

Evaluación de la adherencia a la farmacoterapia convencional y factores asociados en pacientes con artritis reumatoide en una institución de referencia en Bogotá



Autores

Fernando Baquero
Eliana Correa
Sharly Martínez

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica y discapacitante. La falta de adherencia a la terapia en enfermedades crónicas es un problema reconocido en todo el mundo. Su evaluación cobra cada vez mayor importancia para el mejoramiento de la calidad de la atención en salud. Objetivo: evaluar la adherencia a la terapia con fármacos moduladores de la enfermedad (FAME) sintéticos en pacientes de un programa institucional de atención integral para AR, y realizar una aproximación a los factores asociados. Metodología: estudio descriptivo, observacional de corte transversal que incluyó la evaluación de adherencia y factores tanto sociodemográficos como clínicos, psicosociales y del sistema de salud. Se utilizaron cuestionarios autoadministrados (CQR, BMQ, BIPQ), análisis de datos en Stata® versión 14, pruebas de Shapiro-Wilk (W-test), t de Student, U de Mann-Whitney y chi cuadrado. Resultados: la adherencia a la terapia convencional en la población estudiada (n = 53) según el CQR fue del 66 % (cumplimiento en la toma >80 %). Los factores que mostraron asociación con la no adherencia fueron la creencia en el daño y los efectos a largo plazo producidos por los medicamentos, además del olvido en la toma. Al comparar el resultado del puntaje DAS28 con la oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS, se encontró un mayor grado de actividad de la enfermedad en el grupo que reportó entrega no oportuna. Conclusiones: este es el primer estudio realizado en Colombia sobre evaluación de adherencia a la farmacoterapia convencional para AR y exploración de posibles factores asociados mediante el uso de herramientas validadas en reumatología. Presenta un modelo para evaluación de adherencia en enfermedades reumáticas y aporta información relevante para la toma de decisiones institucionales.

Palabras clave: artritis reumatoide, adherencia a la terapia, FAME.

Introduction

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, and disabling disease. The lack of medication adherence in chronic diseases is worldwide recognized problem. Its evaluation is becoming increasingly important for the improvement of the quality of health care. Objective: To evaluate medication adherence to disease



modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in patients belonging to an institutional RA care program and to make an approach to the associated factors. Methodology: A descriptive, observational, cross-sectional study that included assessment of adherence, sociodemographic, clinical, psychosocial and health system factors. Self-administered questionnaires (CQR, BMQ, BIPQ) were used. Data analysis in Stata®, version 14. Tests of Shapiro-Wilk (W-test), T- Test, Mann-Whitney U test and chi-square test. Results: The adherence to conventional therapy in the study population (n = 53) according to the CQR was 66 % (compliance > 80 %). The factors that showed association with non-adherence were the belief in the damage and long-term effects produced by the drugs and the forgetfulness in the drug taking. When comparing the result of the DAS28 score with the opportunity in the delivery of drugs by the EPS, a greater degree of activity of the disease was found in the group that reported not timely delivery. Conclusions: This is the first study conducted in Colombia on evaluation of adherence to conventional pharmacotherapy for RA and exploration of possible associated factors through the use of validated tools in rheumatology. It presents a model for evaluation of adherence in rheumatic diseases and provides relevant information for institutional decision-making.

Keywords: Rheumatoid arthritis, medication adherence, DMARDs.

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es la enfermedad inflamatoria articular más frecuente en el adulto (Singh et al., 2016). Afecta dos a tres veces más a las mujeres, en las cuales la edad de inicio se encuentra usualmente entre los 40 y los 60 años. Su prevalencia mundial oscila entre 0,3 y 1 % (Combe, Lukas y Morel, 2015). Aunque las causas de la AR no han sido del todo esclarecidas, se sabe que es una enfermedad multigénica, y en su etiología se han implicado factores hormonales, ambientales e infecciosos. La interacción de estos factores sería la responsable de desencadenar una reacción inmunitaria sistémica cuyo blanco principal son las articulaciones, en las cuales ocasiona destrucción progresiva y deformidad (Bellucci et al., 2016). Con frecuencia se acompaña de manifestaciones extraarticulares (como nódulos, pericarditis, derrames pleurales, epiescleritis, etc.) y comorbilidades como la osteoporosis, la depresión y el cáncer. No obstante, la principal causa de muerte en este grupo es la enfermedad cardiovascular. El riesgo de morir por infarto al miocardio y enfermedad cerebrovascular es 50 % mayor que el de la población general (Aviña-Zubieta et al., 2008). En cuanto al manejo, a pesar de que no existe cura definitiva para esta patología, con un tratamiento adecuado es posible mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Las alternativas farmacológicas incluyen dos grupos básicos de medicamentos, el primero para el manejo sintomático de la inflamación y el dolor (AINEs y glucocorticoides), y el segundo para el control y la progresión de la enfermedad: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME, o DMARDs, por sus siglas en inglés Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), los cuales a su vez pueden ser biológicos o sintéticos (conocidos también como convencionales), de estos el más usado es el metotrexato (MTX). La AR representa una alta carga económica y social; la media de los gastos anuales de salud en los Estados Unidos en la última década fue de US\$4.677 y en Alemania de € 4.737 por paciente y año (Huscher et al., 2015).

En Colombia la información epidemiológica y de costos es escasa; se cree que hay unas 200.000 personas afectadas, y el Ministerio de Salud ubica la enfermedad en el puesto 23 en la lista de las 39 patologías de mayor impacto en la salud de la población colombiana por el peso de los años de vida saludable perdidos



(AVISAS) (Ministerio de Salud, 2013, 2014). Con respecto a los costos, se ha estimado que la atención de un paciente con actividad grave cuesta en promedio \$46'155.596 (alrededor de US\$23.441) (Quintana et al., 2009).

Como el tratamiento requiere la toma de medicamentos a largo plazo, con esquemas de dosificación complejos y múltiples efectos adversos, la adherencia a la terapia es determinante. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health, 2003) define adherencia como “la medida en que la conducta de una persona (tomar medicamentos, seguir una dieta o realizar cambios en su estilo de vida) corresponde con las recomendaciones convenidas con un proveedor de atención médica” (p.3). La adherencia es un complejo proceso influenciado por la interacción de diversos factores, de los cuales se han estudiado alrededor de 200 (Orueta, 2006). La OMS propone una clasificación que los agrupa en cinco categorías a las que denomina “dimensiones”: sociales y económicas; de la enfermedad; del paciente; de la terapia; y del sistema/equipo de salud.

La no adherencia a la terapia en enfermedades crónicas es un problema reconocido en todo el mundo. Según el Informe sobre la salud en el mundo de la OMS (2010), el uso inapropiado de los medicamentos es una de las causas de la falta de eficiencia de los sistemas de salud. Se estima que la mitad de los pacientes no toma su medicación según lo prescrito o dispensado (OMS, 2010). Es por eso que la evaluación de la adherencia cobra cada vez mayor importancia para el mejoramiento de la calidad de la atención en salud. Así, por ejemplo, el Manual de acreditación en salud ambulatorio y hospitalario de Colombia, en su Estándar 46 les recomienda a las instituciones contar con un mecanismo de evaluación de adherencia al tratamiento y causas de no adherencia para los pacientes inscritos en programas de enfermedades crónicas.

