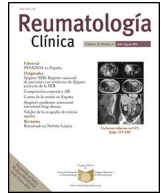




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Adherencia al tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide en la práctica clínica diaria

Tatiana Barbich, Osvaldo Luis Cerda, Emilce Edith Schneeberger y Gustavo Citera *

Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (IREP), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de junio de 2020
Aceptado el 1 de noviembre de 2020
On-line el 15 de enero de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Adherencia
Tofacitinib

R E S U M E N

Objetivos: Evaluar la adherencia al tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide (AR) mediante las dos versiones del autocuestionario *Compliance Questionnaire Rheumatology*, CQR19 y CQR5, determinar las variables asociadas a la adherencia a tofacitinib y comparar el rendimiento de ambos cuestionarios.

Material y métodos: Estudio de corte transversal. Se incluyeron pacientes ≥ 18 años de edad con AR (ACR/EULAR 2010) en tratamiento con tofacitinib. Se consignaron datos sociodemográficos, características clínicas de la enfermedad, tratamientos y datos sobre la evaluación de los pacientes. Todos los pacientes completaron los autocuestionarios CQR19 y CQR5. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva. T-test o Mann Whitney para variables continuas y test de chi cuadrado o test exacto de Fisher para las categóricas. Índice de concordancia kappa. Regresión logística múltiple.

Resultados: Se incluyeron 52 pacientes, 82,7% mujeres, con una edad mediana (*m*) de 57,7 años, tiempo de evolución de la enfermedad *m* 16 años. El 63,5% presentaban comorbilidades. El 86,5% de los pacientes estaban tratados con tofacitinib (5 mg dos veces/día) y el 48% recibía tofacitinib en monoterapia. El tiempo *m* de tratamiento con tofacitinib fue de 13 meses. El 42,3% suspendieron el tratamiento y un solo paciente suspendió definitivamente por falta de provisión. La *m* de CQR19 fue del 89,5%, y el 84,6% de los pacientes presentaron una adherencia $\geq 80\%$. Las variables significativamente asociadas con adherencia $\geq 80\%$ fueron la presencia de comorbilidades ($p=0,014$) y mayor edad ($p=0,033$). Considerando el CQR5, un porcentaje similar de pacientes (82,7%) fueron adherentes al tratamiento, aunque la concordancia con CQR19 fue baja ($\kappa: 0,227$). En el análisis multivariado, mayor edad fue la única variable independientemente asociada a buena adherencia al tratamiento ($p=0,037$).

Conclusiones: La adherencia al tratamiento con tofacitinib, en ambas formulaciones, fue muy buena. Mayor edad se asoció con mejor adherencia al tratamiento. La concordancia entre los cuestionarios CQR19 y CQR5 fue baja.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. y

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

Adherence to Treatment with Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis in Daily Clinical Practice

A B S T R A C T

Objectives: To evaluate the adherence to treatment with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (RA) using two versions of the self-questionnaire *Compliance Questionnaire Rheumatology*, CQR19 and CQR5, to determine the variables associated with adherence to tofacitinib and to compare the performance of both questionnaires.

Material and methods: A cross-sectional study was carried out. We included patients ≥ 18 years old, with RA (ACR/EULAR criteria 2010) under treatment with tofacitinib. Sociodemographic data, clinical characteristics, treatment and data on patient evaluation. All the patients completed self-questionnaires CQR19 and CQR5. **Statistical analysis:** Descriptive statistics. T-test or Mann Whitney to compare the continuous variables, chi² test or Fisher's exact test for the categorical ones. Kappa concordance index. Multiple logistic regression.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
Adherence
Tofacitinib

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gustavocitera@gmail.com (G. Citera).

Results: We included 52 patients, 82.7% women, with a median (*m*) age of 57.7 years, disease duration *m* 16 years, 63.5% had comorbidities. Of the patients, 86.5% were treated with tofacitinib (5 mg BID) and 48% received tofacitinib as monotherapy. The median time of tofacitinib treatment was 13 months, 42.3% suspended treatment, and only one patient permanently stopped treatment due to lack of provision. Median CQR19 was 89.5%, and 84.6% had an adherence $\geq 80\%$. The variables significantly associated with adherence $\geq 80\%$ were the presence of comorbidities ($P=.014$) and older age ($P=.033$). Considering the CQR5, a similar percentage of patients (82.7%) were adherents to treatment, however, the concordance with CQR19 was low. In the multivariate analysis, older age was the only variable independently associated with good adherence to treatment.

