

FACTORES ASOCIADOS A ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN ARTRITIS
REUMATOIDE, MANEJADOS EN UN CENTRO ESPECIALIZADO EN
REUMATOLOGÍA EN COLOMBIA, Y PROPUESTA DE UN ALGORITMO DE
INTERVENCIÓN BASADO EN LA ESTRATIFICACION DEL RIESGO

ESTUDIANTES

LINA MARÍA DAVID HINCAPIE
ANA CAROLINA HERRERA GONZÁLEZ
NATALIA GÓMEZ TRUJILLO

ASESOR

DANIEL EFREN RODRIGUEZ ARIZA
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA
MAGISTER EN ONCOGENOMICA Y BIG DATA

FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GERENCIA DE LA SALUD PÚBLICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN OBSERVATORIO DE LA SALUD PÚBLICA
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN ANÁLISIS DE IMPACTO DE MEDIDAS CURATIVAS Y
PREVENTIVAS EN SALUD

MEDELLÍN
2022

CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE ANEXOS	5
1. ANTECEDENTES Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	6
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Justificación	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.2 Datos epidemiológicos	11
2.3 Costos en salud en enfermedad autoinmune	13
2.4 Adherencia y no adherencia al tratamiento	14
2.4.1 Causas de la no adherencia al tratamiento	16
2.4.1.1. Causas relacionadas con el paciente	17
2.4.1.2 Causas relacionadas con el tipo de enfermedad.....	17
2.4.1.3 Causas relacionadas con la polifarmacia	18
2.4.1.4 Causas relacionadas con las características del tratamiento farmacológico	19
2.4.1.5 Causas asociadas al vínculo médico-paciente	19
2.4.1.6. Causas relacionadas con lo socioeconómico y el apoyo social	20
2.5 Beneficios de los programas de intervención en enfermedad autoinmune	21
2.6 Reseña histórica de Artmedica y modelo de atención.	22
3. OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo general	25
3.2 Objetivos específicos	25
4. DISEÑO METODOLÓGICO	26
4.1 Enfoque metodológico	26
4.2 Tipo de estudio	26
4.3 Población	27
4.3.1 Población de referencia.....	27
4.3.1 Población de estudio	27
4.4 Criterios de inclusión	27
4.5 Criterios de exclusión	28
4.6 Diseño muestral	28
4.6.1 Variables seleccionadas.....	29
4.6.1.1 Características sociodemográficas:	29

4.6.1.2 Características clínicas	30
4.6.1.3 Características paraclínicas.....	32
4.6.1.4 Características de tratamiento.....	33
4.6.1.5 Características de adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia	34
4.7 Técnicas de recolección.....	36
4.7.1 Fuentes de información.....	36
4.7.2 Instrumento.....	36
4.7.3 Proceso de recolección	36
4.7.4 Técnicas de procesamiento	36
4.9 Análisis de datos.....	37
4.10 Consideraciones éticas	39
5. RESULTADOS.....	40
5.1 Características sociodemográficas y clínicas	40
5.2 Características paraclínicas y de tratamiento	42
5.4 Factores asociados con actividad de la enfermedad	47
5.5 Análisis multivariado.....	52
7. CONCLUSIONES	58
8. PLAN DE INTERVENCION	59
8.1 Pacientes que reside en área rural:.....	59
8.2 Pacientes con toma actual de metotrexate oral.....	61
8.3 Pacientes con uso de terapia biológica	61
8.4 Pacientes catalogados como “No adherente” o “Adherente parcial” por escala de Morisky modificada de Artmedica.	62
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas.....	41
Tabla 2. Características clínicas.....	42
Tabla 3. Características paraclínicas.....	43
Tabla 4. Características de tratamiento.....	44
Tabla 5. Características de Adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia.....	46
Tabla 6. Factores asociados con actividad de la enfermedad	48
Tabla 7. Análisis multivariado	53

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Formulario diseñado para recolectar información a partir de las historias clínicas de Artmedica	63
Anexo 2. Acuerdo de confidencialidad y/o titularidad en el acceso, manejo y tratamiento de información de fuente secundaria.....	65

1. ANTECEDENTES Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica, que afecta las articulaciones, genera como complicación la presencia de dolor persistente, además de deformación articular, alteración funcional, atrofia muscular, y ocasionalmente compromiso extraarticular; presente en aproximadamente el 1% de la población mundial, y una relación de presentación mujer : hombre de 3:1. (1).

En un estudio transversal a través de una fuente secundaria al 2019 se reportaron en Colombia 81.386 pacientes con artritis reumatoide, con una relación mujer-hombre de 5,2:1. La mediana de edad fue de 59 años (RIC: 50-67) y la prevalencia fue mayor en personas de 50 a 69 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (31,15%) y osteoporosis (19,46%)(2).

Las complicaciones de la AR, pueden comprenderse en complicaciones directas e indirectas. Las directas son las asociadas a la discapacidad, la invalidez parcial o total, permanente o temporal; mientras que las indirectas están relacionadas con el impacto socioeconómico debido a su prevalencia, convirtiéndose en un problema de salud pública en diferentes países.(3). Además, las complicaciones se han asociado a mayor actividad de la enfermedad, por lo que el tratamiento oportuno de la AR y el adecuado control de la enfermedad son los únicos factores que han demostrado efecto directo siendo de vital importancia actuar sobre ellos. (4).

Artmedica SAS es una Institución Prestadora de Salud (IPS) líder en gestión del riesgo de enfermedades autoinmunes, la cual para diciembre de 2021 contaba a nivel nacional con 27.593 pacientes de los cuales 17.505 tienen diagnóstico de AR. Durante el año 2021 en la IPS se realizó una auditoria donde se identificó 594 pacientes con actividad de la enfermedad medido por clinimetría DAS28, documentando que las causas de esta actividad se deben principalmente a abandono del seguimiento, falta de adherencia a la terapia farmacológica, presencia de comorbilidades que limitan el uso de fármacos inmunomoduladores, dificultad en la entrega de medicamentos y falla terapéutica (5,6).

Teniendo en cuenta los hallazgos encontrados, surge la necesidad de crear un proyecto de intervención, que influya sobre las principales causas modificables que están generando efectos sobre la persistencia de la actividad de la enfermedad en AR.

1.2 Justificación

Las intervenciones para mejorar la actividad de la enfermedad en AR únicamente se han realizado desde la fisiopatología de la enfermedad (modificación de la enfermedad a partir de la terapia farmacológica), teniendo en cuenta que existen otros factores que no se han sido foco de intervención, surge la necesidad de crear este proyecto de intervención donde su finalidad es establecer una estrategia que permita el reconocimiento de otros factores que contribuyen al aumento de la actividad de la enfermedad en AR, y de esta forma impactar en ellos de manera oportuna y efectiva.

Al ser Artmedica una empresa líder en el país en gestión del riesgo y autoinmunidad, brinda apoyo y acompañamiento permanente al presente proyecto de intervención con la intención de impactar de manera positiva en la calidad de vida de los pacientes y mejorar sus procesos internos, considerando que el propósito fundamental es poner en marcha modelos de gestión de riesgo efectivos en enfermedades de alto costo.

2. MARCO TEÓRICO

A continuación, se darán a conocer unas definiciones puntuales que son necesarias para el desarrollo y entendimiento del proyecto.

Enfermedad autoinmune es aquella que se desarrolla cuando el sistema inmunológico se convierte en su propio agresor, generando una respuesta inmune atacando y destruyendo sus tejidos. Estas enfermedades se caracterizan por tener un espectro amplio de afectación, desde enfermedades que son específicas de un órgano hasta enfermedades sistémicas (7,8).

Artritis reumatoide (AR), es la artritis inflamatoria sistémica más comúnmente diagnosticada, la cual se caracteriza por presentar sinovitis persistente, inflamación sistémica y elevación de autoanticuerpos (particularmente al factor reumatoide y el péptido citrulinado). Los criterios para el diagnóstico incluyen tener al menos una articulación con inflamación que no sea explicada por otra enfermedad, aumentando la probabilidad diagnóstica con la cantidad de articulaciones pequeñas involucradas. (9,10).

Valoración de la actividad: Evaluar la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide permite identificar si las intervenciones que se están llevando a cabo son efectivas y si existen factores que puedan estar interviniendo en que la actividad de la enfermedad se perpetúe. Es así como se han creado diversas clinimetrías, entre ellas destacan el DAS28 (del inglés Disease Activity Score 28-joint counts) el cual consta de 4 variables al examen físico, (cantidad de articulaciones dolorosas, cantidad de articulaciones inflamadas, valoración global de la enfermedad por el paciente y el tipo de reactante de fase aguda

utilizado, que puede ser la velocidad de sedimentación globular o la proteína C reactiva). (11,12).

A la hora de tratar esta enfermedad cabe destacar que para la AR el pilar del tratamiento son los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME o DMARD por sus siglas en inglés disease-modifying anti-rheumatic drugs), los cuales pueden ser agentes no biológicos (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina e hidroxicloroquina) y agentes biológicos (anticuerpos monoclonales y receptores recombinantes para bloquear las citocinas que promueven la inflamación). (13,14).

Adherencia se define como el grado en que un paciente se adhiere a la dosis e intervalo prescrito de un medicamento. Los pacientes se consideran adherentes cuando el seguimiento y la toma de medicación según las recomendaciones se cumple en un porcentaje mayor al 80%. Se han descrito métodos para medir la adherencia a la medicación como encuestas , recuentos de píldoras, niveles de medicamentos en sangre, monitoreo de medicamentos y registros de salud electrónicos(15).

Test de Morisky Green es un método que está validado para evaluar el cumplimiento de la medicación en pacientes con enfermedades crónicas. Consiste en una serie de preguntas de contraste con respuesta dicotómica sí/no, y refleja la conducta del paciente respecto al uso de los medicamentos. El paciente es considerado como cumplidor si responde de forma correcta todas las preguntas. (16). En Artmedica esta escala fue modificada con el fin de catalogar al paciente en tres categorías: No adherente (pacientes con un puntaje en la escala $\leq 80\%$) adherente parcial (pacientes con un puntaje en la

escala >80% - ≤ 90%) y adherente completo (pacientes con un puntaje en la escala >90%). (17).

2.2 Datos epidemiológicos

Las enfermedades reumáticas son un problema de salud pública, comprenden más de 100 diferentes enfermedades, con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y diferente pronóstico. La artritis reumatoide afecta el 1% de la población y es una causa frecuente de limitación más que la enfermedad cardíaca, el cáncer o la diabetes mellitus (18).

La prevalencia de la artritis reumatoide en el mundo oscila entre el 0,3 y el 1,2% y las estimaciones más altas corresponden a las de tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0,20%. (19,20). Los estudios epidemiológicos realizados en Europa han proporcionado cifras intermedias, más altas en países nórdicos y más bajas en el entorno mediterráneo (19), mientras que para la población hispana se estima una prevalencia 1,02 mujeres por 100.000 habitantes. (21).

Para la asociación colombiana de reumatología la prevalencia de la AR en Colombia es mayor a lo comúnmente reportado y según la cuenta de alto costo, para el año 2018 se documentaron 79.119 casos con una prevalencia estimada de 0,23%. (22). En Colombia, estas enfermedades representan un problema de salud pública sin que exista conciencia de su impacto en la población general (23).

La incidencia de cualquier enfermedad es mucho más difícil de medir que la prevalencia. Es más fácil crear un registro para enfermedades infecciosas o cánceres que para enfermedades crónicas. La mayoría de registros de artritis existentes se han creado en zonas altamente desarrolladas y con una infraestructura sociosanitaria de alto nivel. (19).

2.3 Costos en salud en enfermedad autoinmune

Los costos de la AR pueden ser directos, indirectos e intangibles. Dentro de los costos directos se incluyen la atención médica y paramédica, los tratamientos y los procedimientos diagnósticos, las hospitalizaciones, la pensión temprana etc. En los costos indirectos están la pérdida de la productividad y la disminución de los ingresos y en los intangibles se incluye todo aquello que se relaciona con el deterioro de la calidad de vida de los pacientes (24).

Al hablar de costos en enfermedad autoinmune, cabe resaltar que la carga económica por AR es grande para el sistema de salud; en una revisión sistemática de la literatura en donde se recolectaron estudios a nivel mundial, se identificó que los costos directos por paciente se han estimado entre 1.812-11.792 euros anuales y los costos indirectos entre 1.260-37.994 euros anuales. Los costos asociados con la atención hospitalaria contribuyen hasta en el 75% de los costos directos, en comparación con solo alrededor del 20% de los medicamentos. (25) En comparación con los costos de salud indirectos para las personas de la población general, los de los pacientes con AR están aumentando a un ritmo mayor (26).

El tratamiento temprano y eficaz, asociado a un menor número de recaídas o actividad de la enfermedad puede no solo posponer y ralentizar la progresión de la enfermedad, sino que mejora la calidad de vida, reduce los costos al preservar la productividad y reducir la necesidad de cirugía, la admisión en hospitales y la utilización de servicios sociales (26)

2.4 Adherencia y no adherencia al tratamiento

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia 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, corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional” (27).

