecuentes en pacientes con EII (20-50%) y entre las recomendaciones tanto para pacientes con espondiloartritis periférica como para la población general el consumo acumulativo de corticoides superior a 3 meses es un factor de riesgo de fragilidad ósea<sup>(1)</sup>.

## Inmunomoduladores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina tienen actividad inmunosupresora, en sus inicios estaban destinadas a la prevención de rechazo en órganos transplantados pero actualmente también tratan enfermedades de origen autoinmune como la EC o la CU. Su capacidad para inducir la remisión clínica en EC activo se ha discutido, pero han mostrado ser útiles en la reducción de dosis corticoide-efectiva<sup>(5,17)</sup>. Los efectos adversos asociados a la terapia con tiopurinas, entre los que destacan trastornos linfoproliferativos, interfieren en su empleo, siendo retirados en el 25% de las ocasiones. Las peculiaridades derivadas de su complejo metabolismo y la variabilidad farmacogenética son una dificultad para optimizar este grupo terapéutico, siendo necesaria una estrategia preventiva personalizada<sup>(17)</sup>.

## Metotrexato

Actualmente el metotrexato está indicado tanto para la afección gastrointestinal como la articular<sup>(15)</sup>. Ha mostrado mayor eficacia que el placebo en la mejoría clínica y reducción de dosis corticoide en EC, sin embargo, este beneficio no se ha obtenido en pacientes con CU. Respecto a la espondiloartritis asociada, no mostró ningún beneficio en la variante axial refractaria a AINE, en cambio, ha sido efectivo en la periférica persistente<sup>(1,10)</sup>.

Por otro lado, el metotrexato no mostró ningún beneficio en las manifestaciones axiales en pacientes con espondilitis anquilosante respecto al placebo en un ensayo clínico abierto de 16 semanas de tratamiento y su combinación con agentes anti-TNF (Factor de Necrosis Tumoral) en espondiloartritis axial tampoco es recomendado<sup>(5)</sup>.

## Anti-TNF

Los agentes biológicos han mostrado ser el grupo más eficaz para controlar todas las manifestaciones reumatológicas derivadas de la EII en ensayos clínicos, son especialmente útiles cuando fracasa la terapia inmunosupresora o corticoide<sup>(1,5)</sup>.

El empleo temprano de anti-TNF es el tratamiento de elección en pacientes intolerantes o refractarios a los AINES en espondiloartritis axial<sup>(1)</sup>. Modificadores de la respuesta inmunológica como los anti-TNF han mostrado eficacia clínica en las afecciones intestinales y articulares y aún siguen siendo la piedra angular en el manejo de artropatías asociadas a EII<sup>(5,10,15,18)</sup>. Con los anti-TNF se demostró que el bloqueo de una sola citoquina podría ser suficiente para obtener una remisión clínica significativa en pacientes con EII, si fracasaban los corticoides e inmunomoduladores<sup>(19)</sup>.

Los agentes anti-TNF más empleados son el infliximab y el adalimumab en pacientes con EII y sus manifestaciones articulares paradójicas no justifican la necesidad de suspender el tratamiento. Otros anti-TNF como el golimumab o el certolizumab son alternativas útiles tras pérdida de respuesta a infliximab por autoinmunidad<sup>(14)</sup>.

El infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF es capaz de inducir y mantener la remisión de la EII en manifestaciones extraintestinales que responden paralelamente como la espondiloartritis periférica<sup>(11)</sup>.

La actividad del infliximab sobre las manifestaciones extraintestinales fue evaluada mediante un estudio prospectivo en pacientes con EC activo refractario al tratamiento convencional inmunosupresor. Participaron 23 pacientes con EII con al menos una manifestación extraintestinal reconocida de la EII que incluyeron pioderma gangrenoso, lesiones oculares, artralgia, manifestaciones hematológicas o sacroileítis. Cada paciente recibió una infusión intravenosa de infliximab. Los síntomas musculoesqueléticos fueron evaluados

utilizando los parámetros intensidad del dolor en el día de la infusión y 2 semanas después. Como resultado, 7 de 11 pacientes con artralgia y 7 de 11 con sacroileítis experimentaron beneficio después del tratamiento con infliximab e informaron al menos de una mejoría clínica parcial en recuento de articulaciones sensibles y escala visual analógica para el dolor. Sólo 1 de 3 pacientes con artritis mostró una clara mejoría y otros dos no respondieron al tratamiento con infliximab<sup>(20)</sup>.

