



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”

**Adherencia a fármacos modificadores de la
enfermedad (FARME) convencionales en pacientes
con artritis reumatoide que reciben terapia biológica.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Víctor Alejandro Escamilla Gómez

Tutor y asesor de tesis

Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Ciudad de México, julio 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

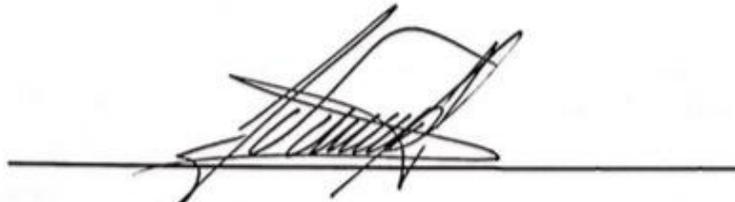
A mis padres que desde que tengo memoria han estado para apoyarme de manera incondicional, sin ustedes no solo estos años de estudio, sino mi desempeño académico, no hubiera sido el mismo.

A mi hermana, de quien he aprendido tanto, gracias por compartir tantas tardes y tantas pláticas, por ser mi confidente y un apoyo incondicional.

A todos mis maestros que de alguna u otra manera han influido en la persona que soy ahora, gracias por todos sus conocimientos y heredarme una parte de ustedes.

Por último y no por eso menos importante a todos mis compañeros de viaje que durante el curso de esta residencia hemos compartido trabajos, desvelos, esfuerzos, pero sobre todo risas, compañerismo y amistad verdadera, todos, han dejado una huella de ustedes en mí. Gracias compas.

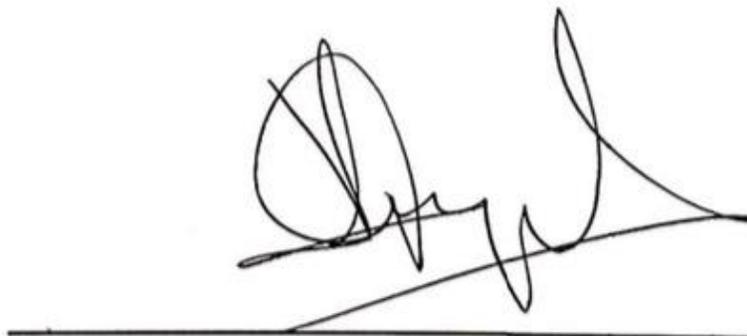
**SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**



Dr. Juan Verdejo París

Director de Enseñanza del

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



Dr. Luis Manuel Amezcua Guerra

Tutor de Tesis

**Profesor Académico del curso de especialización
En Inmunología del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"**



Dr. Manuel Martínez Lavín García Lascuraín

Jefe del departamento de Reumatología

Profesor Académico del curso de especialización

En Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología

“Ignacio Chávez”



Dr. Víctor Alejandro Escamilla Gómez

Tesista

Médico residente en la especialidad de Reumatología del

Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

ÍNDICE

I. Antecedentes.....	08
II. Planteamiento del problema.....	18
III. Justificación.....	18
IV. Pregunta de investigación.....	18
V. Hipótesis.....	19
VI. Objetivos.....	19
VII. Metodología.....	20
VIII. Resultados.....	29
IX. Discusión.....	37
X. Conclusiones.....	44
XI. Anexos.....	45
XII. Bibliografía.....	51

RESUMEN

Adherencia a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia biológica.

ANTECEDENTES: La prescripción de medicamentos es una de las intervenciones más comunes en los sistemas de salud, sin embargo, la adherencia terapéutica es baja en enfermedades crónicas. Específicamente en los pacientes con artritis reumatoide (AR), la adherencia a los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), varían de entre 30 a 80%. Diversos factores han sido atribuidos a esta falta de adherencia como por ejemplo efectos adversos de los medicamentos, el tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades, cuestiones económicas, creencias acerca de la artritis reumatoide, entre otros. No se ha explorado la influencia de la terapia biológica en la adherencia terapéutica a los FARME.

OBJETIVO: Evaluar el impacto de la terapia con medicamentos biológicos sobre la adherencia terapéutica a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), en pacientes con artritis reumatoide.

MÉTODOS: Se incluyeron dos grupos de pacientes, el grupo 1 solo tenía indicada terapia con FARME sintético (n=87), mientras que el grupo 2 tenía indicado además el uso de algún fármaco biológico (n=15). La adherencia terapéutica se evaluó mediante el cuestionario validado en enfermedades reumatológicas (Compliance Questionnaire Rheumatology; CQR). Se recolectaron además variables sociodemográficas, se midió el grado de actividad de la artritis reumatoide mediante la escala DAS 28 (3) PCR, se aplicaron escalas de autoevaluación acerca de la percepción del estado de salud, actividad de la AR, dolor y efectos adversos. Se aplicó el Adherence questionnaire of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG), para explorar motivos frecuentes por los cuales los pacientes pueden omitir la toma de sus medicamentos.

RESULTADOS: Las características basales no difirieron significativamente entre ambos grupos, a excepción del promedio del tiempo de evolución de la AR, siendo en el grupo de FARME sin biológico de 14.29 años \pm 12.18 y el grupo de FARME con biológico de 20.87 años \pm 10.15 (p=0.22). De acuerdo al CQR, hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, tanto en la mediana del resultado del CQR (p=0.001), como en el número total pacientes considerados como adherentes. La mediana del CQR del grupo 1 fue de 78.95%, la del grupo 2 fue de 66.67%. La mediana global para ambos grupos fue de 77.19%. El número de pacientes que obtuvieron un puntaje >80% en el CQR, fue de 39 (44.83%) en el grupo 1, y 2 (13.33%) en el grupo 2. Con un total de 41 pacientes (40.20%) considerados como adherentes. La mediana de actividad de la AR fue de 2.49 para el grupo 1 y 3.1 para el grupo 2 (p= 0.203). Hubo diferencia significativa (p=0.023) entre ambos grupos, al comparar de manera global el grado de actividad según la escala DAS 28 (3) PCR.

CONCLUSIONES: Los pacientes con AR tratados con FARME sintéticos y reciben terapia biológica, tiene menor adherencia terapéutica comparados con aquellos que solo reciben terapia con FARME sintéticos. La adherencia al tratamiento de la AR (FARME sintéticos), es subóptima en nuestro hospital. El grupo de pacientes con menor adherencia terapéutica tuvo mayor puntuación en la escala de actividad de la artritis reumatoide, evaluada mediante DAS 28 (3) PCR. Al utilizar el cuestionario AACTG, se determinó que las causas más frecuentes por las que se omitió la toma de los medicamentos fueron: 1) porque se acabaron las pastillas, 2) porque se tenían muchas pastillas que tomar y 3) porque se sentían bien.

ABSTRACT

Adherence to conventional disease modifying drugs (DMARD) in patients with rheumatoid arthritis receiving biological therapy.

BACKGROUND: Prescription of medications is one of the most common interventions in health systems, however, adherence is low in chronic diseases. Specifically in patients with rheumatoid arthritis (RA), adherence to disease modifying drugs (DMARDs) range from 30 to 80%. Several factors have been attributed to this lack of adherence, such as adverse effects of medications, disease progression, comorbidities, economic issues, beliefs about rheumatoid arthritis, among others. The influence of biological therapy on therapeutic adherence to DMARD has not been explored.

OBJECTIVE: To evaluate the impact of biological drug therapy on the therapeutic adherence to disease modifying drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis.

METHODS: Two groups of patients were included, group 1 had only indicated synthetic DMARD therapy (n = 87), while group 2 had also indicated a biological drug (n = 15). Therapeutic adherence was assessed using a validated questionnaire (Compliance Questionnaire Rheumatology; CQR). Sociodemographic variables were also collected, the degree of rheumatoid arthritis activity was measured using the DAS 28 (3) CRP scale. Self-assessment scales were applied on the perception of health status, RA activity, pain and adverse effects. The Adherence Questionnaire of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) was applied to explore frequent reasons why patients may skip taking their medications.

RESULTS: The baseline characteristics did not differ significantly between the two groups, except for the average time of evolution of RA, being in the non-biological DMARD group of 14.29 years +12.18 and the biological DMARD group of 20.87 years +10.15 (p = 0.22). According to the CQR, there was a statistically significant difference between the two groups, both in the median CQR result (p = 0.001) and in the total number of patients considered adherent. The median CQR for group 1 was 78.95%, and for group 2 was 66.67%. The overall median for both groups was 77.19%. The number of patients with a score > 80% in the CQR was 39 (44.83%) in group 1, and 2 (13.33%) in group 2. A total of 41 patients (40.20%) were considered as adherents. The median activity of RA was 2.49 for group 1 and 3.1 for group 2 (p = 0.203). There was a significant difference (p = 0.023) between the two groups, comparing overall the degree of activity according to the DAS 28 (3) CRP scale.

CONCLUSIONS: Patients with RA treated with synthetic DMARDs and receiving biological therapy have lower therapeutic adherence compared to those who only receive synthetic DMARD therapy. The adherence to the treatment of RA (synthetic DMARD) is suboptimal in our hospital. The group of patients with lower therapeutic adherence had a higher score on the rheumatoid arthritis activity scale, assessed by DAS 28 (3) PCR. When using the AACTG questionnaire, it was determined that the most frequent causes because of the patients omitted their medicines were: 1) because the pills ran out, 2) because they had to many pills to take and 3) because they felt good.

**Adherencia a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME)
convencionales en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia
biológica.**

I. ANTECEDENTES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica caracterizada por dolor, inflamación y destrucción progresiva de las articulaciones sinoviales. La AR afecta aproximadamente al 1% de la población y afecta principalmente a las mujeres en comparación con los hombres con una proporción de 2.5: 1¹.