En la adherencia, el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones dadas por el personal de salud e incluyen la capacidad del paciente para asistir a las consultas programadas (consultorio/hospital), tomar los medicamentos como se prescribieron, realizar los cambios de estilo de vida recomendados y completar los análisis o pruebas solicitadas (28).

La adherencia puede medirse de diferentes formas; las evaluaciones subjetivas donde se le pregunta al paciente si está tomando o no los medicamentos como fueron prescritos; los métodos directos (observación directa/medición de niveles séricos) que prueban directamente que el medicamento ha sido tomado por el paciente y los métodos indirectos que incluyen: recargas de farmacia, monitoreo electrónico, conteo de tabletas y cuestionarios (29).

La no adherencia puede ocurrir en cualquier momento: al inicio, durante y al finalizar el programa terapéutico. Incluso la persona se adhiere a ciertos aspectos de la prescripción en algún momento o circunstancia y en otros no, esto puede ser: medicamento sí, dieta no, acudir a citas en forma irregular (27).

La no adherencia puede dividirse en intencional e involuntaria. La intencional es un comportamiento impulsado por una decisión de no tomar los medicamentos basados en preocupaciones como temor a los efectos secundarios y la dependencia, mientras que la involuntaria refleja la capacidad y habilidad de una persona para tomar medicamentos, incluidos los olvidos, la poca destreza manual, la pérdida de medicamentos o la imposibilidad de pagarlos (29).

En las enfermedades crónicas, la adherencia a los medicamentos es baja, aproximadamente el 50% de todas las personas no se adhieren a los regímenes de medicamentos prescritos. En la AR los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) reducen la actividad de la enfermedad y la progresión radiológica, mejorando el resultado funcional a largo plazo en pacientes con AR por lo que la falta de adherencia se asocia con brotes de aumento de la actividad de la enfermedad y mayor discapacidad (29).

La adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas es un tema complejo y un proceso dinámico, su mejora requiere un proceso continuo con seguimiento riguroso y constante, donde deben participar los profesionales de la salud, el paciente, su familia, el acompañante y su núcleo social. Se debe tener en cuenta que influyen muchas variables, tales como el entorno socioeconómico, el tipo de enfermedad, tipo de tratamiento y la información suministrada por los profesionales (27).

2.4.1 Causas de la no adherencia al tratamiento

La AR es una enfermedad con impacto en la actividad diaria y la calidad de vida relacionada con la salud del paciente, caracterizándose por la presencia de dolor e inflamación articular, por lo que es importante la utilización de medidas centradas en el paciente (30).

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la adherencia al régimen terapéutico de los pacientes con AR es baja (entre 30 y 80%), dependiendo de la definición de adherencia y de la metodología empleada para medirla. En pacientes con AR que se encuentran recibiendo terapias biológicas, el cumplimiento al régimen terapéutico es bajo. Los factores asociados al no cumplimiento de la terapia biológica son el tipo de cobertura médica, que el paciente no haya evidenciado mejoría, y la esperanza de una rápida respuesta al tratamiento (30).

La no adherencia puede ser debida a factores propios del sistema de salud, factores centrados en el paciente o relacionados directamente con el tratamiento. Los factores centrados en el paciente pueden ser demográficos (edad, género, nivel educativo y estado civil) y psicológicos (creencias y motivaciones hacia la terapia, actitud negativa, relación paciente-médico y conocimiento del paciente). Los factores relacionados con la terapia incluyen la vía de la medicación, duración del tratamiento, complejidad del tratamiento y los efectos adversos de los medicamentos. Por último, los factores asociados con el sistema de salud incluyen la disponibilidad, accesibilidad y el médico prescriptor (30). Por lo tanto, nos damos cuenta de que la falta de adherencia tiene varios

ámbitos y la alteración de cualquiera de ellos, puede llevar al paciente a incumplir su tratamiento.

En una serie de revisiones bibliográficas se encontró que los pacientes con AR se adhieren mejor a la terapia cuando el régimen de tratamiento tiene una finalidad, por ejemplo, cuando el tratamiento parece ser efectivo, cuando los beneficios parecen superar los riesgos/costos y cuando sienten que tienen la capacidad de tener éxito en el régimen (31–36).

2.4.1.1. Causas relacionadas con el paciente

Dentro de las causas relacionadas con el paciente que pueden repercutir sobre su adherencia se incluyen las creencias. El paciente tiene conocimiento de lo que significa una amenaza para su salud y sus temores se construyen por el aporte de muchas fuentes: amigos, familiares, medios de comunicación e información de otros profesionales de la salud (27).

2.4.1.2 Causas relacionadas con el tipo de enfermedad

En general los niveles más bajos de adherencia aparecen en pacientes con enfermedades crónicas, en los que no hay un malestar o riesgo evidente, en los que requieren un cambio de estilo de vida, como la dieta, ejercicio, etc. Por otra parte, la enfermedad que presenta determinados síntomas (dolor, mareos, malestar) puede

constituir un indicador para seguir la prescripción terapéutica. El paciente con síntomas perturbadores tiene mayores probabilidades de tener un alto nivel de adherencia, motivado por conseguir un alivio automático al seguir el tratamiento. Por el contrario, personas con enfermedades asintomáticas, y que al seguir prescripción no recibe respuesta, lo hace menos probable que se adhiera. La multimorbilidad convierte a las personas con enfermedades crónicas en polimedicadas (27).

2.4.1.3 Causas relacionadas con la polifarmacia

Esta es definida como el uso de más de 3 medicamentos al día, merece una atención especial porque los medicamentos son sustancias químicas que pueden interactuar entre sí, con los alimentos, o con agentes químicos ambientales y desencadenar respuestas indeseables o iatrogénicas, lo que resulta en el abandono del tratamiento, o peor aún, el cambio del tratamiento por el mismo paciente, lo que muchas veces solo agrava su enfermedad. Entonces, aunque la polifarmacia ha sido implicada entre los causales del abandono del tratamiento por parte del paciente, algunos autores no lo han reportado en sus estudios (37), esta inconsistencia en la literatura, motiva hacia la investigación de la misma, pues la identificación de los factores de mala adherencia o del uso de polifarmacia pueden servir como base hacia nuevas perspectivas conductuales de manejo por parte del médico y del sector salud (38).

2.4.1.4 Causas relacionadas con las características del tratamiento farmacológico

Las características del tratamiento que modulan la adherencia son: la dosificación (una sola dosis da mejores resultados), la vía de administración, los niveles más altos de adherencia se dan en tratamiento que requiere medicación directa como inyectables dado que requieren niveles elevados de supervisión y registro, duración (las tasas de adherencia disminuyen con el tiempo), efectos secundarios indeseados favorecen incumplimiento, sobre todo cuando el paciente comienza a sentirse mejor (27).

En una revisión sistemática de la literatura se evaluó las asociaciones entre los regímenes de dosis y el cumplimiento de la medicación, confirmando que el número de dosis prescritas por día y la complejidad del régimen estaban inversamente relacionados con el cumplimiento. Además, se encontró que los regímenes de dosificación más simples y menos frecuentes dieron como resultado un mejor cumplimiento en una variedad de clases terapéuticas (39).

2.4.1.5 Causas asociadas al vínculo médico-paciente

La dinámica interpersonal de la relación paciente profesional tiene un rol muy importante en la adherencia y en sus recomendaciones. Los profesionales contribuyen a la pobre adherencia prescribiendo regímenes complejos, fallando al explicar adecuadamente los beneficios y efectos secundarios de los medicamentos, no dando consideración al estilo de vida del paciente o al costo del medicamento y teniendo una pobre relación terapéutica

con sus pacientes. Las limitaciones de tiempo en la visita resultó ser el factor más frecuentemente que impacta en la adherencia según varias encuestas. Es importante la calidad y cantidad de tiempo que el profesional le dedique al paciente. Importa la habilidad social del profesional para tener una buena empatía con el paciente (27).

En el estudio OBSERVAR se seleccionaron 18 reumatólogos que escogieron dentro de 66 posibles causas de no adherencia terapéutica de los pacientes con AR, arrojando así tres posibles causas: no saber qué hacer ante un evento adverso, no haber pasado por un tamizaje de adherencia por parte del personal de salud para la detección temprana de “pacientes incumplidores” y no haber realizado intervenciones o estrategias que mejoren la adherencia (33).

2.4.1.6. Causas relacionadas con lo socioeconómico y el apoyo social

La actitud de la familia y/o grupo social que lo rodea tienen gran influencia. Varios estudios demostraron que el entorno social es muy importante para la salud y adherencia del paciente al tratamiento. No obstante, también puede inhibir la adhesión. Familiares muy intrusivos, críticos, ansiosos, indulgentes o rígidos pueden provocar un efecto negativo. Otro tipo de soporte social beneficioso lo dan los grupos de apoyo que existen para diferentes poblaciones clínicas con diabetes, alcohólicos, para el dolor, con cáncer, etc. El costo del medicamento, dependiendo del nivel económico del paciente, así como la ayuda del sistema de salud en este aspecto, son elementos fundamentales para mejorar o dificultar la adherencia (27).

2.5 Beneficios de los programas de intervención en enfermedad autoinmune

El Programa Orientado a la Comunidad para el Control de Enfermedades reumáticas (COPCORD) ha sido una respuesta a la convocatoria de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para incrementar las actividades de investigación y educación en las causas y consecuencias de las enfermedades crónicas, en particular enfermedades reumáticas. Se basa en recopilar datos comunitarios sobre enfermedades reumáticas, factores de riesgo y discapacidad, para luego identificar los problemas más importantes y finalmente educar mediante la prevención y el tratamiento de las quejas y la discapacidad (40).

El curso de autoayuda para la artritis (ASHC), también conocido como el autocontrol de la artritis programa, es un programa educativo para pacientes con artritis, el contenido del curso se centra en lo que las personas necesitan saber y hacer para abordar los problemas relacionados con la artritis, así como habilidades para tomar decisiones y de resolución de problemas para adaptarse a las fluctuaciones en la actividad de su enfermedad y nivel de deterioro (41).

Con el panorama cambiante del tratamiento para la AR, los pacientes quieren estar más informados, pero siguen siendo reacios a participar en el proceso de toma de decisiones. El desafío para los reumatólogos es comunicar de manera efectiva los riesgos y beneficios relacionados con las muchas opciones que están disponibles actualmente para los pacientes. Al hacerlo, los reumatólogos no solo deben considerar el impacto de

un tratamiento en la enfermedad, sino también pensar de manera más global sobre el impacto del tratamiento en el estilo de vida, el control y la comodidad (42).

La investigación de difusión de programas eficaces y rentables es también una alta prioridad, además de definir cuáles son las intervenciones efectivas y la mejor manera de implementarlas en estos programas. Es claro que existe información creciente sobre las enfermedades reumáticas, estableciéndolas como un problema presente y futuro para la humanidad, donde es imperativo que el médico general conozca las posibilidades de tratamiento que tiene a la mano para los pacientes, ya que detectar y tratar apropiadamente la enfermedad a tiempo incide directamente en el bienestar y en la disminución de costos para la sociedad (18,41).

2.6 Reseña histórica de Artmedica y modelo de atención.

Artmedica SAS nació en el 2010 como una IPS que buscaba implementar modelos de gestión del riesgo en enfermedades autoinmunes con el fin de optimizar los recursos y mejorar la cobertura en salud, atendiendo pacientes con enfermedades autoinmunes tales como AR, espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis, miopatías, vasculitis, entre otras; enfermedades que tienen una alta morbilidad. Tiene como propósito fundamental, diseñar y poner en marcha modelos de gestión de riesgo en enfermedades de alto impacto determinadas por las siguientes características: Graves desenlaces fisio-patogénicos, alta prevalencia y con grandes repercusiones al sistema de salud en Colombia (5).

Hoy en 2022 es la IPS con la cohorte más grande de Latinoamérica en autoinmunidad, articulando diversas especialidades y programas que busca mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, evitando secuelas de la enfermedad y promoviendo la adherencia al programa, generando la disminución en el ausentismo laboral, la disminución de costos en el sistema de salud y la prolongación de la productividad de las personas en la sociedad (5).

Artmedica cuenta un equipo interdisciplinario que realiza seguimiento continuo a todos sus pacientes, este equipo está conformado por especialistas en reumatología, medicina interna, médicos generales de programa, personal de enfermería, químicos farmacéuticos, psicólogos, nutricionistas, trabajo social y personal administrativo (5).

El Grupo de Información Clínica de Artmedica es un colectivo interdisciplinario de profesionales que tienen como objetivo principal construir información accesible para el avance del conocimiento, mediante la recopilación, análisis y difusión de datos, que generen avances de orden administrativo, investigativo y epidemiológico a nivel institucional, nacional e internacional. Asegurando la calidad del dato surgido de los procesos institucionales y garantizando los principios de seguridad y confidencialidad de la información (5).

En Artmedica se creó un grupo conocido como El Grupo Multidisciplinario de Adherencia (EMA) que está conformado por un equipo de profesionales (médico general, químico farmacéutico y psicólogo) encargado de evaluar a aquellos pacientes con alta actividad de la enfermedad autoinmune para definir la necesidad de escalar a terapias farmacológicas cuando la terapia convencional no es efectiva o para intervenir en ciertas

causas que están afectando la adherencia farmacológica y por lo tanto el no control de la enfermedad (17).

