



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

## Adherencia al tratamiento con fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos en la artritis reumatoide. Resultados del estudio OBSERVAR

Antonio Juan Mas<sup>a</sup>, Santos Castañeda<sup>b,\*</sup>, José I. Cantero Santamaría<sup>c</sup>, José L. Baquero<sup>d</sup>  
y Francisco J. del Toro Santos<sup>e</sup>, en representación del grupo de trabajo OBSERVAR<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Urgencias de Atención Primaria, Servicio Cántabro de Salud, Santander, Cantabria, España

<sup>d</sup> Scientia Salus, Madrid, España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo de A Coruña, A Coruña, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 31 de julio de 2017

Aceptado el 6 de octubre de 2017

On-line el 27 de diciembre de 2017

#### Palabras clave:

Artritis reumatoide

Adherencia

Cumplimiento terapéutico

Fármacos moduladores de enfermedad

Metotrexate

### R E S U M E N

**Introducción:** La cumplimentación del tratamiento modificador de la enfermedad es esencial para alcanzar los objetivos terapéuticos en la artritis reumatoide (AR). Sin embargo, y a pesar de la necesidad de una buena adherencia, existe evidencia de que muchos pacientes con AR no cumplen adecuadamente con la prescripción del tratamiento indicado con fármacos moduladores de la enfermedad de acción lenta (FAME) sintéticos o convencionales. Conscientes de la importancia de este hecho, el estudio sobre observancia terapéutica en AR (estudio OBSERVAR) tiene como objetivo principal valorar los motivos de la falta de adherencia terapéutica a los FAME sintéticos en estos pacientes.

**Pacientes y métodos:** Mediante un proceso Delphi entre 18 reumatólogos españoles seleccionados aleatoriamente se determinó el grado de acuerdo con 66 causas de incumplimiento seleccionadas de la bibliografía, en relación con los FAME sintéticos en la AR.

**Resultados:** Los motivos de incumplimiento fueron consistentes en el 75,7%, si bien 3 razones (4,5%) destacaron como muy consistentes: 1) desconocer qué hacer cuando se sufre un acontecimiento adverso con el FAME; 2) no llevar a cabo métodos de cribado de la adherencia por el personal sanitario para detectar a los «pacientes incumplidores» de forma temprana y 3) no aplicar intervenciones o estrategias que mejoren la adherencia terapéutica.

**Conclusión:** Para mejorar la adherencia al tratamiento de la AR con FAME sintéticos se debe informar al paciente de cada tratamiento nuevo introducido, incorporar el perfil de cumplimiento del paciente en la rutina clínica, y reforzar la motivación del paciente al cumplimiento terapéutico mediante los métodos a nuestro alcance.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## Adherence to synthetic disease-modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis: Results of the OBSERVAR Study

### A B S T R A C T

**Background:** Treatment compliance with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) is essential to achieve the therapeutic goals in rheumatoid arthritis (RA). However, despite the need for good compliance, there is evidence that patients with RA frequently fail to use DMARD for the control of RA. Thus, the main objective of the OBSERVAR study is to evaluate the reasons for the lack of therapeutic adherence to synthetic DMARD in these patients.

#### Keywords:

Rheumatoid arthritis

Adherence

Therapeutic compliance

DMARD

Methotrexate

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: scastas@gmail.com (S. Castañeda).

◇ Más información sobre el Grupo de trabajo OBSERVAR está disponible en el anexo.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.10.001>

1699-258X/© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

**Patients and methods:** A Delphi process involving 18 randomly selected Spanish rheumatologists determined the level of agreement with 66 causes of noncompliance selected from the literature in relation to synthetic DMARD in RA.

**Results:** The reasons for noncompliance were consistent in 75.7%, although 3 reasons (4.5%) were highly consistent: 1) not knowing what to do in the case of an adverse event with DMARD; 2) not having undergone adherence screening by health personnel for early detection of “noncompliant patients”; and 3) not having undergone interventions or strategies that improve adherence.

**Conclusion:** In order to improve adherence to RA treatment with synthetic DMARD, the patient should be adequately informed of each new treatment introduced, the patient’s compliance profile should be incorporated into the clinical routine and the patient’s motivation for therapeutic compliance be reinforced through the methods available to us.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que requiere un diagnóstico y tratamiento precoz para su control: mejoría de los síntomas, reducción del daño estructural y control de la afectación funcional y psicológica. Las diferentes estrategias que se usan actualmente, tanto diagnósticas como terapéuticas, como el «*tight control*» o el «*treat to target*», pretenden alcanzar estos objetivos y está demostrado que un abordaje precoz consigue además disminuir el gasto, mejorando la eficiencia terapéutica<sup>1</sup>. Sin embargo, y aunque en la mayoría de los trabajos se da por supuesto que el cumplimiento por parte de los pacientes es correcto, otros estudios demuestran que la adherencia al tratamiento de la AR es inadecuada y, por tanto, la efectividad puede verse disminuida<sup>2</sup>. Por lo tanto, es fundamental detectar los motivos que impiden una correcta adherencia terapéutica e implantar métodos para mejorarla.