A pesar de que son muchos los métodos usados para medir adherencia, ninguno satisface los requisitos de factibilidad, validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio, de manera que en la actualidad no existe un gold standard (Van den Bemt, Zwikker y Van den Ende, 2012). Los más utilizados son el autorreporte, los cuestionarios autoadministrados, los monitores electrónicos (Medication event monitoring system, MEMS), el conteo de tabletas y el uso de biomarcadores. Los límites para clasificar la adherencia como buena o mala son arbitrarios (World Health, 2003), en la mayoría de los estudios, la “buena adherencia” es definida como la toma del 80 % o más de la medicación durante el tiempo del estudio (Harrold y Andrade, 2009; Salt y Frazier, 2010).

Las revisiones sistemáticas han encontrado tasas de no adherencia en AR entre el 7 y 75 %, variabilidad que parece obedecer a la heterogeneidad de los estudios en términos de diseño, poblaciones, instrumentos de medición y definiciones de adherencia (Harrold y Andrade, 2009; Vangeli et al., 2015). Por lo anterior, aunque se han implicados múltiples factores, no ha sido posible establecer conclusiones categóricas sobre las razones de la no adherencia y orientar el desarrollo de intervenciones para favorecer la adherencia. Las asociaciones más fuertes, aunque menos evaluadas, han sido establecidas entre factores psicosociales como la relación médico-paciente, la existencia de redes de apoyo y las creencias sobre la medicación y la enfermedad. También se ha señalado asociación entre la no adherencia y diversos factores clínicos, como el tipo y número de medicamentos, el tiempo de evolución y la actividad de la enfermedad, mientras que la mayoría de los factores sociodemográficos han sido descartados (Joplin et al, 2015; Salt y Frazier, 2010; Treharne, Lyons y Kitas, 2004; Van den Bemt et al., 2012; Vangeli et al., 2015).



En Colombia no hay estudios publicados sobre adherencia a la terapia en AR, pero en la IPS objeto de estudio se presume que existe un problema de baja adherencia, considerando la creciente dificultad en el control de la actividad de la enfermedad. Por lo anterior, este estudio se propuso evaluar la adherencia a la terapia convencional para AR en pacientes de un programa institucional de atención integral, y realizar una aproximación a los factores asociados con el fin de aportar información para el diseño de intervenciones que favorezcan la adherencia y contribuyan al mejoramiento de la calidad de la atención en salud de los pacientes con AR.

Metodología

Estudio descriptivo-observacional de corte transversal que incluyó 53 pacientes con diagnóstico de AR pertenecientes a un programa de atención integral (PAI) de una institución de referencia en Bogotá. Se tomó una muestra por conveniencia de pacientes consecutivos que asistieron a consulta regular durante el periodo de reclutamiento (un mes) y que cumplieron con los criterios de inclusión, a saber: a) hombres y mujeres con edades entre los 18 y 80 años, b) diagnóstico clínico de AR, confirmado por reumatólogo mediante criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 de al menos un año de evolución, c) prescripción de farmacoterapia con FAME convencional durante el último año, d) tiempo de ingreso al PAI ≥ 6 meses, e) medición –al menos una vez en los últimos tres meses– de la actividad de la enfermedad y capacidad funcional mediante DAS28 (Disease Activity Score 28, Puntaje de la Actividad de la Enfermedad 28) y HAQ (Health Assessment Questionnaire, Cuestionario de Evaluación de la Salud) respectivamente, y f) otorgar consentimiento informado. Como criterios de exclusión se establecieron: a) el diligenciamiento incompleto del cuestionario de evaluación de adherencia, y b) la presencia de cualquier condición que, a juicio de los investigadores pudiera interferir con el diligenciamiento de las herramientas de recolección de datos.

Evaluación de la adherencia

Como método de evaluación de adherencia se empleó el CQR (Compliance Questionnaire Rheumatology, Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología) por ser el único cuestionario diseñado y validado para medir adherencia en reumatología (De Klerk et al., 2003; De Klerk et al., 1999). Se utilizó la versión en español de Arturi et al. (2013). El CQR consta de 19 preguntas en una escala de Likert de 4 puntos. El autor diseñó un análisis de regresión múltiple de los pesos asignados a cada ítem, el cual predecir el cumplimiento en la toma < 80 %. Este análisis implica el uso de una ecuación para calcular un puntaje discriminante para cada paciente que luego se compara con un puntaje crítico de corte, por debajo del cual se considera que el cumplimiento en la toma es ≤ 80 %. Como no fue posible contactar al autor, para el análisis de los datos los investigadores diseñaron una base en Excel utilizando la información suministrada en el artículo original de validación de la herramienta.

Los factores evaluados fueron: sociodemográficos, clínicos, oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS y psicosociales; en los siguientes apartados se describen.



Factores sociodemográficos

Para la caracterización sociodemográfica se aplicó una encuesta a los pacientes que incluyó: edad, sexo, escolaridad, estrato socioeconómico, municipio de residencia, ocupación, presencia de cónyuge, convivencia y red de apoyo social.

Factores clínicos

Se encuestó a los pacientes sobre la información concerniente al tiempo de evolución de la enfermedad, tipo y número de FAME prescritos y comorbilidades. Para la evaluación de la actividad de la enfermedad y el nivel de discapacidad se utilizaron los últimos puntajes DAS28 y HAQ obtenidos durante la consulta de reumatología y registrados en la base de datos del programa. El DAS28 es una herramienta que combina el conteo de las articulaciones dolorosas, la medición de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y una valoración de la salud general del paciente mediante una escala visual análoga (EVA) (Fransen, Stucki y Van Riel, 2003). Según el puntaje obtenido, el nivel de actividad de la enfermedad se clasifica en: remisión: $DAS28 < 2,6$, baja actividad $DAS28 \geq 2,6 - \leq 3,2$, moderada actividad: $DAS28 > 3,2 - \leq 5,1$ y alta actividad: $DAS28 \geq 5,1$.

El HAQ es uno de los instrumentos de evaluación de resultados orientados al paciente más utilizado y validado. Consta de 20 preguntas sobre actividades de la vida diaria agrupadas en 8 categorías. Cada respuesta se puntúa en una escala de 4 puntos (0, 1, 2, 3). La puntuación final resulta de calcular la media de los valores más altos obtenidos en cada una de las 8 categorías. Su valor se sitúa entre 0 y 3, donde 0 es normal, es decir sin discapacidad, y 3 es discapacidad severa (Hofman, 2008).

Oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS

Esta información también se obtuvo mediante encuesta. Se evaluó la percepción de los pacientes de los últimos tres meses, estableciendo como “entrega oportuna” aquella en la cual los medicamentos prescritos en la fórmula médica se recibieron completos al momento de ser solicitados por el paciente en el servicio de farmacia de la EPS.

Factores psicosociales

Se evaluaron los siguientes: creencias acerca de la enfermedad, creencias acerca de la medicación, confianza en el reumatólogo, y olvido en la toma de la medicación; los dos últimos se evaluaron mediante las respuestas a los ítems 3 (Me tomo mis medicamentos porque tengo completa confianza en mi reumatólogo) y 6 (Definitivamente no olvido tomar mis medicamentos para la artritis) del CQR. Para evaluar las creencias acerca de la medicación se utilizó la versión española del Cuestionario de creencias acerca de la medicación (Beliefs About Medicines Questionnaire, BMQ). Este cuestionario autoadministrado está compuesto por dos secciones: el BMQ-General, que evalúa las creencias sobre la medicación en general y engloba los factores de “Abuso” y “Daño” producido por los medicamentos, y el



BMQ-Específico, que evalúa la “necesidad” percibida de la medicación y la “preocupación” sobre las consecuencias de esta. En ambas secciones los ítems se evalúan mediante una escala tipo Likert de cinco puntos, y la puntuación total se calcula para cada escala mediante la sumatoria de los puntos (Beléndez et al., 2007).

Las creencias acerca de la enfermedad se evaluaron mediante el B-IPQ (Brief Illness Perception Questionnaire, Cuestionario abreviado de percepción de la enfermedad). Este cuestionario autoadministrado consta de ocho ítems en una escala de 0 a 10 puntos y una pregunta abierta. Los primeros ocho ítems evalúan, cada uno, una dimensión de la percepción de la enfermedad. Para las dimensiones “consecuencias”, “identidad”, “preocupación” y “respuesta emocional”, a mayor puntuación peor percepción de la enfermedad, y para las dimensiones “control personal”, “control del tratamiento” y “comprensión de la enfermedad”, a mayor puntuación mejor percepción de enfermedad. La pregunta abierta indaga sobre los tres factores que el paciente considera como causa principal de su enfermedad. También es posible obtener un puntaje global que representa el grado según el cual la enfermedad es percibida como tratable o benigna (Broadbent et al., 2006; Guic, 2007). Además se realizaron encuestas y entrevistas a miembros del equipo tratante para indagar sobre su percepción del grado de adherencia de los pacientes del programa y los factores que la afectan, y se les pidió que sugirieran intervenciones para favorecer la adherencia con el fin de contrastar sus respuestas con el resultado obtenido en el estudio y elaborar recomendaciones para favorecer la adherencia.

Análisis estadístico

La información se procesó con el programa Stata® versión 14. En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo univariado. Para la distribución de los datos se usó la prueba de Shapiro-Wilk (W-test). Posteriormente, para la exploración de asociaciones se realizó un análisis bivariado utilizando las pruebas t de Student, U de Mann-Whitney, y chi cuadrado. La significancia estadística se estableció cuando el valor de p era menor de 0,05.

El análisis cualitativo de la información obtenida de las entrevistas aplicadas al equipo tratante se hizo mediante el estudio de las categorías de información detectadas en la transcripción de las entrevistas semiestructuradas.

Resultados

Los cuestionarios se aplicaron a 53 pacientes; ningún sujeto fue excluido, y durante la recolección no se presentaron datos perdidos.

Según el resultado del CQR se determinó que el 66 % de los pacientes era adherente a la terapia convencional (cumplimiento en la toma > 80 %) y el 34 % no lo era.

Descripción sociodemográfica

El 81 % de los pacientes fueron mujeres, con una media de edad de 56 años (\pm 9,98). El 90,5 % pertenecía



a estratos socioeconómicos 1 al 3. El 41,5 % había cursado básica primaria y el 7,5 % no tenía ningún tipo de estudio. El 60 % manifestó no tener cónyuge o compañero(a) permanente, y el 96 % vivía con alguien y contaba con red de apoyo familiar (tabla 1).

Característica	Población de estudio (n = 53)
Edad (años)	56 (\pm 9,98)*
Sexo	
Masculino	10 (18,9 %)**
Femenino	43 (81,13 %)
Escolaridad	
Ninguna	4 (7,5 %)
Primaria	22 (41,51 %)
Bachillerato	20 (37,74 %)
Técnico	2 (3,77 %)
Universitario	3 (5,66 %)
Posgrado	2 (3,77 %)
Estrato socioeconómico	
Estrato 1	4 (7,55 %)
Estrato 2	26 (49,06 %)
Estrato 3	18 (33,96 %)
Estrato 4	4 (7,55 %)
Estrato 5	0
Estrato 6	1 (1,89 %)
Lugar de residencia	
Bogotá	50 (94,34 %)
Fuera de Bogotá	3 (5,7 %)
Ocupación	
Trabaja	23 (43,4 %)
No trabaja	2 (3,77 %)
Hogar	16 (30,19 %)
Pensionado(a)	12 (22,64 %)
Cónyuge o compañero(a) permanente	
Presencia de cónyuge	21 (39,62 %)
Ausencia de cónyuge	32 (60,38 %)
Convivencia	
Vive con alguien	50 (94,34 %)
Vive solo (a)	3 (5,66 %)
Red de apoyo social	
Red familiar	51 (96,23 %)
Red no familiar	2 (3,77 %)

Tabla 1. Distribución porcentual de pacientes según sus características sociodemográficas

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos de la encuesta aplicada a los pacientes, 2017.

*Variable con distribución normal por W-test, se muestra resultado en media (\pm DE).

** Variables categóricas en número y proporciones. W-test: Prueba Shapiro-Wilk. DE: Desviación estándar.

En el análisis bivariado, la comparación del estrato socioeconómico mostró una diferencia significativa para los pacientes que vivían en estratos 4 (n = 4, 7,55 %) y 6 (n = 1, 1,89 %), en la cual el 100 % eran adherentes. No hubo diferencias para los demás estratos (p = 0,033, chi cuadrado). No obstante, al recategorizar la variable, en vista de la ausencia de sujetos para algunas categorías, no se encontró asociación. De los pacientes que tenían cónyuge o compañero(a) permanente (n = 21), el 76,19 % fueron adherentes, comparado con el grupo sin cónyuge en el que los adherentes constituyeron el 59,37 % (n = 32) (p = 0,206, chi cuadrado). Para las demás variables no hubo diferencias significativas.



Factores psicosociales

El factor “olvido en la toma de medicamento” mostró una diferencia importante entre pacientes adherentes y no adherentes. En el grupo de pacientes adherentes el 94 % respondió “Totalmente de acuerdo” a la afirmación “Yo definitivamente no olvido tomar mis medicamentos para la artritis”, comparado con el 22 % del grupo de los no adherentes ($p = 0,000$, chi cuadrado) (figura 1).