El grupo EMA, fue creado ya que se identificó la necesidad de hacer una intervención más cercana del paciente que se encontraba activo de la enfermedad autoinmune, donde se lograría hacer una caracterización de la población con falta de adherencia y las diferentes causas que la provocaban, además que permitiera ofrecer el tratamiento adecuado, teniendo en cuenta problemáticas sociales, económicas o del sistema de salud identificada en los pacientes (17).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Diseñar un protocolo de intervención en pacientes con actividad de la enfermedad (medido por DAS28 VSG), en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, manejados en una IPS especializada en enfermedades autoinmunes.

3.2 Objetivos específicos

- Describir las principales características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que se encuentran con actividad de la enfermedad dentro del programa de artritis reumatoide de una IPS especializada en manejo de enfermedades autoinmunes.
- Comparar las características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas además de los principales factores asociados con la actividad de la enfermedad entre los pacientes con enfermedad activa vs no activa con diagnóstico de artritis reumatoide.
- Analizar las principales variables asociadas actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide.
- Proponer un protocolo de intervención que impacte en los principales factores asociados a la actividad de la enfermedad.

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Enfoque metodológico

Estudio con enfoque cuantitativo en el que se realizó recolección numérica de registros de historias clínicas, posteriormente se realiza análisis estadístico de las variables y con estos probar hipótesis y concluir acerca de la variable independiente “Actividad de la enfermedad (medida por la clinimetría DAS 28 VSG)” en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR). Posteriormente los resultados obtenidos se utilizaron para la realización de un protocolo de intervención en pacientes con diagnóstico de AR con evidencia de actividad de la enfermedad medida por la clinimetría DAS28 VSG que busca ser implementada en la IPS Artmedica SAS y otras IPS con atención especializada de pacientes con este diagnóstico.

4.2 Tipo de estudio

Se define como estudio transversal de tipo observacional (dado que no se realizarán intervenciones), con intención analítica en la cual se busca comparar los pacientes con diagnóstico de AR con evidencia de actividad de la enfermedad (definida como DAS 28 VSG $>2,6$) contra pacientes sin evidencia clinimétrica de actividad de la enfermedad (definida como DAS 28 VSG $\leq 2,6$). Para lo que se realizó búsqueda de historias clínicas y registro en base de datos de pacientes atendidos en consulta externa de la IPS Artmedica SAS.

Se considera de tipo retrospectivo, la obtención de la información se realizó de las historias clínicas ya registradas en un aplicativo de gestión clínica de la IPS Artmedica, en un periodo de un mes entre el 1 de marzo y el 1 de abril del año 2022.

4. 3 Población

4.3.1 Población de referencia

Pacientes con diagnóstico clínico de AR que se encuentran en manejo de manera ambulatoria en la IPS Artmedica SAS, por el servicio de reumatología.

4.3.1 Población de estudio

Pacientes atendidos y en seguimiento por diagnóstico confirmado de AR, en seguimiento por grupo EMA y consulta general por reumatología, con registro de historia clínica de la IPS Art Medica, durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 1 de abril del año 2022.

4.4 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico principal AR según los criterios American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) en manejo médico ambulatorio por el programa de reumatología.

4.5 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de AR y síndrome de superposición de enfermedad con otra enfermedad autoinmune con compromiso articular.
- Registro de historias clínicas de pacientes sin información sobre última clinimetría DAS28 VSG o sin información que permita calcular la clinimetría.

4.6 Diseño muestral

Se tomo el total de la población atendida en el programa EMA de Artmedica SAS durante el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 1 de abril del 2022. Se obtuvo el registro de historias clínicas de los pacientes atendidos.

Se realizó el filtro inicial por código diagnóstico CIE10 en la base de datos para registros de historias clínicas con diagnostico principal los códigos (M05.8, M05.9, M06.0, M06.4, M06.8 Y M06.9), obteniendo 100 historias clínicas, además, se realiza la búsqueda de registros de historia clínicas de pacientes con iguales códigos CIE10 atendidos en el mismo periodo de tiempo fuera del programa EMA y con clinimetría DAS28 VSG inferior a 2,6 que se usaron como grupo comparador con una relación 1:1, la selección de estos registros se realizó por conveniencia al seleccionar los primeros 100 registros que cumplieron los criterios de inclusión en el grupo de control.

En total se seleccionaron 200 registros (100 para el grupo de actividad de la enfermedad y 100 para el grupo control) posteriormente se realizó el registro de información en una base de datos de 48 variables, donde se tuvieron en cuenta variables sociodemográficas,

clínicas, paraclínicas, terapéuticas y de adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia.

4.6.1 Variables seleccionadas

4.6.1.1 Características sociodemográficas:

Tipo de identificación: Instrumentalización de esas características individuales, se materializan en un documento que contiene un número asignado únicamente a ese individuo.

Cédula de ciudadanía: Es el documento de identificación por medio del cual los colombianos mayores de 18 años se identifican(43).

Sexo: Según la OMS, el "sexo" hace referencia a las características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres. (44).

Fecha de nacimiento: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que una persona nace.

Escolaridad: Período de tiempo que un niño o un joven asiste a la escuela para estudiar y aprender, especialmente el tiempo que dura la enseñanza obligatoria. (45).

Ocupación: Son actividades diarias con un valor significativo, reconocidas y organizadas por los individuos y la cultura. Es todo aquello que la gente hace para mantenerse ocupada, incluyendo el cuidado de sí mismo, disfrutar la vida y contribuir al crecimiento social y económico de sus comunidades. (46).

Residencia: Zona rural hace referencia principalmente a los campos y grandes espacios de cultivo donde se realizan actividades económicas agropecuarias primordialmente. Zona urbana es aquella donde están establecidas las grandes ciudades. (47).

Grupo étnico: Grupo de personas que comparten una cultura similar (creencias, valores y comportamientos), idioma, religión, antepasados y otras características que a menudo pasan de una generación a la siguiente. (48).

Sede de atención: Ciudad en donde se encuentran las instalaciones de Artmedica para dar atención a los pacientes.

4.6.1.2 Características clínicas

Diagnóstico: Proceso en el que se identifica una enfermedad, afección o lesión por sus signos y síntomas. Para ayudar a hacer un diagnóstico, se pueden utilizar los antecedentes de salud o realizar un examen físico y pruebas, como análisis de sangre, pruebas con imágenes y biopsias. (49).

Comorbilidad: También conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro. (50).

Edad del diagnóstico: Años cumplidos del paciente cuando se le diagnosticó AR.

Tiempo de evolución de la enfermedad: Años que lleva el paciente con la enfermedad.

Tiempo de seguimiento en Artmedica: Años que lleva el paciente en la institución.

Infección: Se produce una infección cuando el sistema inmunitario del cuerpo es incapaz de combatir las bacterias, los virus y demás patógenos. Los patógenos, comúnmente denominado los gérmenes, causa enfermedades (51).

Fecha de inicio de síntomas: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que el paciente presento inicio de síntomas.

Fecha de diagnóstico: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que el paciente fue diagnosticado.

Fecha de ingreso ARTMEDICA: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que el paciente ingreso a la IPS.

Fecha de inicio del tratamiento: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que el paciente inicio tratamiento.

Fecha de última atención: Tiempo determinado por el día el mes y el año en que el paciente recibió su última atención.

Datos clínicos: Ayudan a analizar el recorrido médico de un paciente. Se trata de un documento básico a la hora de tomar una decisión médica, por eso los datos de una historia clínica deben incluir todo tipo de datos acerca de la salud de un paciente. (52).

4.6.1.3 Características paraclínicas

Factor reumatoide: Es un análisis para medir el nivel de una sustancia denominada factor reumatoide (53).

Anti CCP: Los anticuerpos anti péptido citrulinado cíclico (anti CCP) son autoanticuerpos producidos por el sistema inmune que van dirigidos contra el péptido citrulinado cíclico (CCP) (54).

DAS 28: Es una medida continua de la actividad de la enfermedad en AR que combina información de articulaciones hinchadas, articulaciones sensibles, reactantes de fase aguda y una valoración de la salud general del paciente (55).

Remisión: ($DAS\ 28 \leq 2.6$) Actividad leve ($DAS\ 28 >2.6$ a ≤ 3.2) Actividad moderada ($DAS\ 28 >3.2$ a ≤ 5.1) actividad grave ($DAS\ 28 >5.1$) (56).

Laboratorios: Procedimiento médico para el que se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo. las pruebas de laboratorio ayudan a determinar un diagnóstico, planificar y controlar si el tratamiento es eficaz, o vigilar la enfermedad a lo largo del tiempo. (57).

Reactantes de fase aguda: Cambio en las proteínas plasmáticas como respuesta a una injuria aguda en un tejido que cambia su homeostasis. (58).

4.6.1.4 Características de tratamiento

Tipo de tratamiento: Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, y así llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo (59).

Tipo de FAME: El término FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, FAME) es un concepto que abarca una amplia variedad de fármacos con diferentes estructuras químicas y mecanismo de acción. Son también conocidos como fármacos antirreumáticos de acción lenta (FARAL) (60).

Esteroides: Son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, hormona producida por la corteza adrenal esencial para la adaptación al estrés físico o emocional (61).

Vía de administración: Forma en que un fármaco es introducido en el cuerpo humano.

Vía oral: La vía oral de administración de medicamentos es la vía de administración más cómoda, segura y económica, de elección siempre que sea posible. Sin embargo, para obtener la máxima seguridad y eficacia del uso de los medicamentos hay que tener en cuenta aspectos como la biodisponibilidad, la tolerancia gastrointestinal, las interacciones, tanto entre fármacos administrados simultáneamente o no, como entre fármaco y alimento, así como los efectos adversos más fácilmente reconocibles (62).

Vía Parenteral: Son los procedimientos para proporcionar medicamentos mediante una punción que alcanza diferentes niveles de profundidad en los tejidos.

Subcutánea: Es el proceso por medio del cual se administra en el tejido subcutáneo una cierta cantidad de una solución, la cual, varía de 0,5 a 1ml.

Intramuscular: Es la inyección aplicada en tejido muscular, generalmente en músculo glúteo y a veces deltoides. Esta vía permite la introducción de cantidades hasta de 5ml, la absorción es más rápida que por vía subcutánea, por su vascularidad. Una desventaja es que hay peligro de lesionar nervios y vasos sanguíneos.

Intravenosa: Es la introducción de una aguja o catéter al sistema vascular (vena), esto tiene fines terapéuticos y/o diagnósticos (administración de medicamentos, exámenes de sangre, pruebas funcionales, permeabilización de una vía venosa). (63).

Uso de biológico previo: Aquellos pacientes que tienen como antecedente el uso de medicamento biológico en el pasado.

4.6.1.5 Características de adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia

Escala de Morisky modificada: Escala de Morisky que según ciertas características de los pacientes de Artmedica se modificó para valorar de forma más objetiva la adherencia a los medicamentos, con los siguientes puntajes: No adherente ($\leq 80\%$) Adherente parcial ($>80\% - \leq 90\%$) y Adherente completo ($>90\%$) (16).

Causas de no adherencia: No entrega de medicamentos, no reclama medicamentos por decisión propia, intolerancia a medicamentos actuales, temor a los medicamentos.

Artritis reumatoide refractaria: Imposibilidad de lograr una baja actividad de la enfermedad a pesar de tres o más FAME, de los cuales uno debe ser un biológico (64).

Polifarmacia: El uso de tres o cinco fármacos en forma simultánea, la indicación de fármacos innecesarios y la necesidad de indicar un medicamento para suplir los efectos colaterales de otro (65).

Reacción adversa a medicamentos: Es una respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y que ocurre en dosis normalmente usadas para el tratamiento de una enfermedad (66).

Ingresos económicos: Conjunto de ganancias obtenidas como resultado de la actividad económica.

No entrega de medicamento: Aquel medicamento o grupo de medicamentos que por cuestiones administrativas de asegurador no son dispensados de manera oportuna.

Enfermedad mental asociada: Las enfermedades o trastornos mentales son afecciones que impactan el pensamiento, sentimientos, estado de ánimo y comportamiento. (67).

Dependencia para toma de medicamentos: Aquella variable usada para conocer si el paciente necesita de su familia para la administración de medicamentos.

Valoración psicología requirió remisión: Aquellos pacientes que son valorados en la consulta en Artmedica y que dado ciertos factores de riesgo psicosociales detectados requieren ser remitidos a valoración por psicología o psiquiatría de la red básica.

Pertinencia de valoración con químico farmacéutico: Aquellos pacientes que dado ciertas características (polifarmacia, no toma de medicamentos, temor al uso de medicamentos, etc.) requieren valoración constante por químico farmacéutico de Artmedica.

4.7 Técnicas de recolección

4.7.1 Fuentes de información

Se usó fuentes secundarias como el registro de las historias clínicas de pacientes atendidos en el programa autoinmunidad Artmedica.