Conclusions: Treatment adherence to tofacitinib was very good for both presentations. Older age was associated with higher adherence. The agreement between the questionnaires CQR19 and CQR5 was low.

© 2020 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 sistémica autoinmune que, si no es tratada oportuna y eficazmente, produce alteraciones funcionales progresivas que llevan a la discapacidad funcional, generando un importante impacto psicosocial y económico en las personas que la padecen¹. Actualmente existen diversas estrategias terapéuticas, como las drogas modificadoras anti-reumáticas convencionales (*conventional-Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* [c-DMARD]), biológicas (*biological* [b-DMARD]) y sintéticas dirigidas (*targeted synthetic* [ts-DMARD]) como tofacitinib, baricitinib y upadacitinib. Estas pequeñas moléculas son tratamientos innovadores debido a su mecanismo de acción, a la vía de administración oral y a la vida media corta.

Tofacitinib inhibe en forma selectiva y competitiva la vía de las Janus kinasa (Jak) 1 y 3, y ha demostrado eficacia y seguridad para el tratamiento de pacientes con AR moderada a severa mediante su extenso programa de desarrollo². En Argentina se encuentra aprobado en sus dos presentaciones de 5 mg dos veces al día y 11 mg una vez al día, tanto en monoterapia como en combinación con c-DMARD³⁻⁵. Según nuestro conocimiento, por el momento no contamos con estudios para evaluar la adherencia terapéutica a esta innovadora medicación oral.

Sabemos que la adherencia al régimen terapéutico farmacológico de los pacientes con AR generalmente varía entre el 30 y el 80%, dependiendo de la definición de adherencia y de la metodología empleada para medirla⁶. Podemos entender por adherencia el cumplimiento y la persistencia (regularidad y continuidad) de la toma de una medicación prescrita⁷⁻⁹. La falta de adherencia al tratamiento farmacológico puede conducir a procedimientos diagnósticos más complejos, empeoramiento de la enfermedad, aumento de la discapacidad con la consecuente pérdida de la actividad laboral, mayor presencia de comorbilidades y grandes pérdidas económicas tanto directas como indirectas dentro del sistema de salud¹⁰. La adherencia a la medicación puede verse afectada por varios factores. La Organización Mundial de la Salud identificó cinco razones para la no adherencia al tratamiento: causas socioeconómicas (el costo de la medicación), relacionadas con el equipo de atención médica (la falta de conocimiento y de capacitación de los profesionales de la atención médica), relacionadas con la enfermedad (discapacidad relacionada con la enfermedad), terapéuticas (complejidad del régimen de medicación) y factores relacionados con el paciente (percepciones y expectativas del paciente)^{11,12}.

Actualmente contamos con varios métodos que permiten medir la adherencia al tratamiento médico. Un método sencillo es a través de la autorreferencia de los pacientes mediante cuestionarios. El cuestionario más utilizado y conocido es el *Compliance Questionnaire on Rheumatology* (CQR), que permite identificar factores

que contribuyen a un cumplimiento terapéutico. Este cuestionario posee dos versiones. El CQR19 presenta buena confiabilidad y validez de constructo, con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 67% para detectar óptima adherencia¹³. La otra versión, el CQR5, es más simple y permite mediante un cálculo matemático clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes¹⁴.

