



Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



ORIGINAL

Adherencia terapéutica a fármacos biológicos en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. (Estudio ADhER-1)

J. Núñez-Rodríguez^{a,*}, Y. González-Pérez^a, M.J. Nebot-Villacampa^{a,b},
R. Zafra-Morales^a, M.C. Obaldia-Alaña^a y A. Caso-González^a

^a Servicio de Farmacia, Hospital San Pedro, Logroño, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 9 de abril de 2020; aceptado el 10 de junio de 2020

Disponible en Internet el 7 de agosto de 2020



PALABRAS CLAVE

Adherencia a la medicación;
Terapias biológicas;
Antirreumáticos modificadores de la enfermedad;
Artritis reumatoide;
Espondilitis anquilosante;
Artritis psoriásica

Resumen

Objetivo: Analizar la adherencia terapéutica a los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (FAME-b) y los posibles factores que afectan a la misma en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.

Método: Estudio observacional, descriptivo, transversal, unicéntrico realizado en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis psoriásica en tratamiento con fármacos biológicos antirreumáticos subcutáneos modificadores de la enfermedad. Se midieron variables socioeconómicas, patológicas, farmacológicas y clínicas. La adherencia se calculó mediante la razón de posesión de medicación, el cuestionario Compliance Questionnaire on Rheumatology y el cuestionario Morisky Medication Adherence Scale.

Resultados: Se evaluaron 112 pacientes y 6 FAME-b diferentes prescritos. La media de edad fue de $56,8 \pm 13,2$ años y 52,7% de los pacientes fueron mujeres. El porcentaje de adherentes fue del 59,3% en artritis reumatoide, 62,5% en artritis psoriásica y 76,2% en espondilitis anquilosante. La administración del fármaco por parte de un familiar y/o cuidador se relacionó con una mayor falta de adherencia (odds ratio: 9,6; intervalo de confianza 95%: 1,5-61,8 [$p < 0,05$]). No hubo diferencias en la adherencia en función del FAME-b utilizado.

Conclusiones: Según los datos obtenidos, no existen diferencias en cuanto a la adherencia en función del fármaco biológico utilizado ni de la patología reumática. Parece que la administración del fármaco por parte de un familiar y/o cuidador influye negativamente sobre la adherencia terapéutica.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jessica.nr92@gmail.com (J. Núñez-Rodríguez).

KEYWORDS

Medication adherence;
Biological drugs;
Disease-modifying antirheumatic drugs;
Rheumatoid arthritis;
Ankylosing spondylitis;
Psoriatic arthritis

Adherence to biological therapies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. (Study ADHER-1)

Abstract

Background: To quantify adherence to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) and to determine the factors that can predict adherence in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis in daily clinical practice.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional and single-center study was carried out. Patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis who were in treatment with subcutaneous biological DMARD were included. Variables related to socioeconomic status, disease, biological therapy and safety were recorded. Adherence was calculated by using medication possession ratio, Compliance Questionnaire on Rheumatology and Morisky Medication Adherence Scale Questionnaire.

Results: One hundred twelve patients and 6 different biological DMARDs were included. Mean age was 56.8 ± 13.2 years and 52.7% were women. The percentage of adherent patients was 59.3% in rheumatoid arthritis, 62.5% in psoriatic arthritis and 76.2% in ankylosing spondylitis. Lesser adherence was associated with the administration of the drug by a family member and/or caregiver (odds ratio: 9.6; 95% confidence interval: 1.5-61.8 ($p < .05$)). There were no differences between adherent and non-adherent patients in terms of the biological DMARD used.

Conclusions: There are no differences in adherence to biological therapies among patients with chronic inflammatory arthropathies. Adherence correlates negatively with administration of biological DMARD by a family member and / or caregiver.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años, el arsenal terapéutico para las enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante (EspA) y artropatía psoriásica (APs) se ha incrementado con la aparición de los fármacos biológicos modificadores de la enfermedad (FAME-b)¹.

Estos fármacos han mejorado la progresión de estas enfermedades impactando positivamente en la satisfacción del paciente con los tratamientos y en su calidad de vida. A pesar de ello, el éxito terapéutico de los tratamientos se ve comprometido por la falta de adherencia. La falta de adherencia es un proceso complejo, multifactorial, influido por factores que dependerán de la situación clínica del paciente, el tratamiento, su entorno personal y el entorno sanitario². Existen pocos datos acerca de los factores predictivos de falta de adherencia en pacientes con AR, EspA y APs³⁻⁵.