4.7.2 Instrumento

El instrumento usado fue un formulario diseñado por los investigadores en una hoja de Excel, como referencia de las variables seleccionadas, que permitió recolectar la información de los registros de historias clínicas. (Ver anexo 1).

4.7.3 Proceso de recolección

Se realizó un acuerdo de confidencialidad entre la IPS Artmedica y los investigadores para autorización de la revisión de los registros de historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio. (Ver anexo 2)

Con la autorización, se realizó la revisión de los registros de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico principal de AR de la IPS Artmedica.

El proceso se llevó a cabo por un médico general durante 10 horas semanales durante por dos semanas. El proceso se inició a partir del momento en que se autorizó por la coordinación académica de Artmedica.

4.7.4 Técnicas de procesamiento

Se realizó procesamiento de datos mediante paquete estadístico SPSS versión 21 con licencia de la Universidad CES.

4.9 Análisis de datos

Para el análisis univariado las variables cuantitativas se resumieron mediante medidas de tendencia central acompañadas de las correspondientes medidas de posición y de dispersión teniendo en cuenta la distribución de cada una de ellas, dado que todas (excepto la variable edad al diagnóstico) se distribuyeron de forma no normal se utilizó la mediana y rango intercuartílico; las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas.

Se realizó análisis bivariado, tomando como variable dependiente actividad de la enfermedad y como variables independientes: variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, terapéuticas y de adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia

En las variables independientes se recategorizó las variables Factor reumatoide y Anti CCP de títulos alto, bajo y negativo a Factor reumatoide presente y ausente; y Anti CCP presente y ausente; la variable Ingresos Económicos de Menos de un salario mínimo legal vigente (SMLV), un SMLV, entre 2 y 3 SMLV, entre 3 y 4 SMLV, a menos o igual a 1 SMLV y más de 1 SMLV; y puntaje de Morisky se recategorizo de No adherente, Adherente parcial y Adherente completo a Adherente completo y no adherente. Estas se recategorizaron debido a la ausencia de datos en algunas secciones de las variables lo que dificultaba el análisis estadístico y además por evidencia de mejor desempeño estadístico en el análisis.

Para medir la asociación con las variables independientes cualitativas se realizó la prueba Chi cuadrado de independencia de Pearson y para las variables cualitativas politómicas se realizó la prueba U de Mann Whitney. Las variables cuantitativas que presentaron distribución no normal tanto se utilizó la prueba U de Mann Whitney y para la variable

independiente Edad al diagnóstico que presento distribución normal se realizó la prueba T Student (tomando la prueba de Levene con varianzas iguales) y así evaluar la asociación con la variable actividad de la enfermedad.

El análisis multivariado tuvo como variable dependiente actividad de la enfermedad (con actividad – sin actividad). Después de considerar todas las variables que en el análisis bivariado reportaron valor $p < 0.25$. Además de estas variables se ingresó al modelo las variables que consideraron los investigadores que podían estar relacionada con la actividad de la enfermedad según la literatura. Las variables incluidas en el modelo multivariado fueron: Ocupación, Residencia, ingresos económicos menores o iguales a 1 SMLV, Antecedente de hipotiroidismo, Polifarmacia, Artritis reumatoide refractaria, Requerimiento de remisión a psicología, Factor reumatoide positivo, AntiCCP positivo, Uso actual de esteroides, Uso actual de metotrexate, Uso actual de leflunomida, uso de cloroquina, uso de hidroxiclороquina, Uso de terapia biológica, Requerimiento de administración de medicación parenteral, antecedente de reacción adversa a medicamentos, Adherencia completa, Causas de perdida de adherencia. Se realizó una tabla de resumen del modelo de regresión logística binaria con las variables con el fin de evidenciar asociaciones entre las variables dependientes e independientes. Se considero asociación significativa las variables con valor $p < 0.05$.

4.10 Consideraciones éticas

De acuerdo con la declaración de Helsinki y a la ley colombiana en la resolución 8430 de 1994, en el artículo 11, se considera una investigación sin riesgo dado que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, como la revisión de historias clínicas. No se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio ni se trataron aspectos sensitivos de su conducta.

No se realizó intervenciones que contradijeran los principios éticos como el respeto, beneficencia, no maleficencia, justicia. No se violaron los derechos o intereses de los pacientes, al asegurar su privacidad y anonimato dado que los registros no tuvieron ningún tipo de identificación. La investigación fue diseñada para responder una pregunta importante y para postular soluciones a un problema de salud pública.

El proyecto esta refrendado en el acta de la sesión número 274PROY019 del comité institucional de ética de investigación en seres humanos de la universidad CES.

5. RESULTADOS

A partir de una base de datos de pacientes pertenecientes al programa de autoinmunidad se tomaron 100 pacientes que asistieron a la consulta con el grupo EMA y tenían una actividad de la enfermedad según DAS 28 VSG $> 2,6$. Además se tomaron 100 pacientes de control cuya característica era que se encontraban en remisión de la enfermedad (DAS 28 VSG $\leq 2,6$).

5.1 Características sociodemográficas y clínicas

Dentro de la población a estudio en el grupo de los pacientes que asistieron al control EMA el 10,00% pertenecían al sexo masculino, mientras que en el grupo control 18,00% pertenecían al sexo masculino. La mayoría de los pacientes residen en la zona urbana (86,00% pacientes grupo EMA y 94,00% grupo control). Dentro de la población atendida del grupo de pacientes EMA se encontró que el 57,60% de las mujeres eran amas de casa, porcentaje muy similar en la población atendida del grupo de pacientes controles con un 40,10%. La ocupación más predominante en el grupo de los pacientes EMA fue empleado, mientras que en grupo control fue pensionado (26,00% y 36,00 % respectivamente). En cuanto a la escolaridad el 2,00% en ambas poblaciones era analfabeta (tabla 1).

Tabla 1 Características sociodemográficas

Variable	Pacientes Activos (N=100) n (%)	Pacientes controles (N=100) n (%)
Edad al diagnóstico, (años); Media (DE)	44,46 (12,69)	47,53 (13,25)
Sexo		
Femenino	90 (90,00)	82 (82,00)
Residencia+		
Rural	14 (14,00)	6 (6,00)
Ocupación		
Ama de casa (n: 90 en grupo activos y n:82 en grupo control)	64 (71,11)	49 (59,76)
Desempleado	2 (2,00)	9 (9,00)
Pensionado	7 (7,00)	36 (36,00)
Empleado	26 (26,00)	27 (27,00)
Escolaridad		
Primaria	55 (55,00)	34 (34,00)
Analfabeta	2 (2,00)	2 (2,00)
Secundaria	24 (24,00)	35 (35,00)
Profesional	8 (8,00)	11 (11,00)
Sede de atención		
Medellín	54 (54,00)	13 (13,00)
Pereira	19 (19,00)	42 (42,00)
Cali	9 (9,00)	3 (3,00)
Otras/	17 (17,00)	42 (42,00)

Nota: DE: Desviación estándar. + Categorizado como residencia en área rural y urbana. / Otras sedes de atención Tunja, Pasto, Manizales y Armenia

Respecto a las variables clínicas 11,00% de la población del grupo EMA tenía AR seronegativa, muy similar al grupo control con 16,00%. Las comorbilidades asociadas que más predominaban tanto en el grupo EMA como en el grupo control, fueron HTA, hipotiroidismo y osteoporosis (85,00% vs 65,00%). La edad promedio de diagnóstico en el grupo EMA fue de 44 años y en el grupo control de 48 años, además el tiempo de seguimiento de la enfermedad fue similar en ambos grupos (3,44 años en el grupo EMA y 3,19 años en el grupo control) (tabla 2).

Tabla 2 Características clínicas

Variable	Pacientes Activos (N=100) n (%); mediana (Q1-Q3)	Pacientes controles (N=100) n (%), mediana (Q1- Q3)
Diagnóstico	n (%)	n (%)
AR seropositiva	89 (89,00)	84 (84,00)
Comorbilidades		
HTA	32 (32,00)	32 (32,00)
Hipotiroidismo	27 (27,00)	15 (15,00)
Osteoporosis	26 (26,00)	18 (18,00)
Otros**	25 (25,00)	17 (17,00)
Tiempo de evolución de la enfermedad (años)	11,25 (5,25-19,09)	10,25 (4,18-17,25)
Tiempo de seguimiento en Artmedica (años)	3,44 (1,48-6,71)	3,19 (1,15-6,04)

Nota: AR: Artritis Reumatoide, HTA: hipertensión arterial

**Otros comorbilidades como enfermedad coronaria, cáncer, tabaquismo, diabetes mellitus

5.2 Características paraclínicas y de tratamiento

Dentro de las características paraclínicas se encontró, que en el grupo EMA un 2,00% de los pacientes no tenía registro de FR, mientras que en el grupo de controles todos tenían medición de FR. Además, tanto en el grupo EMA como en el de controles un porcentaje considerable de pacientes no tenía registro de títulos de Anti CCP (24,00% vs 12,00%). En cuanto a la actividad de la enfermedad los pacientes del grupo EMA tenían una actividad de la enfermedad de moderada a grave (89,00%), mientras que en el grupo control se documentó un DAS28 VSG promedio de 1,7. En cuanto a las características de tratamiento, tanto del grupo EMA como del grupo control la terapia biológica fue empleada 5,15% y 3,12% respectivamente y la terapia convencional FAME que más utilizaron los pacientes fue la leflunomida en el grupo EMA (73,00%) y el metotrexate en el grupo control (69,00%). Con respecto al uso de esteroides orales, 10,00% de los

pacientes del grupo EMA y 44,00% del grupo control no los estaban tomando (tabla 3 y 4).

Tabla 3 Características paraclínicas

Variable	Pacientes Activos (N=100) n (%), mediana (Q1, Q3)	Pacientes controles (N=100) n (%), mediana (Q1, Q3)
Laboratorios		
Factor reumatoide (n:98 para grupo activo)		
Títulos altos**	51 (52,04)	43 (43,00)
Títulos bajos**	35 (35,71)	28 (28,00)
Negativo**	12 (12,24)	29 (29,00)
Anti CCP (n:76 para grupo activo y n:88)		
Títulos altos **	40 (52,63)	43 (48,86)
Títulos bajos**	22 (28,95)	12 (13,64)
Negativo**	14 (18,42)	33 (37,50)
DAS 28 VSG	4,58 (3,85-5,87)	1,76 (1,25-2,13)
Actividad grave [∞]	38 (38,00)	
Actividad moderada [∞]	51 (51,00)	
Actividad leve [∞]	11 (11,00)	

Nota: Anti CCP: Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados

**Títulos altos más de 3 veces límite superior normal, Títulos bajos menos de 3 veces límite superior normal, negativo anticuerpos en sangre negativos

DAS 28 VSG: Clinimetría para valorar actividad de la enfermedad calculada con velocidad de sedimentación globular, siglas en ingles Disease Activity Score 28-joint counts

[∞] Actividad leve (das 28 >2.6 a ≤3.2) Actividad moderada (das 28 >3.2 a ≤5.1) actividad grave (das 28 >5.1)

Tabla 4 Características de tratamiento

Variable	Pacientes Activos (N=100) n (%)	Pacientes controles (N=100) n (%)
Tipo de tratamiento(n:97 grupo activo y n:96 grupo control)		
Convencional*	69 (71,13)	78 (81,25)
Combinado*	23 (23,71)	15 (15,62)
Biológico*	5 (5,15)	3 (3,12)
Tipo de FAME		
Leflunomida	73 (73,00)	46 (46,00)
Metotrexate	56 (56,00)	69 (69,00)
Cloroquina	28 (28,00)	13 (13,00)
Sulfasalazina	13 (13,00)	12 (12,00)
Hidroxicloroquina	12 (12,00)	2 (2,00)
Uso de esteroides (n:90 grupo activo y n:56 grupo control)		
Dosis altas◊	1 (1,11)	0 (0,0)
Dosis medias◊	30 (33,33)	10 (17,86)
Dosis bajas◊	59 (65,55)	46 (82,14)

Nota: *Convencional: paciente recibiendo FAME sin terapia biológica, Combinado: pacientes usando FAME con Biológico, Biológico: Pacientes usando Biológico sin FAME. FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad. ◊Uso de esteroides: Dosis bajas (≤ 7.5 mg día) Dosis medias ($>7.5 \leq 30$ mg día), Dosis altas (>30 mg día)

5.3 Características de adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia

Para evaluar la adherencia al tratamiento se utilizó la escala de Morisky modificada (según grupo reumatología Artmedica), encontrando que el 37,00% de los pacientes del grupo EMA no eran adherentes a la terapia farmacológica mientras que del grupo control era no adherentes el 16,00%. Dentro de las causas de no adherencia, se evidenció que la no entrega de medicamentos y el no reclamo de estos por decisión propia del paciente fueron las principales causas tanto en el grupo de pacientes EMA como en el grupo control (76,59% y 68,57% respectivamente).