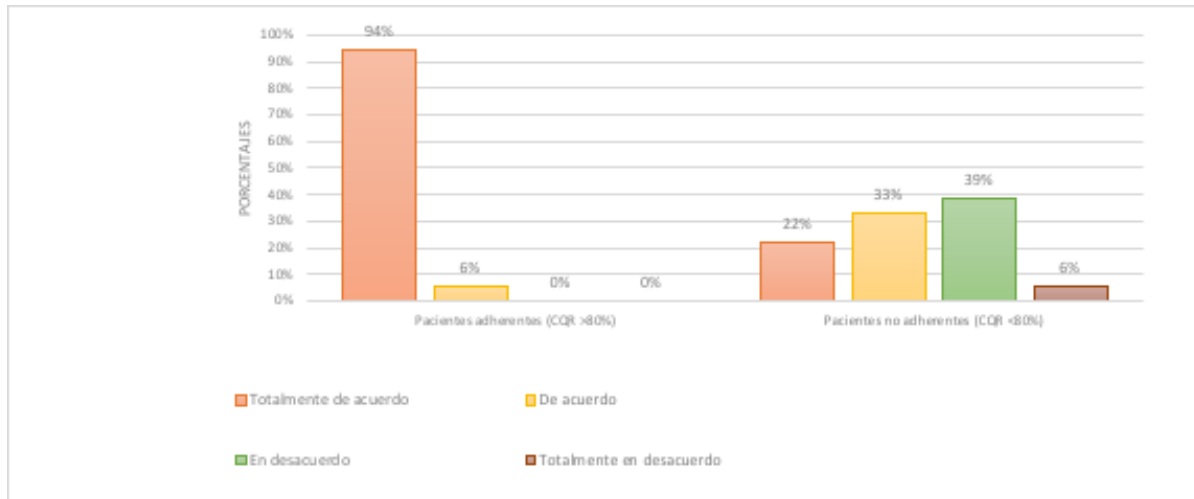


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes adherentes y no adherentes según la evaluación del olvido en la toma del medicamento. Distribución porcentual de pacientes según sus características sociodemográficas

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario CQR, 2017.

CQR: Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología (Compliance Questionnaire Rheumatology)

La evaluación de creencias sobre la medicación no mostró ninguna diferencia al comparar los puntajes de las subescalas “Abuso”, “Daño”, “Necesidad” y “Preocupación” (figura 2).

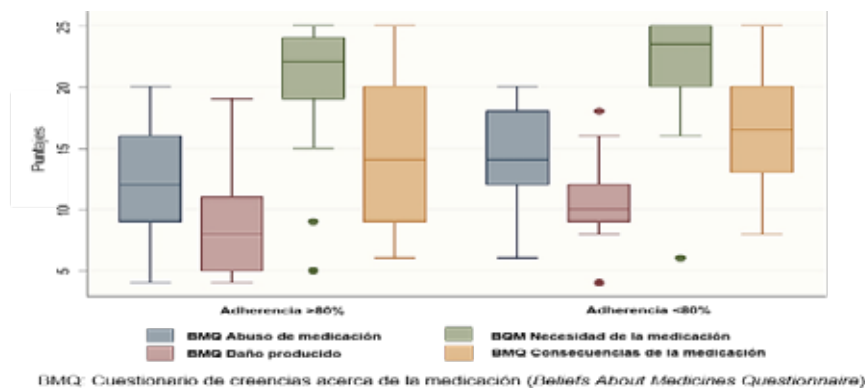


Figura 2. Distribución de puntajes obtenidos en el Cuestionario de creencias sobre la medicación entre pacientes adherentes y no adherentes.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario BMQ a los pacientes,



Sin embargo, al evaluar los puntajes obtenidos para los ítems de cada subescala de manera individual, se encontró diferencia en dos de ellos (figura 3). Para el ítem 3 del BMQ General, “La mayoría de los medicamentos generan dependencia o adicción”, la media de los puntajes de los pacientes no adherentes fue de 3,66 ($\pm 1,4$) y la media de los pacientes adherentes fue de 2,74 ($\pm 1,4$) ($p = 0,029$, T Student). Por su parte, para el ítem 4 del BMQ Específico: “A veces me preocupo por los efectos a largo plazo de mis medicamentos antirreumáticos”, la mediana de los puntajes de los pacientes no adherentes fue de 5 (Iq. 1) y la mediana de los pacientes adherentes fue de 4 (Iq. 4) ($p = 0,011$, suma de rangos de Wilcoxon); el 94 % de los pacientes no adherentes manifestó “estar totalmente de acuerdo” o “de acuerdo” en comparación con el 57 % de los adherentes.

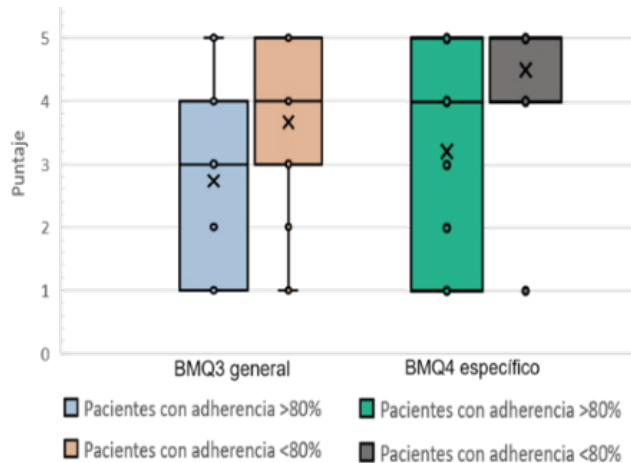


Figura 3. Distribución de puntajes obtenidos entre pacientes adherentes y no adherentes para los ítems 3 de la escala general y 4 de la escala específica del Cuestionario de creencias sobre la medicación.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos mediante la aplicación del cuestionario BMQ a los pacientes, 2017.

BMQ: Cuestionario de creencias acerca de la medicación (Beliefs About Medicines Questionnaire).

La confianza en el reumatólogo y las creencias sobre la enfermedad no mostraron diferencias significativas. Para la pregunta 8 del BIPQ, que evalúa la afectación emocional del paciente en una escala de 0 a 10, la mediana fue de 8 (Iqc. 7), y para la pregunta 7, que evalúa el grado en que el paciente entiende su enfermedad, la mediana fue de 10 (Iqc. 2).

Los factores identificados por los pacientes como las causas más importantes de su enfermedad fueron: la herencia, los cambios bruscos de temperatura durante el trabajo o los oficios del hogar, y la exposición a otro factor relacionado con el trabajo. Los resultados del análisis bivariado de los aspectos psicosociales se muestran en la tabla 2.