La artritis reumatoide se ha diagnosticado en aproximadamente 1,3 millones de adultos en los Estados Unidos. La tasa de mortalidad estandarizada para los pacientes con AR se ha estimado en 2,26. Por lo tanto, cuando una persona con AR se compara con otra de la población, tienen el doble de probabilidades de morir a la misma edad. Se ha estimado que el costo anual total por paciente con AR es de \$ 9,300 dólares.²

La farmacoterapia es primordial para el tratamiento de la AR, ya que de no tratarse puede dar lugar a una discapacidad física significativa secundaria a la destrucción de las articulaciones, así como a una mayor morbilidad y mortalidad¹.

La discapacidad funcional se reduce considerablemente con el manejo eficiente de la AR en este sentido la eficacia de los fármacos y la adherencia del paciente al tratamiento prescrito es igualmente importante ¹.

El tratamiento de la AR se basa primordialmente en el uso de diversas combinaciones de medicamentos llamados fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), lo cuales pueden ser sintéticos o también llamados convencionales, y más recientemente se han desarrollado nuevos grupos de medicamentos llamados biológicos, esto definido principalmente a su distinto mecanismo de acción. El metotrexato (MTX) es el FARME de primera elección en el tratamiento de la AR. El tratamiento temprano versus al tardío de la AR reduce la progresión radiográfica a largo plazo y la discapacidad funcional, por lo que es importante el cumplimiento del tratamiento.³ Así mismo, en pacientes que reciben terapia biológica, el metotrexato es el medicamento que más frecuentemente se usa como terapia conjunta. ⁴

La adherencia a la farmacoterapia se asocia en general a un resultado positivo en la salud, mientras que el incumplimiento, puede contribuir al fracaso del tratamiento en muchas enfermedades crónicas.⁵

La prescripción de un medicamento es una de las intervenciones más comunes en el sistema sanitario. Sin embargo, la adherencia es baja en condiciones médicas crónicas: aproximadamente el 50% de todas las personas con condiciones médicas crónicas no se adhieren a los regímenes de medicación prescritos. Por ejemplo, se calcula que el costo de la no adherencia en los

Estados Unidos alcanza los 100.000 millones de dólares anuales en el caso de pacientes tratados con FARME sintéticos⁶ y hasta de 170 millones de dólares en caso de pacientes tratados con FARME biológicos⁷.

En 1976, Sackett definió a la adherencia terapéutica como "el grado en que el comportamiento de una persona coincide con el consejo médico". La adherencia se define como "la medida en que el comportamiento de una persona (tomar medicamentos, seguir una dieta y/o realizar cambios en su estilo de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas por un proveedor de atención médica". Siguiendo esta definición, la adherencia incorpora aspectos compartidos de la toma de decisiones, lo que resulta en el cumplimiento de la toma de dosis, persistencia y dosificación correcta, todos ellos clave para la eficacia de la terapia en pacientes con enfermedades crónicas como la artritis reumatoide. El éxito terapéutico es especialmente importante en la AR, ya que no sólo reduce los síntomas, sino que también inhibe las deformidades articulares, evitando daños funcionales irreversibles. Una mala adherencia puede conducir a un fracaso del tratamiento que resulta en la necesidad de una terapia más agresiva y costos más altos.⁸

La adherencia a la medicación puede dividirse en 3 componentes⁷:

- La persistencia (definida como la duración del tiempo que un paciente llena sus recetas).

- Adherencia a la iniciación (el paciente comienza con el tratamiento indicado).
- Cumplimiento de la ejecución (el paciente sigue las indicaciones recibidas).

Evaluación de la no adherencia:⁷ La validez de la evaluación de adherencia se basa en el método de medición. Puede ser de tres tipos, subjetivo, directo e indirecto.

➤ Evaluación subjetiva⁷:

Es la forma más simple de evaluación, se utiliza con frecuencia, e implica preguntarle al paciente si él o ella está tomando los medicamentos según lo prescrito. Aunque el autoinforme del paciente puede ser del 100%.

➤ Evaluación con métodos directos⁷:

Demuestran de manera objetiva que el tratamiento ha sido tomado por el paciente. Ejemplos de métodos directos incluyen la observación directa y la medición de niveles séricos del fármaco, metabolito o marcadores biológicos. Sin embargo, estos métodos en general son caros y pueden ser molestos para el paciente.

➤ Evaluación con métodos indirectos⁷:

Los métodos indirectos son el método más común para medir la adherencia e incluyen: recargas de farmacia; monitoreo electrónico; recuento de comprimidos; y cuestionarios.

❖ Recargas de farmacia:

Las recargas de farmacia proporcionan un método conveniente, no invasivo, objetivo y económico para estimar la adherencia y persistencia al tratamiento. Es especialmente adecuado para poblaciones grandes. Sin embargo, el grado de adherencia obtenido no proporciona información del consumo de los medicamentos, sino que proporciona datos sobre su adquisición.

❖ Dispositivos de control electrónico:

El Medication Event Monitoring System (MEMS) se puede utilizar para proporcionar información precisa y detallada sobre la toma de medicamentos. Estos dispositivos reúnen el historial de la medicación prescrita a los pacientes, registrando el número de pastillas perdidas, así como las desviaciones del horario de la dosis. La disponibilidad y los costos de los dispositivos MEMS podrían limitar la viabilidad de su uso. Otra desventaja de los dispositivos electrónicos de monitoreo es el hecho de que pueden aumentar la conciencia del paciente sobre el hecho de que su adherencia será monitoreada. La apertura y cierre del envase se cuenta como un evento de toma de medicamentos. Los monitores electrónicos de medicación se consideran el "estándar de oro" de la evaluación de la adherencia.⁹

❖ Recuento de comprimidos:

Son frecuentemente usados en ensayos clínicos y en la investigación de adherencia. Aunque ofrecen ventajas tales como costos bajos y recolección y

cálculo de datos relativamente sencillos, la exactitud de la evaluación recae en la voluntad del paciente para devolver los medicamentos no utilizados. Como consecuencia, la adherencia puede ser sobrestimada, ya que los pacientes pueden manipular el recuento de tabletas.

❖ Cuestionarios:

Aunque en la literatura se han descrito varios cuestionarios de autoevaluación de la medicación, no existe un cuestionario estándar de oro para la evaluación de la no adherencia y adherencia en la AR. Tres cuestionarios de adhesión son los más utilizados en la AR: el cuestionario Morisky; La Escala de Informe de Adhesión a Medicamentos (MARS); Y el Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología (Compliance Questionnaire Rheumatology; CQR por sus siglas en inglés). El MARS se ha utilizado en una variedad de pacientes (por ejemplo, pacientes con asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipercolesterolemia, AR y diabetes). Sin embargo, tanto la escala de Morisky como el MARS no presentaron buenos resultados en comparación con un dispositivo de control electrónico. Actualmente, sólo hay una medida de adherencia específica para reumatología: el Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología. Este cuestionario ha sido validado en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias contra un dispositivo de control electrónico, con una sensibilidad de 98%, una especificidad de 67% y una estimación de k de 0.78 para detectar la no adherencia¹⁰.

El CQR, Identifica factores que contribuyen al cumplimiento subóptimo del paciente, y posiblemente puede usarse para predecir el cumplimiento futuro en pacientes con artritis reumatoide (AR), polimialgia reumática (PMR) y gota.¹¹

Al utilizar el CQR para evaluar la adherencia terapéutica, se define arbitrariamente como buena adherencia si se obtiene un valor $>80\%$. El cumplimiento insatisfactorio o no adherencia se define con un valor $\leq 80\%$. Este cálculo se realiza mediante la suma del valor de cada uno de los ítems (valor de 1 a 4), dividido posteriormente entre 0.57.⁹

El CQR es un cuestionario orientado al paciente que fue diseñado para explorar conceptos relacionados con el cumplimiento de los esquemas de tratamiento. Tiene varias propiedades atractivas: con 19 ítems es un instrumento relativamente corto, y como está fuertemente basada en el aporte de los pacientes durante la fase de desarrollo, los ítems son fáciles de leer, entender y responder. Cabe mencionar que cuatro ítems son especialmente predictivos para evaluar la adherencia (preguntas 3, 5, 7 y 12). Con estos 4 ítems es posible explicar el 35% de la varianza en la adherencia. Aunque los 19 ítems como un puntaje ponderado total se comportan significativamente mejor, estos 4 ítems pueden ser considerados como una posible lista de verificación en la práctica clínica diaria.⁹

Además de los cuestionarios específicos para evaluar la adherencia terapéutica, existen algunos otros diseñados para explorar causas comunes que influyen en la no adherencia. Por ejemplo, el cuestionario de adhesión del Grupo

de Ensayos Clínicos sobre el SIDA en los Adultos (AACTG, por sus siglas en inglés), contiene 14 ítems con un conjunto de respuestas posibles de 4 puntos (nunca, rara vez, a veces y con frecuencia) que evalúa razones específicas de no adherencia. Este instrumento ha sido ampliamente utilizado en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana¹².