## Nuevas terapias dirigidas

### Vedolizumab

Recientemente se han introducido terapias mejor dirigidas, constituyendo una oportunidad de acceso a tratamientos más personalizados. El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad selectiva anti- $\alpha 4\beta 7$  de la integrina intestinal sobre las moléculas de adhesión, que actúa bloqueando la invasión de la mucosa intestinal por leucocitos en células endoteliales, presentando pocos efectos adversos sistémicos al no alterar la respuesta inmunitaria<sup>(19,21,22)</sup>, diferenciándolo de otras opciones terapéuticas como el natalizumab<sup>(23)</sup>. Su actividad sobre la mucosa digestiva parece evidente, sin embargo, sus efectos sobre las manifestaciones articulares no son concluyentes<sup>(10)</sup>. De hecho un análisis *post hoc* de un ensayo clínico aleatorizado reciente sugirió una resolución de manifestaciones extraintestinales de EI en los datos preliminares, sin embargo, se ha informado recientemente de una serie de casos de artritis y sacroileítis de nueva aparición o exacerbada en pacientes tratados con vedolizumab<sup>(24)</sup>.

Por otro lado, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA decidió autorizar el vedolizumab, pues sus beneficios potenciales son mayores que sus riesgos, especialmente en pacientes sin respuesta adecuada al tratamiento con anti-TNF<sup>(22,23,25)</sup>.

### Ustekinumab

El ustekinumab, es un anticuerpo monoclonal que interrumpe las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la inmunopatogénesis de la EI mediante su unión a la subunidad p40 que es compartida por la IL-12 y la IL-23<sup>(15,26)</sup>. Ha mostrado elevada respuesta en la remisión de síntomas en EC<sup>(5)</sup>. Respecto a la afección articular, un ensayo clínico prospectivo abierto evaluó los efectos del ustekinumab tras 24 semanas de tratamiento en 20 pacientes con espondilitis anquilosante activa, como resultado, el 65% de los pacientes experimentaron remisiones clínicas parciales estimadas mediante la respuesta ASAS40 (Assessment of SpondyloArthritis International Society 40), que expresa el 40% de mejoría en relación al estado basal, este avance también se reflejó mediante el cuestionario subjetivo BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), donde el 55% de los pacien-

tes obtuvieron una mejoría sintomática importante. La respuesta clínica se correlacionó con una reducción significativa del consumo de AINE, disminución de niveles de proteína C reactiva y respuesta antiinflamatoria observada mediante resonancia magnética. Además el ustekinumab fue bien tolerado tras las 24 semanas de estudio<sup>(27)</sup>.

### **Inhibidores selectivos de las tirosina quinasas asociadas a JANUS (JAK)**

Entre las novedades que se están estudiando para el tratamiento de la EII y otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas, los inhibidores selectivos de las tirosina quinasas asociadas a Janus (JAK) parecen tener el liderazgo para el tratamiento de la artritis reumatoide y colitis ulcerosa, tanto en pacientes no tratados previamente con anti-TNF como con experiencia en anti-TNF (28). No obstante aún está bajo investigación y se necesitan estudios de cohorte más amplios<sup>(5,10)</sup>.

Dentro de este grupo, la actividad de tofacitinib ha sido evaluada positivamente en estudios clínicos aleatorizados doble ciego controlados con placebo, donde mostró ser más eficaz que el placebo en pacientes con actividad moderada-severa de CU. En otro estudio también se mostró más eficaz que el placebo en la reducción de síntomas articulares en pacientes con espondiloartritis axial tras 12 semanas de tratamiento. La eficacia del tofacitinib todavía no ha sido probada en EC<sup>(10)</sup>.

## **Conclusión**

- El manejo de la afectación intestinal y articular parecen estar bien definidos por separado, en cambio, los protocolos identificados en la búsqueda fueron contradictorios entre sí. La coexistencia de afecciones intestinales y articulares requiere un abordaje multidisciplinar para optimizar el tratamiento farmacoterapéutico. Deficiencias en la experiencia multidisciplinar representan una debilidad para poder estandarizar algoritmos de tratamiento y aportar evidencia sobre el protocolo de diagnóstico precoz y manejo farmacológico más adecuado.
- Las nuevas herramientas farmacológicas, mejor dirigidas sobre la mucosa intestinal alterada y con repercusiones sobre la afección articular merecen una mayor exploración.
- La dificultad para identificar manifestaciones extraintestinales derivadas de EII podría dificultar la puesta en marcha de ensayos clínicos más amplios, el conocimiento actual está sustentado en casos clínicos reducidos y opiniones de expertos, lo que reduce su nivel de evidencia.