El correcto cumplimiento terapéutico puede verse dificultado por múltiples motivos<sup>3,4</sup>. La complejidad de los elementos es alta y puede verse influenciada por diferentes factores, tanto relacionados con los pacientes y la enfermedad que padecen, como con los profesionales y el ámbito sanitario donde trabajan o bien con el fármaco y sus posibles efectos adversos<sup>5,6</sup>. Un estudio español sugiere que los hombres jóvenes son los que presentan una peor adherencia<sup>7</sup>. Se calcula que entre el 30 y el 80% de los enfermos con AR y otras patologías crónicas, no siguen el tratamiento de forma adecuada<sup>8,9</sup>.

Se ha demostrado que el seguimiento del paciente con AR debe ser riguroso con visitas frecuentes y estructuradas según protocolos y programas terapéuticos establecidos<sup>10</sup>. Las valoraciones que habitualmente se realizan son cada vez más exhaustivas: actividad de la enfermedad y su relación con la calidad de vida, capacidad funcional, presencia de comorbilidades, progresión de la enfermedad, eficacia del tratamiento y sus posibles acontecimientos adversos (AA)<sup>1</sup>. Sin embargo, en la atención al paciente crónico, no siempre se implementan políticas de evaluación del grado de cumplimiento del tratamiento y sus causas, aunque para ello existen diferentes estrategias<sup>11,12</sup>.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos o convencionales son el primer escalón en el tratamiento de la AR y con frecuencia se acompañan de AA de diferente intensidad<sup>5,13</sup>. De hecho, más de la mitad de los pacientes aluden a los AA como la principal desventaja de los FAME sintéticos, con la consecuente falta de adherencia<sup>14</sup>. Sin embargo, con frecuencia existen otros motivos y preocupaciones que también deben tenerse en cuenta<sup>13</sup>.

Por todo ello, el Observatorio de Adherencia al Tratamiento, con la colaboración de la Sociedad Española de Reumatología, ha puesto en marcha el estudio OBSERVAR, cuyo objetivo principal es conocer los motivos de la falta de adherencia a los FAME sintéticos en pacientes con AR en España.

## Pacientes y métodos

El estudio se inició en enero de 2014 con una búsqueda bibliográfica sistemática referida a la adherencia al tratamiento, a través de *PubMed* y el buscador de *Google Scholar* en base a publicaciones científicas y otras fuentes de suficiente confianza, seleccionándose 66 afirmaciones con bajo nivel de evidencia (III o IV según el criterio NHMRC, *National Health and Medical Research Council*)<sup>15</sup>, divididas en 3 bloques temáticos o categorías: 24 razones de falta de adherencia referidas al paciente, 23 debidas a los profesionales sanitarios y 19 por razones inherentes al mismo tratamiento<sup>7,16–18</sup>.

Para ello, se ofreció la participación a 19 reumatólogos seleccionados por un comité científico, con el objetivo de representar el mayor número posible de comunidades autónomas (CC. AA.), abarcando tanto a centros hospitalarios grandes como pequeños.

Tras contacto telefónico con todos los participantes, se realizaron 2 circulaciones del listado de afirmaciones seleccionadas vía correo electrónico personal: el primer cuestionario en julio de 2014 a los 19 reumatólogos seleccionados y un mes después a los 18 participantes que respondieron al primer envío (ver *anexo*).

El proceso Delphi aplicado siguió un metodología científica validada que facilitó alcanzar acuerdos indicando cada participante el grado de acuerdo con las afirmaciones sobre una escala psicométrica tipo Likert, señalando entre 1 (mínima) y 9 (máxima aceptación) siguiendo el sistema RAND/UCLA (corporación RAND y Universidad de California en Los Ángeles, UCLA)<sup>19</sup>.

Finalmente se realizó un análisis descriptivo de las 66 razones seleccionadas empleándose las herramientas estadísticas de Microsoft Excel 2012 para determinar: media y su desviación estándar (DE); mediana y rango intercuartílico (RIC); moda, valor mínimo, valor máximo, así como el coeficiente de variación (CV).

Para valorar el grado de acuerdo final, se establecieron dos criterios diferentes:

1. Criterio en base a la mediana grupal: aunque la media es habitualmente el parámetro más utilizado y cómodo aritméticamente, se ha considerado la mediana mejor medida de la tendencia central, al ser menos sensible a los valores extremos en distribuciones asimétricas.

En base a la mediana, se consideró 1–2 y 8–9, como desacuerdo y acuerdo muy consistente respectivamente; 3 y 7 en cada caso de desacuerdo y acuerdo consistente; y los valores intermedios (4, 5 y 6), totalmente inconsistentes.

2. Criterio en base al cumplimiento simultáneo: dado que la DE, RIC y el CV representan la dispersión con respecto al valor central, se considera una inequívoca consistencia del acuerdo cuando la media y la mediana son  $\geq 7$ , la DE y el RIC son  $\leq 1,00$  y el CV es  $\leq 0,25$ .