Los objetivos de este estudio fueron: evaluar la adherencia al tratamiento con tofacitinib en pacientes con AR mediante los auto-cuestionarios CQR19 y CQR5, determinar las variables asociadas a la misma y comparar el rendimiento de ambos cuestionarios.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal y se incluyeron en forma consecutiva pacientes ≥ 18 años de edad con AR según criterios ACR-EULAR 2010¹⁵ de la consulta ambulatoria, desde abril a septiembre de 2018, que estuvieran en tratamiento con tofacitinib en ambas presentaciones. La recolección de datos se realizó mediante revisión de historias clínicas y entrevista directa del médico tratante con el paciente. Se recolectaron datos sociodemográficos (edad, sexo, nivel de educación, estado civil, convivientes, cobertura social), tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de demora al diagnóstico de AR, forma clínica (erosiva/no erosiva), así como la positividad de factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-peptido cíclico citrulinados (anti-CCP). Se consignaron tratamientos previos a tofacitinib como esteroides, c-DMARD y/o b-DMARD.

Con respecto a tofacitinib, se registraron la fecha de inicio del tratamiento, las dosis utilizadas (comprimidos de 5 mg dos veces al día o la fórmula de liberación prolongada en comprimidos de 11 mg una vez al día), los tratamientos concomitantes: c-DMARD, AINE y corticoterapia equivalente a prednisona categorizada en dosis bajas < 10 mg o dosis altas ≥ 10 mg. También se consignó la aparición de eventos adversos relacionados con el uso de tofacitinib, como alergias, infecciones, neoplasias, dislipemia, anemia, neutropenia, aumento de transaminasas y eventos gastrointestinales como la intolerancia digestiva. En caso de suspensión de tofacitinib, se clasificaron las causas de suspensión en: ineficacia, eventos adversos, falta de provisión por parte del sistema de salud, decisión del paciente y/o requerimiento de cirugías. Para una completa evaluación del paciente y su adherencia se recolectaron datos clínicos de la última visita, la presencia de rigidez matinal (en minutos), dolor y actividad global de la enfermedad según el paciente y el médico por medio de la escala visual numérica (EVN). Recuento articular de 28 articulaciones tumefactas y dolorosas¹⁶, según corresponda, así como niveles de reactantes de fase aguda, eritrosedimentación (ERS) en mm/h y proteína C reactiva (PCR) en mg/l. Se administró el cuestionario *Health Assessment Questionnaire-Argentinean version*

(HAQ-A)¹⁷ para determinar la capacidad funcional y se calcularon los índices compuestos: *Disease Activity Score-28* (DAS28)¹⁸, *Clinical Disease Activity Index* (CDAI)¹⁹ y *Simple Disease Activity Index* (SDAI)²⁰ para la actividad de la enfermedad.