La tasa de adherencia terapéutica a los FAME-b en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas varía entre el 28,2 y el 92,5% en función del fármaco y el método de evaluación⁶⁻⁹. La falta de adherencia en pacientes con una enfermedad reumatológica propicia nuevos procesos diagnósticos, respuestas subóptimas, cambios de tratamiento, retraso en la recuperación, progreso de la enfermedad, incremento significativo del número de hospitalizaciones, mayor duración de la estancia hospitalaria y un aumento de los costes sanitarios^{1,10}.

El médico de atención primaria tiene un papel clave en el seguimiento de estos pacientes. Pudiendo detectar de

manera eficaz factores relacionados con falta de adherencia que permiten realizar un seguimiento individualizado del paciente, mejorando así la adherencia terapéutica.

A nivel de atención primaria, el conocimiento que el facultativo adquiere del paciente, integrando aspectos clínicos y socioculturales, en coordinación con los servicios de reumatología y farmacia es clave en la adherencia terapéutica del paciente. Por ello, el médico de familia debe adquirir y mantener actualizados los conocimientos relacionados con las terapias biológicas y realizar un seguimiento del grado de adherencia al tratamiento detectando posibles factores asociados. Todo ello redundará en una mayor eficacia y seguridad del tratamiento y en una mayor calidad asistencial¹¹.

En este sentido, conocer el grado de adherencia de los pacientes en la práctica clínica real, así como, identificar los factores asociados a la falta de adherencia, posibilita desarrollar estrategias individualizadas a las necesidades de cada paciente. El objetivo de este estudio fue conocer la adherencia terapéutica a FAME-b en pacientes con AR, EspA y APs y evaluar los factores predictivos de falta de adherencia.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo transversal unicéntrico desarrollado en un hospital de tercer nivel. Se analizaron todos los pacientes diagnosticados de AR, APs o EspA en seguimiento por el Servicio de Reumatología, que cumplieran los criterios de clasificación de AR de la American Rheumatism Association 1987¹², los criterios CASPAR de clasificación

Tabla 1 Variables independientes y fuente de información

Variable	Definición	Fuente de información	Referencias
Edad	Tiempo en años recogido de la HC	Historia clínica electrónica	
Sexo	Género		
Fumador	Condición de consumir tabaco	Entrevista clínica en la consulta de Farmacia	
N.º cigarros	N.º total de cigarros consumidos en un día		
Ocupación	Situación laboral		
Nivel cultural	Grado más alto de estudios cursados y concluidos		
Capacidad funcional	Grado de incapacidad de un paciente	Cuestionario HAQ	16
Diagnóstico	Tipo de enfermedad reumatológica	Historia clínica electrónica	
Tiempo desde diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta el de inclusión en el estudio	Historia clínica electrónica	
Actividad de la AR	Resultado del cuestionario DAS28	Entrevista clínica en la consulta de Reumatología	17
Actividad de APs periférica y mixta	Resultado del cuestionario DAPSA	Entrevista clínica en la consulta de Reumatología	18
Actividad de APs axial	Resultado del cuestionario ASDAS	Entrevista clínica en la consulta de Reumatología	19
Actividad de EspA FAME-b	Fármaco modificador de la enfermedad de tipo biológico actual	Historia clínica electrónica e historia Farnacoterapéutica	
Duración del tratamiento con FAME-b	Tiempo transcurrido desde el inicio con el FAME-b actual hasta el de inclusión en el estudio		
Tratamiento concomitante	Tratamiento concomitante actual para la patología reumática estudiada		
Líneas de FAME-b previas	N.º de FAME-b previos al actual		
Administración	Persona encargada de administrar el FAMEb ⁵ de manera habitual	Entrevista clínica en la consulta de Farmacia	
Efectividad FAME-b	Se consideró efectivo el fármaco cuando la actividad de la enfermedad era remisión	Variable actividad	
Complejidad farmacoterapéutica	Complejidad resultante del tratamiento habitual del paciente	MRCI-e	20
Comorbilidades crónicas	Presencia de algún trastorno crónico además de la enfermedad reumatológica	Historia clínica electrónica	
Tipo de comorbilidades EA	Tipo de comorbilidad Cualquier síntoma y/o signo desfavorable y no intencionado del FAME-b descrito en su ficha técnica en el momento del estudio	Historia clínica electrónica y entrevista clínica en la consulta de Farmacia	
Tipo de EA	Clasificación del EA		
Severidad del EA	Nivel de gravedad establecido por la escala de Schneider		21

de APs¹³ y los criterios de clasificación de EspA de Nueva York modificados^{14–15}, que habían firmado el consentimiento informado y que estuvieran en tratamiento con un FAME-b subcutáneo con una duración mínima de 6 meses con dicho tratamiento entre el 14 de noviembre de 2018 y el 15 de noviembre de 2019. Los FAME-b se dispensan desde las consultas externas de farmacia hospitalaria. Mediante el registro de dispensaciones y la historia clínica electrónica se identificó a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

Las variables independientes estudiadas se muestran en la [tabla 1](#). Las variables fueron recogidas mediante la realización de una entrevista clínica en la consulta de farmacia hospitalaria y otra en la consulta de Reumatología. Además,

se revisaron las historias clínicas electrónicas del registro farmacoterapéutico de la farmacia.