La falta de adherencia del tratamiento es un problema mundial de una magnitud sorprendente. La Organización Mundial de la Salud ha declarado la no adherencia a la medicación como una epidemia ya que sólo el 50% de los adultos se adhieren al tratamiento. La falta de adherencia a la medicación abarca problemas distintos de: (1) mala ejecución del régimen de dosificación, de modo que las dosis programadas se retrasan u omiten, (2) interrupción o interrupción del uso del medicamento, lo que puede dar lugar a una pérdida intermitente o permanente. Por último, los determinantes son factores que se asocian con o conducen a la falta de adherencia a la medicación y de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, comprenden cinco dimensiones interrelacionadas incluyendo: (1) factores sociales / económicos; (2) factores del sistema de salud; (3) factores relacionados con la enfermedad; (4) factores relacionados con la terapia; y (5) factores relacionados con el paciente.^{1,13}

➤ Factores de riesgo para la no adherencia^{7,14,15}

El conocimiento de los factores asociados con la adherencia a la medicación en la AR podría ayudar a los profesionales de la salud a identificar a

los pacientes que se beneficiarían de una intervención en este sentido, y podría proporcionar posibles objetivos para el tratamiento de la no adherencia.

❖ Factores socioeconómicos

En la AR, se han estudiado muchos factores sociodemográficos como posibles factores de riesgo de no adherencia. Factores como la edad, el género, la educación, el uso del tabaco, la situación socioeconómica, la situación de la vida, el estado civil y la presencia de hijos. La edad, por ejemplo, no está asociada de manera consistente con la falta de adherencia a la medicación. Sin embargo, la asociación entre la edad y la no adherencia y adherencia también puede estar influenciada por factores de confusión tales como comorbilidades múltiples y regímenes médicos complejos (que a menudo están asociados con un aumento de la edad).

❖ Factores del sistema de salud

Considerando que una buena relación paciente-proveedor parece mejorar la adhesión, los servicios de salud poco afectan negativamente la adhesión.

❖ Factores relacionados con la enfermedad

Se han estudiado varios factores, tales como la actividad de la enfermedad, la tasa de sedimentación de los eritrocitos, la rigidez matutina, la salud general (percibida), el funcionamiento, la duración de la enfermedad y la calidad de vida. Sin embargo, ninguno de estos factores se ha relacionado consistentemente con la no adherencia. En otras enfermedades crónicas, sin embargo, las

comorbilidades como la depresión (en la diabetes o el VIH / SIDA) y el abuso de drogas y alcohol son importantes modificadores del comportamiento de adherencia.

❖ Factores relacionados con la terapia

Aunque hay muchos factores relacionados con la terapia que podrían afectar potencialmente la adherencia, ninguno de estos factores (clase de medicamento, dosis, la inmediatez de los efectos beneficiosos y los efectos secundarios) son predictores adecuados para la no adherencia en la AR. Solamente el número de medicamentos prescritos por día y la complejidad del tratamiento se han relacionado inversamente relacionado con la adherencia.

❖ Factores relacionados con el paciente

Los pacientes parecen adherirse mejor cuando el esquema de tratamiento tiene sentido para ellos: cuando el tratamiento parece efectivo, cuando los beneficios parecen superar los riesgos / costos (financieros, emocionales y físicos) y cuando sienten que tienen la capacidad para tener éxito con el tratamiento. Por lo tanto, el conocimiento del paciente, la autoeficacia y las creencias sobre la enfermedad y su tratamiento, de hecho, parecen influir en el comportamiento de adherencia.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las enfermedades crónicas, como la artritis reumatoide, la adherencia al tratamiento farmacológico no siempre es la adecuada, con tasas reportadas tan bajas como 30%, lo que conlleva a desenlaces adversos, discapacidad, mala calidad de vida y por lo tanto mayores costos para los servicios de salud.

Determinar factores que influyan en esta adherencia terapéutica es fundamental en la atención de pacientes con enfermedades crónicas.

III. JUSTIFICACIÓN

Existen diversos factores que influyen en la adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, como socioeconómicas, culturales, propias de la enfermedad y del tratamiento, sin embargo, no se ha explorado el impacto que tiene la terapia biológica sobre la adherencia a fármacos convencionales modificadores de la enfermedad en pacientes que reciben ambos tratamientos.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el efecto de la terapia biológica sobre la adherencia a fármacos convencionales modificadores de la enfermedad, en pacientes con artritis reumatoide?

V. HIPÓTESIS

Hipótesis nula: La terapia biológica no influye en el apego a fármacos convencionales modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

Hipótesis alterna: La terapia biológica disminuye el apego a fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Evaluar el impacto de la terapia con medicamentos biológicos sobre la adherencia terapéutica a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), en pacientes con artritis reumatoide.

Objetivos secundarios:

- Determinar la tasa de adherencia terapéutica a fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

- Asociar el grado de adherencia terapéutica con el nivel de actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.

- Explorar factores asociados a la adherencia terapéutica en pacientes con artritis reumatoide.

VII. METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Observacional, transversal, comparativo, analítico.

Descripción de la población de estudio

Población objetivo: Pacientes con artritis reumatoide

Población elegible: Pacientes con artritis reumatoide que acuden a la consulta externa del departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios ACR 1987 para artritis reumatoide, ambos géneros que accedan a contestar los cuestionarios proporcionados.

Criterios de exclusión

Pacientes que no sepan leer o escribir, pacientes dependientes o con alguna condición médica que no les permita hacerse cargo por sí mismos del tratamiento farmacológico. Cuestionarios incompletos o llenados de manera incorrecta.

Tamaño muestral.

Se realizará muestreo consecutivo de los pacientes con artritis reumatoide, dado que no se ha explorado el efecto de la terapia biológica sobre la adherencia a fármacos convencionales modificadores de la enfermedad, se tratarán de incluir a la totalidad de pacientes con artritis reumatoide y terapia biológica atendidos en nuestro departamento.

Especificación de variables

Variable dependiente

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Adherencia terapéutica.	Cuantitativa	Continua	Conducta que coincide con las indicaciones hechas por un proveedor de servicios de salud.	Porcentaje (%).

Variables independientes

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Grupo	Cualitativa	Nominal	Grupo al que pertenece cada paciente	1.Artritis Reumatoide con terapia biológica 2.Artritis Reumatoide con tratamiento convencional
Edad	Cuantitativa	Discreta	Edad del sujeto en años cumplidos	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en masculino y femenino.	Masculino Femenino
Años de evolución de la artritis reumatoide.	Cuantitativa	Discreta	Tiempo de evolución desde el diagnóstico de artritis reumatoide hasta el momento de la valoración	Años
Estado civil	Cualitativa.	Nominal	Situación personal en que se encuentra una persona física en relación a otra.	Solero, casado, viudo, divorciado, unión libre
Escolaridad	Cualitativa	Nominal	Periodo de tiempo en que se asiste a una escuela para aprender	Primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura

Hemoglobina	Cuantitativa	Continua	Proteína dentro de los eritrocitos encargada del transporte de oxígeno	mg/dL
Leucocitos	Cuantitativa	Discreta	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutores de la respuesta inmunitaria	$10^3/\mu\text{L}$
Neutrófilos	Cuantitativa	Discreta	Leucocito de tipo granulocítico o polimorfonuclear	$10^3/\mu\text{L}$
Linfocitos	Cuantitativa	Discreta	Leucocito agranulocítico especializado en la inmunidad adaptativa	$10^3/\mu\text{L}$
Plaquetas	Cuantitativa	Discreta	Fragmentos celulares citoplásmicos pequeños que participan en la formación de coágulos	$10^3/\mu\text{L}$
Glucosa	Cuantitativa	Discreta	Principal carbohidrato monosacárido del metabolismo humano	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa	Continua	Producto final de la degradación de la creatina	mg/dL

Aspartato amino transferasa (AST)	Cuantitativa	Continua	Enzima parte de las pruebas de funcionamiento hepático, que se encuentra en hígado, corazón y músculos	U/L
Alanino amino transferasa (ALT)	Cuantitativa	Continua	Enzima parte de las pruebas de funcionamiento hepático, que se encuentra en hígado, corazón y músculos	U/L
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa	Discreta	Prueba de laboratorio utilizada para detectar inflamación asociada a diversas etiologías	mm/hr
Proteína C reactiva	Cuantitativa	Continua	Prueba de laboratorio utilizada para detectar inflamación asociada a diversas etiologías	mg/L
Factor Reumatoide	Cuantitativa	Continua	Auto anticuerpo dirigido contra la porción Fc de la Inmunoglobulina	UI/ml
Anticuerpo contra péptido cíclico citrulinado	Cuantitativa	Continua	Auto anticuerpo dirigido contra proteínas citrulinadas, en pacientes con AR.	UI/ml

DAS 28 (3)-PCR	Cuantitativa	Continua	Escala de 3 variables utilizada para medir el grado de actividad en la artritis reumatoide, que toma en cuenta articulaciones inflamadas, dolorosas y valor de PCR	Valor numérico <2.6: remisión 2.6-3.1: actividad baja 3.2-5.1: actividad moderada >5.1: actividad alta
Clase funcional de Steinbroker	Cualitativa	Ordinal	Escala de clasificación de la capacidad funcional del paciente para realizar actividades de autocuidado, vocacionales y avocacionales	I II III IV
Cuestionarios de auto evaluación	Cuantitativa	Discreta	Cuestionarios en los que el paciente autocalifica el estado de salud, grado de dolor, actividad de artritis reumatoide y percepción de efectos adversos	0 al 10
Adherence questionnaire of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG).	Cualitativa	Nominal	Cuestionario autoaplicable para evaluar motivos de no adherencia terapéutica	No otorga valor en específico
Compliance Questionnaire Rheumatology	Cualitativa	Nominal	Cuestionario autoaplicable para evaluar adherencia	<80% mala adherencia >80% buena

(CQR)			farmacológica validado para enfermedades reumatológicas.	adherencia
-------	--	--	---	------------

Técnica de recolección de datos y muestras

Durante un periodo de 4 meses (febrero a mayo de 2016) se recolectaron datos para el protocolo autorizado con número de registro 16-960 que lleva por título “Adherencia a fármacos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales en pacientes con artritis reumatoide que reciben terapia biológica”.

