



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

Evaluación del impacto en la: actividad clínica, calidad de vida, adherencia terapéutica e incidencia en el uso de tratamientos biológicos, en una población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín, luego de la implementación de un servicio farmacéutico 2017 – 2020.

**Autores:**

**Evanny Stevens Valencia Patiño  
Sebastián Ospina Pérez**

**Universidad de Antioquia**

**Facultad Nacional de Salud Pública**

**Medellín, Colombia**

**2021**

**Evaluación del impacto en la: actividad clínica, calidad de vida, adherencia terapéutica e incidencia en el uso de tratamientos biológicos, en una población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín, luego de la implementación de un servicio farmacéutico 2017 – 2020.**

**Evanny Stevens Valencia Patiño  
Sebastián Ospina Pérez**

**Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Administración de servicios de Salud**

**Asesor:  
Juan Camilo Díaz Coronado  
MD. Magister en Epidemiología**

**Universidad de Antioquia  
Facultad Nacional de Salud Pública  
“Héctor Abad Gómez”  
Medellín**

**2021**  
**Tabla de Contenido**

<b>1. Introducción.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Planteamiento del problema.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Justificación.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Marco teórico.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1 Artritis Reumatoide.....</b>	<b>9</b>
<b>4.1.2 Costos de la artritis Reumatoide.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Sistema de salud.....</b>	<b>13</b>
<b>4.3 Marco Legal.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4 Servicios farmacéuticos.....</b>	<b>14</b>
<b>4.5 Adherencia Terapéutica.....</b>	<b>15</b>
<b>4.6 Calidad de vida relacionada con la salud.....</b>	<b>18</b>
<b>4.7 Evaluación de impacto.....</b>	<b>20</b>
<b>4.8 Contextualización de la institución.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Objetivos.....</b>	<b>20</b>
<b>5.1 General.....</b>	<b>20</b>
<b>5.2 Específicos.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Metodología.....</b>	<b>21</b>
<b>6.1 Participantes.....</b>	<b>21</b>
<b>6.1.1 Criterios de inclusión.....</b>	<b>21</b>
<b>6.1.2 Criterios de exclusión.....</b>	<b>22</b>
<b>6.2 Consideraciones éticas.....</b>	<b>22</b>
<b>6.3 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de información.....</b>	<b>22</b>
<b>6.4 Técnicas de procesamiento de datos y análisis de información.....</b>	<b>22</b>
<b>7. Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>8. Discusión.....</b>	<b>40</b>
<b>9. Conclusiones.....</b>	<b>44</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>44</b>

## 1. Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de característica autoinmune crónica la cual es de etiología desconocida y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo, pero predomina en mujeres a partir de la cuarta década de la vida; se caracteriza principalmente por dolor e inflamación simétrica de pequeñas y medianas articulaciones y rigidez matinal asociada, puede tener afectación extra articular la cual incluye órganos como: ojos, corazón, pulmones entre otros y puede tener consecuencias como deformidades en las articulaciones afectadas, discapacidad y pérdida de la capacidad laboral y productiva (1) ; se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en Colombia la relación es 5:1 según datos de la cuenta de alto costo (CAC), entidad técnica encargada de generar información actualizada y real acerca de las enfermedades de alto costo en Colombia (2)

Actualmente la CAC tiene incluida la AR como enfermedad de alto costo, por la alta probabilidad de complicaciones y el alto gasto de los recursos en salud y el bolsillo de los pacientes, lo cual tiene un impacto económico negativo importante en la población que la padece (3) ; este diagnóstico requiere una atención integral por parte de un equipo multidisciplinario, un seguimiento estrecho, un monitoreo constante con evaluaciones permanentes.(4)

En Colombia la estimación del costo promedio relacionado con la obtención de la remisión de la enfermedad, es decir tener un DAS 28 <2,6, según la clasificación del *American College of Rheumatology* (ACR) (5) es de \$1.346.066 pesos colombianos (COP) por año, para un paciente con triple terapia de antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMES) , mientras que la terapia combinada con medicamentos biológicos (FARMESb) implica un costo de \$31.771.770 COP por año. (2)

Según la OMS, se considera adherencia terapéutica como: *“el grado en que el comportamiento de una persona: tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponden con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”*,(6) situación que se ve afectada de manera importante cuando las barreras de acceso a la medicación en muchos casos pueden ser ajenas a la conducta del paciente en un sistema de salud que tiene falencias relacionadas con los trámites para el acceso a los medicamentos, los tiempos de espera en los servicios farmacéuticos son prolongados y la fragmentación de los servicios es la gran constante (7), las múltiples dificultades reclamar medicamentos genera un impacto notable en el estado de salud de los pacientes los cuales en muchos casos no perciben mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud, ya que no consiguen adherencia a los medicamentos de primera línea para el control de la AR, generando como consecuencia el escalamiento a terapias biológicas las cuales por su alto costo impactan negativamente la economía de un sistema de salud en crisis como el Colombiano.