Para el cálculo de la adherencia se empleó la ratio media de posesión (MPR)²², definida como el porcentaje de días cubiertos con medicación dispensada respecto al total de días con medicación prescrita durante los 6 meses previos a la inclusión en el estudio, y dos cuestionarios de adherencia autorreferida por el paciente: el Compliance Questionnaire on Rheumatology (CQR-19)²³ y el cuestionario Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)²⁴. El CQR-19 es un cuestionario de 19 ítems utilizado para medir la adherencia a un régimen terapéutico, identificando factores que contribuyen a la adherencia subóptima en pacientes con patologías reumáticas. La sensibilidad y especificidad es del

98%²³. El MMAS-8 es el cuestionario de Morisky-Green modificado, presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 53% e identifica comportamiento y barreras (olvidos, falta de cuidados, efectos adversos e ineficacia)²⁴. Se consideraron «adherentes» los pacientes que cumplieron los tres criterios siguientes: MPR $\geq$ 80%, CQR $\geq$ 80% y MMAS-8 $\geq$ 8. En caso contrario se consideraron «no adherentes».

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa IBM-SPSS Statistics® versión 25. En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar en el caso de que siguieran una distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico (RIQ) si no seguían distribución normal. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes. Para determinar los factores relacionados con la falta de adherencia se realizó un análisis bivariado. Para establecer la influencia de las variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student, si la variable seguía una distribución normal y el test de la U de Mann-Whitney, si la variable no seguía una distribución normal. Para establecer la influencia de las variables cualitativas se aplicó el test de la χ^2 o el test de Fisher. Posteriormente, se realizó un análisis multivariado, de regresión logística mediante el método LR hacia atrás. El nivel de confianza se fijará en un 95%, aceptándose como significativas las diferencias encontradas en las que el valor p sea $< 0,05$.

Se respetaron los principios éticos para la investigación médica en seres humanos promulgados en la Declaración de Helsinki²⁵. De acuerdo con lo exigido por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. La base de datos se realizó garantizando la total confidencialidad de los pacientes, empleando exclusivamente dentro del ámbito profesional²⁶. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del área sanitaria. Los autores de este estudio declaran no tener conflicto de intereses.

Resultados

Se analizaron 112 pacientes, un 52,7% (n=59) de los pacientes tenía artritis reumática, un 28,6% (n=32) artritis psoriásica y un 18,8% (n=21) espondilitis anquilosante. Los FAME-b prescritos fueron etanercept en el 50,9% (n=57) de los casos, adalimumab en el 39,3% (n=44), tocilizumab en el 4,5% (n=5), abatacept en el 2,7% (n=3), secukinumab en el 1,8% (n=2) y ustekinumab en el 0,9% (n=1).

La mediana de tiempo de duración del tratamiento con el FAME-b en el grupo adherente fue de 5,6 años (RIQ=6,5) y de 5,5 (RIQ=6,8) en el grupo de no adherentes. Las características clínicas, sociodemográficas y farmacoterapéuticas de los pacientes se muestran en la [tabla 2](#).

La adherencia media según la MPR fue de $92,3 \pm 14,2\%$. No se encontraron diferencias entre las diferentes patologías. La media en AR fue de $89,4 \pm 17,0\%$, en AP fue de $96,5 \pm 6,4\%$ y en EspA fue de $93,7 \pm 12,4\%$. El porcentaje de pacientes con una MPR $\geq 80\%$ fue similar entre las enfermedades, en EA 96,19% (n=31), en AR 84,7% (n=50) y en APs 95,2% (n=20) (p=0,123).

