

## Adherencia al tratamiento en artritis reumatoide: condición indispensable para el control de la enfermedad

### Adherence to treatment in rheumatoid arthritis: an essential condition for disease control

Camilo Ruiz Mejía; Ana María Parada Pérez; Andrea Urrego Vásquez; Daniel Gallego González

Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la artritis reumatoide es la poliartritis inflamatoria más frecuente en el adulto y generalmente lleva a discapacidad funcional, lo cual impacta de manera dramática en la vida diaria de los individuos que la padecen. El tratamiento de esta entidad tiene como objetivo disminuir la actividad inflamatoria y la progresión de la enfermedad, sin embargo, la terapia farmacológica se fundamenta en medicamentos antireumáticos con múltiples efectos adversos y esquemas de dosificación difíciles de comprender, situaciones que pueden asociarse a bajos índices de adherencia.

**Objetivo:** abarcar aspectos generales sobre el tratamiento de la artritis reumatoide y el impacto de la adherencia al mismo.

**Métodos:** se utilizaron artículos de reciente publicación y de relevancia en el tema; las bases de datos usadas fueron PubMed, Scielo y LILACS.

**Conclusiones:** la mayoría de publicaciones analizadas en la literatura evidenciaron un bajo cumplimiento de los esquemas terapéuticos en pacientes con artritis reumatoide, esto se asoció a mayor progresión de la enfermedad y desenlaces clínicos desfavorables; por lo tanto, es fundamental diseñar estrategias, que tengan como propósito incrementar la adherencia a los esquemas de tratamiento recomendados.

**Palabras clave:** artritis reumatoide; cumplimiento de la medicación; antirreumáticos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is the most common inflammatory arthritis in adults and in many cases leads to work disability, which has a dramatic impact on the daily lives of the individuals suffering this disease. The main objective of the treatment is to reduce inflammatory activity and progression of the disease, however, the therapy is based on antirheumatic agents with many side effects and dosing schedules difficult to understand; this circumstances may be associated low adherence to therapy.

**Objective:** To cover general aspects of the treatment of rheumatoid arthritis and the impact of adherence to it.

**Methods:** Recently published and relevant articles were used for this review; the databases used were PubMed, Scielo and LILACS.

**Conclusions:** Most publications available in the literature showed low compliance with treatment regimens in patients with rheumatoid arthritis, this was associated with greater progression of disease and adverse clinical outcomes; therefore, it is essential to design strategies that aim to increase adherence to recommended treatment schemes.

**Keywords:** arthritis; rheumatoid; medication adherence; antirheumatic agents.

---

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, dada por una alteración en el funcionamiento del sistema inmune.<sup>1</sup> Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos que atacan los tejidos sanos del cuerpo, causando inflamación de la membrana sinovial, destrucción del tejido articular, erosiones óseas y anomalías mecánicas en las articulaciones.<sup>2-4</sup> Constituye entonces, una artropatía no benigna y destructiva que sin tratamiento efectivo lleva a discapacidad funcional (parcial en el 80 % de los casos y total en el 16 %) y que está asociada a altas tasas de mortalidad, ya que incrementa el riesgo cardiovascular en aquellos que la padecen.<sup>6</sup>

La AR es una entidad relativamente común que afecta al 1 % de la población mundial,<sup>2,7,8</sup> siendo la población femenina la más afectada en una razón de 3:1.<sup>7-9</sup> Afecta a 1,3 millones de estadounidenses, de los cuales el 75 % son mujeres, y se estima que entre el 1 y 3 % de esta población presentará la enfermedad en algún momento de su vida.<sup>4</sup> De igual forma, en Latinoamérica tiene una prevalencia que oscila entre el 0,1-1,97 % y es cercana al 1 % en individuos caucásicos.<sup>10,11</sup> Por otro lado, en Colombia según un estudio realizado en la región del pacífico, se encontró una prevalencia del 0,01 %, sin embargo, éste tuvo sesgos de selección considerables que pueden afectar la validez de esta cifra.<sup>12</sup>

Su etiología no se conoce aun con precisión, pues el proceso fisiopatológico probablemente inicia años antes de la aparición de los síntomas, sin embargo, existen teorías que involucran procesos inmunes (humorales y celulares) y factores genéticos (HLA clase II-DRB1),<sup>13</sup> hormonales y medioambientales.<sup>14-16</sup> Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran el dolor, la deformidad articular, la inflamación, el calor, la limitación del movimiento y la rigidez matutina que dura