## 2. Planteamiento del problema.

En Colombia las barreras de acceso a los servicios de salud, incluyendo tecnologías como los medicamentos comprenden un gran problema de salud pública, la obstaculización de los servicios por la gran cantidad de trámites, la fragmentación de la atención, la cantidad de visitas a las instituciones médicas por parte de los pacientes, las grandes distancias entre las residencias de los usuarios y el punto de nivel de atención, los tiempos de espera excesivos, el costo de los traslados, órdenes, autorizaciones, la falta de existencias de los medicamentos recetados o simplemente el paciente no realiza la gestión para reclamarlos, terminan convirtiendo al mismo sistema de salud en el obstáculo para que los usuarios accedan a los servicios, situación que resulta paradójica(8) (9); según la encuesta de calidad de vida en un estudio realizado en pacientes con VIH/ sida se evidenció que las mujeres de las áreas rurales eran las más afectadas por este tipo de situaciones, en donde el gasto de bolsillo se relacionó en general con el transporte, el pago de cuotas moderadoras, medicamentos, fotocopias, alojamiento, alimentación, entre otros, incrementando mucho más la brecha entre adquirir el medicamento que fue prescrito y poder hacer un tratamiento acorde a las necesidades (10) (11). Estas particularidades hacen hincapié en que las EPS deban incrementar y/o incentivar el uso de programas centralizados integrales, en donde se pueda reducir el constante flujo de pacientes hacia diferentes instituciones con el fin de lograr un proceso exitoso en salud, aumentando posiblemente la adherencia terapéutica en vía de facilitar al paciente el acceso a los medicamentos.

La AR es una de las enfermedades crónicas que tiene una alta incidencia de estrés psicológico, disminución de la capacidad y actividad física, además una de las enfermedades que se considera como catastrófica en Colombia (12); el interés de reducir las barreras de adherencia para algunos actores del sistema de salud es alto, facilitarle el acceso al paciente a los servicios de salud puede mejorar la adherencia terapéutica y la actividad clínica de la enfermedad, el acceso a los medicamentos para alcanzar el estado de remisión es vital y en un gran porcentaje de los casos se puede lograr exclusivamente con FARMES, según un artículo que estima los costos de la enfermedad no transmisible en Colombia respecto a la AR el 86% de los gastos directos del manejo de la enfermedad es el costo de los medicamentos, 10% exámenes de laboratorio y 4% de atención médica, respecto al gasto asociado a los medicamentos se evidenció que estos pueden incrementar hasta 40 veces con el uso de FARMESb (11)

La ley estatutaria en salud (ley 1751 de 2015) hace referencia en su artículo 8 que los servicios de salud deben ser suministrados de manera completa, además indica que no podrá fragmentarse la responsabilidad en la prestación de un servicio de salud(13), es por esto que los modelos de atención integral basados en objetivos específicos para lograr las metas terapéuticas en diferentes tipos de poblaciones,

dan cumplimiento a una ley establecida para el país, lo cual lo convierte en un objetivo fundamental en la prestación de servicios de salud, adicionalmente pretende articular los diferentes actores del sistema de salud para que permitan responder a las necesidades de la población, minimizar las barreras de adherencia a los servicios, tener una alta capacidad resolutoria de problemas de la población y hacer un seguimiento estrecho a las condiciones particulares de los pacientes, para así contribuir al mejoramiento de salud y poder a largo plazo mejorar la sostenibilidad del SGSSS, estas condiciones son enmarcadas igualmente en la resolución 2626 de 2019, que corresponde al “MODELO DE ATENCION INTEGRAL TERRITORIAL (MAITE)”(14).

Según el Abordaje integral de personas con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) - modelo MAPEC” en Argentina hacen referencia al manejo desarrollado en una atención integral basada en objetivos, donde se pretende a través de modelos que incluyen un constante seguimiento por parte de equipos multidisciplinarios de profesionales de la salud con roles definidos claramente, que fomenten el apoyo al automanejo, es decir una constante provisión de sistemas de educación al paciente por parte del personal sanitario que permita aumentar habilidades de su gestión de salud y pueda establecer metas terapéuticas, con el fin de permitir la resolución de problemas y mejorar la adherencia, esto basado en un trabajo constante institucional que genere una provisión continua de medicamentos, a través de la reducción de las barreras de acceso a los servicios de salud por un extenso despliegue de tipo administrativo que integre sistemas de apoyo clínico, recursos humanos suficientes y competentes, sistemas de información integrados y una gestión basada en resultados que permite una mayor eficiencia en el uso de los recursos sanitarios disponibles, este abordaje señala también que una de las grandes debilidades de los servicios de salud en la atención de personas con enfermedades crónicas es la fragmentación del sistema, en relación con la visita del paciente a diferentes profesionales de salud, que multiplica las tareas administrativas que terminan atentado contra la calidad de la atención (15).