Los resultados obtenidos se cruzaron con los aspectos de segmentación de los participantes, CC. AA. del lugar de trabajo y número de historias clínicas de AR, aplicándose los test estadísticos de *t* de Student y el test del chi cuadrado ( $\chi^2$ ).

**Tabla 1**  
Razones de falta de adherencia relacionadas con el paciente

	Media	DE	Mediana	RIC	Moda	CV	Grado de consistencia
Falta de conciencia de que realmente se está enfermo	5	2,58	7	5	7	0,52	Consistente
Falta de motivación al cambio de hábitos	5	2,56	6	5	7	0,49	Inconsistente
Desconfianza hacia el personal sanitario, no exponiendo dudas, etc. (miedo al ridículo, etc.)	5	2,44	5	5	7	0,52	Inconsistente
No ser consciente de la gravedad de la enfermedad	7	2,27	8	1	8	0,34	Muy consistente
Desconocimiento de la eficacia, acción, etc. del tratamiento	7	1,75	8	1	8	0,25	Muy consistente
Desconocer los factores que determinan el incumplimiento y no dar la debida importancia a la adherencia ni su repercusión en cuanto a la evolución de su enfermedad	7	2,20	8	1	8	0,33	Muy consistente
Sobrestimar el perfil de adherencia de uno mismo como paciente y/o autojustificarse	6	2,30	7	2	8	0,37	Consistente
No entender la información recibida	7	2,12	7	2	8	0,32	Consistente
Existencia de barreras que dificultan el cumplimiento (problemas de visión, falta de destreza, deterioro cognitivo, dificultad para tragar, etc.)	4	2,50	4	5	3	0,60	Inconsistente
No sentirse el paciente participe en la toma de decisiones	6	2,18	7	4	7	0,38	Consistente
No sentir el paciente que su tratamiento es personalizado ajustándose a las circunstancias que le rodean y su patología	6	2,45	7	5	8	0,44	Consistente
No compartir los mismos objetivos el paciente y el médico, en cuanto a su tratamiento	6	2,26	7	3	8	0,38	Consistente
No sentirse comprometido como responsable en la toma de la medicación	7	2,29	8	1	8	0,34	Muy consistente
Falta de información de su propia situación, completa y actualizada	6	2,47	6	5	3	0,43	Inconsistente
No tener la percepción de estar haciendo las cosas bien ni tener reconocimientos positivos	6	2,11	7	3	8	0,34	Consistente
Falta de apoyo del entorno y/o familiar, cuidador, trabajadores sociales, etc.	5	2,55	7	5	8	0,47	Consistente
Olvido o confusión con los medicamentos, faltando medios de autocontrol	7	1,82	7	1	7	0,28	Consistente
Suspender el tratamiento autónomamente como reacción ante inesperados AA	8	0,84	8	2	8	0,11	Muy consistente
No ser consciente de la repercusión negativa sobre el coste-beneficio ni de la afectación de la calidad de vida, por la falta de adherencia	8	0,83	8	2	7	0,11	Muy consistente
Falta de planificación e inconvenientes en la rutina (vacaciones, fin de semana)	5	2,41	6	4	2	0,47	Inconsistente
La adherencia en AR va disminuyendo con la duración del tratamiento	6	2,13	7	2	7	0,36	Consistente
Desconocer qué hacer cuando se sufre un AA con el FAME	7	0,85	7	1	7	0,12	Consistente*
Interpretar que es innecesario (o prescindible) el FAME al mejorar con un FAME biológico	7	2,21	8	1	8	0,32	Muy consistente
Rechazar el MTX por relacionarse con el cáncer	5	2,21	6	4	6	0,42	Inconsistente

AA: acontecimientos adversos; CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; FAME: fármacos inductores de remisión de acción lenta (sintéticos); MTX: metotrexato; RIC: rango intercuartílico.

\* Grado de consistencia del acuerdo en base al criterio de cumplimiento simultáneo: media  $\geq 7$ , mediana  $\geq 7$ , DE  $\leq 1,00$ , RIC  $\leq 1,00$  y CV  $\leq 0,25$ .

El estudio ha sido aprobado por los Comités de Investigación Clínica del Hospital de referencia, el «Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña» y posteriormente del resto de hospitales participantes.

## Resultados

El proyecto se llevó a cabo de marzo a septiembre de 2014. Dieciocho de los 19 reumatólogos participantes (94,74%) completaron las 2 circulaciones del proceso Delphi. Esto incluía a 13 CC. AA. (Andalucía, Cataluña, Madrid, Comunidad Valenciana, Galicia, Castilla-León, País Vasco, Castilla-La Mancha, Canarias, Baleares, Extremadura, Asturias y Cantabria) y Melilla como ciudad autónoma.

La **tabla 1** muestra las razones de falta de adherencia a los FAME sintéticos relacionados con los pacientes. Hay que resaltar que, entre las 24 variables relacionadas, el grado de acuerdo en base a la mediana fue muy consistente en 7 (29,10%), consistente en 11 (45,83%) e inconsistente en 6 (25%). No se produjo ningún desacuerdo en este apartado. En base al criterio simultáneo, hubo acuerdo consistente únicamente en un enunciado (4,17%).