Además, se encontró que el 22,00% de los pacientes del grupo EMA y 11,00% del grupo control tenían una artritis reumatoide refractaria, 42,00% de los pacientes del grupo EMA tenían polifarmacia mientras que el 8,00% del grupo control presentaban la misma característica. En cuanto a las reacciones adversas 26,00% de los pacientes del grupo EMA habían presentado reacciones adversas a medicamentos en el pasado comparado con el grupo control con un 16,00%. El 26,00% de los pacientes del grupo EMA no contaban con ingresos económicos suficientes para para cubrir la enfermedad y el 3,00% del grupo control no contaban con ingresos económicos suficientes para cubrir la enfermedad (tabla 5).

Tabla 5 Características de Adherencia al tratamiento, refractariedad y polifarmacia

Variable	Pacientes Activos (N=100) n (%)	Pacientes controles (N=100) n (%)
Escala de Morisky modificada*		
Adherente completo	53 (53,00)	77 (77,00)
Adherente Parcial	10 (10,00)	7 (7,00)
No adherente	37 (37,00)	16 (16,00)
Causas de no adherencia		
Intolerancia a medicamentos actuales	5 (10,64)	3 (13,04)
No entrega de medicamentos por parte de EPS	16 (34,04)	11 (47,83)
No reclama medicamentos por decisión propia	20 (42,55)	5 (21,74)
Temor a los medicamentos	5 (10,64)	0 (0,00)
Ninguno de los anteriores	1 (2,12)	4 (17,39)
Artritis Refractaria**		
Si	22 (22,00)	11 (11,00)
No	78 (78,00)	89 (89,00)
Polifarmacia***		
Si	42 (42,00)	8 (8,00)
No	58 (58,00)	92 (92,00)
Reacción adversa a medicamentos previos o		
Si	26 (26,00)	16 (16,00)
No	74 (74,00)	84 (84,00)
Ingresos económicos suficientes para cubrir la enfermedad		
Si	74 (74,00)	97 (97,00)
No	(26,00)	(3,00)

Nota: *Escala utilizada en Artmedica para catalogar la adherencia de los pacientes así: No adherente ($\leq 80\%$) Adherente parcial ($>80\% - \leq 90\%$) Adherente completo ($>90\%$)

**Imposibilidad de lograr una baja actividad de la enfermedad a pesar de tres o más FAME, de los cuales uno debe ser un biológico

***Toma de más de 3 medicamentos

o Respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y que ocurre en dosis normalmente usadas para el tratamiento de una enfermedad

5.4 Factores asociados con actividad de la enfermedad

En el análisis bivariado se documentó que, dentro de las variables sociodemográficas, la ocupación ama de casa se relacionó con mayor actividad de la enfermedad. En cuanto al uso de medicamentos, la terapia FAME con leflunomida, cloroquina e hidroxicloroquina se asoció con mayor actividad de la enfermedad; la toma de esteroides orales a dosis medias/altas y el uso de terapia biológica eran más prevalentes en pacientes con actividad de la enfermedad. En cuanto a las características clínicas, los pacientes activos de la enfermedad tenían mayor prevalencia de hipotiroidismo como comorbilidad y el factor reumatoide a títulos altos predominaba en pacientes activos, mientras que los títulos bajos de factor reumatoide y Anti-CCP eran más prevalentes en pacientes sin actividad. Por otra parte, la polifarmacia, la artritis reumatoide refractaria, el uso de biológico previo y las reacciones adversas a medicamentos previos se relacionaron con peor actividad de la enfermedad. Aquellos pacientes que requirieron remisión a psicología o psiquiatría durante la consulta tenían mayor actividad de la enfermedad. Por último, los pacientes cuyos sus ingresos económicos no eran suficientes para cubrir los gastos de la enfermedad, el puntaje de Morisky los catalogó como no adherentes y la causa de esta era la intolerancia a medicamentos, tenían mayor prevalencia de actividad de la enfermedad. No se encontró asociación entre actividad de la enfermedad con la escolaridad, el sexo, tipo de artritis reumatoide y antecedente de infecciones (tabla 6).

Tabla 6. Factores asociados con actividad de la enfermedad

Variable	Pacientes Activos (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	Pacientes Controles (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	p
Edad al diagnóstico (años).			
<i>Media (DE)</i>	44,46 (12,69)	47,53 (13,25)	0,097
Tiempo de evolución de la enfermedad			
<i>Tiempo de evolución de la enfermedad</i>	11,25 (5,25-19,09)	10,25 (4,18-17,25)	0,246
Tiempo de seguimiento en Artmedica			
<i>Tiempo de seguimiento en Artmedica</i>	3,44 (1,48-6,71)	3,19 (1,15-6,04)	0,111
Sexo			
Femenino	90 (90,00)	82 (82,00)	0,103
Escolaridad			
Analfabeta	2 (2,00)	5 (5,00)	0,700
Primaria	55 (55,00)	46 (46,00)	
Secundaria	24 (24,00)	32 (32,00)	
Tecnología	11 (11,00)	6 (6,00)	
Profesional	8 (8,00)	11 (11,00)	
Ocupación			
Ama de casa	64 (64,00)	49 (49,00)	0,014
Empleado	26 (26,00)	28 (28,00)	
Desempleado	2 (2,00)	6 (6,00)	
Estudiante	1 (1,00)	2 (2,00)	
Pensionado	7 (7,00)	15 (15,00)	
Residencia			
Rural	14 (14,00)	6 (6,00)	0,059
Urbana	86 (86,00)	94 (94,00)	
Grupo Étnico			
Mestizo	100 (100,00)	100 (100,00)	
<i>Todos los pacientes de la población a estudio pertenecían a grupo étnico mestizo</i>			
Sede de atención			
Medellín	53 (53,00)	50 (50,00)	0,589
Cali	9 (9,00)	6 (6,00)	
Pasto	2 (2,00)	4 (4,00)	
Montería	5 (5,00)	2 (2,00)	
Tunja	5 (5,00)	0 (0,00)	
Manizales	3 (3,00)	17 (17,00)	
Armenia	4 (4,00)	3 (3,00)	
Pereira	19 (19,00)	18 (18,00)	

Nota: Valores de p menores de 0,05 son considerados sin significancia estadística. DE: Desviación estándar

Continuación tabla 6

Variable	Pacientes Activos (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	Pacientes Controles (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	p
Diagnóstico			
AR Seropositiva	89 (89,00)	84 (84,00)	0,301
AR Seronegativa	11 (11,00)	16 (16,00)	
Comorbilidades			
Hipotiroidismo	26 (26,00)	15 (15,00)	0,054
Enfermedad Coronaria	8 (8,00)	3 (3,00)	0,121
Osteoporosis	26 (26,00)	18 (18,00)	0,172
Cáncer	5 (5,00)	6 (6,00)	0,756
Tabaquismo	1 (1,00)	1 (1,00)	1
Diabetes	12 (12,00)	8 (8,00)	0,346
HTA	32 (32,00)	32 (32,00)	1
Antecedente de infecciones*			
Grave	6 (6,00)	3 (3,00)	0,108
No grave	8 (8,00)	4 (4,00)	
Ninguna	86 (86,00)	93 (93,00)	
Títulos de Factor Reumatoide** (n:98 en grupo activo)			
Títulos altos	51 (52,04)	43 (43,00)	0,035
Títulos bajos	35 (35,71)	28 (28,00)	0,004
Negativo	12 (12,24)	29 (29,00)	
Sin registro	2 (2,00)		
Títulos de Anti CCP** (n:76 en grupo activo y n:88 en grupo control)			
Títulos altos	40 (52,63)	43 (48,86)	0,145
Títulos bajos	22 (28,95)	12 (13,64)	0,007
Negativo	14 (18,42)	33 (37,50)	
DAS 28 VSG			
Actividad Leve [∞]	11 (11,00)		
Actividad moderada [∞]	51 (51,00)		
Actividad Grave [∞]	38 (38,00)		

Para el grupo control todos los pacientes estaban en remisión de la enfermedad

Nota: Valores de p menores de 0,05 son considerados sin significancia estadística

AR: Artritis reumatoide, HTA: hipertensión arterial

*Grave (Requirió hospitalización) No Grave (No requirió hospitalización)

**Títulos altos más de 3 veces límite superior normal, Títulos bajos menos de 3 veces límite superior normal, negativo anticuerpos en sangre negativos

DAS 28 VSG: Clinimetría para valorar actividad de la enfermedad calculada con velocidad de sedimentación globular, siglas en ingles Disease Activity Score 28-joint counts

[∞] Actividad leve (das 28 >2.6 a ≤3.2) Actividad moderada (das 28 >3.2 a ≤5.1) actividad grave (das 28 >5.1)

Continuación tabla 6

Variable	Pacientes Activos (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	Pacientes Controles (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	p
Tipo de tratamiento***			
Convencional	69 (69,00)	78 (78,00)	0,186
Biológico	5 (5,00)	3 (3,00)	
Combinado	23 (23,00)	15 (15,00)	
Ninguno	3 (3,00)	4 (4,00)	
Tipo de FAME			
Metotrexate	56 (56,00)	69 (69,00)	0,058
Leflunomida	73 (73,00)	46 (46,00)	<0,001
Sulfasalazina	13 (13,00)	12 (12,00)	0,831
Cloroquina	28 (28,00)	13 (13,00)	0,009
Hidroxicloroquina	12 (12,00)	2 (2,00)	0,006
Uso de terapia Biológica	35 (35,00)	18 (18,00)	0,006
Uso de esteroides◊ (n:90 para grupo activo y n:56 para grupo control)			
Dosis bajas	59 (65,55)	46 (82,14)	0,001
Dosis medias	30 (33,33)	10 (17,86)	
Dosis altas	1 (1,11)	0 (0,00)	
Vía de administración de medicamento actual			
Oral	34 (34,00)	68 (68,00)	<0,001
Parenteral	9 (9,00)	2 (2,00)	
Ambas	55 (55,00)	27 (27,00)	
Ninguna	2 (2,00)	3 (3,00)	

Nota: Valores de p menores de 0,05 son considerados sin significancia estadística

***Convencional: paciente recibiendo FAME sin terapia biológica, Combinado: pacientes usando FAME con Biológico, Biológico: Pacientes usando Biológico sin FAME

FAME: Fármacos modificadores de la enfermedad

◊Uso de esteroides: Dosis bajas (≤ 7.5 mg día) Dosis medias ($>7.5 \leq 30$ mg día), Dosis altas (>30 mg día)

Continuación tabla 6

Variable	Pacientes Activos (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	Pacientes Controles (N=100), n (%), mediana (Q1, Q3)	p
Polifarmacia+	42 (42,00)	8 (8,00)	<0,001
Artritis reumatoide refractaria/	22 (22,00)	11 (11,00)	0,036
Uso de biológico previo	39 (39,00)	14 (14,00)	<0,001
Entrega de medicamentos de forma regular por EPS	85 (85,00)	88 (88,00)	0,535
Enfermedad mental asociada			
Trastorno afectivo bipolar	3 (3,00)	1 (1,00)	0,109
Trastorno de ansiedad	4 (4,00)	3 (3,00)	
Trastorno depresivo	7 (7,00)	3 (3,00)	
Ninguna	86 (86,00)	93 (93,00)	
Reacción adversa a medicamentos previos^o	26 (26,00)	16 (16,00)	0,083
Dependencia para toma de medicamentos	2 (2,00)	1 (1,00)	0,561
Necesidad de remisión a psiquiatría/psicología	25 (25,00)	5 (5,00)	<0,001
Pertinencia de valoración estrecha por químico farmacéutico	99 (99,00)	100 (100,00)	0,316
Necesidad de valoración permanente por psicología	48 (48,00)	39 (39,00)	0,199
Ingresos económicos			
Menos DE 1 SMMLV	1 (1,00)	0 (0,00)	
1 SMLV	23 (23,00)	4 (4,00)	
Entre 2 Y 3 SMMLV	76 (76,00)	96 (96,00)	<0,001
<i>Se encontró que en población estudio tanto grupo activo como control no tenían ingresos económicos entre 3-5 SMMLV</i>			
Ingresos económicos suficientes para cubrir la enfermedad			
Si	71 (71,00)	97 (97,00)	<0,001
No	29 (29,00)	3 (3,00)	
Puntaje de Morisky modificado[▪]			
No adherente	37 (37,00)	16 (16,00)	<0,001
Adherente parcial	10 (10,00)	7 (7,00)	
Adherente completo	53 (53,00)	77 (77,00)	
Causas de no adherencia (n:47 grupo activo y n:23 grupo control)			
Intolerancia a medicamentos convencionales	5 (10,64)	3 (13,04)	<0,001
No entrega de medicamentos por parte de EPS	16 (34,04)	11 (47,83)	
No reclama medicamentos por decisión propia	20 (42,55)	5 (21,74)	
Temor a los medicamentos	5 (10,64)	0 (0,00)	
Ninguno de los anteriores	1 (2,12)	4 (17,39)	

Nota: Valores de p menores de 0,05 son considerados sin significancia estadística. SMMLV: Salarios mínimo mensual legal vigente. +Toma de más de 3 medicamentos. /Imposibilidad de lograr una baja actividad de la enfermedad a pesar de tres o más FAME, de los cuales uno debe ser un biológico. ^o Respuesta nociva y no intencionada a un medicamento y que ocurre en dosis normalmente usadas para el tratamiento de una enfermedad. [▪]Escala utilizada en Artmedica para catalogar la adherencia de los pacientes así: No adherente ($\leq 80\%$) Adherente parcial ($>80\% - \leq 90\%$) Adherente completo ($>90\%$)

5.5 Análisis multivariado

En el análisis multivariado al hacer el ajuste correspondiente y recodificar las variables Factor Reumatoide y Escala de Morisky como se describió en la metodología, se documentó que los factores asociados a actividad de la enfermedad fueron vivir en área rural, títulos positivos de factor reumatoide, el uso de terapia biológica previa y la polifarmacia; el uso de terapia farmacológica FAME tipo metotrexate se asoció con menor actividad de la enfermedad. Respecto a los factores que intervienen en la falta de adherencia como remisión a psicología/psiquiatría y el uso de medicamentos por vía parenteral presentaron a su vez mayor actividad de la enfermedad. En cuanto a la valoración de adherencia por medio de la escala Morisky modificada se documentó que la subclasificación realizada en Artmedica no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes no adherentes y adherentes parciales (tabla 7).