Estas estrategias pretenden intervenir al paciente desde diferentes puntos de acuerdo a los lineamientos de la OMS, los cuales hacen énfasis en un sistema de abordaje sobre los determinantes de la adherencia, y de no ser así, los procesos de innovación respecto al uso de los medicamentos no lograrían disminuir la carga de las ECNT, ya que al aumentar la efectividad de las intervenciones las repercusiones positivas en salud de la población son mayores que cualquier tratamiento farmacológico específico por costoso que sea. (6)

En los modelos de contratación en salud en el país, tienen gran implicación en el funcionamiento del sistema; lo que se puede observar claramente en la implementación de la ley 100 de 1993, ya que trasciende de Sistema Nacional de

Salud a Sistema General de Seguridad Social en Salud, este cambio pretende la cobertura global a través de un Sistema de aseguramiento Nacional y obligatorio, buscando el aumento de eficiencia del Sistema de Salud (16). Esto nos obliga a conocer los sistemas de pago y contratación para tener un control durante todo el proceso. Las EPS (Entidades Promotoras de Salud) y las IPS (Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud) se relacionan entre sí a través del contrato de prestación de servicios de salud, en la cual se deben tener rutas definidas de atención integral que garanticen el nivel de resolutivez necesario para este tipo de enfermedades de alto costo, teniendo como eje fundamental estrategias en manejo del riesgo y medicamentos modificadas por los gerentes de las organizaciones y administradores a través de procesos de contratación que cambien la dinámica del sistema de salud en beneficio de los usuarios.

### **3. Justificación**

Implementar un servicio farmacéutico en un programa de atención a pacientes con enfermedades crónicas como la AR podría tener resultados positivos en general en el modelo de atención en salud, trascendiendo como primeros beneficiados los pacientes, además de que impacta en esferas como las EPS, el sistema de salud, entre otras ; La ley 1438 de 2011 que hace referencia a la atención primaria en salud tiene como objetivo un establecimiento de condiciones que pretende reducir inequidades mediante la atención integral en salud desde la perspectiva de determinantes sociales y económicos(16), además teniendo en cuenta que la población que pretende inicialmente impactar este nuevo proceso administrativo pertenece al régimen subsidiado y hace parte de personas con bajos recursos económicos, la identificación de barreras para el acceso a la salud, desde el proceso asistencial y lo encontrado en hallazgos bibliográficos daría a justificar que adicionar al modelo establecido en artmedica la implementación de dispensación de medicamentos directamente en las instalaciones de la IPS, es un nuevo paso en la atención integral en ECNT, en razón de que facilitar el acceso a los medicamentos de primera mano sin tener que realizar una excesiva tramitología, impacta en determinantes propios del paciente iniciando por los traslados a otras instituciones y la reducción del gasto de bolsillo en una población vulnerable bajo un modelo de gestión de riesgo, que garantice la entrega de medicamentos una vez finalizada su atención clínica, esto se consideró como un punto clave para disminuir las barreras de acceso que tienen los pacientes, y así poder dar una mejora a un proceso de atención integral y poder mejorar la calidad de vida de los usuarios.

Los modelos integrales de atención que incluyan la evaluación clínica, realización de exámenes y entrega de medicamentos, podrían disminuir los desperdicios económicos para el sistema de salud, logrando un impacto positivo sobre los costos directos e indirectos derivados de las ECNT. En consecuencia, los beneficios pueden ser trasladados directamente a la población afectada por estas enfermedades, evaluados mediante una mejoría en la percepción de salud, su calidad de vida, menor ausentismo estudiantil y laboral además de una mayor permanencia dentro del sistema productivo.

Es necesario determinar el impacto que tiene la implementación de un servicio farmacéutico integrado a un modelo de gestión en AR, ya que la idea de adicionar este servicio implica un gran despliegue de tipo administrativo que no solamente buscar una mejora en la adherencia de los pacientes, sino mejorar el control inflamatorio de la enfermedad y su calidad de vida, de esta manera crear evidencia científica que respalde su implementación en este y otros procesos de atención en enfermedad crónica y resaltar que los modelos que tienen integración en todos sus servicios son importantes y pueden ser ejemplo para EPS con problemas similares en sus procesos de atención.

Según el informe de la OMS llamado “ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS A LARGO PLAZO Pruebas para la acción” han hallado que, en los países desarrollados, la adherencia terapéutica en pacientes que padecen enfermedades crónicas promedia solo 50%, (6) sin embargo, otros informes hacen referencia a que no es posible deducir una estimación de la adherencia de manera generalizada para todas las condiciones crónicas y debe evitarse, además pone en duda la afirmación de la OMS ya que menciona que se debe tener en cuenta cada condición que se mida para poder determinar la adherencia en detalle y que esta podría describirse en relación a la proporción requerida de dosis tomadas para alcanzar un efecto clínico sustancial (17), por lo cual medir la adherencia terapéutica en esta población de manera objetiva justifica la elaboración de este trabajo más aun teniendo en cuenta que se establecerán dos momentos: el primero antes de la implementación de un servicio farmacéutico y el segundo después de la implementación, esto podría permitir conocer y dar estimaciones de las características clínicas y conductuales de esta población a nivel regional y si es posible a través de un empalme administrativo y de contratación, establecer políticas que puedan mejorar las condiciones de vida de la población en razón de los resultados obtenidos, teniendo en cuenta que los principales problemas económicos y sociales que deben abordarse en relación con la adherencia terapéutica son: la pobreza (18), el acceso a la atención de salud y los medicamentos, el analfabetismo, la provisión de redes de apoyo social efectivas y mecanismos para la prestación de servicios de salud que tengan en cuenta las creencias culturales acerca de la enfermedad y el tratamiento. (19)(20).