Aspectos psicosociales evaluados	Población de estudio	Pacientes adherentes	Pacientes no adherentes	Valor de P
	(n = 53)	CQR > 80 % (n = 35)	CQR < 80 % (n = 18)	
Confianza en el reumatólogo (CQR 6)				1,0*
Totalmente de acuerdo (n = 45)	45 (85 %) *	30 (66,7 %) *	15 (33,3 %)	
De acuerdo (n = 6)	6 (11 %)	5 (83,3 %)	1 (16,7 %)	
En desacuerdo (n = 1)	1 (2 %)	0	1 (100 %)	
Totalmente en desacuerdo (n = 1)	1 (2 %)	0	1 (100 %)	
Olvido en la toma de medicamento (CQR 3)				0,00
Totalmente de acuerdo (n = 37)	37 (70 %)	33 (89,2 %)	4 (10,8 %)	
De acuerdo (n = 8)	8 (15 %)	2 (25 %)	6 (75 %)	
En desacuerdo (n = 7)	7 (13 %)	0	7 (100%)	
Totalmente en desacuerdo (n = 1)	1 (2 %)	0	1 (100%)	
Creencias sobre la enfermedad (BIPQ)				
1. Consecuencias (Escala 0-10)	6 (3) **	6 (3) **	7 (4)	0,260 **
2. Duración (Escala 0-10)	10 (0)	10 (0)	10 (3)	0,260
3. Control personal (Escala 0-10)	8 (4)	8 (4)	8 (3)	0,576
4. Control sobre el tratamiento (Escala 0-10)	10 (2)	10 (2)	10 (2)	0,950
5. Intensidad (Escala 0-10)	7 (4)	7 (4)	7 (3)	0,812
6. Preocupación (Escala 0-10)	8 (5)	8 (5)	8 (2)	0,833
7. Comprensión (Escala 0-10)	10 (2)	10 (2)	10 (3)	0,662
8. Respuesta emocional (Escala 0-10)	8 (7)	8 (7)	7 (2)	0,516
Percepción general (Escala 0-80)	42 (16)	42 (16)	41 (8)	0,749
Creencias sobre la medicación (BMQ)				

Tabla 2. Distribución de pacientes adherentes y no adherentes según los factores psicosociales evaluados: confianza en el reumatólogo, olvido en la toma de medicamento y creencias sobre la medicación y la enfermedad.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos de los cuestionarios BIPQ, BMQ y CQR, 2017.

*Variables categóricas en número y proporciones. Valor de p por chi cuadrado.

**Variables numéricas con distribución asimétrica: resultados en mediana (Iqr.). Valor de p por U de Mann-Whitney (suma de rangos de Wilcoxon).

***Variables numéricas con distribución normal: resultados en media (± DE). Valor de p por T de Student.

DE: Desviación estándar. Iqr.: Rango intercuartílico. BIPQ: Cuestionario abreviado de percepción de la enfermedad (Brief Illness Perception Questionnaire). BMQ: Cuestionario de creencias acerca de la medicación (Beliefs About Medicines Questionnaire). CQR: Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología (Compliance Questionnaire Rheumatology).



Factores clínicos y oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS

El 80 % (n = 42) de los pacientes tenía al menos una comorbilidad. Las más frecuentes fueron la hipertensión arterial, el hipotiroidismo y la osteoporosis. Con respecto a la medicación, el 40 % recibía monoterapia, especialmente leflunomida, y el 45 % (n = 24) recibía terapia biconjugada, la más utilizada de las cuales fue MTX + prednisolona (n = 10,42 %).

Para la variable “Tiempo de evolución de la enfermedad” se observó un mayor porcentaje de pacientes no adherentes en los grupos extremos “Tiempo de evolución < 10 años” (pacientes adherentes 43 %, n = 6) y “Tiempo de evolución ≥ 20 años” (p = 0,614, t Student) (figura 4). Aunque las medias de los puntajes DAS28 y HAQ no mostraron diferencias significativas entre el grupo de adherentes y no adherentes, al compararlos por nivel de discapacidad se observó mayor porcentaje de adherencia en los grupos de discapacidad moderada y severa (tabla 3).

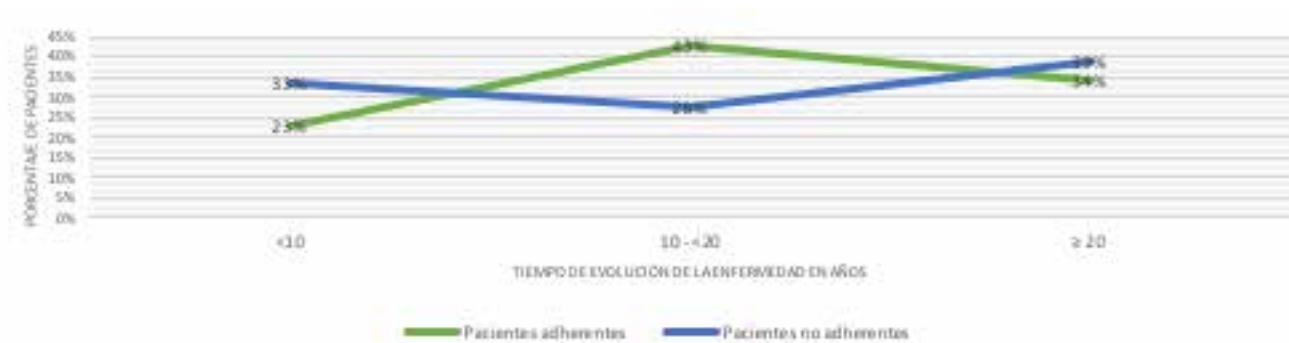


Figura 4. Distribución porcentual de pacientes adherentes y no adherentes según el tiempo de evolución de la enfermedad.

Fuente: elaboración propia a partir de la encuesta aplicada a los pacientes, 2017.



Factor evaluado	Población de estudio (n = 53)	Pacientes adherentes CQR > 80 % (n = 35)	Pacientes no adherentes CQR < 80 % (n = 18)	Valor de p
Tiempo de evolución de la enfermedad	15,41 (±1,21)*	14,97 (±1,31)*	16,27 (±2,54)	0,614
< 10 años (n = 14)	14 (26,4 %)**	8 (57,1 %)**	6 (42,9 %)	
10 - < 20 años (n = 20)	20 (37,7 %)	15 (75 %)	5 (25 %)	
≥ 20 años (n = 19)	19 (35,85 %)	12 (63,2 %)	7 (36,8 %)	
Número de comorbilidades	1,47 (±1,20)	1,46 (±1,2)	1,5 (±1,2)	0,903
Número de FAME	1,73 (±0,71)	1,74(±0,70)	1,72(±0,75)	0,921
Monoterapia (n = 21)	21 (40 %)	13 (62 %)	8 (38 %)	
Terapia biconjugada (n = 24)	24 (45 %)	17 (71 %)	7 (29 %)	
Terapia triconjugada (n = 8)	8 (15 %)	5 (63 %)	3 (38 %)	
Puntaje DAS28	3,27 (±1,36)	3,31 (±1,3)	3,18 (±1,4)	0,750
Remisión (DAS28 < 2,6) (n = 16)	16 (30 %)	11 (69 %)	5 (31 %)	
Baja actividad (DAS28 ≥2,6 - ≤ 3,2) (n = 11)	11 (21 %)	6 (55 %)	5 (45 %)	
Moderada actividad (DAS28 >3,2 - ≤ 5,1) (n = 19)	19 (36 %)	13 (68 %)	6 (32 %)	
Alta actividad (DAS28 >5,1) (n = 21)	7 (13 %)	5 (71 %)	2 (29 %)	
Puntaje HAQ	1,36 (±0,81)	1,42 (±0,81)	1,23 (±0,82)	0,421
Discapacidad leve (HAQ <1,0) (n = 21)	21 (39,6 %)	12 (57,1 %)	9 (42,9 %)	
Discapacidad moderada (HAQ 1,0 – 2,0) (n = 18)	18 (34,0 %)	13 (72,2 %)	5 (27,8 %)	
Discapacidad severa (HAQ >2,0) (n = 14)	14 (26,4 %)	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)	
Oportunidad en la entrega de medicamentos				0,599**
Oportuna	11 (21 %)	27 (64,3 %)	15 (37,7 %)	
No oportuna	42 (79 %)	8 (72,7 %)	3 (27,3 %)	