En la **tabla 2** se especifica que, entre las 23 causas referidas a los profesionales sanitarios, el grado de acuerdo según la mediana fue muy consistente en 3 (13,04%), consistente en 18 (78,26%) e inconsistente en 2 (8,70%). Tampoco se produjeron desacuerdos en este apartado. Al analizar el criterio simultáneo, solo se obtuvo consistencia en 2 acuerdos (8,70%).

Tras valorar los 19 motivos de falta de adherencia a los FAME sintéticos relacionados con el «tratamiento en sí», el grado de acuerdo fue consistente en 11 (57,89%), se produjo un único desacuerdo (5,26%) y 7 inconsistencias (37,84%) considerando el criterio de la mediana grupal. No se alcanzó ningún acuerdo en base al criterio simultáneo (**tabla 3**).

## Discusión

En el presente estudio diseñado para comprender las principales causas de falta de adherencia a los FAME sintéticos o convencionales en el tratamiento de la AR, solo 3 razones destacaron como muy consistentes: 1) desconocer qué hacer cuando se sufre un AA; 2) no llevar a cabo métodos de cribado de la adherencia por el personal sanitario, y 3) no aplicar estrategias que mejoren la adherencia terapéutica.

**Tabla 2**  
Razones de falta de adherencia referidas a los profesionales sanitarios

	Media	DE	Mediana	RIC	Moda	CV	Grado de consistencia
Considerar al tratamiento como el elemento central y no al paciente	6	2,18	7	2	8	0,34	Consistente
Asumir que el paciente ha de afrontar y superar los problemas relacionados con el cumplimiento terapéutico	7	1,50	7	1	8	0,21	Consistente
No considerar relevante personalizar cada caso	5	2,52	6	5	8	0,48	Inconsistente
No atender lo suficiente aspectos de la información escrita y verbal, en la visita médica y seguimiento de la enfermera	6	2,62	7	5	8	0,45	Consistente
No tener un registro de la adherencia al tratamiento en la propia historia clínica y no ser consciente de la realidad	6	2,31	7	1	7	0,36	Consistente
Insistir poco en el aspecto de la adherencia en las guías de práctica clínica y recomendaciones	6	2,26	7	3	7	0,37	Consistente
No llevar a cabo métodos de cribado de adherencia para detectar potenciales pacientes no cumplidores, por parte de los médicos, enfermeras, etc.	8	0,99	8	1	8	0,13	Muy consistente*
Falta de programas de sensibilización y formación continuada que mejoren la adherencia, dirigidos al personal sanitario	7	1,40	8	1	8	0,19	Muy consistente
Falta de implicación activa del seguimiento de la adherencia por el médico	7	1,75	7	2	8	0,27	Consistente
Falta de implicación activa del seguimiento de la adherencia por el personal de enfermería	6	2,39	7	4	7	0,40	Consistente
Falta de implicación activa del seguimiento de la adherencia por el personal de farmacia	6	2,35	7	4	8	0,38	Consistente
Desconocer las posibles dificultades con el cumplimiento y adherencia del paciente	6	1,82	7	1	7	0,30	Consistente
No hacer partícipe al paciente de su evolución mediante pruebas complementarias: radiografías, ecografías, analíticas, etc.	6	2,66	7	5	8	0,47	Consistente
No adaptarse ni aprovecharse de las «nuevas tecnologías» por el personal sanitario	6	2,41	7	3	7	0,41	Consistente
Mantener la distancia entre médico-paciente	6	2,49	7	4	7	0,42	Consistente
Percibir que pueda mantenerse la distancia entre enfermera-paciente	5	2,45	4	5	7	0,52	Inconsistente
Percibir que pueda mantenerse la distancia entre farmacéutico-paciente	5	2,56	7	4	7	0,49	Consistente
No aplicar técnicas de entrevista motivacional con el paciente	7	1,73	7	1	8	0,24	Consistente
Ser celoso con el papel de cada cual como profesional sanitario, en el tratamiento; considerando únicamente su propia tarea	6	2,23	7	3	8	0,36	Consistente
No aplicar intervenciones encaminadas a mejorar la adherencia terapéutica	8	0,79	7	1	7	0,10	Consistente*
No relacionar la insuficiente adherencia con la «respuesta inadecuada» que pudiera estarse obteniendo	7	1,70	8	1	8	0,24	Muy consistente
Limitar la proximidad y accesibilidad del profesional sanitario (aunque esté justificado por razones estructurales)	7	2,15	7	1	7	0,32	Consistente
No ejercitar una prescripción razonada con el paciente	6	2,56	7	5	8	0,44	Consistente

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

\* Grado de consistencia del acuerdo en base al criterio de cumplimiento simultáneo: media  $\geq 7$ , mediana  $\geq 7$ , DE  $\leq 1,00$ , RIC  $\leq 1,00$  y CV  $\leq 0,25$ .