En el proceso de atención de la institución se han identificado a través de los años problemáticas por parte de los pacientes, en relación al acceso a las tecnologías en salud y los costos adheridos a estos, los cuales persisten a pesar de esfuerzos a nivel político y legal desde los entes gubernamentales, además de la ausencia de implementación de estrategias para mejorar el alcance a estos servicios, es por esto que el tema, pertinente para la especialización y la carrera profesional de los investigadores principales es de gran aporte no solo a nivel personal, sino a niveles académicos, políticos y a la salud pública que busca un mejoramiento continuo de los tratamientos y calidad de vida de los pacientes ya que podemos impactar a través de los determinantes estructurales de la salud de manera directa en las dimensiones prioritarias enmarcadas en el plan decenal de salud pública una política que orienta la salud pública en el país la cual pretende

como objetivo en la dimensión vida saludable y condiciones no transmisibles fortalecer la capacidad de la autoridad sanitaria a través de la oportuna gestión de los servicios de salud(21).

Artmedica identificó que uno de los posibles problemas respecto a no alcanzar buenos resultados en salud en los pacientes atendidos, es el acceso a los medicamentos de primera línea para la AR debido a las múltiples barreras para acceder a estos , mayormente en los que el gasto de bolsillo no es algo viable por su nivel socioeconómico; Por este motivo acogió una de las recomendaciones de la cuenta de alto costo (CAC), en su informe de la situación de la AR en Colombia de 2018, la cual sugiere que las entidades deben implementar planes de mejora como estrategia para aumentar la adherencia a los medicamentos (2), por lo que se tomó la determinación de implementar un servicio farmacéutico dentro de la institución para los pacientes de este asegurador.

El análisis de la situación se da básicamente por que el paciente contaba con un grupo interdisciplinario para el manejo de su enfermedad, pero luego del egreso de la institución la incertidumbre respecto al acceso a los medicamentos era alta; algunos pacientes no se acercaban a los operadores logísticos para acceder a la dispensación de su tratamiento por diferentes motivos, especialmente por el factor económico, los pacientes de los municipios lejanos tenían el tiempo limitado para su permanencia en la ciudad por temas de transporte y gasto de bolsillo, en otros casos se podían presentar fallas en la disponibilidad de los medicamentos y las largas esperas en los servicios farmacéuticos entre otras; condiciones tales que en muchos casos impedía que las intervenciones por parte del equipo multidisciplinario fuesen efectivas o se quedaran cortas en razón de la adherencia. En múltiples ocasiones el paciente regresaba a su cita de control y no había realizado las modificaciones al tratamiento determinadas por el equipo tratante por lo cual la demora en la intervención propuesta por el reumatólogo era mucho más prolongada, ya que el paciente argumentaba que el medicamento no se lo habían dispensado, no tenía los recursos para los pasajes, lo cual terminaba retrasando el uso de los medicamentos, causando poca mejoría clínica y como consecuencia requerir del uso de terapias biológicas por la alta actividad de la enfermedad por la resistencia a los FARMES de primera línea y generar consecuencias negativas como deformidad y secuelas definitivas difícilmente reversibles.

Artmedica en vista de lo anterior, consideró beneficioso la implementación de un servicio farmacéutico, con el objetivo principal de mejorar los indicadores de gestión en su propuesta de modelo de atención y por consiguiente poder justificar la continuidad de contratos con aseguradores o ampliar su red de trabajo con las diferentes EPS, garantizando además una atención integral a sus usuarios, que da solución al problema de acceso a los medicamentos por parte del paciente al cubrir otros determinantes de salud que probablemente no fueron cubiertos en su totalidad ,en este caso el modelo se implementa con pacientes del régimen subsidiado, que en su mayoría son pacientes de estratos socio-económicos 1 y 2. Con esta investigación, se pretende conocer si las variables específicas que se van analizar mejoraron posterior a la implementación del servicio farmacéutico y las

ventajas en el modelo de atención institucional que se enmarca dentro de los atributos de la calidad para la atención en salud que son: la accesibilidad, oportunidad, pertinencia, seguridad y continuidad, dado el exhaustivo proceso administrativo que cubrir estos atributos puede implicar.