---

alrededor de 1 a 2 horas o, en ocasiones, un día entero; puede acompañarse además de otros síntomas extra-articulares como fatiga, febrículas, pérdida del apetito, mucosas secas (Síndrome de Sjogren) y nódulos reumatoideos en manos y codos.<sup>6,10</sup> Usualmente compromete articulaciones diartrodiales (muñecas, dedos de las manos, rodillas, pies y tobillos), casi siempre de manera simétrica y bilateral; adicionalmente, puede afectar el sistema respiratorio y cardiovascular o acompañarse de otras manifestaciones extra-articulares.<sup>2-4,8</sup> Lo anterior, en conjunto, disminuye la actividad física, altera la funcionalidad social, aumenta el estrés psicológico y produce incapacidades laborales que conllevan a un deterioro en la calidad de vida del paciente.<sup>17</sup> Esta entidad, por lo tanto, constituye un problema de salud pública, por su alta prevalencia e impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, adicionalmente suele manifestarse entre los 30 y 50 años, coincidiendo con el periodo de mayor productividad laboral, llevando a un aumento considerable en el número de años perdidos de vida productiva por discapacidad (DALY's) en individuos jóvenes.<sup>18</sup> De igual forma es una patología con un gran impacto en la estabilidad económica de los sistemas de salud y seguridad social en el mundo, ya que requiere un tratamiento de alto costo (con múltiples efectos adversos), y que incrementa el riesgo de desarrollar otras enfermedades (osteoporosis y enfermedades cardiovasculares) que también requieren tratamientos costosos; sin embargo, es importante tener en cuenta que un diagnóstico y tratamiento oportuno pueden reducir los costos de la enfermedad hasta en un 20 %.<sup>7-10,18</sup>

Por tanto, la AR es una enfermedad crónica que requiere tratamiento farmacológico a largo plazo, con medicamentos que tienen múltiples efectos adversos y esquemas complejos de dosificación.<sup>19</sup> Todos estos factores pueden contribuir a bajas cifras de adherencia a los esquemas terapéuticos recomendados para su manejo y control, lo cual puede llevar a desenlaces desfavorables y a mayor progresión de la enfermedad.<sup>20</sup> En la presente revisión se abarcan aspectos generales acerca del tratamiento de la AR, así como información disponible a la fecha sobre la adherencia a los diferentes esquemas de tratamiento y su importancia para el control de esta patología.

## MÉTODOS

Se incluyeron estudios publicados que se enfocaran en el manejo de la artritis reumatoide y los niveles de adherencia al manejo farmacológico de la misma. Se incluyeron aquellos artículos que fueron publicados entre los años 2011-2016; se utilizaron publicaciones de años anteriores solo si la información que proporcionaron fue valiosa y de importancia sobre el tema a tratar. Se utilizaron las bases de datos PubMed, Scielo y LILACS.

## DESARROLLO

### Tratamiento de la artritis reumatoide

El tratamiento no es de intención curativa y tiene como objetivo disminuir el dolor, controlar el daño articular, prevenir o disminuir la pérdida de la funcionalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, logrando así la remisión completa de la enfermedad, o disminuyendo al máximo la actividad de la misma en el caso de pacientes con AR de larga evolución.<sup>21-23</sup> Este incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas, las cuales deben ser implementadas por un grupo multidisciplinario liderado por un médico reumatólogo.<sup>22,24</sup>

### **Tratamiento no farmacológico**

La educación de los pacientes con AR constituye el pilar básico dentro del tratamiento no farmacológico, pues se ha demostrado que un bajo nivel educativo se asocia a mayor morbimortalidad, sin que esta sea explicada por otros factores como la edad, medicación, actividad de la enfermedad o función física de los pacientes. Los programas de autocuidado en AR han demostrado que reducen el dolor, disminuyen las consultas médicas y reducen los gastos económicos que genera esta enfermedad para los sistemas de salud.<sup>24</sup> Las medidas de protección articular, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la actividad física también hacen parte de las medidas no farmacológicas en el abordaje de la enfermedad.<sup>24</sup>

### **Tratamiento farmacológico**

Las medidas farmacológicas se basan principalmente en la administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs, por sus siglas en inglés *disease-modifying antirheumatic drugs*), los cuales pueden ser agentes biológicos o sintéticos.<sup>22</sup>

#### ***Antiinflamatorios no esteroideos***

Se administran para el control de los síntomas, siendo este el grupo de elección para el manejo del dolor y la inflamación articular, aunque con frecuencia no eliminan por completo la sintomatología.<sup>22</sup> Sin embargo, tienen múltiples efectos adversos asociados (sangrado gastrointestinal, eventos tromboticos, toxicidad renal) y no modifican el curso de la enfermedad ni la progresión radiológica.<sup>24-26</sup>