En cuanto a la seguridad de los FAME-b, un 32,1% (n=36) de los pacientes presentaron algún tipo de EA, en el 18,8% (n=21) de los casos fue de tipo infeccioso. La gravedad del

Tabla 2 Características basales de los pacientes

	Características basales de los pacientes (n = 112)
Edad (años)*	
Media (DE)	56,8 (13,2)
Sexo**	
Femenino	59 (52,7%)
Nacionalidad**	
Española	108 (96,4%)
Otras	4 (3,6%)
Nivel de estudios**	
Sin estudios	13 (11,6%)
Básico	50 (44,6%)
Bachillerato	23 (20,5%)
Superior	26 (23,2%)
Ocupación**	
Jubilado	45 (40,2%)
Desempleado	15 (13,4%)
Empleado	52 (46,4%)
Fumador**	
No fumador/exfumador	93 (83,0%)
Fumador	19 (17,0%)
N.º cigarros/día*	
Media (DE)	10,0 (6,5)
Enfermedad reumatológica**	
Artritis reumatología	59 (52,7%)
Artritis psoriásica	32 (28,6%)
Axial	4 (3,6%)
Periférica	22 (19,6%)
Mixta	6 (5,4%)
Espondilitis anquilosante	21 (18,8%)
Tiempo desde diagnóstico (años) *	
Media (DE)	17,1 (22,0)
Actividad de la enfermedad**	
Remisión	51 (45,5%)
Actividad baja	39 (34,8%)
Actividad intermedia	16 (14,3%)
Actividad alta	6 (5,4%)
Capacidad funcional (HAQ)***	
Mediana (RIQ)	0,5 (2,5)
N.º Comorbilidades***	
Mediana (RIQ)	1,5 (2,0)
FAME-b**	
Adalimumab	44 (39,3%)
Etanercept	57 (50,9%)
Abatacept	3 (2,7%)
Secukinumab	2 (1,8%)
Ustekinumab	1 (0,9%)
Tocilizumab	5 (4,5%)
Efectividad FAME-b**	
Sí	90 (80,4%)
No	22 (19,6%)

Tabla 2 (continuación)

	Características basales de los pacientes (n = 112)
Duración del tratamiento (años)^{***}	
Mediana (RIQ)	5,5 (6,6)
FAME-b previos^{**}	
Sí	26 (23,2%)
No	86 (76,8%)
Administración^{**}	
Personal de enfermería	14 (12,5%)
Familiar/cuidador	13 (11,6%)
Autoadministración	85 (75,9%)
Fármacos concomitantes^{**}	
Sí	72 (64,3%)
N.º Fármacos prescritos^{***}	
Mediana (RIQ)	5,0 (5,0)
Politerapia^{**}	
≥ 5 fármacos	67 (59,8%)
≥ 10 fármacos	14 (12,5%)
Complejidad farmacoterapéutica^{***}	
Mediana (RIQ)	13 (8,5)
Complejidad farmacoterapéutica^{**}	
< 15,5	66 (58,9%)
≥ 15,5	46 (41,1%)

FAME-b: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad;
HAQ: Health Assessment Questionnaire.

* Las variables cualitativas con distribución normal se expresan como media y desviación estándar (DE).

** Las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje.

*** Las variables cualitativas que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico (RIQ).

EA fue el 28,6% (n = 32) de las ocasiones de Grado 1 y solo un 16,1% (n = 18) de los pacientes necesitó espaciar la dosis por EA.

La adherencia media según el CQR-19 fue de $89,5 \pm 7,4\%$. No se encontraron diferencias entre las diferentes patologías. La media en AR fue de $89,1 \pm 8,4\%$, en AP fue de $90,3 \pm 5,6\%$ y en EspA fue de $89,2 \pm 7,1\%$. El porcentaje de pacientes con un CQR-19 $\geq 80\%$ fue similar entre las enfermedades: en EA 96,19% (n = 31), en AR 88,1% (n = 52) y en APs 90,5% (n = 19) (p = 0,375). El 20,5% de los pacientes presentaban falta de confianza en sus fármacos.

Según el MMAS-8, 74 pacientes (66,1%) presentaban una adherencia alta. El porcentaje de pacientes con una MMAS-8 ≥ 8 fue similar entre las enfermedades: en AR (64,4%) (n = 38), en EA 62,5% (n = 20) y en APs 76,2% (n = 16) (p = 0,637).

Se dividió la muestra en dos grupos: pacientes adherentes (que cumplían los tres criterios: MPR $\geq 80\%$, CQR-19 $\geq 80\%$ y MMAS-8 ≥ 8) y no adherentes (que no cumplían algunos de los criterios: MPR < 80% o CQR-19 < 80% o MMAS-8 < 8). De esta manera fueron considerados adherentes el 63,4% (n = 71) y no adherentes el 36,6% (n = 41). En la [tabla 3](#) se muestra la adherencia medida según CQR-19, MMAS-8 y la