La recolección de datos se realizó mediante encuestas, las cuales comprendían diferentes secciones, unas de las cuales eran llenadas por el médico encargado de la consulta y otras eran auto aplicables por el paciente. Se incluyeron dos grupos de pacientes, el grupo 1 solo tenía indicada terapia con FARME sintético (n=87), mientras que el grupo 2 tenía indicado además el uso de algún fármaco biológico (n=15). La primera sección de las encuesta es la hoja de datos; el médico tratante recabó variables sociodemográficas, como el nombre, edad, género, número de registro o expediente, nivel socioeconómico, estado civil, escolaridad, teléfono de contacto, el tiempo de evolución de la artritis reumatoide, comorbilidades, así como los medicamentos y posología que en ese momento se encontraba tomando el paciente, divididos en aquellos indicados por el servicio de reumatología y aquellos indicados por otras especialidades, posteriormente se recababan el resultado de estudios de laboratorio, con no más de 3 meses de antigüedad, dentro de los cuales se incluyeron: hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, glucosa, creatinina, enzimas

hepáticas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, factor reumatoide y anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado. Todos estos datos fueron corroborados con lo consignado en el expediente físico y electrónico. Posteriormente, el médico tratante realizó un conteo articular, determinando el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, para que en conjunto con el valor reportado de proteína C reactiva, se calificara y otorgara un valor a la escala de actividad de la artritis reumatoide: DAS28 (3) PCR. Por último, el médico tratante clasificó el estado funcional de Steinbrocker de cada paciente, de acuerdo a su capacidad para realizar sus actividades diarias de autocuidado, así como las vocacionales y avocacionales. La siguiente sección era autoaplicable por el paciente. En primer lugar, se aplicaron escalas visuales análogas (valores del 0 al 10), para evaluar el estado de salud en general del paciente (0= peor salud posible y 10= mejor salud posible), el estado de actividad de la artritis reumatoide (0= nada activo y 10= extremadamente activo), el grado de dolor percibido (0= nada de dolor y 10= extremo dolor) y la presencia de efectos secundarios asociados al tratamiento para la artritis reumatoide (0= nada de efectos secundarios y 10= efectos secundarios graves). Posteriormente se aplicó el Adherence questionnaire of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG), el cual consta de 14 preguntas, cada una de las cuales, consiste en algún motivo frecuente por el cual los pacientes pueden omitir la toma de sus medicamentos, cada pregunta se contestó con una de cuatro opciones (nunca, casi nunca, a veces, con frecuencia). Por último, se aplicó el Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR), el cual consta de 19 reactivos, que evalúan en conjunto el grado de adherencia terapéutica en enfermedades reumatológicas. Cada una de las 19 preguntas se contestó con una de

cuatro opciones (muy de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo y muy en desacuerdo); de acuerdo a la literatura, se clasificaba al paciente como adherente si el resultado del CQR era $\geq 80\%$, mientras que, si el resultado era menor, era catalogado como no adherente. La versión en español de los cuestionarios AACTG y CQR fueron proporcionados por el equipo de trabajo de la doctora María E. Suárez Almazor, de la Universidad de Texas en Estados Unidos. La traducción de estos cuestionarios del idioma inglés al español, se realizó utilizando métodos estándar por traductores independientes, seguida de una evaluación y consenso de un grupo bilingüe.

Análisis estadístico

Para la estadística descriptiva se utilizarán proporciones y frecuencias simples para describir variables dicotómicas y nominales, mediana con intervalo intercuartilar para variables ordinales y promedio con desviación estándar para aquellas dimensionales. Para la inferencia estadística se utilizarán prueba de chi cuadrada o prueba de T de Student, según corresponda; en caso de comparar diferencias entre más de dos grupos, se utilizará prueba de chi cuadrada o análisis de varianza de una vía. El grado de asociación entre variables se cuantificará mediante el coeficiente de correlación de Pearson con intervalos de confianza al 95%.

Para los análisis se utilizará el paquete estadístico GraphPad Prism versión 7.00.

Cronograma de actividades

	Enero-Marzo 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Junio-Julio 2016
Elaboración de documento y recolección de Bibliografía				
Recolección de Datos				
Análisis de Datos				
Presentación de Resultados				

VII. RESULTADOS

En la tabla 1 se resumen las características demográficas de la población.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS			
	Grupo FARME sin biológico n=87	Grupo FARME con biológico n=15	Valor de p
Edad; años (Promedio \pm DE)	54.36 \pm 13.84	54.67 \pm 13.78	0.857
Género Femenino (n) (%)	77 (88.50)	13 (86.66)	1.000
Tiempo de AR; años (Promedio \pm DE)	14.29 \pm 12.18	20.87 \pm 10.15	0.022
Estado civil (n) (%)			0.559
Soltero(a)	22 (25.29)	5 (33.33)	
Casado(a)	43 (49.43)	8 (53.33)	
Viudo(a)	8 (9.20)	2 (13.33)	
Divorciado(a)	11 (12.64)	0	
Unión libre	3 (3.45)	0	
Escolaridad (n) (%)			0.798
Sabe leer y escribir	3 (3.45)	0	
Primaria	30 (34.48)	5 (33.33)	
Secundaria	20 (22.99)	4 (26.67)	
Bachillerato/carrera técnica	21 (24.14)	5 (33.33)	
Licenciatura/posgrado	13 (14.94)	1 (6.67)	

Comorbilidades (n)				
Diabetes tipo 2	9 (10.34)		2 (13.33)	0.730
Hipertensión arterial sistémica	26 (29.89)		4 (26.67)	0.800
Síndrome de Sjögren	16 (18.39)		5 (33.33)	0.186
Fibromialgia	18 (20.69)		4 (26.67)	0.603
Osteoartritis	11 (12.64)		0	0.144
Osteopenia/Osteoporosis	18 (20.69)		3 (20.00)	0.951
Distiroidismo	9 (10.34)		2 (13.33)	0.730
Fármacos totales indicados; mediana (mínimo-máximo)	6 (2-12)		6 (3-9)	0.546
Polifarmacia (n) (%)	55 (63.22)		11 (73.33)	0.449
FARME sintéticos, dosis en gr. (mediana) (mín-máx) (% uso)				%uso
Metotrexato	15 (2.5-27.5) (88.51)		15 (5-25) (88.67)	88.24
Sulfazalazina	2000 (500-3000) (51.72)		1250 (1000-1500) (13.33)	46.08
Leflunomida	20 (10-100) (24.14)			20.59
Azatioprina	100 (50-150) (3.45)			2.94
Prednisona	7.5 (2.5-30) (18.39)		7.5 (2.5-15) (33.33)	20.59
FARME biológico (n) (%)				
Etanercept			4 (26.67)	
Abatacept			3 (20.00)	
Tocilizumab			7 (46.67)	
Sirukumab			1 (6.67)	
Resultados de laboratorio (Promedio ± DE)				
Hemoglobina (mg/dL)	13.42 ± 1.3		14.26 ± 1.45	
Leucocitos totales (10 ³ /mL)	6925.29 ± 2233.22		7178.67 ± 2448.49	
Neutrófilos (10 ³ /mL)	4183.68 ± 1757.09		3960 ± 1586.01	
Linfocitos (10 ³ /mL)	1904.02 ± 758.52		2363.33 ± 1277.06	
Plaquetas (10 ³ /mL)	249701.15 ± 73768.04		247000 ± 76835.63	
Glucosa (mg/dL)	93.82 ± 15.07		97.73 ± 21.91	
Creatinina (mg/dL)	0.69 ± 0.22		0.71 ± 0.21	
AST (U/L)	23.32 ± 8.99		26.9 ± 8.4	
ALT (U/L)	22.22 ± 12.16		28.34 ± 14.99	
VSG (mm/hr)	29.56 ± 72.23		17.73 ± 14.98	
PCR (mg/L)	9.73 ± 13.07		7.85 ± 9.86	
DAS 28 (3) PCR	Promedio ± DE	Mediana (mín-max)	Promedio ± DE	Mediana (mín-max)
	2.61 ± 0.9	2.49 (1.1-5.12)	3.05 ± 1.27	3.1 (1.19-5.74)
				0.203
Grado de actividad DAS 28 (3) PCR (n) (%)				
Remisión (<2.6)	49 (56.32)		4 (26.67)	0.023
Actividad baja (2.6-3.1)	14 (16.09)		4 (26.67)	
Actividad moderada (3.2-5.1)	24 (27.59)		6 (40.00)	
Actividad alta (>5.1)	0		1 (6.67)	
Escala de clasificación de Steinbrocker (n)				
I	57 (65.52)		8 (53.33)	0.512
II	20 (22.99)		6 (40.00)	
III	7 (8.05)		1 (6.67)	
IV	3 (3.45)		0	

Se analizaron un total de 102 pacientes, 87 para el grupo de FARME sin biológico (grupo 1) y 15 para el grupo de FARME con biológico (grupo 2). Las características basales no difirieron significativamente entre ambos grupos, a excepción del tiempo de evolución de la artritis reumatoide, siendo en el grupo de FARME sin biológico de 14.29 años (\pm 12.18) y el grupo de FARME con biológico de 20.87 años (\pm 10.15), con una p entre ambos grupos de 0.022.

La edad promedio de los pacientes en el grupo 1 fue de 54.36 años (\pm 13.84), mientras que en el grupo 2 fue de 54.67 años (\pm 13.78). Hubo predominio del género femenino con un total de 90 pacientes, que representa el 88.23% de toda la población. La mayoría de los pacientes eran casados, 49.43% y 53.33% para el grupo 1 y 2 respectivamente.