Con el fin de evaluar la adherencia al tratamiento con tofacitinib, todos los pacientes respondieron dos cuestionarios: la versión en idioma español validada en nuestro país del CQR19^{13,21} y del CQR5¹⁴. El CQR19 consta de 19 ítems, en los cuales los pacientes indicaron su nivel de acuerdo para ciertas afirmaciones a través de una escala Likert de 4 puntos (muy en desacuerdo: 1 punto; algo en desacuerdo: 2 puntos; algo de acuerdo: 3 puntos; muy de acuerdo: 4 puntos). Seis ítems presentan afirmaciones negativas (números 4, 8, 9, 11, 12 y 19) y, en consecuencia, el puntaje debe invertirse (4 = 1, 3 = 2, 2 = 3, 1 = 4). El cálculo del puntaje surge de la suma de los puntos de todos los ítems, restando 19 y luego dividiéndolo por 0,57, obteniéndose una escala de adherencia que varía de 0 (sin adherencia) a 100 (adherencia perfecta)¹³. El CQR5 consta de 5 ítems, manteniendo las preguntas números 2, 3, 5, 6 y 17 del CQR19. Se responde de igual forma con la misma escala de Likert categorizada del 1 al 4. Posteriormente se aplican dos fórmulas (una de baja adherencia y otra de alta adherencia) y se comparan los resultados. Si el resultado de la fórmula de alta adherencia es mayor que la de baja adherencia, el paciente es clasificado como de alta adherencia ($\geq 80\%$), y si la fórmula de baja adherencia es mayor que la de alta, se considera como de baja adherencia ($< 80\%$)¹⁴. El trabajo fue presentado en el Congreso Argentino de Reumatología, realizado en Mendoza en 2018, luego de lo cual, para la publicación, los datos fueron revisados y actualizados en relación con la aparición de nuevos eventos adversos o la eventual suspensión del tratamiento.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia y porcentaje y las continuas en mediana (*m*) y rango intercuartílico (RIC), o media (\bar{X}) y desvío estándar (DE), dependiendo de su distribución. La comparación de las variables continuas se realizó por T-test o test de Mann Whitney y ANOVA, según correspondiera, y la comparación de las variables categóricas por el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para evaluar la concordancia entre los cuestionarios CQR19 y CQR5 se utilizó la prueba kappa. Se utilizó regresión logística múltiple con el fin de determinar variables asociadas a la adherencia, utilizando la adherencia medida por CQR19 $\geq 80\%$ como variable dependiente y variables con una $p < 0,1$ en el univariado como variables independientes. Se consideró significativa una $p \leq 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 52 pacientes, de los cuales el 82,7% (43) eran mujeres, con una edad mediana (*m*) de 57,7 años (RIC: 51,3–66,8) y un tiempo mediano de evolución de la enfermedad de 16 años (RIC: 11–21). Cuarenta pacientes (77%) poseían cobertura médica. En cuanto a las características de la enfermedad, 49 pacientes (94,2%) fueron seropositivos para FR, mientras que 34 (70,6%) para anti-CCP. Cuarenta y cinco pacientes (86,5%) presentaban erosiones radiográficas. El 63,5% presentaban comorbilidades, siendo las más frecuentes hipertensión arterial (39%) y tabaquismo (27%). DAS28 *m* 2,25 (RIC: 1,39–3,25). El resto de las características de la población se mencionan en la [tabla 1](#). Dieciocho pacientes recibieron tofacitinib por respuesta inadecuada (RI) a c-DMARD y 35 (67,3%) por RI a b-DMARDs; 18 de ellos luego de falla al 1.º b-DMARD, 10 luego de falla al 2.º b-DMARD, 5 luego de falla al 3.º b-DMARD y 2 pacientes luego de falla al 4.º b-DMARD. Los agentes biológicos recibidos previamente fueron: 32 agentes anti-TNF, 15 abatacept,

Tabla 1

Características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de la población estudiada

Variables	n = 52
Edad (años), <i>m</i> (RIC)	57,7 (51,3–66,8)
Sexo femenino, n (%)	43 (82,7)
Tiempo de evolución de AR (años), <i>m</i> (RIC)	16 (11–21)
Comorbilidades, n (%)	33 (63,5)
Hipertensión arterial, n (%)	25 (48,1)
Diabetes tipo 2, n (%)	9 (17,3)
Tabaquismo, n (%)	13 (25,0)
EPOC, n (%)	4 (7,7)
FR positivo, n (%)	49 (94,2)
Anti-CCP positivo, n (%)	24/34 (70,6)
DAS 28, <i>m</i> (RIC)	2,25 (1,4–3,2)
Tiempo de tratamiento tofacitinib (meses), <i>m</i> (RIC)	13 (7–28)
Cobertura médica, n (%)	40 (77)
Obra social, n (%)	20 (38,5)
Prepaga, n (%)	18 (34,6)

anti-CCP: anti péptido cíclicocitruilino; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR: factor reumatoide; *m*: mediana; RIC: rango intercuartílico.

Tabla 2

Variables asociadas a la presencia o ausencia de adherencia (CQR19 $\geq 80\%$)

Variables	No adherente n = 8	Adherente n = 44	p
Edad (años), \bar{X} (DE)	44,9 \pm 16,1	60,1 \pm 9,1	0,033
Sexo femenino, n (%)	6 (75)	37 (84,1)	0,532
Vive solo, n (%)	3 (17,6)	14 (31,8)	0,845
Desocupación, n (%)	2 (25)	20 (45,5)	0,033
Cobertura de salud, n (%)	7 (87,5)	31 (70,5)	0,155
Tiempo de evolución (años), \bar{X} (DE)	10,6 \pm 7	17 \pm 8,6	0,052
Comorbilidades, n (%)	2 (25)	31 (70,5)	0,014
Hipertensión arterial, n (%)	1 (12,5)	25 (56,8)	0,029
Tabaquismo, n (%)	1 (12,5)	12 (27,3)	0,375
Factor reumatoide positivo, n (%)	7 (87,5)	42 (95,5)	0,375
Tratamiento previo con b-DMARD, n (%)	5 (62,5)	29 (65,9)	0,852
Tofacitinib 5 mg BID, n (%)	7 (87,5)	38 (86,4)	0,931
Tiempo de tofacitinib, \bar{X} (DE)	20,6 \pm 16,3	19,8 \pm 18,3	0,908
Tratamiento concomitante, n (%)	8 (100)	42 (95,5)	0,539