#### ***Glucocorticoides***

Se emplean inicialmente para el alivio sintomático mientras se espera respuesta a un DMARD de acción lenta y en casos de compromiso extra-articular.<sup>22</sup> Estos fármacos mejoran los signos y síntomas de la enfermedad, y disminuyen la progresión radiológica.<sup>24</sup> Se recomienda el uso de bajas dosis de glucocorticoides en el tratamiento inicial de la AR, en combinación con uno o más DMARDs durante los primeros meses; se debe reducir la dosis progresivamente con el objetivo de retirarlos finalmente de forma definitiva.<sup>27</sup> Se utiliza esta última estrategia, ya que se ha demostrado que la relación riesgo/beneficio permanece favorable, siempre y cuando estos medicamentos sean utilizados a bajas dosis y por cortos periodos de tiempo (menos de 3 meses).<sup>3</sup>

#### ***Antirreumáticos modificadores de la enfermedad***

Estos medicamentos se dividen en dos grupos, sintéticos y biológicos; los primeros constituyen un grupo heterogéneo de moléculas de síntesis química y los últimos, se denominan agentes biológicos, ya que son producidos en cultivos celulares mediante ingeniería genética.<sup>28,29</sup> Estos fármacos tienen la capacidad de retardar la progresión de las erosiones óseas y la pérdida de cartílago articular, además de mejorar la calidad de vida y los signos y síntomas de la enfermedad.

- *Sintéticos*: los más utilizados son el metotrexate, la leflunomida, la sulfasalazina, la cloroquina y la hidroxicloroquina, los cuales deben administrarse de manera crónica a la mínima dosis posible con el objetivo de lograr el control de la enfermedad y evitar la presentación de efectos adversos.<sup>24</sup> Se recomienda utilizar el metotrexate como la estrategia terapéutica inicial en los pacientes con AR, pues se considera la piedra angular del tratamiento, tras haber demostrado el mayor potencial protector de daño irreversible, al ser comparado con los demás medicamentos modificadores de la

enfermedad, además de su amplia disponibilidad y esquemas versátiles de dosificación.<sup>7,30</sup>

La Sociedad Española de Reumatología recomienda iniciar el tratamiento con DMARDs sintéticos al momento de realizar el diagnóstico de AR, ya que se ha demostrado que existe una asociación entre el tiempo que dura la enfermedad sin recibir tratamiento y la progresión del daño óseo y articular. Además, el tratamiento precoz repercute de forma relevante en la evolución posterior de los pacientes y aumenta la posibilidad de lograr una remisión mantenida de la enfermedad sin necesidad de usar estos fármacos antirreumáticos.<sup>27,30</sup>

### ***Agentes biológicos***

Son medicamentos dirigidos contra células del sistema inmune o citoquinas que juegan un papel clave en los procesos de inflamación sistémica y local.<sup>7</sup> Se utilizan para el tratamiento de la AR y muchas otras condiciones clínicas autoinmunes como psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.<sup>24,31</sup> En pacientes con AR enlentecen o detienen efectivamente la progresión de la enfermedad, pero son significativamente más costosos que los DMARDs convencionales y se han asociado con severos efectos adversos como reacciones a la infusión, infecciones, linfomas y enfermedades desmielinizantes.<sup>18,21,31,32</sup>

Los medicamentos biológicos se pueden clasificar en función de su diana terapéutica, en antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF: infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab-pegol y golimumab); antagonistas del antígeno CD20 (rituximab); inhibidores de la activación de linfocitos T (anti-CTLA4: abatacept); inhibidores de la interleuquina-1 (anakinra) e inhibidores de la interleuquina-6 (tocilizumab), siendo los anti-TNF los más frecuentemente utilizados.<sup>21,23,24,31</sup> Estos medicamentos son administrados por vía subcutánea, a excepción del infliximab, abatacept, rituximab y tocilizumab, los cuales se aplican por vía intravenosa.<sup>31</sup> Antes de iniciar su aplicación en los pacientes con AR se debe descartar la presencia de infecciones activas, incluyendo tuberculosis, cáncer, citopenias, enfermedades desmielinizantes, comorbilidades relevantes y también se debe descartar posibles contactos recientes con pacientes con tuberculosis.<sup>27</sup>

Los avances en la terapéutica de la AR ofrecen cada vez más opciones para los pacientes y médicos tratantes, incrementado la calidad de la atención, mejorando el control clínico de la sintomatología y disminuyendo el daño estructural y el compromiso funcional; pero traen consigo más desafíos a la hora de elegir el mejor tratamiento para un caso determinado, pues son muchos los aspectos que se deben tener en cuenta, no sólo desde el punto de vista clínico y patológico, sino también desde la opinión y calidad de vida del paciente,<sup>18,31-33</sup> aspectos que pueden afectar considerablemente la adherencia del paciente a la terapia farmacológica.