Las comorbilidades más frecuentes en el grupo 1 fueron hipertensión arterial sistémica (29.89%), osteopenia/osteoporosis (20.69%) y fibromialgia (20.59%). En el grupo 2 fueron síndrome de Sjögren (33.33%), hipertensión arterial sistémica (26.67%) y fibromialgia (26.67%). No hubo diferencias en la escala de clasificación de Steinbrocker entre ambos grupos.

El 63.22% y 73.33% de los pacientes del grupo 1 y 2 respectivamente tenían polifarmacia, definida como la prescripción de 5 o más fármacos simultáneamente. En cuanto al tratamiento con FARME sintético o convencional, el 88.24% de los pacientes tenían indicado metotrexato, con una mediada de dosis de 15 mg, le siguió en frecuencia la sulfasalazina, indicada en el 46.08% de los pacientes. Cabe mencionar que el 20.59% tenían indicada prednisona, con

una mediana de dosis de 7.5 mg para ambos grupos. En cuanto al tratamiento con FARME biológicos, 4 pacientes tenían indicado etanercept, 3 abatacept, 7 tocilizumab y 1 sirukumab.

La mediana de actividad de la artritis reumatoide, evaluada mediante la escala DAS 28 PCR de 3 variables, fue de 2.49 para el grupo 1 y 3.1 para el grupo 2, con un valor de $p=0.203$. Sin embargo, como se muestra en la figura 1, hubo diferencia significativa ($p=0.023$) entre ambos grupos, al comparar de manera global el grado de actividad según la escala DAS 28 (3) PCR.

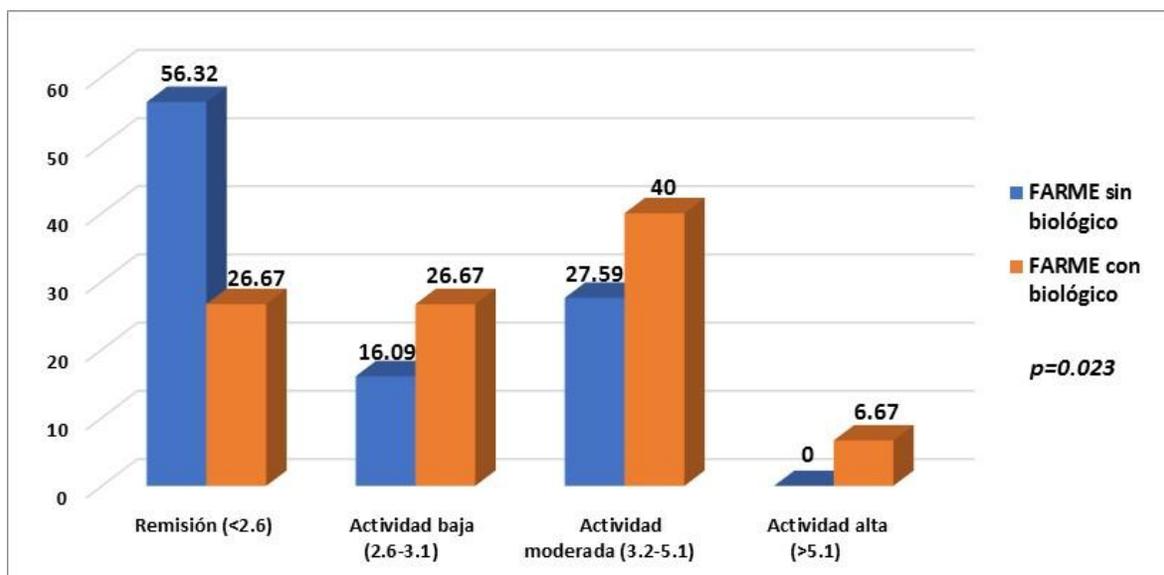


Figura 1: Comparativa del porcentaje de pacientes que tenían terapia convencional versus biológica y el grado de actividad de la artritis reumatoide según la escala DAS 28 (3) PCR.

En la tabla 2, se resumen los resultados de las escalas de autoevaluación, que incluyeron el estado general de salud, el estado de actividad de la artritis reumatoide, el grado de dolor y los efectos secundarios asociados al tratamiento

para la artritis reumatoide. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos para estas escalas.

TABLA 2. ESCALAS DE AUTOEVALUACIÓN			
	Grupo FARME sin biológico	Grupo FARME con biológico	Valor de <i>p</i>
	Mediana		
Estado general de salud Mínimo= 0 (peor salud) Máximo= 10 (mejor salud)	8	8	0.669
Estado de actividad de la artritis reumatoide Mínimo= 0 (nada activo) Máximo= 10 (mayor actividad)	5	3	0.605
Grado de dolor Mínimo= 0 (nada de dolor) Máximo= 10 (dolor extremo)	3	3	0.863
Efectos secundarios asociados al tratamiento de la artritis reumatoide Mínimo= 0 (ninguno) Máximo= 10 (graves)	1	2	0.519

La percepción del estado general de salud tuvo una mediana de 8 para ambos grupos, el estado de actividad de la artritis reumatoide tuvo una mediana de 5 para el grupo 1 y de 3 para el grupo 2, mientras que el grado de dolor percibido durante la última semana tuvo una mediana de 3 para ambos grupos. Por último, la percepción de efectos secundarios asociados al tratamiento para la artritis reumatoide fue baja en ambos grupos, con una mediana de 1 y 2 para los grupos 1 y 2 respectivamente.

En la tabla 3 se exponen los resultados del cuestionario de Adhesión del Grupo de Ensayos Clínicos sobre el SIDA en los Adultos (AACTG).

TABLA 3. Adherence questionnaire of the Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG)
(1= nunca, 2= casi nunca, 3= a veces, 4= con frecuencia)

	Grupo FARME sin biológico (n) (%)				Grupo FARME con biológico (n) (%)				Ambos grupos (n) (%)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1. Estaba fuera de casa	33 (33.93)	28 (32.18)	25 (28.74)	1 (1.15)	5 (33.33)	8 (53.33)	2 (13.33)	0	38 (37.25)	36 (35.29)	27 (26.47)	1 (0.98)
2. Estaba ocupado con otras cosas	45 (51.72)	20 (22.99)	19 (21.84)	3 (3.45)	6 (40.00)	5 (33.33)	3 (20.00)	1 (6.67)	51 (50.00)	25 (24.51)	22 (21.57)	4 (3.92)
3. Simplemente se olvidó	39 (44.83)	26 (29.89)	18 (20.69)	4 (4.60)	6 (40.00)	8 (53.33)	1 (6.67)	0	45 (44.12)	34 (33.33)	19 (18.63)	4 (3.92)
4. Tenía muchas pastillas que tomar	52 (59.77)	14 (16.09)	10 (11.49)	11 (12.64)	9 (60.00)	3 (20.00)	2 (13.33)	1 (6.67)	61 (59.80)	17 (16.67)	12 (11.76)	12 (11.76)
5. Quería evitar efectos adversos	58 (66.67)	11 (12.64)	14 (16.09)	4 (4.60)	10 (66.67)	3 (20.00)	2 (13.33)	0	68 (66.67)	14 (13.73)	16 (15.69)	4 (3.92)
6. No quería que otra gente lo viera tomando medicamentos	80 (91.95)	2 (2.30)	4 (4.60)	1 (1.15)	14 (93.33)	1 (6.67)	0	0	94 (92.16)	3 (2.94)	4 (3.92)	1 (0.98)
7. Tuvo un cambio en su rutina diaria	58 (66.67)	9 (10.34)	17 (19.54)	3 (3.45)	8 (53.33)	5 (33.33)	1 (6.67)	1 (6.67)	66 (64.71)	14 (13.73)	18 (17.65)	4 (3.92)
8. Sentía que el medicamento era tóxico o dañino	66 (75.86)	6 (6.90)	14 (16.09)	4 (4.60)	11 (73.33)	3 (20.00)	1 (6.67)	0	77 (75.49)	9 (8.82)	15 (14.71)	4 (3.92)
9. Estaba dormido a la hora de la dosis	62 (71.26)	15 (17.24)	9 (10.34)	1 (1.15)	11 (73.33)	3 (20.00)	1 (6.67)	0	73 (71.57)	18 (17.65)	10 (9.80)	1 (0.98)
10. Se sentía enfermo o mal	52 (59.77)	14 (16.09)	19 (21.84)	2 (2.30)	10 (66.67)	2 (13.33)	3 (20.00)	0	62 (60.78)	16 (15.69)	22 (21.57)	2 (1.96)
11. Se sentía deprimido o abrumado	62 (71.26)	9 (10.34)	14 (16.09)	2 (2.30)	10 (66.67)	2 (13.33)	2 (13.33)	1 (6.67)	64 (62.75)	11 (10.78)	16 (15.69)	3 (2.94)
12. Tenía problemas tomando las pastillas a cierta hora del día	50 (57.47)	17 (19.54)	18 (20.69)	2 (2.30)	8 (53.33)	4 (26.67)	3 (20.00)	0	58 (56.86)	21 (20.59)	21 (20.59)	2 (1.96)
13. Se le acabaron las pastillas	28 (32.18)	22 (25.29)	35 (40.23)	2 (2.30)	4 (26.67)	3 (20.00)	8 (53.33)	0	32 (31.37)	25 (24.51)	43 (42.16)	2 (1.96)
14. Se sentía bien	52 (59.77)	7 (8.05)	18 (20.69)	10 (20.69)	7 (46.67)	0	6 (40.00)	2 (13.33)	59 (57.84)	7 (6.86)	24 (23.53)	12 (11.76)

De acuerdo a lo presentado en la tabla 3, la causa más frecuente por la que “a veces” no se tomó adecuadamente el medicamento fue debido a que se acabaron las pastillas (ítem 13), con 42.16% de respuesta en este rubro. Mientras que las causas por las que “con frecuencia” se omitió la dosis de algún fármaco, fue debido a que se tenían muchas pastillas que tomar (ítem 4) y porque se sentían bien (ítem 14), ambos con 11.76% de respuesta afirmativa.