BID: dos veces/día; b-DMARDs: *biological-Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs*; DE: desviación estándar; \bar{X} : media.

10 tocilizumab y 4 rituximab. Un total de 45 (86,5%) de los pacientes tratados con tofacitinib utilizaban la dosis de 5 mg dos veces al día, mientras que 8 (13,4%) la formulación de 11 mg/día. Casi la mitad de los pacientes (48%) recibían tofacitinib en monoterapia. De los pacientes en tratamiento combinado, 17 (63%) recibían metotrexato, 9 (33,3%) leflunomida y un paciente sulfasalazina. El tiempo mediano de tratamiento con tofacitinib fue de 13 meses (RIC: 7–28).

Veintidós pacientes (42,3%) suspendieron el tratamiento con tofacitinib: 21 en forma transitoria y solo un paciente en forma definitiva, con posterioridad al análisis de datos para esta publicación. Las causas de discontinuación fueron infecciones (10: 4 casos de herpes zoster [HZ], 4 infecciones del tracto urinario inferior [ITU] y 2 neumonías adquiridas de la comunidad [NAC]); el resto de las causas se debieron a cirugías programadas en 7 pacientes y falta de provisión en 4 pacientes. La mayoría de los eventos fueron tratados de manera ambulatoria y se resolvieron sin complicaciones. El único paciente que suspendió definitivamente el tratamiento fue a causa de falta de provisión del tofacitinib por parte del sistema de salud.

Respecto a la adherencia al tofacitinib, el resultado del CQR19 fue *m* 89,5% (RIC: 84,2–94,3). Cuarenta y cuatro pacientes (84,6%) presentaron una adherencia $\geq 80\%$, y esto se asoció significativamente con la presencia de comorbilidades (70,5% vs 29,5%;

Tabla 3Variables asociadas a una adherencia al tratamiento con tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide según CQR19 ($\geq 80\%$). Regresión logística múltiple

	B	Odds ratio	IC 95%		p
			Superior	Inferior	
Edad	0,084	1,008	1,178	1,005	0,037
Tiempo de evolución	0,073	1,076	1,225	0,946	0,266
Comorbilidades	1,661	5,264	36,576	0,758	0,093
Variable dependiente: CQR19 $\geq 80\%$					

CQR: Compliance Questionnaire Rheumatology 19; IC: intervalo de confianza.

Tabla 4Concordancia de adherencia al tratamiento con tofacitinib entre CQR19 ($\geq 80\%$) y CQR5 ($\geq 80\%$)

		Adherencia CQR5 $\geq 80\%$	
		No	Sí
Adherencia CQR19 $\geq 80\%$	No, n (%)	3 (33,3)	5 (11,6)
	Sí, n (%)	6 (66,7)	38 (88,4)
$\kappa: 0,227$			

CQR: Compliance Questionnaire Rheumatology; κ : índice de concordancia kappa.

$p=0,014$) y mayor edad ($\bar{X} 60 \pm 9$ años vs $\bar{X} 45 \pm 6$ años; $p=0,033$) (tabla 2). En el análisis multivariado, utilizando CQR19 $\geq 80\%$ como variable dependiente, mayor edad se mantuvo asociada en forma independiente a mayor adherencia al tratamiento (OR: 1,09; IC 95%: 1,06-1,18; $p=0,037$) (tabla 3). Cuando evaluamos los resultados del CQR5, el 82,7% de los pacientes fueron adherentes. La concordancia entre ambos cuestionarios, CQR19 y CQR5, fue baja ($\kappa: 0,227$) (tabla 4).