### **Monitoreo de la terapia farmacológica**

Generalmente, el tratamiento de la AR se continúa indefinidamente con el fármaco elegido a la dosis mínima efectiva, tras haber logrado el control de la enfermedad, con el objetivo de evitar recidivas. Estos pacientes deben ser monitorizados clínica y paraclínicamente de forma periódica para detectar la posible actividad o progresión de la enfermedad y reacciones adversas a los medicamentos administrados.<sup>22</sup> Dicha monitorización se debe realizar cada 1 a 3 meses si la enfermedad está activa, si se ha iniciado un nuevo tratamiento o no se ha alcanzado el objetivo terapéutico; posteriormente se debe monitorizar la evolución de la enfermedad cada 3 a 6 meses.<sup>22</sup> Para tal fin se debe solicitar un hemograma y exámenes bioquímicos generales de

forma mensual durante los 3 primeros meses de tratamiento, y posteriormente cada 3 a 6 meses.<sup>27</sup>

En pacientes con AR en remisión o con baja actividad persistente, se puede considerar la reducción progresiva de las dosis de agentes biológicos, sobre todo si son tratados conjuntamente con DMARDs sintéticos. No se recomienda la suspensión del tratamiento biológico sin una reducción previa de las dosis administradas, por el alto riesgo de recaída.<sup>27</sup> La mayoría de los efectos adversos en pacientes con esta patología se presentan por el tratamiento con agentes biológicos; dentro de los eventos adversos más reportados en la literatura se encuentran las reacciones a la infusión, reactivación de tuberculosis latente e infecciones fúngicas.<sup>31</sup> Un metaanálisis publicado en el año 2011, en el cual se incluyeron 160 ensayos clínicos controlados y 46 estudios de extensión de etiqueta abierta, analizó la seguridad de los medicamentos biológicos en pacientes con AR, encontrando que su administración aumenta significativamente el riesgo de presentar a corto plazo (6 meses) infecciones severas, reactivación de tuberculosis y suspensión del tratamiento, en comparación con los controles.<sup>31</sup> De igual forma, un estudio de cohorte de 383 pacientes con AR establecida y de larga evolución tratados con biológicos y DMARDs, realizado en Medellín, también encontró que la terapia biológica confiere un aumento del riesgo de infecciones serias y no serias, significativamente mayor que los DMARDs sintéticos, siendo la neumonía y las infecciones urinarias las infecciones serias más frecuentes en el grupo de biológicos.<sup>7</sup> Por lo tanto, es importante que el médico tratante busque de forma activa estas situaciones en pacientes que se encuentren en terapia biológica, ya que son condiciones que, en teoría, pueden llevar a bajas cifras de adherencia al tratamiento farmacológico o incluso al abandono del mismo.

### **Adherencia al tratamiento**

Como se mencionó anteriormente, la AR es una patología que produce un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen, ya que genera dolor, deformidad, limitación física e incapacidad laboral.<sup>22,31</sup> Por lo tanto, es fundamental tener conocimiento acerca de la adherencia de los mismos al tratamiento propuesto, ya que de esto dependerán muchas de las decisiones que se toman durante el manejo de esta condición.

Una definición frecuentemente utilizada de adherencia, hace referencia al grado en el cual el comportamiento del paciente (tomar la medicación, dieta, cambios en el estilo de vida, entre otros) es acorde con el debido cumplimiento de las instrucciones médicas.<sup>19,34</sup> Sin embargo, en la mayoría de los estudios con medicamentos antirreumáticos, se utiliza como definición de adherencia, el consumo del 80 % o más del fármaco prescrito, y como se observa en otras enfermedades crónicas, la adherencia reportada es baja (entre 30-80 %), sin embargo estas cifras varían según la definición de adherencia utilizada, la metodología diseñada para medirla y la población estudiada.<sup>19,34</sup>

La adherencia autorreferida (evaluada mediante cuestionarios) a terapia con DMARDs, varía según el instrumento utilizado para medirla. En un estudio realizado en una población holandesa por van den *Bemt y cols.* en el año 2015, la adherencia reportada fue del 68 % utilizando el cuestionario CQR (Compliance Questionnaire on Rheumatology) y del 60 % utilizando el cuestionario MARS (Medication Adherence Scale).<sup>35</sup> Por otro lado, en un estudio realizado por *Chaparro del Moral y cols.* en Argentina, se encontró mediante el CQR una adherencia al tratamiento del 47 % y con el cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire), fue del 50 %.<sup>19</sup> Estos resultados muestran cómo a pesar de utilizar los mismos instrumentos, la adherencia a la terapia puede variar en diferentes zonas geográficas, debido a las condiciones socioeconómicas específicas de cada región.