Tabla 7. Análisis multivariado

Variable	RR ajustado	IC 95%	P
Propias de la enfermedad			
Títulos de Factor reumatoide+	9,937	2,569-38,438	0,001
Asociadas a la terapia farmacológica			
Toma actual de Metotrexate	0,209	0,069-0,631	0,006
Uso de biológico previo	4,163	1,275-13,594	0,018
Asociadas a la adherencia			
Residencia área rural	30,694	2,890-325,922	0,005
Polifarmacia*	12,566	3,366-46,916	<0,001
Necesidad de remisión a psiquiatría/psicología	19,535	4,152-91,908	<0,001
Vía de administración parenteral de medicamento actual	7,207	2,601-19,972	<0,001
Adherencia parcial según escala de Morisky modificada**	2,885	1,046-7,958	0,041

Nota:

IC 95%: Intervalo de confianza al 95% + Títulos altos más de 3 veces límite superior normal, Títulos bajos menos de 3 veces límite superior normal, negativo anticuerpos en sangre negativos. *Toma de más de 3 medicamentos. ** Escala utilizada en Artmedica para catalogar la adherencia de los pacientes así: No adherente ($\leq 80\%$) Adherente parcial ($>80\%$ - $\leq 90\%$) Adherente completo ($>90\%$)

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio transversal se analizó una población con AR activa medido por DAS28 VSG atendidos en un centro especializado en manejo de enfermedades autoinmunes, con el fin de identificar factores asociados a la actividad de la enfermedad para así proponer un protocolo de intervención que impacte en estos. Con el objetivo de optimizar la gestión del riesgo en la institución.

La población con actividad de la enfermedad atendida se caracterizó por tener una población predominante del sexo femenino (90,00%) similar a otros estudios realizados en Latinoamérica (68), reafirmando que la AR es una enfermedad de mayor presentación en mujeres que en hombres. La edad de diagnóstico de la enfermedad se documenta principalmente en la 5 década de la vida, una edad menor a la reportada en la literatura ya que un estudio realizado en el año 2021 en la ciudad de Medellín determinó la edad del diagnóstico de AR tenía un rango entre los 50 y los 69 años. Las comorbilidades con mayor prevalencia fueron HTA y osteoporosis, similar a una cohorte colombiana de 84 pacientes en el año 2021 (69).

Respecto a los factores asociados a la actividad de la enfermedad un estudio realizado en la ciudad de Bogotá (2021) la población expuesta al tabaco tenía mayor predisposición a la actividad de la enfermedad (70), variable que no pudimos analizar en el presente estudio dada la baja prevalencia de tabaquismo (activo o antecedente) en nuestra población.

El uso de los FAME en pacientes con AR es fundamental para alcanzar y mantener un control adecuado de la enfermedad y prevenir un daño funcional irreversible (71); en nuestro estudio encontramos que el uso de terapia con metotrexate se asocia con menor actividad de la enfermedad, esto puede tener diferentes explicaciones dentro de las cuales tenemos que los pacientes con mayor actividad de la enfermedad posiblemente presentan mayor refractariedad a la terapia con metotrexate por ende la necesidad de cambio de esta terapia por una de segunda línea, además, el metotrexate se asocia a mayor número de reacciones adversas sobre todo en los pacientes con mayor número de medicamentos (más frecuente en pacientes con mayor actividad de la enfermedad) por ende puede ser cambiado por un medicamento con mejor perfil de seguridad; por lo anterior es necesario evaluar en estudios posteriores con diseño de cohorte la relación causal de la actividad de la enfermedad con el uso de metotrexate ya que la metodología de nuestro estudio no lo permite. Adicionalmente respecto al manejo los corticoides ayudan a controlar síntomas, y la terapia biológica evita la progresión de la enfermedad, disminuye el daño articular y mejora la funcionalidad; siendo usados más frecuentemente en pacientes con actividad persistente o refractariedad a la terapia con FAME (70)(72), similar hallazgo se evidenció en nuestro estudio donde el uso de corticoides y terapia biológica fue mayor en el grupo de actividad de la enfermedad. Desde el punto de vista inmunológico documentamos similar a otros estudios que los pacientes con títulos altos de FR y Anti-CCP tenían mayor actividad de la enfermedad, esto se ha relacionado directamente a que los títulos elevados de anticuerpos generan en el paciente mayor compromiso inflamatorio y afecta el pronóstico de la enfermedad (73).

En el análisis multivariado se documentó diferentes variables asociadas a la actividad de la enfermedad las cuales pueden ser divididas en variables que impactan en la adherencia, variables asociadas a la enfermedad y variables asociadas a la terapia farmacológica; dentro de las que afectan la adherencia tenemos el vivir en zona rural y la necesidad de remisión a psiquiatría/psicología y la polifarmacia (74); por ejemplo vivir en zona rural se comporta como una barrera de acceso a los servicios de salud, quizá sumado a otros factores como el bajo nivel educativo que hace que la percepción y la comprensión de la enfermedad sea menor, por ende la adherencia a las recomendaciones es menor; en Colombia es reconocido que la población que vive en área rural tiene menor ingreso económico en comparación con los que viven en áreas urbanas, evidente en el análisis bivariado (variable analizada Ingresos económicos suficientes para cubrir la enfermedad $p < 0.001$) aunque no fue significativo en el análisis multivariado (posiblemente por el bajo tamaño de la población estudiada), factor a tener en cuenta por ser una barrera adicional de acceso a los servicios de salud. Respecto a la remisión a psiquiatría/psicología ha sido asociada con menor adherencia secundaria a problemas de introspección de la enfermedad. Respecto a las variables asociadas a la enfermedad tenemos la presencia de factor reumatoide positivo que ha sido descrita por tener importante valor pronóstico de la enfermedad, variable evidente en nuestro análisis de actividad de la enfermedad.

En cuanto a la terapia farmacológica se encontró asociación con la actividad de la enfermedad, pero la interpretación de esta es compleja por la metodología del estudio (estudio transversal) ya que puede ser tanto causa como consecuencia de la actividad de la enfermedad. El uso de metotrexate y la terapia biológica requiere ser evaluada en estudios posteriores como se mencionó previamente, adicionalmente, hay que tener en

cuenta que la formulación de la terapia biológica puede encontrarse con barreras en la autorización, la entrega y administración del medicamento; preguntas que por la metodología actual del estudio no pueden ser resueltas.

Debido a que la no adherencia tiene gran impacto en los pacientes con AR, se hace necesario implementar intervenciones para incrementarla, esperando mejorar así el control de la enfermedad.

7. CONCLUSIONES

La actividad de la artritis reumatoide medido por DAS28-VSG en pacientes atendidos en un centro especializado en manejo de enfermedades autoinmunes en Colombia se asoció con no adherencia al tratamiento farmacológico medido por Escala de Morisky, residencia en zona rural, la necesidad de remisión y manejo por psiquiatría/psicología, polifarmacia presencia de factor reumatoide positivo, menor uso de metotrexate, el uso de medicamentos vía parenteral y el uso de terapia biológica. Se considera necesario realizar estudios de seguimiento para evaluar la relación causal ya que la metodología actual no lo permite.

8. PLAN DE INTERVENCION

Basado en los hallazgos documentados en el presente estudio, se evidencia que los factores asociados a la actividad de la artritis reumatoide pueden clasificarse en tres categorías: Factores propios de la enfermedad (títulos elevados de factor reumatoide), factores asociados a la terapia farmacológica (toma actual de metotrexate y uso de biológico previo) y factores asociados a la adherencia (residencia en área rural, polifarmacia, necesidad de remisión a psicología/psiquiatría, vía de administración parenteral de medicamento actual y adherencia parcial según escala de Morisky modificada). Teniendo en cuenta lo anterior el plan de intervención tendrá un enfoque de riesgo dirigido a la población que será clasificada como de alto riesgo siendo estos:

8.1 Pacientes que reside en área rural:

Este tipo de paciente se rotulará como paciente de alto riesgo durante su primera consulta a través de un semáforo de alertas (semáforo en rojo) el cual permitirá establecer la ruta a seguir

- Este tipo de paciente se le garantizará que en cada asistencia a Artmedica que tenga una valoración interdisciplinaria por químico farmacéutico, psicología y médico general. Estas consultas se desarrollarán teniendo en cuenta una secuencia lógica, donde primero se hará valoración por químico farmacéutico y psicólogo quienes deberán realizar la aplicación de escalas (Morisky Green) y baterías psicosociales para que en la última consulta por médico general del programa se tenga en cuenta el concepto que emiten los dos profesionales y poder determinar la conducta a seguir más apropiada.

- Cuando finalice esta consulta, el paciente deberá dirigirse al área de farmacia donde se le entregará el tratamiento correspondiente a tres meses con el fin de garantizar que no haya interrupción en la toma de los medicamentos y así evitar que el paciente tenga que hacer desplazamientos constantes a la institución.
- Si el médico del programa envía paraclínicos de seguimiento, el paciente tendrá la garantía de la toma de estos el mismo día de la consulta con el fin de que en un plazo máximo de quince días estos análisis puedan ser revisados por el médico del programa, quien por medio de una consulta de telemedicina dará a conocer los resultados al paciente y en caso de requerirse le informará el cambio en la conducta médica.
- Estos pacientes de alto riesgo con residencia en área rural tendrán acceso directo a la oficina de dirección de enlace que es la encargada de hacer la autorización de todas las ordenes medicas del paciente, evitando así que haya barreras en la atención integral del paciente.

8.2 Pacientes con toma actual de metotrexate oral

- En el paciente que inicie o que se encuentre con metotrexate en presentación oral se fortalecerá la educación que percibe el paciente del médico durante la consulta; se generará en el sistema un “check list” para que el profesional de la salud se guíe en el momento de interactuar con el paciente para explicarle cual es la forma correcta de tomar su medicamento.
- Este paciente al mes recibirá una llamada de seguimiento por químico farmacéutico quien valorará la adherencia al tratamiento, en caso de requerirlo el químico determinará la necesidad de una nueva valoración por el medico del programa (para considerar cambio de metotrexate oral a presentación subcutánea) o podrá dar una recomendación inmediata al paciente como medida correctiva a la no adherencia por intolerancia al medicamento.

8.3 Pacientes con uso de terapia biológica

- Se hace necesario la implementación de una “Enfermera de autoinmunidad” la cual estará a cargo de todos los pacientes que estén recibiendo terapia biológica quien dentro de sus funciones se ocupará del seguimiento estrecho de las entregas y aplicaciones de estos medicamentos, teniendo en cuenta el lugar de aplicación y la frecuencia en que el paciente recibe el tratamiento.
- La “Enfermera de autoinmunidad” tendrá acceso a un directorio telefónico de enlace con EPS e IPS para garantizar el uso regular del biológico o para hacer tramite efectivo del mismo.

- Además, será la encargada de hacer el proceso educativo para la población que recibe tratamiento biológico y así mejorar el porcentaje de adherencia al tratamiento.
- El grupo de información clínica suministrará mensualmente el listado de la población que se encuentra activa con terapia biológica para que la enfermera de autoinmunidad haga el seguimiento correspondiente.

8.4 Pacientes catalogados como “No adherente” o “Adherente parcial” por escala de Morisky modificada de Artmedica.

- Desde la consulta con químico farmacéutico se etiquetará al paciente como “No adherente” o “Adherente parcial” a partir de la realización de la escala Morisky modificada como paciente prioritario para valoración por el grupo EMA quienes por medio del protocolo ya establecido en Artmedica se encargará de impactar en aquellas causas de no adherencia y fortalecer la educación en estos pacientes.

Anexo 1. Formulario diseñado para recolectar información a partir de las historias clínicas de Artmedica.