En cuanto a los factores internos del SGSSS, se presentan importantes inequidades al cuantificar el pago de bolsillo de los afiliados al régimen subsidiado para acceder a medicamentos esenciales, esto debido a los diferentes modelos de contratación con los que cuentan las instituciones, y en las cuáles siempre debe haber una gestión impecable no solo de la institución, sino del servicio farmacéutico encargado, siempre procurando trabajar enfocado en la gestión del riesgo, evitando que la mayor cantidad de pacientes por fallas de tipo administrativo terminen por utilizar terapias costosas por la actividad de la enfermedad que ya no responde a los medicamentos de primera línea; esta gestión se logra a través del buen control administrativo, para que los recursos alcance para todos los usuarios y realmente se brinde atención oportuna. Adicionalmente, si quisiéramos enmarcarlo al aspecto político del SGSSS, la política pública no ha tomado todas las medidas necesarias para implementar programas integrales, quienes legislan regularmente no tienen un conocimiento holístico de las enfermedades de alto costo, que termina poniendo en duda las decisiones asertivas desde la promoción de la salud, prevención de la enfermedad y hasta el cuidado que requiere teniendo en cuenta la historia natural de la misma.

Adicional a esto, ampliar el horizonte desde la academia mediante una evaluación de impacto enfocados en enfermedades de alto costo puede permitir y dar apertura a nuevos procesos investigativos desde la administración en salud pública que permita generar conocimiento, acerca de un abordaje multidisciplinario que se puedan replicar en escenarios de sistemas de salud con necesidades puntuales, donde se tengan barreras similares para el acceso a los medicamentos, una población con índices altos de descompensación, asociados a mala adherencia, que a su vez derivan alto gasto económico para el sistema de salud.

#### **4. Marco teórico**

##### **4.1 Artritis Reumatoide**

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria crónica (22) de etiología desconocida y puede afectar a personas de cualquier edad y sexo además que tiene un fuerte componente genético (22); se caracteriza principalmente por rigidez matinal, dolor e inflamación simétrica principalmente en las articulaciones de las manos, en muchos casos afectando codos, hombros, rodillas y tobillos y puede tener afectación extra articular la cual incluye órganos como el corazón, pulmones, ojos entre otros. La AR puede tener consecuencias como, deformidades, incapacidad, pérdida de la capacidad laboral y productiva, puede alterar el estado de ánimo de la persona que la tiene e influir en su calidad de vida de forma global y en cada una de las dimensiones físicas y psicosociales (23)

La prevalencia mundial de la AR oscila entre el 0,5 y 1% (12), en Colombia se ha encontrado una prevalencia alrededor del 0,4% incluyendo la población juvenil; según el censo del año 2005(1) ; En nuestro país según el informe de la cuenta de alto costo del año 2018, 79.199 personas tenían diagnóstico de artritis reumatoide, la edad promedio fue de 57.5 años y los grupos de mayor proporción de casos estuvo entre los 50 y 69 años, adicionalmente el régimen subsidiado representó el 20,47 % del total de la población y en el departamento de Antioquia se tuvieron un total de 14.161 casos, el promedio de edad al inicio del diagnóstico fue de 49.5 años y las comorbilidades que más se presentan en esta población son: HTA, osteoporosis y diabetes, fueron reportadas 1.337 muertes de pacientes con AR en Colombia y para Antioquia fueron un total de 248 personas. (2)

La AR puede impactar negativamente mucho más que otras enfermedades como la hipertensión, diabetes o infartos y es considerada como una de las enfermedades ruinosas o catastróficas en Colombia y con un alto impacto en la esfera biopsicosocial y se asocia con altos costos directos e indirectos, una muy mala calidad de vida que la convierte en un problema de interés en salud pública (24) esta se presenta con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en Colombia la relación es 5:1 según datos de la cuenta de alto costo (CAC) entidad técnica encargada de generar información actualizada y real acerca de las enfermedades de alto costo en Colombia en el informe realizado en el año 2018 (2).

Según un estudio realizado en el año 1988 y hasta hace algunos años la AR era considerada una enfermedad devastadora en donde el objetivo terapéutico del tratamiento era únicamente el mejoramiento de los síntomas sin tener en cuenta el mejoramiento de la evolución estructural de la enfermedad y muy posiblemente el deterioro del daño funcional(25), la aparición de comorbilidades y la reducción de la esperanza de vida (23). Durante los últimos 10 años el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FARMES) y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb), en diferentes combinaciones y estrategias de tratamiento, logran temporadas de remisión mucho más prolongadas y consiguen cambiar el pronóstico de la enfermedad, el objetivo terapéutico es conseguir la actividad más baja durante periodos prolongados de tiempo y eso es considerado como un éxito importante (5); Aunque algunos estudios describen que algunos pacientes en remisión clínica que son tratados con medicamentos convencionales pueden tener progresión del daño estructural, estos mismos indican que incluso tener un estado de actividad baja en muchos casos puede ser insuficiente para detener los desenlaces de la actividad de la enfermedad. (26)

El diagnóstico de manera tardía, el poco control de la enfermedad puede llevar a que un paciente pueda empeorar la función articular, el inicio temprano de FARMES posterior a los 3 meses de inicio de los síntomas puede ser un predictor de éxito de gran relevancia ya que puede reducir en un 33% de la progresión radiológica comparado con el inicio tardío de estos medicamentos que hace que empeore la

función articular, continúe la deformidad y aumente la sinovitis que como consecuencia puede llevar incluso a la realización de reemplazos articulares.(27)