El concepto de adherencia terapéutica se ha utilizado como sinónimo de cumplimiento terapéutico, definiéndose como el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario, o bien como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la pauta posológica y el plazo prescritos, debiéndose diferenciar de la persistencia del tratamiento que es el número de días de utilización continua de la medicación durante un período específico<sup>8,9</sup>. Otro término similar, aunque no idéntico, es el de concordancia terapéutica, concepto que se basa en una negociación entre clínicos y pacientes, como iguales, y deja la puerta abierta a que estos últimos puedan diferir con los primeros en la valoración de la balanza de riesgo y beneficio de los medicamentos<sup>19</sup>. Todas las variables analizadas en este estudio se refieren únicamente a la adherencia o cumplimiento terapéutico.

Un abordaje estricto de la AR, tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico, mejora de forma clara la evolución de la

enfermedad y su pronóstico<sup>9,13</sup>. Sin embargo, en muchas ocasiones, las indicaciones terapéuticas no se siguen de forma clara, y los resultados y objetivos establecidos no son los deseados, evidenciándose una efectividad disminuida<sup>20</sup>. El control del gasto farmacéutico se optimiza con un seguimiento estricto de las prescripciones médicas, y, en consecuencia, una adherencia inadecuada disminuye la eficiencia terapéutica<sup>14,21</sup>. Los principales motivos que ocasionan una menor adherencia así como una persistencia terapéutica disminuida, han sido ampliamente estudiados<sup>8,21,22</sup>.

El presente estudio analiza los acuerdos conseguidos por un panel de reumatólogos elegido en representación de la comunidad reumatológica española, distribuidos de forma aleatoria por CC. AA. Los hospitales seleccionados corresponden a hospitales de tercer nivel y comarcales, y se considera que es una muestra significativa de las opiniones de los reumatólogos españoles, y que el consenso conseguido dibuja, de forma fidedigna, la realidad de nuestro entorno en cuanto a la adherencia terapéutica en la AR. El método Delphi está ampliamente generalizado y validado y sus

**Tabla 3**  
Razones de falta de adherencia relacionadas con el tratamiento

	Media	DE	Mediana	RIC	Moda	CV	Grado de consistencia
Diagnóstico impreciso o no reevaluado adecuadamente en el seguimiento	4	2,66	3	5	8	0,61	Desacuerdo
No considerar de forma adecuada las características del fármaco y su adaptabilidad al paciente a la hora de su elección	5	2,68	4	5	3	0,60	Inconsistente
No atender al número de fármacos prescritos, pudiendo ser excesivos	6	2,45	7	5	8	0,41	Consistente
No atender al alto número de medicamentos tomados (p. e. en el caso del FAME sintético).	6	2,59	7	5	3	0,44	Consistente
Falta de sincronización de las tomas, a la misma hora o con actividades habituales	5	2,61	7	5	8	0,49	Consistente
Ajustarse a la pauta posológica más habitual, sin tratar de simplificarla	5	2,51	5	4	7	0,51	Inconsistente
Permitirse flexibilidades en la dosis y posología... , lo que puede acostumbrar mal al paciente	5	2,60	6	5	2	0,50	Inconsistente
No hacer uso de técnicas de recuerdo en los envases: frascos monodosis, numerados, de diferentes colores, señalando horarios, etc.	7	1,64	7	2	7	0,24	Consistente
No aportar un documento escrito (y claro) explicativo junto al tratamiento	6	2,52	7	4	7	0,41	Consistente
Cambiar la vía de administración del tratamiento, o de fármacos, a pesar de no percibirse necesario por el paciente	5	2,47	5	5	2	0,51	Inconsistente
Minusvalorar la intolerancia al FAME sintético mostrada o no por el paciente	7	1,88	7	1	7	0,28	Consistente
No considerar que el paciente de importancia al riesgo de padecer los AA asociados al FAME	6	2,03	7	2	7	0,32	Consistente
No considerar que el paciente de importancia a las alteraciones hematológicas: anemia, trombocitopenia, etc. asociadas al uso de FAME sintético	5	2,61	5	4	3	0,53	Inconsistente
No considerar que el paciente de importancia al riesgo de padecer infecciones (oportunistas, etc.) asociadas al uso de FAME sintético	5	2,56	4	4	3	0,54	Inconsistente
No considerar que el paciente de importancia al riesgo de padecer mucositis, úlceras bucales, diarreas u otras molestias gastrointestinales asociadas al uso de FAME sintético	5	2,37	6	4	3	0,45	Inconsistente
No considerar que el paciente de importancia al hecho de poder padecer la caída de cabello asociada al uso de FAME sintético	6	2,40	7	5	8	0,42	Consistente
No considerar que el paciente considere importante la posible afectación de los hábitos sexuales y/o a la fertilidad con el FAME	6	2,36	7	4	8	0,40	Consistente
No considerar que el paciente de importancia al posible cansancio asociada con el FAME	6	2,33	7	3	7	0,40	Consistente
No considerar que el paciente tenga miedo a inyectarse el MTX	6	2,18	7	4	7	0,36	Consistente

AA: acontecimientos adversos; CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; FAME: fármacos inductores de remisión de acción lenta; MTX: metotrexato; RIC: rango intercuartílico.

resultados deben reflejar fielmente la realidad que nos rodea<sup>18,19</sup>. Sin embargo, es posible que al derivarse de opiniones subjetivas, los resultados presenten algún sesgo que, obviamente, está disminuido por la propia metodología y el consenso alcanzado en varias etapas. Los resultados obtenidos son solo de ámbito nacional, por lo que no son extrapolables a otros países ni escenarios.