Tabla 3. Distribución de pacientes adherentes y no adherentes según los factores clínicos evaluados y la oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos de la encuesta aplicada a los pacientes y puntajes DAS28 y HAQ registrados en la base de datos del PAI, 2017

*Variables con distribución normal por W-test.: resultados en media (± DE). Valor de p por T Student.

** Variables categóricas en número y proporciones. Valor de p por chi cuadrado. W-test: Prueba Shapiro-Wilk. DE: Desviación estándar.

Por último, el resultado del puntaje DAS28 se comparó con la oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS y se encontró que la media de DAS28 para el grupo de pacientes que reportó entrega oportuna fue inferior a la del grupo que reportó entrega no oportuna (2,9 (±0,35) vs. 3,4 (±0,27) p = 0,35).



Percepción y recomendaciones del equipo tratante

De los 8 miembros del equipo tratante se entrevistó a 5, de los 4 cuales percibían que los pacientes del programa tenían un alto grado de adherencia. Los cinco principales factores señalados como asociados a la no adherencia fueron en orden: escolaridad, red de apoyo social, creencias sobre la medicación, oportunidad en la entrega de medicamento por parte de la EPS y relación médico-paciente.

Las intervenciones recomendadas para favorecer la adherencia fueron: educación sobre los medicamentos; creencias y dosificación; reconciliación medicamentosa; fortalecimiento de la red de apoyo a través de trabajo social; asesoría legal y gestión interna para mejorar la oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS; e identificación del nivel educativo para mejorar la comunicación.

Discusión

Según la revisión de la literatura, este es el primer estudio realizado en Colombia sobre evaluación de adherencia a la farmacoterapia convencional para artritis reumatoide y exploración de posibles factores asociados, mediante el uso de herramientas validadas en reumatología (CQR, BMQ, BIPQ). La adherencia estimada fue del 66 %, resultado que concuerda con lo reportado por las revisiones sistemáticas de estudios en el mundo (Salt y Frazier, 2010; Vangeli et al., 2015) y contrasta con la percepción del equipo tratante.

Considerando la posibilidad de sobreestimar la adherencia al emplear cuestionarios autoadministrados, el hallazgo de un 34 % de pacientes no adherentes a la terapia es un hecho preocupante que requiere la atención tanto de la institución como del asegurador, ya que advierte sobre el riesgo que tienen los pacientes con AR de presentar cursos clínicos desfavorables y generar mayores costos para el sistema; además obliga a cuestionarse sobre la dimensión del problema en otras patologías crónicas, por lo que este estudio se podría emplear como sustento para tomar la decisión de implementar el proceso de evaluación e intervención sistemática de la adherencia a la terapia como un proceso estratégico y transversal en la institución.

Tanto la distribución por sexo y edad de presentación (mujeres entre 40 y 60 años) como la prevalencia de comorbilidades también coinciden con lo reportado en la mayoría de estudios (Combe et al., 2015; Dougados et al., 2014). La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente, hallazgo que debería ser contrastado con las guías institucionales de manejo.

La exploración de factores en este estudio encontró asociación entre la no adherencia y el olvido en la toma de medicamentos y entre la no adherencia y aspectos psicosociales como la creencia en el daño y los efectos a largo plazo producidos por los medicamentos, hallazgos que concuerdan con estudios como los de Müller et al. (2012) y De Thurah et al. (2010). Por otro lado, a diferencia de lo reportado por Treharne et al. (2004), no se encontró asociación entre la adherencia y la creencia en la necesidad de la medicación. También se encontró asociación con el estrato socioeconómico, variable para la cual hubo mayor proporción de pacientes adherentes en los estratos altos (4 y 6), hallazgo que sin embargo podría obedecer a un sesgo debido al tamaño de la muestra.



Las diferencias encontradas en la distribución de pacientes adherentes y no adherentes con respecto a los factores socioeconómicos, psicosociales y clínicos evaluados no fueron estadísticamente significativas. No obstante, teniendo en cuenta el posible sesgo por el tamaño de la muestra, es conveniente nombrar algunas tendencias detectadas. Entre los factores socioeconómicos, por ejemplo, se observó un mayor porcentaje de adherencia en el grupo con cónyuge o compañero(a) permanente. Con respecto a los factores clínicos, se encontró un mayor porcentaje de pacientes adherentes en los grupos de discapacidad moderada y severa, lo cual parecería indicar que a medida que la discapacidad aumenta, también lo hace la adherencia al tratamiento. Para la variable “Tiempo de evolución de la enfermedad” se observó un mayor porcentaje de pacientes no adherentes con respecto a la población total en los grupos extremos de Tiempo de evolución < 10 años y > 20 años, resultado que concuerda con lo encontrado por de Thurah et al. (2010), lo cual podría señalar que el comportamiento de adherencia en AR varía con el tiempo de evolución de la enfermedad.

Estos hallazgos son consistentes con las revisiones sistemáticas que muestran que las asociaciones más fuertes se encontraron entre factores psicosociales como las creencias sobre la medicación y la enfermedad, mientras señalan disparidad en los resultados de estudios de evaluación de factores clínicos, y en su mayoría descartan las asociaciones con factores sociodemográficos, con la advertencia de que, debido a la heterogeneidad de los estudios mundiales en términos de diseño, población, instrumentos de medición y definición de adherencia, no ha sido posible establecer conclusiones categóricas (Harrold y Andrade, 2009; Hope et al., 2016; Salt y Frazier, 2010; Van den Bemt et al., 2012; Vangeli et al., 2015). Con base en estas observaciones, la institución podría generar un sistema de alarmas para informarle al equipo tratante sobre el riesgo de baja adherencia y enfocar las intervenciones según dicho riesgo.