### **Factores asociados a la adherencia a DMARD**

La adherencia sub-óptima reportada en la literatura puede explicarse por la gran cantidad de efectos adversos de los DMARDs, los cuales tienen un gran impacto en la vida diaria del paciente, y por lo tanto en la adherencia al tratamiento. De igual forma, se ha encontrado que entre los factores asociados a la baja adherencia farmacológica a los DMARD's se encuentran las enfermedades crónicas concomitantes, ya que se espera que al menos el 50 % de los pacientes con enfermedades crónicas tengan dificultad para continuar el tratamiento después de 6 meses.<sup>19,20</sup>

Los factores de riesgo para la baja adherencia terapéutica en enfermedades de origen autoinmune (como la AR) se pueden clasificar como modificables y no modificables. Dentro los factores de riesgo no modificables se encuentran características como la edad, el género, la raza y la duración de la enfermedad; mientras que entre los factores de riesgo modificables se encuentran los efectos adversos, la complejidad del régimen de dosificación, la percepción de ineffectividad del tratamiento por parte del paciente, los costos, entre otros; siendo estos últimos los que deben impactarse mediante diferentes intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento instaurado.<sup>36</sup>

Por otro lado, se ha encontrado que entre los factores asociados a niveles óptimos de adherencia se encuentran: creencia en la necesidad del tratamiento, menor preocupación acerca de los medicamentos, mayor apoyo profesional y familiar, conciencia de la cronicidad de la enfermedad y un mayor control del tratamiento.<sup>37</sup>

### **Instrumentos validados en Artritis reumatoide**

Para evaluar adherencia al tratamiento en Reumatología, actualmente se encuentra validado un cuestionario conocido como CQR por sus siglas en inglés (Compliance Questionnaire on Rheumatology), que consta de 19 ítems y ha sido validado al castellano recientemente en Argentina. Tiene una sensibilidad aproximada del 98 % y una especificidad del 67 %. Además del CQR se utiliza el cuestionario SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire), el cual se basa en 6 preguntas y ha sido validado en España, con una sensibilidad del 72 % y una especificidad del 91 %.<sup>19</sup> Actualmente en Colombia no se encuentra validado ninguno de estos instrumentos para su aplicación en AR.

### **Impacto de la adherencia al tratamiento**

La importancia de la medición de la adherencia terapéutica en AR radica en el gran impacto que tiene esta enfermedad sobre el sistema de salud y en la calidad de vida de los pacientes. Un nivel bajo de esta, se relaciona con desenlaces terapéuticos desfavorables, progresión de la enfermedad (clínica y radiológica), un aumento en las recaídas y una mayor limitación funcional; lo cual implica un incremento en el número de citas con el especialista y de hospitalizaciones lo que se traduce en un aumento en los costos para el sistema de salud.<sup>19,20,38,39</sup>

Durante los años 2003 a 2005, la AR fue el sexto diagnóstico más frecuente y el quinto más costoso para el Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA) del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia, representando gastos de casi \$13 mil millones de pesos colombianos.<sup>40</sup> Según un estudio realizado en 2011, el costo promedio de un paciente con AR en Colombia fue de \$1,99 millones de pesos colombianos, y el 87,9 % de esta cifra está representado por medicamentos.<sup>41</sup> Entre los factores que incrementan los costos del tratamiento de esta enfermedad se encuentra el uso de medicamentos biológicos, por lo que la mayoría de estudios se

enfocan en estudiar los gastos que implican este tipo de terapias. Durante un estudio realizado en el año 2011 se compararon los gastos que genera el uso de medicamentos biológicos como etanercept, infliximab y adalimumab para el SGSSS colombiano; en este se encontró que el medicamento más favorable económicamente es el etanercept, por su costo global menor y una efectividad superior, sin embargo, es importante tener en cuenta que el impacto económico de estos medicamentos cambiará según la respuesta de cada individuo y la adherencia al régimen terapéutico.<sup>40</sup> Dentro de las estrategias que se han propuesto para la disminución de los altos costos del tratamiento con biológicos, se encuentra la prolongación de su intervalo de administración, reducciones de las dosis necesarias para lograr el control, descansos terapéuticos durante los periodos de remisión de la enfermedad y el uso combinado de agentes biológicos y metotrexate, como el esquema de certolizumab-pegol más metotrexate, el cual se estima que podría generar ahorros de hasta 10,26 millones de euros para el sistema de salud de España, según un estudio realizado en este país;<sup>21,42,43</sup> todos estos factores pueden modificar significativamente los niveles de adherencia al tratamiento y el impacto del costo del tratamiento en los sistemas de salud.