Para definir la remisión de la enfermedad nos basamos en las guías colombianas de práctica clínica y definiciones de remisión de la AR que en muchos casos han generado controversias, ya que el termino remisión de la enfermedad no es suficientemente claro; existen dos clinimetrías que pueden aproximarse a una evaluación y definición objetiva de la actividad de la enfermedad, estas son el DAS 28 (Disease Activity Score-28) que se basa en el recuento de dolor en 28 articulaciones, el recuento de tumefacciones en las mismas 28 articulaciones, la VSG (velocidad de sedimentación globular) y GH (global health) que es la valoración del estado de salud y la actividad de la enfermedad estimados por el propio paciente en una escala visual (28), y el Simplified Disease Activity Index (SDAI) que se representa por el número de articulaciones dolorosas e inflamadas con 28 articulaciones, la valoración de la actividad por el paciente y el médico en una escala de 0 a 10 y la PCR en mg/dL (29), esta segunda clinimetría tiene la ventaja de utilizar la PCR que es una variable mucho más sensible y podría ser mucho más precisa que el DAS 28 ya que este puede reflejar mejor el compromiso en tobillos y pies según algunos estudios.(5)

Según el Colegio Americano de Reumatología con sus siglas en inglés (ACR), un paciente en remisión de la enfermedad debe cumplir con al menos 5 de los siguientes 6 criterios durante 2 meses consecutivos: rigidez matutina ausente o no mayor a 15 minutos, ausencia de cansancio, ausencia de dolor articular en la anamnesis, ausencia de dolor articular a la presión o a la movilidad, ausencia de tumefacción sinovial y tenosinovial y velocidad de sedimentación < 30 mm en mujeres y 20mm en varones , para correlacionarlo el DAS 28 que es la clinimetría más utilizada para definir la actividad de la AR un  $DAS < 2,6$  se correlaciona bien con los criterios de remisión de la ACR,  $DAS28 > 2.6$  y  $< 3.2$ , refleja actividad de la enfermedad baja, un  $DAS28 > 3.2$  y  $< 5.1$ , actividad de la enfermedad moderada y un  $DAS28 > 5.1$  actividad de la enfermedad alta o severa (30)(29), respecto al tratamiento una reducción en la puntuación de la actividad de la enfermedad en de 0,6 representa una mejoría moderada. Una reducción de más de 1,2 representa una gran mejoría. (31)

#### **4.1.2 Costos de la artritis Reumatoide**

Actualmente la CAC tiene incluida la AR como enfermedad de alto costo, por la alta probabilidad de complicaciones y el alto gasto de los recursos en salud y el bolsillo de los pacientes, lo cual tiene un impacto económico negativo importante en la población que la padece (3) ; este diagnóstico requiere una atención integral por parte de un equipo multidisciplinario, un seguimiento estrecho, un monitoreo constante con evaluaciones permanentes, que permitan conseguir la remisión de la enfermedad y además permitir la vigilancia de reacciones adversas de los medicamentos en la que esta se utilizan, por la cantidad de medicamentos utilizados

y por la condición propia estas reacciones podrían presentarse con frecuencia; este seguimiento incluye la realización de paraclínicos constantes para su monitoreo, además de una alta cantidad de remisiones a otras especialidades como oftalmología por el uso de antimaláricos, ortopedia, dolor y cuidados paliativos entre otras, además solo el hecho de que para realizar el DAS 28 de manera objetiva se requiere de la realización de una PCR, que incrementa notablemente el costo de los paraclínicos. (32)

En Colombia se han realizado diferentes estudios en relación al costo que de esta enfermedad y el impacto económico y social que tiene, encontrando que en el primer año el gasto en medicamentos representa alrededor del 50 % de los costos del tratamiento total considerando como terapia inicial el metotrexato, mientras que si al tratamiento es agregado otro FARME como leflunomida este se incrementa en alrededor del 71% del costo total del tratamiento; el elemento que tiene más impacto en el costo del manejo sin duda es el de los medicamentos, que pueden incrementarse hasta 40 veces con el uso de FARMES (11), que entre 2017 y 2018 fueron usados en 11.814 casos prevalentes de AR, es decir el 14,9 % de la población con AR reportada a la CAC, en Colombia el costo anual de las incapacidades laborales en 13 entidades auditadas reportó 1.563 pacientes para un costo total de \$ 1.750.804.128 COP, y el costo promedio de la incapacidad laboral por persona fue de \$1.137.417 COP, la estimación del costo promedio relacionado con la obtención de la remisión de la enfermedad es decir tener un DAS 28 <2,6, según la clasificación del ACR (5) es de \$ 1.346.066 pesos colombianos (COP), para un paciente con triple terapia FARMES, mientras que la terapia combinada con medicamentos FARMES implica un costo de \$ 31.771.770 COP, se evidenció que el costo anual de los FARMES por persona era alrededor de \$2.500.000 COP considerando los medicamentos que estaban incluidos en el PBS, los que estaban fuera del PBS fue de \$5.700.000 COP, un paciente con alta actividad de la enfermedad para una muestra de la población tomada dentro de los casos reportado fue en promedio de \$3.472.933, y un paciente en remisión de la enfermedad fue \$2.579.882, el costo anual de la atención de un paciente fue de \$2.500.000 (2).