Discusión

En el presente estudio evaluamos la adherencia al tratamiento farmacológico con tofacitinib y observamos que el 84,6% de los pacientes tuvieron una adherencia $\geq 80\%$ medida por CQR19 y el 82,7% por CQR5. Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que evaluó en forma directa la adherencia al tratamiento de una pequeña molécula en pacientes con AR. Un estudio retrospectivo, recientemente publicado, compara la persistencia y la adherencia a vedolizumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y a tofacitinib en pacientes con AR, utilizando infliximab como comparador de adherencia entre ambas enfermedades. Luego de ajustar en forma indirecta para cada enfermedad, la adherencia fue significativamente mayor para el tratamiento con infusión endovenosa²². Este estudio tiene ciertas limitaciones debido a su metodología retrospectiva y a la comparación indirecta entre dos enfermedades distintas que hace que sus resultados deban ser tomados con cautela.

Algunos reportes tanto en AR como en otras enfermedades muestran mayor adherencia a la vía endovenosa con respecto a la oral y a la subcutánea²³. Stolshek et al.²⁴ observaron mayor adherencia en los pacientes tratados con infliximab en comparación con los pacientes tratados con otros b-DMARD subcutáneos. Estos hallazgos podrían deberse a que los tratamientos endovenosos requieren la necesidad de concurrir a un centro de infusión para el tratamiento, en la mayoría de los casos con una cita previa, situación que podría influir positivamente en el cumplimiento del paciente.

En una revisión sistemática de la literatura, la adherencia en pacientes con AR varió entre el 30 y el 80% de acuerdo al tipo de medicamentos recetados, las dosis establecidas, el tiempo de seguimiento, el tiempo de evolución de la enfermedad y los métodos utilizados para evaluarla. Esta variabilidad en la adherencia también podría deberse a que los estudios incluidos en esta revisión

evaluaron c-DMARD y b-DMARD, mientras que otros incluyeron AINE y c-DMARD^{25,26}.

Por otra parte, Grijalva et al.²⁷ estudiaron retrospectivamente la adherencia al tratamiento con c-DMARD (metotrexato, leflunomida y sulfasalazina) y b-DMARD (infliximab, etanercept y adalimumab) en pacientes con AR mediante la tasa de posesión del medicamento (TPM), detectando mayor adherencia a los agentes biológicos. Este es un método de dispensación de medicamentos centralizado en farmacias de hospitales. Se calcula como el número de días que un paciente tiene posesión de la medicación, dividido por los días de tratamiento. Estos autores observaron mayor adherencia a los b-DMARD en monoterapia en comparación con las terapias combinadas y los c-DMARD. Esta mayor adherencia a los b-DMARD vs los c-DMARD no solamente podría estar condicionada por la vía de administración, sino también por una mayor comodidad para los pacientes en los intervalos de dosis más prolongados.

En nuestro centro, en 118 pacientes con AR la adherencia al metotrexato medida a través de CQR5 fue del 86,6%²⁸ y la de b-DMARD del 78%²⁹, demostrando una buena adherencia para ambos tipos de fármacos y semejante a la adherencia reportada al tofacitinib en este estudio. En contraste, otros estudios de Argentina y Australia hallaron niveles de adherencia al tratamiento con c-DMARD y b-DMARD $< 70\%$ ³⁰⁻³². Estas diferencias podrían deberse a factores socioeconómicos, culturales, étnicos y psicológicos.