Una deficiente adherencia terapéutica no es específica de la AR, se produce también en otras enfermedades reumáticas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante, así como en enfermedades que atañen a otras especialidades como las enfermedades infecciosas, neoplásicas, cardiovasculares, metabólicas y posiblemente a la mayoría de las patologías crónicas<sup>10,21,23,24</sup>.

En conjunto, se objetivó acuerdo en el 75,8% de las afirmaciones encuestadas. Únicamente se presentó un desacuerdo entre las razones de falta de adherencia relacionadas con el propio tratamiento: «Diagnóstico impreciso o no reevaluado adecuadamente en el seguimiento». Por otro lado, se consideró un acuerdo categórico en tres de ellas: «Desconocer qué hacer cuando se sufre un acontecimiento adverso con el FAME», «no llevar a cabo métodos de cribado

de adherencia para detectar potenciales pacientes incumplidores», y «no aplicar intervenciones encaminadas a la mejora de la adherencia terapéutica». El único desacuerdo con lo referido en la bibliografía se presenta al indicar como causa a un diagnóstico impreciso, pues lo que pudiera producirse en otras patologías crónicas, parece menos probable en la AR, donde existen programas específicos para hacer un diagnóstico precoz, así como un diagnóstico diferencial con otras entidades que simulan las características clínicas de la AR, y protocolos de seguimiento que confirman repetidamente el diagnóstico y mejoran el abordaje integral de la enfermedad<sup>23,25</sup>. Las 3 razones que obtuvieron un acuerdo categórico se podrían encuadrar en la mejora de la relación médico-paciente, indicando aspectos diferentes de fallos en la transmisión de la información (no saber qué hacer al presentarse un AA), falta de detección del problema (carecer de métodos de cribado de adherencia) o bien falta de actuación (no aplicar intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica).

En cuanto a las razones relacionadas con el paciente sobre las que se obtuvo una mayor consistencia se agruparon en dos apartados: «las relacionadas con el insuficiente grado de conocimiento de

la enfermedad, del tratamiento e importancia de la adherencia al mismo» e «inconsciencia de las repercusiones de su enfermedad y del incumplimiento terapéutico». También en este apartado, estaría el creer que al mejorar con el FAME biológico, se hace innecesario el FAME sintético convencional; así como interrumpir el tratamiento ante AA inesperados por no saber qué hacer. Por otro lado, el otro aspecto fue de carácter interno: «falta de compromiso y responsabilidad en el cumplimiento del tratamiento prescrito»; «no ser consciente de que realmente se está enfermo»; «sobrestimar un mismo su perfil de adherencia»; «no entender y no preguntar», «no compartir los mismos objetivos del médico», «no ser partícipe en la toma de decisiones».

Cada tratamiento es realmente personalizado, reevaluándose y ajustándose si es preciso en cada uno de los seguimientos; pero tan importante como hacerlo bien es que el paciente sienta que efectivamente es un «tratamiento personalizado» y controlado, con objetivos concretos, que está instruido adecuadamente sobre su enfermedad, la importancia de la adherencia y consecuencias, motivando y reforzando su esfuerzo<sup>1</sup>. Las variables relacionadas con el paciente indican que debe mejorarse tanto la información médica como del personal de enfermería, ya que en muchas ocasiones los profesionales coinciden en que el paciente presenta un deficiente conocimiento de la necesidad de adherirse al tratamiento, o bien carece de la implicación necesaria para conocer el peligro de la interrupción del mismo, o los beneficios de la permanencia del FAME sintético en los pacientes que reciben un FAME biológico para mejorar su efectividad y disminuir la inmunogenicidad.

En este sentido pueden existir diferencias entre distintos FAME sintéticos y también entre FAME biológicos, habiéndose estudiado más la medicación concomitante con MTX que con otros FAME convencionales<sup>3,26</sup>. También existen diferencias con otras entidades como la artritis psoriásica o la espondilitis anquilosante donde la monoterapia con FAME biológicos es más frecuentemente aceptada y útil<sup>3</sup>. La mayoría de las variables analizadas pueden mejorarse con los planes de educación sanitaria a los pacientes afectados de AR, e implementando las consultas de enfermería en Reumatología<sup>12</sup>.

El presente estudio analiza únicamente los FAME sintéticos, siendo el MTX el más ampliamente utilizado, aunque existe literatura tanto con los FAME sintéticos como con los FAME biológicos, no existiendo grandes diferencias en cuanto a la adherencia terapéutica ni motivos de retirada. Entre los datos que se asocian a una menor adherencia destacan la clase sociocultural baja, que se relaciona a una menor comprensión de la enfermedad y sus tratamientos, y también a una mayor actividad de la misma.