En la tabla 4 se muestra el resultado del Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR).

TABA 4. Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR)				
	Grupo FARME sin biológico n=87	Grupo FARME con biológico n=15	Total N=102	Valor de p
Mediana (%) (mínimo-máximo)	78.95 (59.65-100)	66.67 (57.89-100)	77.19 (59.65-100)	0.001
Pacientes adherentes (n) (%)	39 (44.83)	2 (13.33)	41 (40.20)	0.023

Hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, tanto en la mediana del resultado del CQR ($p=0.001$), como en el número total pacientes considerados como adherentes de acuerdo al resultado de dicho cuestionario (>80%). Para el grupo 1, se obtuvo una mediana de 78.95%, con un valor mínimo de 59.65% y máximo de 100%. Para el grupo 2, la mediana fue de 66.67% con un valor mínimo de 57.89% y máximo de 100%. La mediana global para ambos grupos fue de 77.19%. Figura 2.

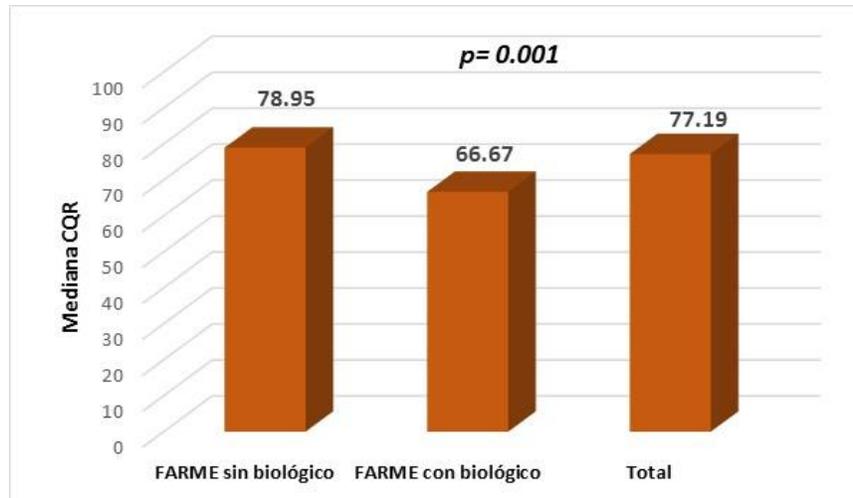


Figura 2: Medianas del valor del CQR en el grupo de pacientes de FARME sin biológico, FARME con biológico y mediana total d la población estudiada.

El número de pacientes que obtuvieron un puntaje >80% en el CQR, fue de 39 (44.83%) en el grupo 1, y 2 (13.33%) en el grupo 2. Con un total de 41 pacientes (40.20%) considerados como adherentes.

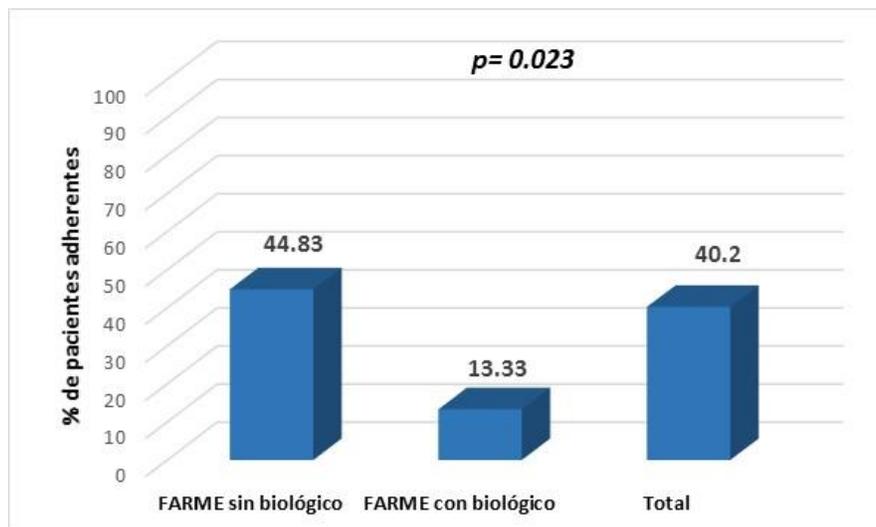


Figura 3: Porcentaje de pacientes catalogados como adherentes (CQR \geq 80%) dentro del grupo de FARME sin biológico, FARME con biológico y total de la población.

IX. DISCUSIÓN

En cuanto a las características basales de la población, los grupos fueron similares, solo difirieron en el tiempo de evolución de la artritis reumatoide, sin embargo, en la literatura no se ha considerado al tiempo de evolución como un factor constante que intervenga en la adherencia terapéutica en pacientes con AR. En el estudio llevado a cabo por Bart JF, et al,¹⁰ la adherencia en pacientes recientemente diagnosticados (duración de la enfermedad <3 años, n = 78) se comparó con la adherencia en pacientes con AR de mayor duración (n = 155). Más pacientes con AR de reciente aparición fueron adherentes en comparación con los pacientes con AR de mayor duración (76% y 62% respectivamente, chi cuadrada = 4,1, p = 0,05). Esto es importante ya que se ha demostrado que, en los pacientes con AR, el factor predictivo más fuerte de la respuesta global al tratamiento con DMARD es la duración de la enfermedad, con una tasa de respuesta del 53% para los pacientes con una duración de enfermedad <1 año, frente al 35% 10 años de duración de la enfermedad.⁵ En el caso de nuestro estudio la mediana del tiempo de evolución de la AR entre ambos grupos fue diferente, sin embargo, en ambos, el tiempo de evolución fue mayor de 10 años, temporalidad que no ha sido relacionada como factor determinante en la adherencia terapéutica.

No se encontraron otras variables socio demográficas en las que difirieran los grupos estudiados e influyeran en la adherencia terapéutica. Hubo predominio

del género femenino y la mayoría de los pacientes eran casados. En diversos estudios se han buscado factores relacionados a la adherencia terapéutica.

En el estudio de Bart JF et al,¹⁰ la edad, el sexo, el estado civil, el nivel de educación y el tabaquismo no se asociaron significativamente con la adherencia. En este estudio 3 variables se relacionaron con la adherencia: la duración de la enfermedad expresada como una variable continua en lugar de una variable dicotómica, el número de efectos secundarios atribuidos de la medicación, y las creencias acerca de la necesidad de la medicina.

En el estudio de Salt E,⁹ los pacientes étnicos hispanos y afroamericanos tuvieron menor adherencia en comparación con los blancos. La edad más avanzada de los pacientes se asoció a mayor adherencia a la medicación.

Para Müller et al¹², el lugar de residencia de los pacientes, el idioma nativo y el sexo no estaban asociados con la adherencia, mientras que un buen conocimiento de la AR, así como su tratamiento, se encontró que se asocia con una mejor adherencia.

Scheiman-Elazary A et al¹⁶, analizaron 3 estudios y encontraron una asociación entre la no adherencia y varios aspectos como una mayor actividad de la enfermedad medida con la escala DAS 28, el número de recaídas, así como la discapacidad e inflamación de las articulaciones.

Por último, en el estudio realizado por García-González et al¹⁵, no se observaron determinantes importantes de la adherencia, aunque la educación

superior parecía estar relacionada con una mejor adherencia. La duración de la enfermedad, el estado de salud y la actividad de la enfermedad (según lo informado por los pacientes) no se asociaron significativamente con la adherencia. Sin embargo, los pacientes que informaron efectos secundarios más graves tuvieron puntuaciones más bajas de CQR ($p = 0,05$).

En nuestro estudio posterior al análisis no se encontraron variables que estadísticamente se relacionaran con la adherencia terapéutica.

Como se expuso en los resultados, la tercera comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la fibromialgia, no hay estudios que correlacionen la presencia de dicha patología con la adherencia terapéutica en pacientes con AR.

Otro hallazgo relevante es que el 63.22% y 73.33% de los pacientes del grupo 1 y 2 respectivamente tenían polifarmacia, si bien en este estudio no se encontró asociación con la adherencia terapéutica, es importante tomar en cuenta estos datos, para en la medida de lo posible evitar fármacos no necesarios que conlleven a más gastos, efectos adversos y baja adherencia terapéutica en los pacientes con AR.

La pregunta principal de investigación del estudio era determinar si la terapia biológica, influía en la adherencia a FARME sintéticos en pacientes con AR. Posterior al análisis de los datos, se cumplió la hipótesis alterna, en donde se planteó que la terapia biológica disminuye el apego a fármacos modificadores de

la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. Como se expuso previamente, hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, tanto en la mediana del resultado del CQR ($p=0.001$), como en el número total pacientes considerados como adherentes. Para el grupo 1, se obtuvo una mediana de 78.95%, con un valor mínimo de 59.65% y máximo de 100%. Para el grupo 2, la mediana fue de 66.67% con un valor mínimo de 57.89% y máximo de 100%. La mediana global para ambos grupos fue de 77.19%. El número de pacientes que obtuvieron un puntaje >80% en el CQR, fue de 39 (44.83%) en el grupo 1, y 2 (13.33%) en el grupo 2. Con un total de 41 pacientes (40.20%) considerados como adherentes.