Más allá de la asociación con la adherencia, este estudio reveló resultados clínicos poco alentadores: casi el 50 % de los pacientes tenía un nivel de actividad de la enfermedad moderado o alto y el 60 % una discapacidad moderada a severa, a pesar de estar recibiendo más de un FAME y un medicamento biológico.

Estos hallazgos podrían estar relacionados con la falta de oportunidad en la entrega de medicamentos por parte de la EPS, ya que el 79 % de los pacientes reportó entrega no oportuna y la media del DAS28 fue superior en este grupo. Considerando el alto costo de los medicamentos y que más del 90 % de los pacientes pertenecía a los estratos socioeconómicos 1 al 3, probablemente no contaban con recursos propios para adquirirlos, de manera que, al desarticular el suministro de medicamentos del proceso de atención, se dificulta la garantía de la integralidad y continuidad. Por lo anterior, al tratarse de un programa de atención integral, la existencia de este tipo de barreras administrativas debería ser objeto de evaluación sistemática por parte del prestador, en el contexto de la negociación de las condiciones contractuales con los aseguradores para evitar que la fragmentación del proceso afecte la calidad de la atención en salud.

Con respecto a las creencias sobre la enfermedad, aunque que la mayoría de los pacientes reportó entender bien su enfermedad y la percepción general no fue negativa, sí se observó un alto grado de afectación emocional y un amplio desconocimiento sobre las causas de la AR, descubrimiento que, por un lado, obliga a innovar en estrategias educativas acordes con la escolaridad de los pacientes –que casi en la mitad de los casos era baja o ausente–, y por el otro orienta hacia la necesidad de reestructurar la ruta de atención para profundizar en las acciones dirigidas a la salud mental, incluyendo una evaluación sistemática de esta que oriente las acciones de mejora del programa.



Por último, cabe resaltar que un alto porcentaje de pacientes reportó confiar en el reumatólogo, lo cual podría indicar una adecuada relación médico-paciente en el interior del programa. No obstante, al ser la confianza apenas uno de los aspectos de la relación médico-paciente, se requieren nuevos estudios que aborden de manera más amplia este tema

Al contrastar lo manifestado por los miembros del equipo tratante con los resultados de este estudio, y en general de las revisiones sistemáticas consultadas, se observó que difieren en muchos aspectos, y que, en consecuencia, las intervenciones recomendadas para favorecer la adherencia no son adecuadamente enfocadas.

Se puede decir entonces que este estudio aporta información muy relevante para la toma de decisiones institucionales, ya que sus hallazgos proporcionan un insumo para caracterizar a la población del programa de atención integral y realizar tanto un diagnóstico de la adherencia como una aproximación a los factores asociados, lo cual, al agregar un componente objetivo al juicio realizado por los miembros del equipo tratante, facilitará la priorización en el desarrollo de las intervenciones.

Otro aporte notable consiste en presentar un modelo para la evaluación de adherencia de pacientes inscritos en programas de enfermedades crónicas, como aconseja el Manual de acreditación en salud ambulatorio y hospitalario de Colombia en su Estándar 46, como un mecanismo indirecto de evaluación de la eficiencia y un insumo para el mejoramiento continuo de los programas institucionales.

Limitaciones

La principal limitación del presente estudio es el tamaño de la muestra; la ausencia de sujetos en algunas categorías de las variables evaluadas pudo haber afectado los resultados y disminuido el poder de asociación, induciendo un error tipo dos, es decir, no encontrar asociación cuando la hay. Por lo anterior, el estudio plantea la necesidad de continuar la investigación de factores asociados con la adherencia en AR mediante la extensión del periodo de reclutamiento y aplicación de otro tipo de muestreo.

Por otro lado, el hecho de que todos los pacientes encuestados estuvieran recibiendo simultáneamente medicamentos biológicos pudo haber incidido en los resultados de la evaluación de los aspectos clínicos. Con respecto a los instrumentos empleados, en vista de que los cuestionarios autoadministrados tienen el potencial de sobreestimar la adherencia, el porcentaje de pacientes no adherentes podría ser superior. Además se observó cierta dificultad en la comprensión de los cuestionarios CQR y BMQ por parte de los pacientes con mayor edad y menor escolaridad, en relación con la extensión y la escala utilizada. El cuestionario BIPQ fue mejor aceptado y entendido. A pesar de lo anterior, y como no existe un gold standard en evaluación de adherencia, el CQR se considera como una herramienta adecuada y de bajo costo para este tipo de mediciones.

Por último, a pesar del gran número de variables incluidas, algunos aspectos como la relación médico-paciente, la red de apoyo y la oportunidad en la entrega de medicamentos no se analizaron con suficiente detalle, por lo que se plantea la necesidad de incluir en estos estudios herramientas como entrevistas personalizadas y grupos focales que permitan ahondar en la evaluación de los factores psicosociales y realizar un análisis más profundo de las causas de no adherencia.



Conclusiones y recomendaciones

El presente estudio comprueba la existencia de un importante problema de no adherencia a la terapia para AR en la institución objeto de estudio, que afecta a una tercera parte de los pacientes del programa. Los factores asociados con la no adherencia fueron las creencias sobre los efectos deletéreos de los medicamentos, el olvido y el estrato socioeconómico bajo. La limitación del tamaño de la muestra no permitió confirmar de manera categórica otras asociaciones con variables que mostraron tendencias importantes entre los pacientes no adherentes, como la presencia de cónyuge, el tiempo de evolución de la enfermedad y el grado de discapacidad.

Además, para la toma de decisiones institucionales aporta información relevante como el estrato socioeconómico de los pacientes, el nivel de escolaridad y la existencia de un alto grado de afectación emocional y un amplio desconocimiento de los pacientes sobre las causas de la enfermedad. Así mismo, pone en evidencia la falta de oportunidad en la entrega de medicamentos por parte del asegurador como una barrera en el proceso de atención integral que está incidiendo de manera negativa en los resultados clínicos.

Se recomienda utilizar el presente estudio como modelo para la evaluación sistemática de adherencia en AR y otras patologías crónicas –profundizando en el estudio de factores psicosociales mediante entrevistas y grupos focales, además de los cuestionarios validados– y continuar la evaluación de factores asociados con la adherencia a la farmacoterapia en AR en una muestra más grande.

Recomendaciones para favorecer la adherencia

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se recomendó a la institución diseñar un proceso de evaluación e intervención sistemática de la adherencia a la terapia, priorizando las siguientes las intervenciones para favorecer la adherencia y en general para mejorar los resultados del PAI:

1. Sensibilizar tanto al equipo tratante como al personal administrativo en la importancia de la adherencia como un factor de éxito en el desenlace clínico.
2. Mitigar el olvido en la toma de medicamento mediante la promoción del uso del pastillero y de aplicaciones electrónicas u otro tipo de herramientas de recordación.
3. Evaluar rutinariamente las creencias sobre la medicación y la enfermedad mediante los cuestionarios validados, con el fin de enfocar y reforzar las actividades educativas según los resultados y la escolaridad de los pacientes.
4. Incluir una consulta rutinaria en educación sobre la enfermedad y sensibilización en la importancia de la adherencia a la terapia.
5. Conformar grupos focales o juntas de pacientes para participar en la construcción de estrategias que favorezcan la adherencia.
6. Evaluar sistemáticamente los problemas emocionales asociados con la enfermedad y reforzar la consulta de psicología con la implementación de nuevas técnicas de manejo, como grupos de apoyo.
7. Implementar estrategias para superar las barreras administrativas en el suministro de los medicamentos por parte de la EPS, desde la asesoría a los pacientes hasta la renegociación con el asegurador para el



suministro de medicamentos de manera directa por la institución como parte de la garantía de una atención integral, continua y oportuna de la patología.