Uno de los aspectos que puede influir positivamente en la adherencia es la percepción de la enfermedad^{31,33}. Wabe et al.³¹ observaron que la creencia de la necesidad de medicación, la autoeficacia y la mayor edad de los pacientes se asociaron a mayor adherencia. Esta asociación coincide con los resultados de nuestro estudio, ya que los pacientes más añosos presentaron significativamente mayor adherencia al tratamiento. Esto podría deberse al hecho de que estos pacientes tengan una mejor percepción de la enfermedad y, por tanto, consideren la necesidad del cumplimiento terapéutico. Si bien nosotros no medimos la percepción a la enfermedad en nuestros pacientes, Hughes et al.³⁴ hallaron mayor percepción de la enfermedad en los pacientes de mayor edad, quienes presentaban mayor discapacidad medida por HAQ. A su vez, Park et al.³⁵ detectaron que los pacientes adultos mayores cometen menos errores en el cumplimiento del régimen terapéutico en comparación con los adultos de mediana edad, situación que podría estar sujeta a que un ritmo de vida acelerado en los más jóvenes influiría negativamente sobre la adherencia.

La suspensión del tratamiento en nuestro estudio fue alta, correspondiendo al 42,3%, si bien, a excepción de un caso, en todos los pacientes fue transitoria. El motivo más frecuente de la discontinuación fue por infecciones, y en todos los casos estas se resolvieron sin complicaciones. En relación con las causas de suspensión, un estudio multicéntrico de la vida real en 419 pacientes con AR provenientes de 9 países latinoamericanos, la frecuencia de discontinuación definitiva de tofacitinib fue del 13,4%: el 6,9% por falta de eficacia, el 3,6% por eventos adversos y el 2,9% por otras razones³⁶. La frecuencia de discontinuación definitiva del tratamiento en nuestro estudio fue baja. Un total de 5 pacientes debieron discontinuar por falta de provisión por parte del sistema de salud; de ellos, uno solo suspendió de manera definitiva.

En nuestro análisis observamos una baja concordancia entre las dos versiones del CQR. Esto podría deberse a que el CQR19 tiene un método de cuantificación más sencillo y presenta una mejor validez de constructo^{13,21}. Además, una diferencia a destacar entre ambos es que el CQR19 determina el porcentaje de adherencia, mientras que el CQR5 dicotomiza a los pacientes entre adherentes y no adherentes¹⁴. No encontramos en la literatura un estudio que evalúe la concordancia entre ambos cuestionarios, si bien se ha reportado que el CQR5 presenta una especificidad del 97% al identificar a los adherentes altos clasificados por el CQR19 y una sensibilidad del 69% al identificar los adherentes bajos¹⁴.

Es importante mencionar las limitaciones de este estudio: el número de pacientes analizado fue relativamente bajo y la modalidad del estudio fue de corte transversal, motivo por el cual no se pudo evaluar la adherencia al tratamiento con tofacitinib a lo largo del tiempo, siendo un interesante dato a consignar en estudios futuros. Finalmente, la medida de cumplimiento de tofacitinib fue autoinformada, pudiendo estar sujeta a un sesgo de recuerdo.