Estas altas sumas de dinero convierte a esta enfermedad en un problema de interés público y económico ya que cuando se establecen políticas claras y se orienta acerca del uso de tecnologías se puede mejorar en la utilización de los recursos para tratar la población de una manera más acertada y evitar los grandes desenlaces que está tiene, el exhaustivo monitoreo que requiere esta enfermedad es con el fin de evitar complicaciones graves, que lleven al paciente a un estadio de hospitalización prolongada e incapacidades que puedan ser altamente costosas para el sistema de salud, en el informe de 2018 de la CAC reportan un valor máximo de incapacidad por \$27.198.693 COP y un valor promedio estimado por persona de \$1.120.156 COP en una muestra de 1.563 pacientes (2). En Colombia el impacto de la discapacidad y el alto costo relacionado con enfermedades musculoesqueléticas es de relevancia para el SGSSS, se debe tener en cuenta que un paciente con la enfermedad descompensada es mucho más costoso que un paciente en estado de remisión, en un estudio que relacionó los costos promedio en el año 2009 con la atención de la enfermedad se encontraron para enfermedad

leve el costo promedio de US\$ 1.689, para la enfermedad moderada de US\$ 1.805 y para la enfermedad grave de US\$ 23.441, 86% de los costos se atribuyeron a los medicamentos, 10% de los exámenes de laboratorio y 4% de la atención médica (33).

## 4.2 Sistema de salud

A partir de la Constitución Nacional de 1991, en el artículo 48 se definió la seguridad social en la siguiente forma: *“La seguridad social es un servicio público de carácter obligatorio que se prestará bajo la dirección, coordinación y control del Estado, en sujeción a los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad en los términos que establezca la ley. Se garantiza a todos los habitantes el derecho irrenunciable a la seguridad social”*. Posteriormente, la Ley 100 de 1993 estableció el sistema general de seguridad social integral con los componentes de pensiones, riesgos profesionales y salud. (34)

Es en este apartado de salud donde nos centramos, este se conforma de dos sectores que coexisten en favor de la salud de todos los colombianos, uno de ellos es el régimen subsidiado, mientras que la contraparte, es el régimen contributivo, toda la población colombiana continúa utilizando el nombre de FOSYGA, ya que está muy instalado y extendido. Pero cabe destacar que, desde mediados del año 2017, este fondo pasó a llamarse ADRES, cuyas siglas corresponden a Administradora de los Recursos del Sistema General de la Seguridad Social en Salud (SGSSS).

La función fundamental de ADRES es llevar a cabo la administración de los recursos de este sistema de salud promoviendo el buen y eficiente funcionamiento de la gestión de los fondos públicos que están destinados a la salud, garantizando de esta manera, el correspondiente pago del apoyo obligatorio en salud y ejerciendo un control de que los prestadores y los proveedores reciban sus pagos en tiempo y forma. (35)

Todo lo que tenga que ver con la parte administrativa del sistema de salud, el uso de recursos y la obtención de la información necesaria de sus afiliados, corre por cuenta de esta administración, que posteriormente va a las Entidades Prestadoras de Salud (EPS) quienes son las encargadas de administrar el recurso y gestionar a sus usuarios afiliados por parte de las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) contratadas.

A pesar de las mejoras en acceso, resultados y protección financiera que el SGSSS ha traído a los colombianos, existe un desencanto con la calidad y la oportunidad de la atención en salud. Por ejemplo, se estima que en Colombia entre el 21% y el 35% de las hospitalizaciones se podrían prevenir con una adecuada atención primaria ambulatoria; Colombia tiene la tasa de hospitalización más alta de América Latina; sólo el 36% de los pacientes cuenta con un médico general que le presta atención de manera regular; y aún persisten inequidades significativas entre la salud de la población en zonas dispersas y la del resto del país. (36)

Adicionalmente, los pacientes aún enfrentan procesos administrativos dispendiosos para obtener atención, el *World Economic Forum* y el departamento de salud pública de la Universidad de Harvard estimaron el efecto del crecimiento de las enfermedades crónicas entre US\$50 y US\$139 por habitante por año, mientras que las intervenciones costo-efectivas pueden salvar miles de vidas y generar retornos por 3 veces el valor de la inversión. (36)

### **4.3 Marco Legal**

Al interior de las normas más importantes relacionadas con el sistema de atención en salud, se incluyen las de prestación del servicio farmacéutico a la población colombiana ante la necesidad de mejorar la prestación de los servicios farmacéuticos como complemento del sistema de atención en salud a la comunidad, surge la Política Farmacéutica Nacional del año 2003, cuyo propósito es optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos en el marco del Sistema de Seguridad Social en Salud. Esta se sustenta en tres ejes fundamentales: acceso, calidad y uso adecuado de los medicamentos.(37)