Como antecedentes existe el estudio llevado por Aaltonen AJ, et al ⁴, en donde los encuestados incluidos fueron predominantemente mujeres (72%) con una edad mediana de edad de 55 años. La mayoría (91%) de los encuestados incluidos usaban inhibidores de TNF y el 27% de todos los pacientes estaban en monoterapia biológica. El metotrexato fue utilizado por el 45% de los encuestados mientras que el 50% eran usuarios anteriores. De los pacientes que al momento del estudio tomaban metotrexato, el 6,8% se identificó como no adherente al tratamiento. Esto va en contra de los resultados de nuestro estudio, en donde solo el 86.66% de los pacientes que tenían terapia biológica combinada con algún FARME sintético, tuvieron una puntuación en el CQR <80% y por lo tanto fueron considerados como no adherentes.

No hay estudios que hayan evaluado la influencia de la terapia biológica en la adherencia terapéutica a FARMES sintéticos o convencionales, por lo que, con este estudio, queda sentado el antecedente para poner mayor atención a este grupo de pacientes, ya que el éxito del tratamiento de la terapia biológica va de la mano en la mayoría de los casos con el adecuado cumplimiento de la terapia convencional.

Como se mencionó previamente, la mediana global del cuestionario CQR fue de 77.19%, con un 40.2% de pacientes considerados como adherentes, Esto va de la mano con lo reportado en estudios previos. En el estudio de Bart JF et al¹⁰, se reportó basándose en el CQR, que 67% de los pacientes eran adherentes a los medicamentos prescritos. De Cuyper ¹⁷, encontró que el 92% de los pacientes tomaron al menos el 80% de la dosis prescrita, cifra superior a lo encontrado en nuestro estudio. Hromadkova L ¹⁸, exploró la adherencia al tratamiento en pacientes con AR y artritis idiopática juvenil, con valor de CQR de 83 y 67% respectivamente. Tuncay R ¹⁹, reportó una adherencia que osciló entre 55.5 y 82%. Por último, en el estudio de García-González ¹², la mediana del CQR para todos los pacientes combinados, fue de 69,1 ± 10,5, con resultados similares para pacientes con AR y SLE ($p = 0,50$).

Poco se sabe acerca de la adherencia a fármacos biológicos en la AR. Las terapias biológicas conllevan altos costos para el sistema de salud, y la menor adherencia a la terapia biológica puede incrementar dichos costos¹³. La evidencia

sugiere que la adherencia a la terapia biológica es subóptima ²⁰, con tasas de proporciones tan bajas de pacientes adherentes de hasta 11% ¹. Si bien en nuestro estudio no se evaluó el apego específico a la terapia biológica, los pacientes tratados con dichos fármacos tenían una puntuación global menor de adherencia terapéutica.

Otro de los hallazgos relevantes de nuestro estudio, fue que la mediana de actividad de la artritis reumatoide, evaluada mediante la escala DAS 28 PCR de 3 variables, fue de 2.49 para el grupo 1 y 3.1 para el grupo 2, con un valor de $p=0.203$. Sin embargo, hubo diferencia significativa ($p=0.023$) entre ambos grupos, al comparar de manera global el grado de actividad según la escala DAS 28 (3) PCR. Lo anterior sugiere que los pacientes con menor adherencia terapéutica tienen mayor actividad de la AR, lo que con el tiempo puede desencadenar en mayor discapacidad y morbi-mortalidad. Lo anterior destaca la importancia del tratamiento convencional ya sea sola o en combinación con los fármacos biológicos. Sorprendentemente, no hay estudios publicados que investigaran directamente el efecto de la adherencia a la medicación sobre los resultados de la enfermedad en pacientes con AR ⁹.

En cuanto a los resultados mostrados en la tabla 2, no se reportaron diferencias significativas ni asociación de la adherencia con las escalas de autoevaluación. En el estudio de Morgan C ¹⁴, las medidas de la actividad de la enfermedad y la discapacidad funcional no se asociaron con la adherencia, a pesar de los altos niveles de actividad de la enfermedad.

Por último, de acuerdo a lo presentado en la tabla 3, la causa más frecuente por la que “a veces” no se tomó adecuadamente el medicamento fue debido a que se acabaron las pastillas (ítem 13), con 42.16% de respuesta en este rubro. Mientras que las causas por las que “con frecuencia” se omitió la dosis de algún fármaco, fue debido a que se tenían muchas pastillas que tomar (ítem 4) y porque se sentían bien (ítem 14), ambos con 11.76% de respuesta afirmativa. Lo anterior es similar a lo reportado por García-González¹², quienes también utilizaron la escala de adherencia de AACTG para determinar las razones específicas de la ausencia o el abandono del tratamiento. En dicho estudio, las razones más comunes dadas por los pacientes para no tomar el medicamento (a veces o con frecuencia) fueron: quedarse sin pastillas (37% / ítem 13), simplemente se olvidó (30% / ítem 3), sentirse deprimido (27% / ítem 11), y sentirse bien (25% / ítem 14).

Por todo expuesto, los clínicos deben comprometerse con los pacientes para identificar factores específicos que pueden ser responsables de la mala adherencia. Los médicos deben preguntar a los pacientes sobre la adherencia a la medicación durante cada consulta. Los clínicos deben utilizar materiales educativos que proporcionen una explicación profunda pero comprensible de la AR, la justificación del uso de FARME para controlar la actividad de la enfermedad en la AR y las consecuencias de una mala adherencia ¹⁵.

X. CONCLUSIONES

- Los pacientes con AR tratados con FARME sintéticos y reciben terapia biológica, tiene menor adherencia terapéutica comparados con aquellos que solo reciben terapia con FARME sintéticos.
- La mediana de la adherencia terapéutica, del grupo de pacientes que recibió solo FARME sintéticos fue de 78.95%, mientras que la del grupo que recibió además terapia biológica fue de 66.67%.
- La mediana de la adherencia terapéutica global del estudio fue de 77.19%.
- Del total de pacientes evaluados, 41 (40.20%), fueron considerados como adherentes.
- La adherencia al tratamiento de la AR (FARME sintéticos), es subóptima en nuestro hospital.
- El grupo de pacientes con menor adherencia terapéutica tuvo mayor puntuación en la escala de actividad de la artritis reumatoide, evaluada mediante DAS 28 (3) PCR.
- Al utilizar el cuestionario AACTG, se determinó que las causas más frecuentes por las que se omitió la toma de los medicamentos fueron: 1) porque se acabaron las pastillas, 2) porque se tenían muchas pastillas que tomar y 3) porque se sentían bien.

XI. ANEXOS

HOJA DE DATOS

NOMBRE: _____

EDAD: _____ GÉNERO: _____

REGISTRO INC: _____ NIVEL SOCIOECONÓMICO: _____

ESTADO CIVIL: _____ ESCOLARIDAD: _____ TELÉFONO: _____

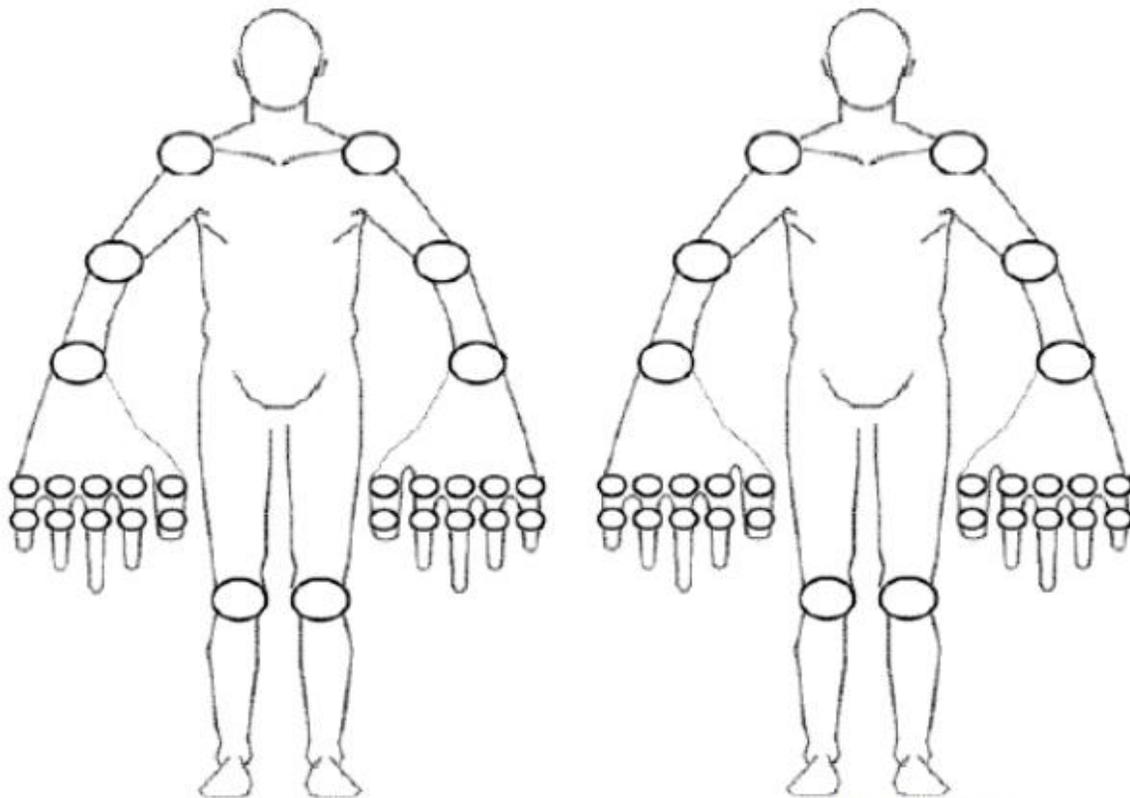
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: _____

COMORBILIDADES: _____

TRATAMIENTO ACTUAL NO REUMATOLÓGICO (DOSIS):

TRATAMIENTO ACTUAL REUMATOLÓGICO (FARME-DOSIS):

ESTUDIOS DE LABORATORIO			
Hemoglobina		Glucosa	
Leucocitos totales		Creatinina	
Neutrófilos		AST	
Linfocitos		ALT	
Plaquetas		VSG	
Factor Reumatoide		Anti PCC	
OTROS	PCR:		



TOTAL ARTICULACIONES
DOLOROSAS

TOTAL ARTICULACIONES
INFLAMADAS

DAS 28 PCR (3):

SELECCIONA LA MEJOR OPCIÓN DE ACUERDO A LA CAPACIDAD FUNCIONAL DEL PACIENTE.