Como se mencionó anteriormente, el metotrexate es el agente farmacológico de primera línea para el manejo de la AR y se considera el medicamento "ancla" del tratamiento, debido a su efectividad y perfil de seguridad favorable en comparación con otros DMARDs,<sup>30</sup> sin embargo, la información disponible sugiere que cuando este medicamento se prescribe en conjunto con un agente biológico, cerca de la mitad de los pacientes no completarán el esquema de tratamiento,<sup>44</sup> lo cual puede darse por la dificultad en la dosificación de estos últimos. De ahí la importancia de fortalecer la adherencia a medicamentos biológicos, ya que se ha demostrado que son costo-efectivos, y que su efectividad se relaciona con la facilidad de dosificación (mayor por vía subcutánea que intravenosa),<sup>45</sup> factor que puede estar asociado a los bajos índices de adherencia a estos fármacos. Esto es particularmente importante, teniendo en cuenta el grado de dificultad que hay en la actualidad para la dosificación de ciertos medicamentos, especialmente los biológicos, que varían desde la aplicación semanal subcutánea del medicamento (como etanercept), hasta la administración intravenosa cada 8 semanas (como infliximab), circunstancias que pueden facilitar o dificultar el cumplimiento de los regímenes terapéuticos establecidos por el médico tratante, o pueden generar una mayor o menor comodidad y satisfacción para el paciente.<sup>21,46</sup>

### **Estrategias para mejorar la adherencia**

Debido a que la baja adherencia tiene gran impacto en el curso de la AR, es necesario implementar intervenciones para incrementarla significativamente y mejorar los desenlaces clínicos. Como se ha descrito previamente, los factores de riesgo más influyentes para la baja adherencia terapéutica son los factores modificables; estos tienen mucha variabilidad inter-paciente y por lo tanto deben ser intervenidos de forma individualizada.

Aunque la intervención cambie de acuerdo a la relación médico-paciente, existe un consenso acerca de la importancia de intervenciones educativas en pacientes con enfermedades crónicas,<sup>47</sup> utilizando recursos electrónicos y digitales, con el objetivo de proporcionar mayor información sobre la enfermedad, los efectos adversos de la terapia y como combatirlos, ya que es fundamental asegurar que el paciente esté informado acerca del esquema terapéutico que va a recibir y ofrecer una respuesta frente a cualquier duda que se le presente.<sup>20,48</sup> Un estudio cross-sectional de 33 pacientes con AR, con duración de la enfermedad menor a 1 año, y de 69 con duración mayor a 10 años, encontró que en ambos grupos los pacientes deseaban obtener mayor información acerca de la enfermedad.<sup>47</sup> Por otro lado, un estudio realizado en 18 pacientes sugiere que estrategias con terapia cognitiva motivacional pueden llegar a mejorar la adherencia al tratamiento para la AR.<sup>49</sup> Se utilizan este



tipo de intervenciones basándose en la premisa de que el mayor conocimiento lleva al desarrollo de actitudes y comportamientos positivos frente a la enfermedad, los cuales pueden asociarse con disminuciones leves en el dolor y discapacidad que produce la enfermedad.<sup>21,50</sup>

Adicionalmente, se han diseñado instrumentos cualitativos para conocer las preferencias de los pacientes frente a los diferentes tipos de agentes biológicos disponibles para su tratamiento. El hecho de conocer realmente la opinión de las personas que padecen AR, genera un mayor acercamiento en la relación médico-paciente y puede mejorar potencialmente la adherencia y satisfacción con el tratamiento seleccionado.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES

La AR es una enfermedad crónica frecuente en la población adulta, que se caracteriza por tener un gran impacto en la vida diaria de los individuos que la padecen, y requiere un tratamiento a largo plazo que tiene como objetivo disminuir la actividad de la enfermedad, sin embargo, se basa en medicamentos con múltiples efectos adversos y con esquemas de dosificación difíciles de comprender para el paciente, lo que se refleja en las bajas cifras de adherencia reportadas en la literatura, pudiendo llevar a desenlaces terapéuticos desfavorables. Es por esto fundamental que se realicen intervenciones, principalmente educativas, para que el paciente tenga mayor conocimiento acerca de su enfermedad y la importancia de su tratamiento, con el fin de mejorar la adherencia al mismo. Un paciente bien educado y enterado de su situación de salud es indispensable para lograr las metas terapéuticas de la AR y generar un impacto positivo en los sistemas de salud a nivel mundial.

Los autores declaran que este trabajo no tiene ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bonafede M, Johnson BH, Tang DH, Shah N, Harrison DJ, Collier DH. Etanercept-Methotrexate Combination Therapy Initiators Have Greater Adherence and Persistence Than Triple Therapy Initiators With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 ;67(12):1656-63.
2. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes LB, O'Dell JR. eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 9e. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2013.
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26.
4. Tambar S, Ruderman EM. Current management of rheumatoid arthritis. *Manag Care Interface*. 2007;20(7):18-24.
5. Mora KC, González A, Quintana LG. Guía de tratamiento de la artritis reumatoide temprana en un Hospital Universitario de Colombia. *Rev.Colomb.Reumatol*. 2008; 15(2):79-91.