Tabla 3 Adherencia según CQR-19, MMAS-8, MPR y adherencia final

CQR-19	
Media (DE)	89,5 (7,4)
≥ 80%	102 (91,1%)
< 80%	10 (8,9%)
MPR	
Media (DE)	92,3 (14,2)
≥ 80%	101 (90,2%)
< 80%	11 (9,8%)
MMAS-8	
≥ 8	74 (66,11%)
6-7	31 (27,7%)
< 6	7 (6,3%)
Adherencia global	
Sí	71 (63,4%)
No	41 (36,6%)

Las variables cualitativas se expresan como media y desviación estándar (DE) y las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje.

ratio media de posesión y la adherencia global. Según el MMAS-8, el 79,5% (n = 89) de los pacientes nunca o casi nunca olvidaba administrarse la medicación, un 14,3% (n = 16) de los pacientes rara vez olvidaba la administración, un 2,7% (n = 3) se olvidaba habitualmente, un 2,7% (n = 3) se olvidaba siempre de administrarse la medicación y un 0,9% (n = 1) se olvidaba solo algunas veces.

Se realizó un análisis univariante de los posibles factores de riesgo cuyos resultados se detallan en la [tabla 4](#). La mediana de complejidad farmacoterapéutica fue de 13,0 (RIQ = 8,5), no existiendo diferencias entre grupos ([fig. 1](#)). Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la administración del FAME-b; de manera más llamativa, en la administración por parte del personal de enfermería, pues parece favorecer una mejor adherencia al tratamiento lográndose un 85,7% de adherencia en estos pacientes.

El análisis multivariante de los factores de riesgo, con el fin de valorar el impacto de los mismos sobre la falta de adherencia, mostró que la administración del FAME-b por parte de un familiar se asocia, de manera independiente y ajustado a los otros factores, con 9,6 veces más probabilidad de ser no adherente con respecto a la administración por parte de personal sanitario (OR = 9,6; [IC] 95%: 1,5-61,8; p < 0,05).

Discusión

La tasa de adherencia terapéutica a los FAME-b en este estudio fue similar a lo publicado en otros estudios variando entre 57,3–92,5%⁶⁻⁸ para AR, entre 57,7–89,0% para Aps⁷⁻⁸ y entre 28,2–89,0% para EspA⁷⁻⁹.

El cuestionario MMAS-8 parece detectar más pacientes no adherentes (34,0%) que el CQR-19 (8,9%) y el MPR (9,8%). Sin embargo, la utilización del cuestionario de Morisky Green en este tipo de pacientes no parece tener tanta utilidad como en otras patologías^{7,27}.

Tabla 4 Análisis univariante de los posibles factores de riesgo relacionados con la adherencia

	Adherentes	No adherentes	p
<i>Edad (años)*</i>			
Media (DE)	57,2 (12,3)	56,2 (14,9)	0,698
<i>Edad*</i>			
< 70 años	62 (64,6%)	34 (35,4%)	0,354
≥ 70 años	9 (56,3%)	7 (43,8%)	
<i>Sexo*</i>			
Femenino	36 (61,0%)	23 (39,0%)	0,582
Masculino	35 (66,0%)	18 (34,0%)	
<i>Nacionalidad*</i>			
Española	68 (63,0%)	40 (37,0%)	0,534
Otras	3 (75,0%)	1 (25,0%)	
<i>Nivel de estudios*</i>			
Sin estudios	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,554
Básico	32 (64,0%)	18 (36,0%)	
Bachillerato	15 (65,2%)	8 (34,8%)	
Superior	14 (53,8%)	12 (46,2%)	
<i>Ocupación*</i>			
Jubilado	31 (68,9%)	14 (31,1%)	0,283
Desempleado	11 (73,3%)	4 (26,7%)	
Empleado	29 (55,8%)	23 (44,2%)	
<i>Fumador**</i>			
No fumador	60 (65,2%)	32 (34,8%)	0,301
Fumador	10 (52,6%)	9 (47,4%)	
<i>Enfermedad reumatológica**</i>			
Artritis reumatoide	35 (59,3%)	24 (40,7%)	0,384
Artritis psoriásica	20 (62,5%)	12 (37,5%)	
Espondilitis anquilosante	16 (76,2%)	5 (23,8%)	
<i>Tiempo desde diagnóstico (años)*</i>			
Media (DE)	16,4 (21,8)	18,2 (22,6)	0,679
<i>Actividad de la enfermedad**</i>			
Remisión	34 (66,7%)	17 (33,3%)	0,747
Actividad baja	23 (59,0%)	16 (41,0%)	
Actividad intermedia	11 (68,9%)	5 (31,3%)	
Actividad alta	3 (50,0%)	3 (50,0%)	
<i>Efectividad FAME-b**</i>			
Efectivo	57 (63,3%)	33 (36,7%)	0,979
No efectivo	14 (63,6%)	8 (36,4%)	
<i>Capacidad funcional (HAQ)***</i>			
Mediana (RIQ)	0,63 (2,5)	0,5 (2,0)	0,457
<i>Comorbilidades***</i>			
Mediana (RIQ)	2,0 (2,0))	1,6 (1,4)	0,482
<i>Duración del FAME-b (años)***</i>			
Mediana (RIQ)	5,6 (6,5)	5,5 (6,8)	0,814
<i>Tipo de FAME-b**</i>			
Anti-TNF	64 (63,4%)	37 (36,3%)	0,630
No anti-TNF	7 (63,3%)	4 (36,4%)	