Entre las razones relacionadas con los profesionales sanitarios, en general, se reconocieron como razones de incumplimiento, «la escasa sensibilización sobre este punto entre los propios profesionales», que se traduce en un insuficiente seguimiento de este aspecto, falta de su registro, su omisión a las guías y recomendaciones, etc., destacando «el no llevar a cabo métodos de detección de pacientes incumplidores», «no aplicar intervenciones encaminadas a mejorar la adherencia terapéutica», «no llevar a cabo programas de sensibilización entre el personal sanitario» e incluso «no relacionar la insuficiente adherencia con la respuesta inadecuada que pudiera estar alcanzando». Nuevamente, todos los programas destinados a concienciar al personal sanitario pueden mejorar la percepción de este problema y, una vez más, las consultas de enfermería y la información transferida a los pacientes mejora de forma clara la sensibilización ante la importancia de mantener el fármaco para conseguir unos resultados clínicos relevantes. No obstante, es posible que algunas de las variables analizadas estén relacionadas más con la estructura sanitaria en sí que con la actividad que ejerce el profesional sanitario.

En cuanto al «tratamiento en sí mismo» como origen del incumplimiento, se admiten aspectos más bien generales, que

podrían referirse a cualquier patología crónica: «polimedicación», «problemas de sincronización de tomas», «falta de instrumentos de recuerdo en los envases», etc. Existen datos contradictorios acerca de si una mejor adherencia se presenta con la formulación vía oral o parenteral, resultados que se reproducen en los FAME biológicos donde, contrariamente a lo imaginado, la adherencia terapéutica en las administraciones subcutáneas también son menores de lo deseadas<sup>27,28</sup>. En este sentido se puede mejorar mucho la adherencia al administrar los tratamientos de forma endovenosa ya que al ser obligatoriamente hospitalaria, el control es más estricto, aunque algún estudio indica que en este subgrupo de pacientes la adherencia terapéutica tampoco es la esperada, dependiendo de la asociación o no de un FAME sintético<sup>29</sup>.

En cuanto a los AA de los FAME convencionales, apreciamos que se les considera causa menor de la falta de adherencia, incluso algunos aspectos resultan inconsistentes con valores que les aproximarían al desacuerdo; lo que nos hace reflexionar, pues hay ciertamente experiencias que muestran un diferente nivel de apreciación e importancia de los AA entre el médico y paciente; y es que el paciente puede no declararlos todos. Sin embargo, diferentes estudios muestran que los AA de los FAME, tanto sintéticos como biológicos, son una causa frecuente de disminución de la adherencia terapéutica<sup>4,21,29</sup>. En este sentido, debe abordarse este tema desde el punto de vista de efecto adverso como tal, o de miedo a que acontezca, y por otro lado deben promocionarse las actuaciones que promuevan una concienciación<sup>4</sup>, tanto del médico como del paciente, que conduzcan a una detección precoz de los mismos y a una actuación consensuada tras su aparición, ya que no siempre deberían implicar una retirada del fármaco.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque el número de reumatólogos consultados pueda parecer pequeño, se consideró suficiente tras una valoración por parte de un equipo asesor epidemiológico-estadístico. Asimismo, el nivel de atención asistencial es heterogéneo, con especialistas que visitan un número muy diferente de pacientes en hospitales de distinto nivel asistencial. Sin embargo, esto nos permite abarcar a un grupo variado y mayor de reumatólogos con distinta práctica clínica, lo que parece más un punto a favor que en contra. Tampoco se incorporaron al estudio diplomados en enfermería ni otros profesionales sanitarios, lo que podría también reducir la importancia de algunos de los resultados obtenidos. Además, y dada la gran variabilidad individual en los motivos de incumplimiento terapéutico, hubiera sido interesante definir poblaciones concretas más restringidas, como: pacientes con FAME sintéticos combinados con biológicos subcutáneos o intravenosos, tiempo de tratamiento con los distintos fármacos, etc. Sin embargo, y a pesar de todas las limitaciones comentadas, creemos que el presente estudio es válido y los resultados obtenidos son consistentes.

A raíz de esta experiencia, consideramos esencial informar adecuadamente al paciente de cada tratamiento nuevo introducido y sus posibles AA, incorporando en la rutina clínica la valoración del perfil de cumplimiento terapéutico de cada paciente, así como reforzar la motivación del paciente al cumplimiento terapéutico a lo largo de su seguimiento.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

La realización de este trabajo ha sido posible gracias al apoyo de Roche Pharma España.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero al estudio por Roche Pharma España, así como la colaboración de Bate Scientia Salus como secretaría técnica independiente. Sin embargo, Roche Pharma no ha intervenido en el diseño, ni en el análisis ni interpretación de resultados, que han sido totalmente independientes del promotor.