## Bibliografía

1. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(3):239–54. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjv213
2. Colà R, Corrado A, Cantatore FP. Rheumatologic and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *Ann Med*. 2016;48(8):577–85. doi: 10.1080 / 07853890.2016.1195011
3. Greuter T, Vavricka SR. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease - epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 13(4):307–17. doi: 10.1080 / 17474124.2019.1574569
4. Annese V. A Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Saudi J Med Med Sci*. 2019;7(2):66–73. doi: 10.4103 / sjmms.sjmms\_81\_18
5. Pouillon L, Bossuyt P, Vanderstukken J, Moulin D, Netter P, Danese S, et al. Management of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017; 10(12):1363–74. doi: 10.1080 / 17512433.2017.1377609
6. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno MND. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(2):65–77. doi: 10.1177/2040622314563929.
7. Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, Huizinga TWJ, Fidder HH. The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(3):257–68. doi: 10.1016 / j.crohns.2009.11.005
8. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(5):631–42. doi: 10.1093 / ecco-jcc / jjw199
9. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–91. doi: 10.1136 / annrheum-dis-2016-210770
10. Ben Nessib D, Ferjani H, Maatallah K, Rahmouni S, Kaffel D, Hamdi W. Update on therapeutic management of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2020; 18 doi: 10.1007 / s10067-020-05136-x
11. Siemanowski B, Regueiro M. Efficacy of infliximab for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10(3):178–84. doi: 10.1007 / s11938-007-0011-5
12. Varkas G, Van Praet L, Cypers H, Elewaut D. Spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. Comorbidity and treatment implications. *Z Rheumatol*. 2013; 72(6):524–9. doi: 10.1007 / s00393-012-1114-5
13. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to

treatment. *World J Gastroenterol.* 2019; 14;25(18):2162–76. doi: 10.3748 / wjg.v25.i18.2162

**14.** Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR, Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Therapies in Inflammatory Bowel Disease Patients with Extraintestinal Manifestations. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:83–97. doi: 10.1159 / 000502816

**15.** Felice C, Pugliese D, Papparella LG, Pizzolante F, Onori E, Gasbarrini A, et al. Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(9):751–9. doi: 10.1080 / 1744666X.2018.1513329

**16.** Olivieri I, Cantini F, Castiglione F, Felice C, Gionchetti P, Orlando A, et al. Italian Expert Panel on the management of patients with coexisting spondyloarthritis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(8):822–30. doi: 10.1016 / j.autrev.2014.04.003

**17.** Chang JY, Cheon JH. Thiopurine Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Focus on Metabolism and Pharmacogenetics. *Dig Dis Sci.* 2019; 64(9):2395–403. doi: 10.1007 / s10620-019-05720-5

**18.** Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(11):1424–9. doi: 10.1002 / ibd.20196

**19.** Park SC, Jeon YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2018; 7;24(17):1868–80. doi: 10.3748 / wjg.v24.i17.1868

**20.** Kaufman I, Caspi D, Yeshurun D, Dotan I, Yaron M, Elkayam O. The effect of infliximab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Rheumatol Int.* 2005; 25(6):406–10. doi: 10.1007 / s00296-004-0467-8

**21.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®) [Internet]. Madrid; 2020 [citado 18 diciembre 2020] pp. 1–6. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>

**22.** Gisbert JP, Domènech E. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(5):338–48. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.12.003

**23.** European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Entyvio [Internet]. London; 2014. Report No.: EMA/CHMP/676643/2013. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/entyvio-epar-public-assessment-report_en.pdf)

**24.** Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77(2):175–87. doi: 10.1136 / annrheumdis-2017-211555

- 25.** Banse C, Armengol-Debeir L, Vittecoq O. Effectiveness of vedolizumab for Crohn's disease with spondyloarthritis in fail with two TNF blocking agents. *Joint Bone Spine*. 2018; 85(4):495–6. doi: 10.1016 / j.jbspin.2017.06.006
- 26.** European Medicines Agency. Ficha técnica Stelara (ustekinumab) [Internet]. EMA; 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf)
- 27.** Poddubnyy D, Hermann K-GA, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(5):817–23. doi: 10.1136 / annrheumdis-2013-204248
- 28.** Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(7):693–703. doi: 10.1080 / 1744666X.2017.1291342

# PREPARA TUS SPD DE UNA MANERA MÁS RÁPIDA Y SEGURA CON MEDICAL DISPENSER

CUMPLIMOS CON EL PNT DEL CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS DE FARMACÉUTICOS

TRABAJA MÁS RÁPIDO CON LA INTEGRACIÓN DE MEDICAL DISPENSER Y TU PROGRAMA DE GESTIÓN



PONTE EN CONTACTO CON NOSOTROS PARA CONOCER SU FUNCIONAMIENTO:

 948 333 811

 [medicaldispenser.sac@cinfa.com](mailto:medicaldispenser.sac@cinfa.com)

medical  
Dispenser 

 cinfa