Tabla 4 (continuación)

	Adherentes	No adherentes	p
FAME-b*			
Adalimumab	26 (59,1%)	18 (40,9%)	0,617
Etanercept	38 (66,7%)	19 (33,3%)	
Abatacept	1 (33,3%)	2 (66,7%)	
Secukinumab	2 (100,0%)	0 (0,0%)	
Ustekinumab	1 (100,0%)	0 (0,0%)	
Tocilizumab	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Administración**			
Personal de enfermería	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,039
Familiar/cuidador	5 (38,5%)	8 (61,5%)	
Autoadministración	54 (63,5%)	31 (36,5%)	
Fármacos concomitantes**			
Sí	25 (62,5%)	15 (37,5%)	0,884
No	46 (63,9%)	26 (36,1%)	
N.º fármacos prescritos***			
Mediana (RIQ)	5,0 (5,0)	5,0 (4,0)	0,364
Politerapia**			
< 5 fármacos	29 (65,9%)	15 (34,1%)	0,520
5 – 9 fármacos	31 (58,5%)	22 (41,5%)	
≥ 10 fármacos	11 (73,3%)	4 (26,7%)	
Complejidad farmacoterapéutica***			
Mediana (RIQ)	12,5 (9,0)	13,0 (8,3)	0,252
Complejidad farmacoterapéutica**			
< 15,5	41 (62,1%)	25 (37,9%)	0,843
≥ 15,5	30 (65,2%)	16 (34,8%)	
EA**			
Sí	21 (58,3%)	15 (41,7%)	0,530
No	50 (65,8%)	26 (34,2%)	
Tipo EA**			
Infección	14 (66,7%)	7 (33,3%)	0,458
Sistema nervioso	0 (0,0%)	2 (100,0%)	
Piel y tejidos subcutáneo	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Lugar de administración	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Otros	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Severidad**			
Grado 1	19 (59,4%)	13 (40,6%)	0,938
Grado 2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Grado 4	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Necesidad espaciar dosis**			
Sí	11 (61,1%)	7 (38,9%)	0,632
No	1 (100%)	0 (0,0%)	

EA: efecto adverso; FAME-b: fármacos biológicos modificadores de la enfermedad; HAQ: Health Assessment Questionnaire.

* Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media y desviación estándar (DE).

** Las variables cualitativas se expresan como número absoluto y porcentaje.

*** Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se expresan como mediana y rango intercuartílico.

Nuestro estudio presenta diferencias importantes entre el número de pacientes con adalimumab o etanercept respecto al resto de FAME-b, lo que dificulta la comparación de la adherencia entre los diferentes FAME-b. Cuando se agruparon los FAME-b según su mecanismo de acción (aquellas con mecanismo de acción antifactor de necrosis tumoral alfa

frente a las de otro mecanismo de acción) no se encontraron diferencias entre ambos grupos, aunque en la publicación de Smolen et al. el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa, sí fue un factor predictivo de adherencia pero no comparado frente a otros FAME-b, sino frente al uso de fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos⁸.

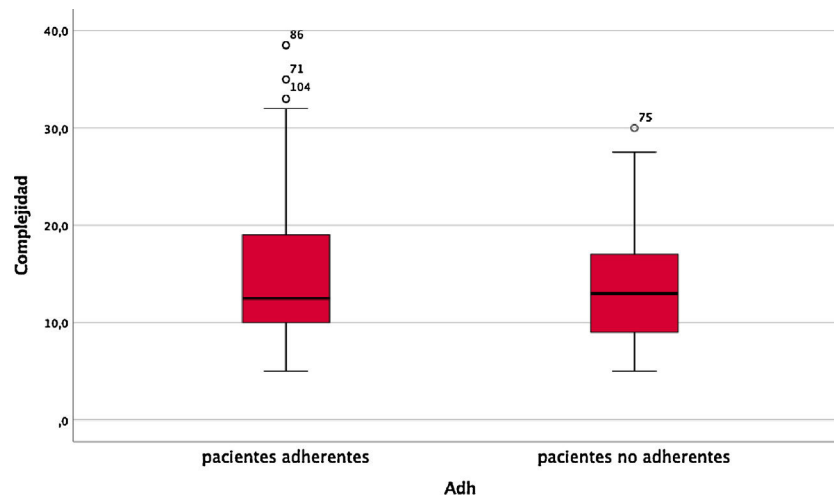


Figura 1 Complejidad en los distintos grupos de adherencia.