6. Verhoeven F, Tordi N, Prati C, Demougeot C, Mougín F, Wendling D. Physical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2015 Nov 27. pii: S1297-319X(15)00239-0.
7. Vega J, Pinto LF, Muñoz C, Márquez JD, Rodríguez LB, Velásquez CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;21(1):27-34.
8. Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(1):27-42.
9. Noa M, Mas R, Mendoza S, Valle M. Fisiopatología, tratamiento y modelos experimentales de artritis reumatoide. *Rev Cubana Farm*. 2011;45(2):297-308.
10. Botello D, Rojas A, Calderón R, Cruz P, Amaya JC, Calixto OJ, et al. Autoclinimetría aplicada colectivamente en pacientes latinoamericanos con artritis reumatoide. Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario: Universidad CES; 2012.
11. Jawaheer D, Lumm RF, Gregersen PK, Criswell LA. Influence of Male Sex on disease Phenotype in Familial Rheumatoid. *Arthritis Rheum*. 2006;54(10):3087-94.
12. Muñetón GA, Quintana LG. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev.Colomb.Reumatol*. 2015;22(3):145-7.
13. Gutiérrez WA, Samudio ML, Fernández DG, Díaz MC, Gutiérrez JM. Artritis reumatoide en el anciano. Revisión narrativa. *Rev.Colomb.Reumatol*. 2013;20(2):91-101.
14. Delgado-AM, Martín J, Granados J, Anaya JM. Epidemiología genética de la artritis reumatoide: ¿qué esperar de América Latina? *Biomédica*. 2006;26:562-84.
15. Karlson EW, Deane K. Environmental and Gene-Environment Interactions and Risk of Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):405-26.
16. Fisher BA, Cartwright AJ, Quirke AM, de Pablo P, Romaguera D, Panico S, et al. Smoking, *Porphyromonas gingivalis* and the immune response to citrullinated autoantigens before the clinical onset of rheumatoid arthritis in a Southern European nested case-control study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16(1):331.
17. Franco-Aguirre JQ, Cardona-Arias J. Calidad de vida relacionada con la salud en personas con artritis reumatoide: caracterización de los estudios publicados entre 2003-2013. *Iatreia*. 2015;28(2):109-19.
18. Ariza R, van Walsem A, Canal C, Roldán C, Betegón L, Oyagüez I, et al. Análisis de minimización de costes de abatacept subcutáneo en el tratamiento de la artritis reumatoide en España. *Farm Hosp*. 2014;38(4):257-65.
19. Chaparro R, Rillo OL, Benegas M, Correa MA, Citera G, Maldonado JA, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos. *Rev Arg Reumatol*. 2013;24(4):18-26.
20. Zwikker H, van den Bemt B, van den Ende C, van Lankveld W, den Broeder A, van den Hoogen F, et al. Development and content of a group-based intervention to

improve medication adherence in non-adherent patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns.* 2012;89(1):143-51.

21. Fernández A, Pérez N, Piñeiro S, López I, López V. Terapias biológicas en artritis reumatoide: análisis del coste de las alternativas terapéuticas. *Galicia Clin.* 2012;73(4):143-46.

22. Tribiño G. Prescripción de medicamentos en pacientes con artritis reumatoide atendidos en una IPS de Bogotá: caracterización y evaluación de cumplimiento con indicadores de calidad [tesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2014.

23. Álvaro-Gracia JM, Fernández-Nebro A, García-López A, Guzmán M, Blanco FJ, Navarro FJ, et al. Tocilizumab en pacientes con artritis reumatoide activa y respuesta inadecuada a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral: subanálisis de los datos españoles de un estudio abierto cercano a la práctica clínica habitual. *Reumatol Clin.* 2014;10(2):94-100.

24. Cano L. Efectividad de un programa educacional multidisciplinar estandarizado en enfermos con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y espondilitis anquilosante [tesis]. Málaga: Universidad de Málaga; 2014.

25. Longo UG, Petrillo S, Denaro V. Current Concepts in the Management of Rheumatoid Hand. *Int J Rheumatol.* 2015;2015:648073.

26. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061-75.

27. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. 2014 update of the Consensus Statement of the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2015;11(5):279-94.

28. Román JA, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, Gómez-Barrera M. Cost analysis of biologic drugs in rheumatoid arthritis first line treatment after methotrexate failure according to patients' body weight. *Reumatol Clin.* 2015;pii:S1699-258X(15)00144-8.

29. Díaz-Coto JF, Monge-Zeledón P, Avilés-Montoya E, Sáenz-Castro R. Drogas Modificadoras de la Artritis Reumatoide (DMAR). *Acta méd costarric.* 2011;53(1):10-13.