Variable	Definición	Naturaleza
Tipo de documento	CC, CE, TI, PERMISO ESPECIAL	Cualitativa
Identificación	Número	Cuantitativa
Nombre	Nombre	Cualitativa
Sexo	Femenino, Masculino	Cualitativa
Fecha de nacimiento	DD/MM/AA	Cuantitativa
Edad del diagnóstico	DD/MM/AA	Cuantitativa
Tiempo de evolución de la enfermedad	Años	Cuantitativa
Tiempo de seguimiento en Artmedica	Años	Cuantitativa
Escolaridad	Analfabeta, primaria, secundaria, tecnología, profesional	Cualitativa
Ocupación	Ama de casa, empleado, desempleado, estudiante, pensionado	Cualitativa
Residencia	Rural, Urbana	Cualitativa
Grupo étnico	Afrodescendiente, indígena, mestizo, raizal, caucásico	Cualitativa
Sede de atención	Medellín, Cali, Pasto, Montería, Tunja, Bogotá, Manizales, Armenia, Pereira	Cualitativa
Diagnóstico	Artritis reumatoide Seropositiva (FR y/o Anti CCP positivos según rango de laboratorio) Artritis reumatoide seronegativa (FR y/o Anti CCP negativo según rango de laboratorio)	Cualitativa
Tipo de tratamiento	Convencional, Biológico, Combinado	Cualitativa
Tipo FARME	Metotrexate, Leflunomida, Sulfasalazina, Cloroquina/Hidroxicloroquina	Cualitativa
Uso de esteroides	Dosis bajas (≤ 7.5 mg día) Dosis medias ($>7.5 \leq 30$ mg día), Dosis altas (>30 mg día)	Cualitativa
Infección	Grave (Requirió hospitalización) No Grave (No requirió hospitalización)	Cualitativa
Fecha de inicio de síntomas	DD/MM/AA	Cualitativa
Fecha de diagnóstico	DD/MM/AA	Cualitativa
Fecha de ingreso a Artmedica	DD/MM/AA	Cualitativa
Fecha de inicio del tratamiento	DD/MM/AA	Cualitativa
Fecha de ultima atención	DD/MM/AA	Cualitativa
Vía de administración	Oral, Parenteral, Ambas	Cualitativa
Comorbilidad	Hipotiroidismo, Enfermedad Coronaria, Osteoporosis, Cáncer, Tabaquismo, Diabetes, HTA	Cualitativa

Continuación Anexo 1.

Reactantes de fase aguda	PCR ≤ 0.2 mg/dl >0.2 mg/dl	Cuantitativa
	VSG: Mujeres ≤ 15 mm >15 mm Hombres ≤ 10 mm >10 mm	Cuantitativa
Factor reumatoide	Títulos altos más de 3 veces límite superior normal (>42) Títulos bajos menos de 3 veces límite superior normal (<42)	Cuantitativa
Anti CCP	Títulos altos más de 3 veces Límite superior normal (>60) Títulos bajos menos de 3 veces límite superior normal (<60)	Cuantitativa
DAS 28	Remisión (das 28 ≤ 2.6) Actividad leve (das 28 >2.6 a ≤ 3.2) Actividad moderada (das 28 >3.2 a ≤ 5.1) actividad grave (das 28 >5.1)	Cualitativa
Polifarmacia	Toma de más de 3 medicamentos (SI/NO)	Cualitativa
Artritis reumatoide refractaria	Imposibilidad de lograr una baja actividad de la enfermedad a pesar de tres o más FARME, de los cuales uno debe ser un biológico (SI/NO)	Cuantitativa
Uso de biológico previo	SI/NO	Cualitativa
Entrega de Medicamento	SI/NO	Cualitativa
Enfermedad mental asociada	Trastorno afectivo bipolar, Ansiedad, Depresión	Cualitativa
Dependencia para toma de medicamentos	SI/NO	Cualitativa
Reacción adversa a medicamentos	SI/NO	Cualitativa
Valoración psicología, requirió remisión a psicología/psiquiatría	SI/NO	Cualitativa
Pertinencia de valoración estrecha con químico farmacéutico	SI/NO	Cualitativa
Valoración por psicología permanente	SI/NO	Cualitativa
Ingresos económicos	Menos de 1 SMLV, 1 SMLV, entre 2 Y 3 SMLV, entre 3 Y 4 SMLV, entre 4 Y 5 SMLV	Cuantitativo
Recursos económicos suficientes para cubrir la enfermedad	SI/NO	Cualitativa
Puntaje Morisky modificado	No adherente ($\leq 80\%$) Adherente parcial ($>80\%$ - $\leq 90\%$) Adherente completo ($>90\%$)	Cualitativa
Causas de no adherencia	Intolerancia a medicamentos convencionales. No entrega de medicamentos. No reclama medicamentos/no se los toma. Temor a los medicamentos. Ninguna de las anteriores	Cualitativa

Anexo 2. Acuerdo de confidencialidad y/o titularidad en el acceso, manejo y tratamiento de información de fuente secundaria

ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y/O TITULARIDAD EN EL ACCESO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE INFORMACION DE FUENTE SECUNDARIA

Ente los suscritos a saber: RICARDO ANTONIO PINEDA TAMAYO, mayor de edad, con domicilio en Medellín, identificado como aparece al pie de su correspondiente firma y quien para efectos del presente contrato actúa en calidad de Representante Legal de ARTMEDICA S.A.S., sociedad comercial identificada con NIT. 900.298.928 – 3, quien de un lado se denominará el TITULAR de la información reservada, de una parte, y de la otra Universidad CES, Facultad de medicina Salud Pública, con domicilio en Medellín Antioquia, identificado como aparece al pie de su correspondiente firma, actuando en nombre propio, quien se denominará de otro lado el RECEPTOR, hemos decidido celebrar el presente ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y/O TITULARIDAD EN EL ACCESO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE INFORMACION DE FUENTE SECUNDARIA, el cual se regirá por las siguientes disposiciones contractuales y en lo no contenidas en ellas por la disposiciones legales vigentes en la materia.

CONSIDERACIONES

El presente acuerdo tiene por objeto definir los parámetros de confidencialidad, reserva y secreto entre LAS PARTES, respecto de la información de fuente secundaria intercambiada en el marco de la investigación titulada “

DISPOSICIONES CONTRACTUALES

CLAUSULAS PRIMERA. Teniendo en cuenta que ARTMEDICA S.A.S., es una institución prestadora de servicios médicos en calidad de IPS, y como tal hace parte del Sistema de Seguridad Social Integral en Salud, ha decidido celebrar con el RECEPTOR el presente ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y/O TITULARIDAD EN EL ACCESO, MANEJO Y TRATAMIENTO DE INFORMACION DE FUENTE SECUNDARIA QUE SEA UTILIZADA EN PROYECTOS DE INVESTIGACION MEDICA O ACADEMICOS, para cuyos efectos legales el RECEPTOR se obliga, desde ahora, a no divulgar ante terceras partes, así como tampoco a utilizar por sí mismo o por interpuesta persona, toda la Información médica proveniente de fuente secundaria y la cual sea utilizada en el proyecto de investigación médica o académica objeto del presente acuerdo, ya que dicha información secundaria se cataloga, desde ahora, como “Confidencial y/o reservada”, independiente del medio en que se encuentre archivada.

PARÁGRAFO 1: DEFINICION DE INFORMACION DE FUENTE SECUNDARIA. Por información de fuente secundaria se entenderán todos los datos y/o documentos que no sean accesibles al público y que el titular haya mantenido bajo su control por disposición legal, por la actividad de prestación de servicios médicos a la cual se dedica en la

actualidad, porque le representa un valor actual o potencial o una posición estratégica en el mercado de servicios médicos.

PARAGRAFO 2: DEFINICIÓN DE INFORMACIÓN DE FUENTE PRIMARIA. Se entiende por información de fuente primaria toda aquella que provenga del proyecto académico o de investigación médica que se ejecutará de forma mancomunada entre las partes, y que no provenga de los archivos o de la actividad medica desarrollada de ARTMEDICA.

Acuerdan las partes que toda la información de fuente secundaria que ARTMEDICA S.A.S. haya proporcionado o brindado al RECEPTOR para la ejecución o desarrollo de cualquier proyecto de investigación médica o académica, de forma directa o indirecta, es de propiedad exclusiva de ARTMEDICA S.A.S., y por tal motivo el RECEPTOR se obliga a no utilizarla, venderla, manipularla, retenerla, revelarla o suministrarla para sí o para terceras personas ajenas ARTMEDICA S.A.S. De igual forma, acuerdan las partes que cualquier información financiera, administrativa, laboral, comercial, así como las historias clínicas o en general toda aquella información que provenga de la atención médica a la cual se dedica el titular y en general cualquier otra información, cualquiera sea su género, y que no haya sido aportada o suministrada por el receptor, es de propiedad exclusiva de ARTMEDICA S.A.S., por lo que el RECEPTOR no podrá utilizarla, manipularla, cederla o retenerla para sí o para terceros, antes, durante o después de la ejecución del presente contrato, so pena de incurrir en las sanciones legales de índole penal, sin perjuicio de las indemnizaciones que se originen a causa de ello y que se puedan reclamar por vía civil.

La información proveniente de fuente primaria, tal como la estructuración y desarrollo del proyecto de investigación médica o académica presentado por el Receptor, así como su propia fuente de información que no provenga, directa o indirectamente, de la fuente de datos de propiedad del titular, son de propiedad exclusiva y por consiguiente su titularidad corresponde únicamente a la parte receptora de este acuerdo.

CLAUSULA SEGUNDA: La parte RECEPTORA se obliga a no usar para sí o por interpuesta persona, así como tampoco a no divulgar ni a ceder la “Información secundaria y Confidencial” a terceras personas, sin el previo consentimiento por escrito del TITULAR.

CLAUSULA TERCERA: La parte receptora se obliga a tomar las precauciones necesarias y apropiadas para mantener en estado de confidencialidad, la Información proveniente de fuente secundaria y de propiedad de ARTMEDICA S.A.S., la cual se utilice en cualquier proyecto de investigación médica o académico que se ejecute conjuntamente entre las partes.

CLAUSULA CUARTA: La parte RECEPTORA está de acuerdo en que la “Información Confidencial y secundaria” que reciba, procese, conozca, obtenga, recopile, desarrolle, tabule, verifique o produzca antes, durante o con posterioridad al proyecto de investigación médica o académica, seguirá siendo propiedad de ARTMEDICA S.A.S., por lo que el RECEPTOR se obliga a usar dicha información únicamente de la manera y para

los propósitos autorizados en el presente contrato, ya que este instrumento no otorga al RECEPTOR, de manera expresa o implícita, ningún derecho intelectual o de propiedad alguna.

CLAUSULA QUINTA: La parte RECEPTORA se obliga a utilizar la “Información Confidencial”, propiedad de ARTMEDICA S.A.S., y la cual obtenga, procese, conozca, recopile, desarrolle, tabule, verifique o produzca durante la ejecución del proyecto de investigación médica o académica, únicamente para el beneficio que requiera el TITULAR.

CLAUSULA SEXTA: Las partes convienen que en caso que la parte RECEPTORA incumpla parcial o totalmente con las obligaciones a su cargo y que se derivan del presente contrato, la parte RECEPTORA será responsable de los daños y perjuicios que dicho incumplimiento llegase a ocasionar al titular o ARTMEDICA S.A.S., sin perjuicio de las acciones penales a que haya lugar a interponer en su contra.

CLAUSULA SEPTIMA: La parte RECEPTORA se obliga a mantener de forma indefinida la privacidad de la información secundaria que procese, conozca, obtenga, recopile, desarrolle, tabule, verifique o produzca en razón del proyecto de investigación medica o académico que se ejecute entre las partes, aun después de haberse terminado el presente acuerdo.

CLAUSULA OCTAVA: La parte receptora se obliga a entregar a favor del TITULAR y cuando así se lo requiera en cualquier momento, así como al final del proyecto de investigación médica o académico objeto del presente cuerdo, toda aquella información proveniente de fuente secundaria que haya conocido, procesado, obtenido, recopilado, desarrollado, tabulado, verificado o producido y que tenga almacenado en cualquier medio físico, fílmico, digital, magnético, sonoro, visual o en cualquier otra base de datos, banco de memoria, nube, web o en cualquier otra plataforma tecnológica. En caso de que la parte RECEPTORA no cumpla con la devolución de la información respectiva, será responsable, sin perjuicio de las acciones legales civiles y penales en su contra, de la cláusula penal que más adelante se pacta entre las partes.

CLAUSLA NOVENA: Acuerdan las partes que en caso de que la parte RECEPTORA incumpla en alguna de sus obligaciones contractuales o legales, especialmente en cuanto a la prohibición de revelar, de manipular indebidamente, de ceder o transferir la información secundaria y reservada de propiedad de ARTMEDICA S.A.S., y la cual que haya procesado, obtenido, recopilado, desarrollado, tabulado, verificado o producido en virtud del proyecto de investigación médica o académico, reconocerá y pagará a favor del TITULAR una penalidad por valor de CIENTO MILLONES DE PESOS (\$100.000.000), sin perjuicio de estar obligada a pagar los daños y perjuicios que con la violación de la reserva de la información secundaria le haya ocasionado a ARTMEDICA S.A.S.