El factor que mejor parece correlacionarse con falta de adherencia es la administración del medicamento. Existen estudios que describen una mayor falta de adherencia en relación con la vía de administración subcutánea^{6,28} o en aquellos pacientes que se autoadministran el FAME-b³⁻⁴. En nuestro estudio se objetiva una menor adherencia si el medicamento es administrado por un familiar/cuidador con respecto a la administración por el personal de enfermería. Calip et al. relacionaron la autoadministración con la falta de adherencia³, pero no hemos encontrado ningún estudio en pacientes con estas enfermedades que relacione el fallo de adherencia con la administración por un familiar/cuidador. Este hecho podría ser explicado por una incompatibilidad temporal del familiar/cuidador con la pauta posológica.

Estudios publicados relacionan como factores predictivos de no adherencia, características demográficas como la edad y el sexo³⁻⁴. Con relación a la edad parece existir una ligera mayor adherencia en pacientes menores de 70 años ($p=0,096$). Contrariamente, en el estudio de Calip et al. se vio una peor adherencia en adultos jóvenes comparativamente con las personas de mayor edad³. Turcu-Stiolica et al. encontraron diferencias significativas entre el sexo y la adherencia⁵. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en relación con la adherencia en función del sexo, lo mismo que ocurre en diversos estudios publicados^{8,29}.

El aumento de medicamentos en el plan farmacoterapéutico del paciente ha sido descrito por Salt et al. como un riesgo de no adherencia (OR 1,7; $p<0,05$) en AR, así como el aumento en la complejidad farmacoterapéutica entendida, no solo como el número de fármacos y dosis que toma el paciente, sino también las formas farmacéuticas presentes y las instrucciones especiales de administración⁴. Esto también se ha relacionado con una menor adherencia a los tratamientos en pacientes mayores de 65 años³⁰⁻³¹. En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de complejidad, probablemente debido al bajo tamaño muestral.

Con respecto al nivel de educación y la situación laboral en este trabajo parece haber una relación favorable entre el

desempleo y la adherencia, no obstante, en la literatura no encontramos ningún artículo a favor de esta relación²⁹. Esto podría deberse a la mayor disponibilidad horaria en este tipo de pacientes. Turcu-Stiolica et al. concluyeron que la adherencia estaba relacionada con el nivel cultural, en nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas⁵.

En este estudio no se ha tenido en cuenta la variable frecuencia de dosificación de manera individualizada. En algunos estudios sobre AR se vio una menor adherencia en aquellos pacientes con administración semanal en comparación con la administración mensual²⁷.

En relación con la seguridad de los FAME-b, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los EA y la adherencia. La presencia de EA afecta negativamente a la adherencia y es un factor mencionado a menudo por los pacientes para alterar la posología por su cuenta. Sin embargo, se constata que en la práctica esta razón no suele ser tan primordial como se aduce³².

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral insuficiente y la baja potencia estadística. Se comprobó mediante un análisis univariante que la muestra seleccionada no presentaba diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y sexo frente a la población. Probablemente podría existir un infrarregistro debido a que las historias clínicas electrónicas no están diseñadas para la explotación de datos. También puede existir un sesgo de memoria selectiva de los pacientes a la hora de realizar la entrevista clínica.