Consideraciones éticas y declaración de conflictos de interés

El presente estudio fue evaluado y aprobado por los Comités Metodológico y de Ética de la Investigación de la institución. Los autores declaran que no hubo conflictos de interés.



Referencias

- Arturi, P., Schneeberger, E., Sommerfleck, F., Buschiazzo, E., Ledesma, C., Maldonado-Cocco, J. y Citera, G. (2013). Adherence to Treatment in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 32(7), 1007-1015. doi: 10.1007/s10067-013-2221-7
- Aviña-Zubieta, J., Choi, H., Sadatsafavi, M., Etmnan, M., Esdaile, J. y Lacaille, D. (2008). Risk of Cardiovascular Mortality in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 59(12), 1690-1697. doi: 10.1002/art.24092.
- Beléndez, M., Hernández, A., Horne, R. y Weinman, J. (2007). Evaluación de las creencias sobre el tratamiento: validez y fiabilidad de la versión española del Beliefs about Medicines Questionnaire. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 7(3), 1697-2600.
- Bellucci, E., Terenzi, R., La Paglia, G. M., Gentileschi, S., Tripoli, A., Tani, C. y Alunno, A. (2016). One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 34(5), 793-801.
- Broadbent, E., Petrie, K., Main, J. y Weinman, J. (2006). The Brief Illness Perception Questionnaire. *Journal of Psychosomatic Research*, 60(6), 631-637.
- Combe, B., Lukas, C. y Morel, J. (2015). Artritis reumatoide del adulto: epidemiología, clínica y diagnóstico. *EMC-Aparato Locomotor*, 48(4), 1-17.
- De Klerk, E., Van der Heijde, D., Landewé, R., Van der Tempel, H. y Van der Linden, S. (2003). The Compliance Questionnaire Rheumatology Compared With Electronic Medication Event Monitoring: A Validation Study. *The Journal of Rheumatology*, 30(11), 2469-2475.
- De Klerk, E., Van der Heijde, D., Van der Tempel, H. y Van Der Linden, S. (1999). Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *The Journal of Rheumatology*, 26(12), 2635-2641.
- De Thurah, A., Norgaard, M., Harder, I. y Stengaard-Pedersen, K. (2010). Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int*, 30(11), 1441-1448.
- Dougados, M., Soubrier, M., Antunez, A., Balint, P., Balsa, A., Buch, M., . . . Kay, J. (2014). Prevalence of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis and Evaluation of Their Monitoring: Results of an International, Cross-Sectional Study (Comora). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 62-68. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204223.
- Fransen, J., Stucki, G. y Van Riel, P. (2003). Rheumatoid arthritis measures: Disease Activity Score (DAS), Disease Activity Score-28 (DAS28), Rapid Assessment of Disease Activity in Rheumatology (RADAR), and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 49(S5).
- Guic, E. (2007). El Cuestionario Breve de Percepción de Enfermedad. from <http://www.uib.no/ipq/>
- Harrold, L. y Andrade, S. (2009). Medication Adherence of Patients With Selected Rheumatic Conditions: A



Systematic Review of The Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 38(5), 396-402. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.011.

Hofman, J. (2008). *Clinimetría y la actividad médica*. *Revista Argentina de Reumatología*, 19(2), 8-23.

Hope, H., Bluett, J., Barton, A., Hyrich, K., Cordingley, L. y Verstappen, S. (2016). Psychological Factors Predict Adherence to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis; Findings From a Systematic Review of Rates, Predictors and Associations With Patient-Reported and Clinical Outcomes. *RMD Open: Rheumatic and Musculoskeletal Diseases*, 2(1). doi: 10.1136/rmdopen-2015-000171.

Huscher, D., Mittendorf, T., Von Hinuber, U., Kotter, I., Hoese, G., Pfafflin, A., . . . Zink, A. (2015). Evolution of Cost Structures in Rheumatoid Arthritis Over The Past Decade. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(4), 738-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311.

Joplin, S., Van der Zwan, R., Joshua, F. y Wong, P. K. (2015). Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: the effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *BioMed Research International*, 2015, 150658. doi: 10.1155/2015/150658.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2013). *Desarrollo metodológico de los protocolos generales de depuración y ordenamiento de tecnologías en salud a evaluar, aumento de cobertura y supresión para efectos de la actualización del POS 2013*. Bogotá: MinSalud.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). *Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide*. Sistema General de Seguridad Social en Salud-Colombia. Guía completa. Guía No 26. gpc.minsalud.gov.co.

Muller, R., Kallikorm, R., Polluste, K. y Lember, M. (2012). Compliance with treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 32(10), 3131-3135. doi: 10.1007/s00296-011-2162-x.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2010). *Informe sobre la salud en el mundo: La financiación de los sistemas de salud: el camino hacia la cobertura universal*.

Orueta, R. (2006). Evidencias disponibles para favorecer y mejorar la adherencia terapéutica. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 1(4), 185-192.

Quintana, G., Mora, C., González, A. y Díaz, J. (2009). Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Biomedica*, 29(1), 43-50.

Salt, E. y Frazier, S. (2010). Adherence to Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review of the Literature. *Orthop Nurs*, 29(4), 260-275. doi: 10.1097/NOR.0b013e3181e5c2c9.

Singh, J., Saag, K., Bridges, S., Akl, E., Bannuru, R., Sullivan, M., . . . McAlindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology*, 68(1), 1-26. doi: 10.1002/art.39480.



Treharne, G., Lyons, A. y Kitas, G. (2004). Medication Adherence in Rheumatoid Arthritis: Effects of Psychosocial Factors. *Psychology, Health y Medicine*, 9(3), 337-349.

Van den Bemt, B., Zwikker, H. y Van den Ende, C. (2012). Medication Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Critical Appraisal of The Existing Literature. *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(4), 337-351. doi: 10.1586/eci.12.23.

Vangeli, E., Bakhshi, S., Baker, A., Fisher, A., Bucknor, D., Mrowietz, U., . . . Weinman, J. (2015). A Systematic Review of Factors Associated with Non-Adherence to Treatment for Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Advances in Therapy*, 32(11), 983-1028. doi: 10.1007/s12325-015-0256-7.

World Health, O. (2003). *Adherence to Long-term Therapies*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.