## Appendix A. Grupo de trabajo OBSERVAR\*. Lista de autores y centros colaboradores.

Participantes / autores	Centros de trabajo (comunidad / ciudad autónoma)
Alegre de Miguel, Cayetano	H.U. Vall D'Hebron (Cataluña)
Castañeda Sanz, Santos	H. de la Princesa (Madrid)
Castaño Sánchez, Manuel	H.C.U. Virgen de la Arrixaca (Murcia)
Chamizo Carmona, Eugenio	H. de Mérida (Extremadura)
de Toro Santos, Francisco Javier	Complejo Hospitalario A Coruña (Galicia)
García Aparicio, Ángel	Complejo Hospitalario de Toledo (Castilla-La Mancha)
García Fernández, María Edilia	H. de Cabueñes (Asturias)
Garméndia Sánchez, Elena	H.U. de Cruces (País Vasco)
Hernández Miguel, María Victoria	H. Clinic I Provincial (Cataluña)
Hidalgo Calleja, Cristina	H. Virgen de la Vega (Castilla-León)
Juan Más, Antonio	H. Son Llatzer (Baleares)
Martínez López, Juan Antonio	H. Fundación Jiménez Díaz (Madrid)
Martínez Taboada, Víctor	H.U. Marqués de Valdecilla (Cantabria)
Monteagudo Saez, Indalecio	H.G.U. Gregorio Marañón (Madrid)
Naranjo Hernández, Antonio	H.U. Doctor Negrín (Canarias)
Orte Martínez, Javier	H.U. Ramón y Cajal (Madrid)
Pérez Galán, María José	Complejo Hospitalario de Jaén (Andalucía)
Rodríguez Escalera, Carlos	H. Comarcal de Melilla (Melilla)
Rosas Gómez de Salazar, José	H. Marinal Baixa (Comunidad Valenciana)

\* Lista de colaboradores, en orden alfabético de primer apellido.

## Bibliografía

- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2015;75:3–15.
- Blanco FJ, Ballina J, Carbonell J, Martín-Mola E, Tornero J, Ramírez E, et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España (ESTUDIO FIRST). *Reumatol Clin.* 2011;7:88–93.
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT, et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:22–32.
- Van den Bemt BJF, van den Hoogen FHJ, Benraad B, Hekster YA, van Riel PLCM, van Lankveld W. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol.* 2009;36:2164–70.
- Nash P, Nicholls D. Perceptions of methotrexate use in rheumatoid arthritis by rheumatologists and their patients: an Australian survey study. *Int J Rheum Dis.* 2013;16:652–61.
- Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care.* 2007;45 Suppl 2:S66–76.
- Marras C, Monteagudo I, Salvador G, de Toro FJ, Escudero A, Alegre-Sancho JJ, et al. Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int.* 2017;37:1195–202.
- Van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:337–51.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487–97.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960–77.
- Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Rev Clínica Esp.* 2014;214:336–44.
- Alonso M, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Ayiún R, Gangoso A, et al. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. *Salud Madr.* 2006;13:31–8.
- Tornero Molina J, Sanmartí Sala R, Rodríguez Valverde V, Martín Mola E, Marengo de la Fuente JL, González Álvaro I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica.* 2010;6:23–36.
- Elliott RA. Poor adherence to medication in adults with rheumatoid arthritis. *Dis Manag Health Outcomes.* 2008;16:13–29.
- Gäwert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50:152–60.
- Grol R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. *BMJ.* 1998;317:858–61.
- Pasma A, van't Spijker A, Hazes JMW, Busschbach JVV, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:18–28.
- Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: The effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *BioMed Res Int [Internet].* 2015 Apr 28 [consultado 30 Abr 2017];2015. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/150658/abs/>.
- Milholland AV, Wheeler SG, Heieck JJ. Medical Assessment by a Delphi Group Opinion Technic [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197306142882405>. 2010 [citado 15 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197306142882405>.
- Pasma A, Schenk CV, Timman R, Busschbach JVV, van den Bemt BJF, Molenaar E, et al. Non-adherence to disease-modifying antirheumatic drugs is associated with higher disease activity in early arthritis patients in the first year of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:281.
- De Vera MA, Mailman J, Galo JS. Economics of non-adherence to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014;16:460.
- Arshad N, Ahmad NM, Saeed MA, Khan S, Batool S, Farman S. Adherence to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Pak J Med Sci.* 2016;32:413–7.
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes a meta-analysis. *Med Care.* 2002;40:794–811.
- Horne R. Compliance, adherence, and concordance: Implications for asthma treatment. *Chest.* 2006;130 1 suppl:65S–72S.
- Müller RB, von Kempis J, Haile SR, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: A retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:28–34.
- Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis.* 2009;69:88–96.
- Fautrel B, Balsa A, Riel PV, Casillas M, Capron J-P, Cueille C, et al. Influence of route of administration/drug formulation and other factors on adherence to treatment in rheumatoid arthritis (pain related) and dyslipidemia (non-pain related). *Curr Med Res Opin [Internet].* 2017 Apr 28 [consultado 30 Abr 2017]; Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2017.1313209>.
- Calvo-Alén J, Monteagudo I, Salvador G, Vázquez-Rodríguez TR, Tovar-Beltrán JV, Vela P, et al. Non-adherence to subcutaneous biological medication in patients with rheumatoid arthritis: a multicentre, non-interventional study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35:423–30.
- Kristensen LE, Saxne T, Nilsson J-Å, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R174.