Según los datos obtenidos, la tasa de adherencia terapéutica a los FAME-b es similar a lo publicado en la literatura. No se han encontrado diferencias en cuanto a la adherencia en función del FAME-b utilizado ni de la patología. En cuanto a los posibles factores de riesgo, la administración del fármaco por parte de un familiar y/o cuidador se relacionó con una mayor falta de adherencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bhoi P, Bessette L, Bell MJ, Tkaczyk C, Nantel F, Maslova K. Adherence and dosing interval of subcutaneous antitumour necrosis factor biologics among patients with inflammatory arthritis: analysis from a Canadian administrative database. *BMJ Open*. 2017 Sep;7:e015872, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015872>.
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017. [consultada 27 Ene 2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Adherencia2017/libro_ADHERENCIA.pdf.
- Calip GS, Adimadhyam S, Xing S, Rincon JC, Lee W-J, Anguiano RH. Medication adherence and persistence over time with self-administered TNF-alpha inhibitors among young adult, middle-aged, and older patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:157–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.010>.
- Salt E, Frazier SK. Predictors of medication adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Dev Res*. 2011;72:756–63. Doi: 10.1002/ddr.20484.
- Turcu-Stiolica A, Subtirelu MS, Ciurea PL, Stefan Cristian D, Bogdan M, Barbulescu AL, et al. The influence of socio-demographic factors lifestyle and psychiatric indicators on adherence to treatment of patients with rheumatoid arthritis: A Cross-Sectional Study. *Medicina*. 2020;56:178.
- Mena-Vazquez N, Manrique-Arija S, Yunquera-Romero L, Ureña-Garnica I, Rojas-Gimenez M, Domic C, et al. Adherence of rheumatoid arthritis patients to biologic disease-modifying antirheumatic drugs: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2017;37:1709–18, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3758-6>.
- Martínez-López de Castro N, Álvarez-Payero M, Samartín-Ucha M, Martín-Vila A, Piñeiro-Corralles G, Pego Reigosa JM, Grupo de Trabajo IRIDIS. Adherencia a las terapias biológicas en pacientes con artropatías inflamatorias crónicas. *Farm Hosp*. 2019;43:134–9, <http://dx.doi.org/10.7399/fh.11183>.
- Smolen JS, Gladman D, McNeil HP, Mease PJ, Sieper J, Hojnik M, et al. Predicting adherence to therapy in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: a large cross-sectional study. *RMD Open*. 2019 Jan 11;5:e000585, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000585>.
- Arturi P, Schneeberger EE, Sommerfleck F, Buschiazio E, Ledesma C, Maldonado-Cocco JA, et al. Adherence to treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32:1007–15, doi: 10.1007/s10067-013-2221-7. doi: 10.1007/s10067-013-2221-7.
- Harnett J, Wiederkehr D, Gerber R, Gruben D, Bourret J, Koenig A. Primary nonadherence associated clinical outcomes, and health care resource use among patients with rheumatoid arthritis prescribed treatment with injectable biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(3.), <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.3.209>.
- Tejedor A, Hermosa JC. The role of the general practitioner in the monitoring and follow-up of patients treated with Sarilumab. *Reumatol Clin Supl*. 2018;14:63–9.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;31:315–24, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310302>.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–73, <http://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
- Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: A study of 100 patients. *Br J Rheumatology*. 1997;24:908–11, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/36.7.766>.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for the modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27:361–8, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780270401>.
- Esteve-Vives J, Batlle-Gualda E, Reig A. Spanish version of the Health Assessment Questionnaire: reliability, validity and trans-cultural equivalency Grupo para la Adaptación del HAQ a la Población Española. *J Rheumatol*. 1993 Dec;20:2116–22.
- Van der Heijde DM, Van't Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgment in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol*. 1993;20:579–81.
- Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1441–7, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122259>.
- Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:18–24, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.094870>.
- Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother*. 2016;50:918–25, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028016656385>.
- Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995 Nov 1;52:2415–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ajhp/52.21.2415>.
- Blum MA, Koo D, Doshi JA. Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther*. 2011;33:901–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.06.001>.
- 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.
- Lee GK, Wang HH, Liu KQ, Cheung Y, Morisky DE, Wong MC. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using Morisky Medication Adherence Scale. *PLoS One*. 2013;8:e62775, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0062775>.
- Wilde H, Phaosavasdi S, Tannirandorn Y, Taneepanichskul S, Pruksapong C. The Helsinki Declaration regarding ethics in clinical research. *J Med Assoc Thai*. 2000;83:330–2.
- España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de Dic, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE, 6 de diciembre de 2018, núm. 294. [consultada 13 Mar d 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/12/06/pdfs/BOE-A-2018-16673.pdf>.
- 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.
- Shim A, Pham H, Fairman K. Association of medication persistency with route of administration and patient cost-sharing: analysis of commonly used biologics. *Value Health*. 2015;18:A650.
- Vangeli E, Bakhshi S, Baker A, Fisher A, Bucknor D, Mrowietz U, et al. A systematic review of factors associated with non-adherence to treatment for immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Ther*. 2015;32:983–1028, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-015-0256-7>.

30. Pantuzza LL, Ceccato M, Das GB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:1475–89, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-017-2315-2>.
31. Muñoz LB, Manglano JD. Complejidad del régimen de medicación en pacientes pluripatológicos. *Rev Clin Esp.* 2018; 218:342–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.04.009>.
32. Cordier JF, Cottin V. Orphan lung diseases from definition to organization of care. En: Cottin V, Cordier JF, Richerdi L, editores. *Orphan lung diseases: a clinical guide to rare lung disease.* London: Springer-Verlag; 2015. p. 1–3.