30. Tornero J, Ballina FJ, Calvo J, Caracuel MA, Carbonell J, López A. Recomendaciones para el uso del metotrexato en artritis reumatoide: incremento y reducción de dosis y vías de administración. *Reumatol Clin.* 2015;11(1):3-8.

31. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD008794.

32. Augustovski F, Beratarrechea A, Irazola V, Rubinstein F, Tesolin P, Gonzalez J, et al. Patient preferences for biologic agents in rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. *Value Health.* 2013;16(2):385-93.

33. Santos-Moreno P, Jannaut MJ, Sánchez G, Caballero C, Rodríguez I. Evaluación de la implementación de la estrategia "Tratamientos por objetivos" en pacientes con

artritis reumatoide en 8 centros de reumatología en Colombia después de un programa integral de difusión entre médicos. Rev Med Panama. 2014;34(3):2-7.

34. Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2013;43(1):18-28.

35. Van den Bemt BJ, Van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, Van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol. 2009;36(10):2164-70.

36. Van Mierlo T, Fournier R, Ingham M. Targeting Medication Non-Adherence Behavior in Selected Autoimmune Diseases: A Systematic Approach to Digital Health Program Development. PLoS One. 2015;10(6):e0129364.

37. Morgan C, McBeth J, Cordingley L, Watson K, Hyrich KL, Symmons DP, et al. The influence of behavioural and psychological factors on medication adherence over time in rheumatoid arthritis patients: a study in the biologics era. Rheumatology (Oxford). 2015;54(10):1780-91.

38. Bluett J, Morgan C, Thurston L, Plant D, Hyrich KL, Morgan AW, et al. Impact of inadequate adherence on response to subcutaneously administered anti-tumour necrosis factor drugs: results from the Biologics in Rheumatoid Arthritis Genetics and Genomics Study Syndicate cohort. Rheumatology (Oxford). 2015;54(3):494-9.

39. Hughes LD, Done J, Young A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:286.

40. Quintana G, Restrepo JP, Cáceres H, Rueda JD, Rosselli D. Evaluación económica del tratamiento de artritis reumatoide con terapia biológica anti TNF en Colombia. Acta Med Colomb. 2011;36(1):24-9.

41. Montoya N, Gómez L, Vélez M, Rosselli D. Costos directos del tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en Medellín, Colombia. Rev.Colomb.Reumatol. 2011;18(1):26-33.

42. Iannone F, Notarnicola A, Lopalco G, Lapadula G. Different switching rate of anti-TNF- $\alpha$  drugs in monotherapy and in combination with methotrexate in a cohort of rheumatoid arthritis patients in the real life. Joint Bone Spine. 2014;81(5):458-9.

43. Hidalgo A, Villoro R, Ivanova A, Morell A, Talavera P, Ferro B. Tratamiento biológico de la artritis reumatoide en España. Análisis de impacto presupuestario de la utilización de certolizumab pegol. Pharmacoecoon Span Res Artic. 2014;11:97-107.

44. Bliddal H, Eriksen SA, Christensen R, Lorenzen T, Hansen MS, Østergaard M, et al. Adherence to methotrexate in rheumatoid arthritis: a danish nationwide cohort study. Arthritis. 2015;2015:915142.

45. Curtis JR, Chastek B, Becker L, Quach C, Harrison DJ, Yun H, et al. Cost and effectiveness of biologics for rheumatoid arthritis in a commercially insured population. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(4):318-29.

46. Román JA, Ivorra J, Monte-Boquet E, Canal C, Oyagüez I, Gómez-Barrera M. Cost analysis of biologic drugs in rheumatoid arthritis first line treatment after methotrexate failure according to patients' body weight. *Reumatol Clin*. 2015; pii:S1699-258X(15)00144-8.
47. Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: the effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *Biomed Res Int*. 2015;2015:150658.
48. Zwikker HE, van den Ende CH, van Lankveld WG, den Broeder AA, van den Hoogen FH, van de Mosselaar B, et al. Effectiveness of a group-based intervention to change medication beliefs and improve medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2014;94(3):356-61.
49. Ferguson A, Ibrahim FA, Thomas V, Weinman J, Simpson C, Cope AP, et al. Improving medication adherence in rheumatoid arthritis (RA): a pilot study. *Psychol Health Med*. 2015;20(7):781-9.
50. Adams RJ. Improving health outcomes with better patient understanding and education. *Risk Manag Healthc Policy*. 2010;3:61-72.

Recibido: 2016-06-27.

Aprobado: 2016-07-05.

*Camilo Ruiz Mejía*. Grupo de Investigación de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Dirección electrónica: camilo.ruizm@upb.edu.co