CLAUSULA DECIMA: Acuerdan las partes que en virtud del presente contrato, no se genera ningún tipo de vínculo o relación laboral entre ellas, ya que la misma se hace con fines netamente académicos e investigativos. Por tal motivo ARTMEDICA S.A.S. no está

obligada a reconocer ni mucho menos a pagar a favor del RECEPTOR ningún concepto por salarios, prestaciones sociales legales ni indemnización de ningún tipo.

CLAUSULA DECIMA PRIMERA: Acuerdan las partes que el presente contrato presta merito ejecutivo, para exigir ante las autoridades públicas y judiciales el cumplimiento de las obligaciones derivadas del mismo, especialmente la obligación de no hacer a cargo del RECEPTOR, como lo constituye la prohibición de divulgar o de no usar indiscriminadamente y por fuera de los fines de este acuerdo, la información secundaria propiedad de ARTMEDICA S.A.S. La parte RECEPTORA renuncia desde ahora a cualquier tipo de requerimiento judicial o extrajudicial para ser constituido en mora.

CLAUSULA DECIMA SEGUNDA: Este convenio constituye el acuerdo definitivo entre las partes respecto a dicha información confidencial y substituye a cualquier otro entendimiento previo, oral o escrito, que haya existido entre las partes.

CLAUSULA DECIMO TERCERA: La parte receptora no podrá ceder sus derechos y obligaciones derivados del presente Contrato.

CLAUSULA DECIMO CUARTA: Este convenio solamente podrá ser modificado mediante consentimiento expreso de las partes, otorgado por escrito.

Décima cuarta.- Direcciones. Para efectos de notificaciones y comunicaciones entre LAS PARTES, se declaran las siguientes direcciones: Universidad CES declara Cl. 10a #22 - 04, Medellín, Antioquia y **ARTMEDICA** declara la Cra. 43 #29-35 piso 3 de Medellín, Antioquia

Para su constancia se firma por las partes a los 29 días del mes de noviembre del año 2021.

RICARDO ANTONIO PINEDA TAMAYO

C.C. 10.135.008

REPRESENTANTE LEGAL DE ARTMEDICA S.A.S. – EL TITULAR DE LA INFORMACION

Natalia Gomez Trujillo

.....
C.C. 1037614021

EL RECEPTOR DE LA INFORMACION

LINA M. DAVID H.

.....
C.C. 42692775

EL RECEPTOR DE LA INFORMACION

Ana Carolina Herrera G.

.....
C.C. 1017185871

EL RECEPTOR DE LA INFORMACION

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vinaccia S, Contreras F, Palacio C, Marín A, Tobon S, Pedro EMS, et al. Disposiciones Fortalecedoras: Personalidad Resistente y Autoeficacia en Pacientes con Diagnóstico de Artritis Reumatoide. *TERAPIA PSICOLÓGICA*. 2005;23:11.
2. Castillo-Cañón JC, Trujillo-Cáceres SJ, Bautista-Molano W, Valbuena-García AM, Fernández-Ávila DG, Acuña-Merchán L. Rheumatoid arthritis in Colombia: a clinical profile and prevalence from a national registry. *Clin Rheumatol*. septiembre de 2021;40(9):3565-73.
3. Menéndez López JR, Felinciano Álvarez V, Cervantes Marichal MA, Ferrer López V. Enfermedades articulares en una comunidad cerrada: experiencia de dos años de trabajo. *Revista Cubana de Medicina Militar*. diciembre de 2004;33(4):0-0.
4. Pacheco RRH. La depresión asociada a la enfermedad de Artritis Reumatoide. 2(1):8.
5. ART MEDICA [Internet]. ART MEDICA. [citado 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.artmedica.com.co/>
6. Información base de datos Artmedica 2021.
7. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med*. octubre de 2015;278(4):369-95.
8. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. *Autoimmun Rev*. enero de 2018;17(1):53-72.
9. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician*. 1 de diciembre de 2011;84(11):1245-52.
10. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 25 de septiembre de 2010;376(9746):1094-108.
11. Horta-Baas G, Pérez Bolde-Hernández A, Hernández-Cabrera MF, Vergara-Sánchez I, Romero-Figueroa MDS. Evaluation of the activity of rheumatoid arthritis in clinical practice. Agreement between self-rated clinimetric evaluation and clinical evaluation with activity indexes: DAS28, CDAI and SDAI. *Med Clin (Barc)*. 1 de octubre de 2017;149(7):293-9.
12. Di Carlo M, Lato V, Carotti M, Salaffi F. Clinimetric properties of the ASAS health index in a cohort of Italian patients with axial spondyloarthritis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 17 de mayo de 2016;14(1):78.

13. Sieper J, Braun J, Dougados M, Baeten D. Axial spondyloarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 9 de julio de 2015;1:15013.
14. Manejo clínico y discontinuación de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide de inicio en una consulta de Reumatología. *Reumatología Clínica*. 1 de febrero de 2022;18(2):77-83.
15. Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci*. abril de 2016;351(4):387-99.
16. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, José Faus M. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Atención Primaria*. agosto de 2008;40(8):413-7.
17. Grupo información clínica Artmedica. 2021.
18. Uribe CVC. Artritis reumatoide como enfermedad de alto costo. *REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍA*. 2004;11(3):8.
19. Carmona L. Epidemiología de la artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol*. 1 de enero de 2002;29:86-9.
20. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 1 de marzo de 2005;4(3):130-6.
21. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 8 de febrero de 2018;4:18001.
22. *artritis2019.pdf* [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/wp-content/uploads/2020/07/artritis2019.pdf>
23. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Revista Colombiana de Reumatología*. 1 de octubre de 2018;25(4):245-56.
24. Retos para el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide en América Latina. Universidad del Norte; 2006. 463 p.
25. Yelin E, Wanke LA. An assessment of the annual and long-term direct costs of rheumatoid arthritis: the impact of poor function and functional decline. *Arthritis Rheum*. junio de 1999;42(6):1209-18.
26. Rat AC, Boissier MC. Rheumatoid arthritis: direct and indirect costs. *Joint Bone Spine*. noviembre de 2004;71(6):518-24.

27. Adherencia al tratamiento responsabilidad de todos [Internet]. [citado 15 de febrero de 2022]. Disponible en:
http://www.tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes46/art_13.pdf
28. Silva GE, Galeano E, Correa JO. Compliance with the treatment. 2005;30:6.
29. van den Bemt BJJ, Zwikker HE, van den Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. mayo de 2012;8(4):337-51.
30. Chaparro del Moral R, Rillo OL, Benegas M, Correa M de los A, Citera G, Maldonado Cocco JA, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos. *Rev Argent Reumatol*. 1 de diciembre de 2013;24(4):18-26.
31. Viller F, Guillemin F, Briançon 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*. octubre de 1999;26(10):2114-22.
32. de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol*. enero de 2003;30(1):44-54.
33. van den Bemt BJJ, 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*. octubre de 2009;36(10):2164-70.
34. Brus H, van de Laar M, Taal E, Rasker J, Wiegman O. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations. *Patient Educ Couns*. enero de 1999;36(1):57-64.
35. Treharne G, Lyons A, Kitas G. Medication adherence in rheumatoid arthritis: effects of psychosocial factors. *Psychology, Health & Medicine*. 1 de agosto de 2004;9(3):337-49.
36. 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*. febrero de 1999;47(2):172-83.
37. Kim D, Choi JY, Cho SK, Choi CB, Bang SY, Cha HS, et al. Prevalence and Associated Factors for Non-adherence in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatic Diseases*. 1 de enero de 2018;25(1):47-57.
38. Mendoza KLM. POLIFARMACIA COMO FACTOR ASOCIADO A LA NO ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE. :36.

39. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* agosto de 2001;23(8):1296-310.
40. Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases: studies of rheumatic diseases in the developing world - PubMed [Internet]. [citado 2 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711227/>
41. Lahaye C, Tatar Z, Dubost JJ, Tournadre A, Soubrier M. Management of inflammatory rheumatic conditions in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 1 de mayo de 2019;58(5):748-64.
42. Thompson A. Practical aspects of therapeutic intervention in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* junio de 2009;82:39-41.
43. Civil RN del E. Glosario de identificación [Internet]. Registraduría Nacional del Estado Civil. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.registraduria.gov.co/-Glosario-de-identificacion-.html>
44. Glosario de Conceptos [Internet]. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/DEFine/es/concepto.htm?c=4484&op=30307&p=1&n=20>
45. EDAD | Definición de EDAD por Oxford Dictionary en Lexico.com y también el significado de EDAD [Internet]. Lexico Dictionaries | Español. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.lexico.com/es/definicion/edad>
46. Ocupación y salud.pdf [Internet]. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.revistatog.com/suple/num6/gallegas.pdf>
47. Diferencia entre zona rural y zona urbana [Internet]. Diferenciador. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.diferenciador.com/zona-rural-y-zona-urbana/>
48. Definición de grupo étnico - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/grupo-etnico>
49. Definición de diagnóstico - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/diagnostico>
50. Abuse NI on D. La comorbilidad [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2012 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/informacion-sobre-drogas/la-comorbilidad>

51. Infección [Internet]. Cancer.Net. 2012 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/asimilaci%C3%B3n-con-c%C3%A1ncer/efectos-f%C3%ADsicos-emocionales-y-sociales-del-c%C3%A1ncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-f%C3%ADsicos/infecci%C3%B3n>
52. Los datos de una historia clínica y su uso en consulta [Internet]. Clinic Cloud. 2019 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://clinic-cloud.com/blog/los-datos-de-una-historia-clinica-y-su-uso-en-consulta/>
53. Factor reumatoide (en la sangre). [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: https://myhealth.ucsd.edu/Spanish/RelatedItems/167,rheumatoid_factor_ES
54. Anticuerpo antipéptido cíclico citrulinado | Lab Tests Online-ES [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://labtestsonline.es/tests/anticuerpo-antipeptido-ciclico-citrulinado>
55. van Riel PLCM, Renskers L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. octubre de 2016;34(5 Suppl 101):S40-4.
56. Barczyńska TA, Dura M, Blumfield E, Węsierska M, Żuchowski P, Wilińska-Jankowska A, et al. DAS28 score vs. ultrasound examination for assessment of rheumatoid arthritis disease activity: comparison and discussion of pros and cons. Reumatologia. 2015;53(4):213-8.
57. Definición de prueba de laboratorio - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/prueba-de-laboratorio>
58. Artritis - Síntomas y causas - Mayo Clinic [Internet]. [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/arthritis/symptoms-causes/syc-20350772>
59. Definición de tratamiento — Definicion.de [Internet]. Definición.de. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <https://definicion.de/tratamiento/>
60. Web de la salud [Internet]. [citado 30 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.webdelasalud.es/>
61. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. GLUCOCORTICOIDES: PARADIGMA DE MEDICINA TRASLACIONAL DE LO MOLECULAR AL USO CLINICO. 2012;13.
62. Barrueco N, Martínez Fernández-Llamazares C, Durán E, Martínez Marín MT, Relaño García C. Administración de medicamentos por vía oral: Interacciones medicamento - alimento. Index de Enfermería. marzo de 2008;17(1):53-7.

63. 2.-Administración-de-medicamentos-Vía-PARENTERAL.pdf [Internet]. [citado 26 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.liceocarloscondell.cl/wp-content/uploads/2020/03/2.-Administraci%C3%B3n-de-medicamentos-V%C3%ADa-PARENTERAL.pdf>
64. Melville AR, Kearsley-Fleet L, Buch MH, Hyrich KL. Understanding Refractory Rheumatoid Arthritis: Implications for a Therapeutic Approach. *Drugs*. junio de 2020;80(9):849-57.
65. Homero GE. Polifarmacia y morbilidad en adultos mayores. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de enero de 2012;23(1):31-5.
66. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 7 de octubre de 2000;356(9237):1255-9.
67. Enfermedades mentales [Internet]. National Library of Medicine; [citado 1 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/mentaldisorders.html>
68. Naranjo Q, Andrés M, Díaz V, Valeria W. Trabajo de titulación previo a la obtención del título de MÉDICO. :54.
69. OspinaS_ValenciaE_2021_EstudioArtritisReumatoide.pdf [Internet]. [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en: http://tesis.udea.edu.co/bitstream/10495/18134/6/OspinaS_ValenciaE_2021_EstudioArtritisReumatoide.pdf
70. Delgado MAV, Suárez AFF. FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA EN UNA POBLACIÓN DE UN CENTRO DE REUMATOLOGÍA EN BOGOTÁ, COLOMBIA. :64.
71. Mora C, Beltrán A, Rincón J, Astudillo Y, Franco M, Jaimes D, et al. Adherencia a medicamentos orales en pacientes con artritis reumatoide, una experiencia colombiana. *Revista Colombiana de Reumatología*. 1 de enero de 2021;28(1):38-45.
72. Roodenrijs NMT, van der Goes MC, Welsing PMJ, Tekstra J, Lafeber FPJG, Jacobs JWG, et al. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: contributing factors and burden of disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2 de agosto de 2021;60(8):3778-88.
73. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: a post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther*. 2 de septiembre de 2017;19(1):194.
74. Castro-Rodríguez JA, Orozco-Hernández JP, Marín-Medina DS. Polifarmacia y prescripción de medicamentos potencialmente no apropiados en ancianos. :6.