CLASE FUNCIONAL	DEFINICION
I	Capacidad completa para realizar las actividades usuales de la vida diaria, que incluyen actividades de autocuidado, avocacionales y vocacionales.
II	Puede realizar las actividades usuales de autocuidado y avocacionales, pero con limitaciones en las actividades vocacionales.
III	Puede realizar las actividades de autocuidado, pero tiene limitaciones en las actividades avocacionales y vocacionales.
IV	Tiene limitaciones para realizar las actividades usuales de autocuidado, avocacionales y vocacionales.

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide
(The American College of Rheumatology 1987).

Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide

- Rigidez matutina.- Durante al menos 1 hora. Presente durante al menos 6 semanas.
- Tumefacción.- (Observado por un médico).De 3 ó más articulaciones simultáneamente. Durante al menos 6 semanas.
- Tumefacción.- De carpo, articulaciones metacarpofalángicas o interfalángicas proximales. Durante 6 ó más semanas.
- Tumefacción articular simétrica.- Durante al menos 6 semanas.
- Cambios radiológicos típicos.- En manos. Deben incluir erosiones o descalcificaciones inequívocas.
- Nódulos reumatoideos.
- Factor reumatoide sérico. Por un método que sea positivo en menos del 5 % de los controles normales.

* Cuatro o más de los siguientes criterios deben estar presentes para el diagnóstico de la artritis reumatoide.

Ahora nos gustaría preguntarle sobre SU SALUD.

1. ¿Por cuántos años ha tenido artritis reumatoide? años

Por favor marque una X en la línea debajo que describe su mejor respuesta para cada pregunta.

2. En una escala del 0 al 10 donde 0 es el peor estado de salud posible y 10 es el mejor estado de salud posible, ¿como identificaría su salud *EN LA SEMANA PASADA*?

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Peor Salud Posible										Mejor Salud Posible

3. ¿Qué tan activo ha estado su Artritis Reumatoide *DURANTE LA SEMANA PASADA* en una escala del 0 al 10? 0 es nada activo y 10 es extremadamente activo.

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada Activo										Extremadamente Activo

4. ¿Cuánto dolor ha tenido *DURANTE LA SEMANA PASADA* en una escala del 0 al 10? 0 es nada de dolor y 10 es dolor extremo.

<input type="checkbox"/>										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada De Dolor										Extremo Dolor

5. ¿Qué tan grave han sido los efectos secundarios de su medicamento para la Artritis Reumatoide *DURANTE LA SEMANA PASADA* en una escala del 0 al 10? 0 es nada de efectos secundarios y 10 es efectos secundarios graves.

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada de Efectos Secundarios										Efectos Secundarios Graves

La gente puede olvidarse de tomar sus medicamentos por varias razones. Aquí hay una lista de razones posibles por las cuales Ud., puede olvidarse de tomar sus medicamentos. ¿Qué tan seguido se le ha olvidado a Ud., tomarse sus medicamentos porque (Marque una casilla para cada pregunta.):

Para cada declaración, por favor escoja de las siguiente categorías:

3= Con Frecuencia

2= A Veces

1= Casi Nunca

0= Nunca

	Con Frecuencia	A Veces	Casi Nunca	Nunca
1. Estaba fuera de casa	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Estaba ocupado con otras cosas	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Simplemente se olvidó	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. Tenía muchas pastillas que tomar	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. Quería evitar efectos secundarios	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. No quería que otra gente lo viera a Ud., tomando medicamentos	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Tuvo un cambio en su rutina diaria	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Sentía como que el medicamento era tóxico o dañino	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Estaba dormido a la hora de la dosis	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Se sentía enfermo o mal	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
11. Se sentía deprimido o abrumado	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
12. Tenía problemas tomando las pastillas a ciertas horas del día (con comida, en estomago vacío, etc.)	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
13. Se le acabaron las pastillas	<input checked="" type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
14. Se sentía bien	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

La siguiente encuesta contiene varios enunciados hechos por pacientes con enfermedades reumáticas. Para cada uno, por favor marque una "X" en la casilla que refleja SU mejor opinión.

	Muy de Acuerdo	De Acuerdo	En Desacuerdo	Muy en Desacuerdo
1. Si el reumatólogo me dice que tome alguna medicina o medicinas, lo hago.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Yo tomo mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide porque entonces tengo menos problemas.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Yo nunca dejo de tomar mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Si puedo ayudarme a mí mismo con terapias alternativas, prefiero eso a lo que me receta mi reumatólogo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Yo guardo mi(s) medicina(s) en el mismo lugar para acordarme de tomarlas.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Yo tomo mi(s) medicina(s) porque tengo confianza en mi reumatólogo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. La razón más importante por la cual tomo mi(s) medicina(s) de artritis reumatoide es para poder hacer las cosas que quiero.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Yo no tomo medicina(s). Si puedo estar bien sin ella(s), no la(s) tomo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Cuando estoy de vacaciones, a veces no tomo mi(s) medicina(s).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Yo tomo mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide porque si no, no tiene caso ir con el reumatólogo.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. No espero milagros de mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Si no pudiera aguantar la(s) medicina(s), tal vez diría: "Tírala(s) y aguantaré lo que pase."	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Si no tomo mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide, la inflamación vuelve.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Si no tomo mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide regularmente, mi cuerpo me avisa.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
15. Mi salud es más importante que cualquier otra cosa y si tengo que tomar medicina(s) para mantenerla lo haré.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
16. Yo uso un organizador de dosis para mi(s) medicamento(s).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
17. Yo no puedo contar más que con los consejos de mi doctor.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
18. Si no tomo mi(s) medicina(s) para la artritis reumatoide, tengo más molestias.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
19. De vez en cuando, me voy el fin de semana y no tomo mi(s) medicina(s).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

XII. BIBLIOGRAFÍA

1 De Vera MA, Mailman J, Galo JS. Economics of Non-Adherence to Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16: 1-9.

2 Gadallah MA, Boulos D, Gebrel A, Dewedar S, Morisky DE. Assessment of Rheumatoid Arthritis Patients' Adherence to Treatment. *Am J Med Sci* 2015; 349: 151–6.

3 Turah A, Nergaard M, Harder I, Pedersen K. Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int.* 2010; 30: 1441–8.

4 Aaltonen KJ, Turunen JH, Sokka T, Puolakka K, Valleala H. A survey on the medication adherence to methotrexate among rheumatoid arthritis patients treated with self-administered biologic drugs. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34: 694-7.

5 Turah A, Norgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: the influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39: 197–205.

6 Bemt BJF, Zwikker HE, Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8: 337–51.

7 Malaviya AP, Óstör AJK. Drug adherence to biologic DMARDs with a special emphasis on the benefits of subcutaneous abatacept. *Patient Prefer Adherence.* 2012; 6: 589-96.

8 Rauscher V, Englbrecht M, Hejide D, Schett G, Hueber AJ. High Degree of Nonadherence to Disease-modifying Antirheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42: 386-90.

9 Salt E, Fraizer S. Adherence to Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis Patients: A Narrative Review of the Literature. *Orthop Nurs*. 2010; 29: 260–75.

10 Bart JF, Frank HJ, Benraad B, Hekster YA, Piet LCM. Adherence Rates and Associations with Nonadherence in Patients with Rheumatoid Arthritis Using Disease Modifying Antirheumatic Drugs. *J Rheumatol*. 2009; 36: 2164-70.

11 Klerk E, Hejide D, Landewé R, Tempel H, Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol*. 2003; 30: 2469-75.

12 Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Popa-Lisseanu G, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008; 27: 883–9.

13 Müller R, Kallikorm R, Pölluste K, Lember M. Compliance with treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 3131–5.

14 Morgan C, McBeth J, Cordingley L, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. *Rheumatol*. 2015; 54: 1780-91.

15 Kumar K, Raza K, Nightingale, et al. Determinants of adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in White British and South Asian patients with rheumatoid arthritis: a cross sectional study. *BMC Muskuloeskeletal Disord*. 2015;16: 1-11.

-
- 16 Scheiman-Elazary A, Duan L, Shourt C, Harsh A, et al. The Rate of Adherence to Antiarthritis Medications and Associated Factors among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016; 43: 1-12.
- 17 De Cuyper E, De Gutch V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35: 1335-9.
- 18 Hromadkova L, Soukup T, Vlcek J. Quality of life and drug compliance: their interrelationship in rheumatic patients. *J Eval Clin Pract*. 2015; 21: 914-24.
- 19 Tuncay R, Eksioglu E, Banu C, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2007; 27: 743–6.
- 20 Konz T, Pentek M, Brodsky V, et al. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin. Biol. Ther*. 2010; 10: 1367-78.