Conclusiones

El presente estudio demostró una muy buena adherencia autoinformada al tratamiento con tofacitinib. La edad avanzada se asoció independientemente a mayor adherencia. Las dos versiones del CQR mostraron baja concordancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Maldonado Coco J, Citera G. Reumatología. 1.^{ra} edición. 226-233. capítulo 17.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186:4234–43.
- Food and Drug Administration Advisory Committee meeting. Tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis (NDA 203214), 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMaterials>.
- Burrell A, Wong p, Ollendorf D, Fuldeore M, Roy A, Fairchild C, et al. Defining compliance/adherence and persistence: ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health*. 2005;8:194–5.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Mola EM, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Int Med*. 2013;159:253–9.
- Van den Bemt BJJ, van Lankveld GJM. How can we improve adherence to therapy by patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:681.
- Koncz T, Pentek M, Brodsky V, Ersek K, Orlewska E, Gulacsi L. Adherence to biologic DMARD therapies in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10:1367–78.
- Leventhal H, Diefenbach M, Leventhal EA. Illness cognition: Using common sense to understand treatment adherence and affect cognition interactions. *Cogn Ther Res*. 1992;16:143–63.
- Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: Deviance or reasoned decision-making. *Soc Sci Med*. 1992;34:507–13.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97.
- Chaudri NA. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. *Ann Saudi Med*. 2004;24:221–2.
- Dimatteo MR. Enhancing patient adherence to medical recommendations. *JAMA*. 1994;271:79–83.
- De Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: A validation study. *J Rheumatol*. 2003;30:2469–75.
- Hughes D, Done J, Young A. A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. *MC Musculoskelet Disord*. 2013;14:286.
- Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, Combe B, Dougados M, Emery P, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: Methodological report phase I. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1589–95.
- Fuchs HA, Brooks RH, Callahan LF, Pincus T. A simplified twenty-eight joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1989;32:531–7.
- Citera G, Arriola M, Maldonado-Cocco J, Rosemffet M, Sánchez M, Goñi M, et al. Validation and crosscultural adaptation of an Argentine Spanish version of the health assessment questionnaire disability index. *J Clin Rheumatol*. 2004;10:110–5.
- Prevo M, van't Hof M, Kuper H, van Leeuwen M, van de Putte L, van Riel P. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:44–8.
- Aletaha D, Nell V, Stamm T, Uffmann M, Pflugbeil S, Machold K, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: Validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R796–806.
- Smolen J, Breedveld F, Schiff M, Kalden J, Emery P, Eberl G, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:244–57.
- Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazzo E, Ledesma C, Maldonado Cocco JA, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:1007–15.
- Moran K, Null K, Huang Z, Lissos T, Kane S. Retrospective claims analysis indirectly comparing medication adherence and persistence between intravenous biologics and oral small-molecule therapies in inflammatory bowel diseases. *Adv Ther*. 2019;36:2260–72.
- Seal BS, Anderson S, Shermock KM. Factors associated with adherence rates for oral and intravenous anticancer therapy in commercially insured patients with metastatic colon cancer. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22:227–35.
- Stolshek BS, Wade S, Mutebi A, De AP, Wade RL, Yeaw J. Two-year adherence and costs for biologic therapy for rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care*. 2018;24:315–21.
- 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.
- Viller F, Guillemin F, Briancçon S, Moum T, Suurmeijer T, van den Heuvel W. Compliance to drug treatment of patients with rheumatoid arthritis: A 3 year longitudinal study. *J Rheumatol*. 1999;26:2114–22.
- Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying anti rheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care*. 2007;45:66–76.
- Sevillano Gutierrez JM, Capelusnik D, SchneebergerEE, Citera G. Tolerancia, sobriedad y adherencia al tratamiento con metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev Arg Reumatol*. 2019;30:13–7.
- Orozco MC, Marengo M, Waimann M, Marcos A, Granel A, Vélez S, et al. Adherencia al tratamiento en pacientes con artritis reumatoidea utilizando un cuestionario de autoreporte. Asociación con variables clínicas y sociodemográficas. *Rev Argent Reumatol*. 2013;24:20.
- Chaparro del Moral R, Rillo OL, Benegas M, Corre MDLA, Citera G, Maldonado Cocco JA, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos. *Rev Argent Reumatol*. 2013;24:18–26.
- Wabe N, Lee A, Wechalekar M, McWilliams L, Proudman S, Wiese M. Factors associated with medication adherence in a longitudinal study of rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pract*. 2019;73:e13375.
- Van den Bemt BJJ, van Lankveld GJM. How can we improve adherence to therapy by patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:681.
- Suh YS, Cheon YH, Kim OH, Kim RB, Park KS, Kim SH, et al. Medication non adherence in Korean patients with rheumatoid arthritis: The importance of belief about medication and illness perception. *Korean J Intern Med*. 2018;33:203–10.
- Hughes LD, Done J, Young A. Patients that report high adherence to DMARDs show higher perceptions of serious consequences & negative emotional response to rheumatoid arthritis than patients with low self reported adherence. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:760.
- Park DC, Hertzog C, Leventhal H, Morrell RW, Leventhal E, Birchmore D, et al. Medication adherence in rheumatoid arthritis patients: Older is wiser. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47:172–83.
- Schneeberger EE, Salas A, Medina LF, Zacarias JB, Mantilla RD, Sarmiento-Monroy JC, et al. Real world use of tofacitinib in rheumatoid arthritis: Data from Latin America PANLAR. 2018. *J Clin Rheumatol*. 2018;24 Suppl 3:73.