Enmarcado en esta política, el Ministerio de la Protección Social para la adecuada gestión de las instituciones de salud, la optimización y racionalización de los recursos, la calidad del servicio y desde luego la satisfacción de los usuarios, crea el decreto 2200 de 2005 y sus respectivas modificaciones (Decreto 2330/06), para la Reglamentación del Servicio Farmacéutico y la Resolución 1403 de 2007 y sus respectivas modificaciones (Resolución 2955/07), la cual determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico y adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos.(38)

### **4.4 Servicios farmacéuticos**

Es el servicio de atención en salud responsable de las actividades, procedimientos e intervenciones de carácter técnico, científico y administrativo, relacionados con los medicamentos y los dispositivos médicos utilizados en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, así como el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación, con el fin de contribuir en forma armónica e integral al mejoramiento de la calidad de vida individual y colectiva. (38)

**OBJETIVOS DEL SERVICIO FARMACÉUTICO:** Según el decreto 2200 del 2005, el servicio farmacéutico tendrá como objetivos primordiales los siguientes:

1. Promover y propiciar estilos de vida saludables.
2. Prevenir factores de riesgo derivados del uso inadecuado de medicamentos y dispositivos médicos y promover su uso adecuado.
3. Suministrar los medicamentos y dispositivos médicos e informar a los pacientes sobre su uso adecuado.

4. Ofrecer atención farmacéutica a los pacientes y realizar con el equipo de salud, todas las intervenciones relacionadas con los medicamentos y dispositivos médicos necesarias para el cumplimiento de su finalidad.

El servicio farmacéutico es la responsable máxima de la selección, planificación, adquisición, almacenamiento, distribución, control, elaboración, dispensación y provisión de productos farmacéuticos e información para su uso adecuado en las instituciones de salud es también partícipe del seguimiento del uso terapéutico que se les da a los medicamentos a través de actividades de atención farmacéutica.

Sus funciones generales son establecer y garantizar un sistema de distribución de medicamentos seguro, eficaz y eficiente; ejercer el control administrativo y técnico sobre los medicamentos y productos afines con el fin de garantizar la calidad, eficacia y seguridad de estos; cumplir y velar porque se cumpla la legislación nacional vigente en lo referente a productos farmacéuticos (Programa Nacional de Medicamentos, circulares, instrucciones, reglamentaciones internacionales sobre drogas, estupefacientes y psicotrópicos, etc.), así como todas aquellas disposiciones que se establezcan en las instancias superiores.

La dispensación y distribución de medicamentos como una acción para la recuperación del estado de bienestar o como estrategia de prevención está contemplado dentro de las normas que sustentan y rigen la prestación de los servicios de salud, por lo tanto el personal debe poseer los conocimientos técnicos para el manejo, dispensación, almacenamiento y distribución de los mismos e incluso su comercialización dentro de las instituciones que prestan los servicios como de quienes los administran y están a cargo de la autorización, seguimiento y control de los medicamentos, garantizando efectividad y propiciando el uso racional de los mismos.

Toda esta gestión se encuentra enmarcada la resolución 1403 de 2007 en el modelo de gestión del servicio farmacéutico, en la cual se encuentran todas las disposiciones y procedimientos para su manejo (39).

#### **4.5 Adherencia Terapéutica**

La adherencia al tratamiento farmacológico en enfermedades autoinmunes, muestra un enfoque referencial sobre si el paciente hace un uso adecuado de cada medicamento que hace parte del tratamiento farmacoterapéutico y si realmente sigue las instrucciones brindadas por el equipo tratante; Según la OMS, se considera adherencia terapéutica como: *“el grado en que el comportamiento de una persona: tomar los medicamentos, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida, se corresponden con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”* (6), esta hace referencia a dos conceptos claves el cumplimiento en la dosis y la forma de administración y la persistencia en la duración del tratamiento.

La adherencia terapéutica en enfermedades crónicas incluyendo la AR incide directamente en los resultados terapéuticos, este tema ha sido desde siempre de gran interés en los diferentes actores involucrados en el proceso de salud, incluyendo investigadores que hacen referencia a las consecuencias que puede tener una deficiente adherencia y la incidencia que esta tiene en la medición de eficacia del sistema de atención en salud además que juega un papel importante en la formulación de políticas que tratan de abordar la mejoría de la adherencia como una meta. (6)

Se han detectado a lo largo del tiempo diferentes factores que inciden en la mala adherencia de un paciente a los tratamientos, en general dentro de estos podemos incluir la falta de concienciación y conocimiento de la adherencia terapéutica, falta de herramientas clínicas que ayuden a los profesionales de salud a intervenir en los problemas de adherencia, así como, los eventos adversos de la medicación, dificultades en la relación médico – paciente, pacientes con baja actividad de la enfermedad, falta de conocimiento y percepción del beneficio de la medicación, deterioro cognitivo y/o analfabetismo problemas psicológicos, dificultades para acceder a los medicamentos y costo de vida para el paciente por factores socioeconómicos, entre otros. (40)

La falta adherencia a los tratamientos farmacológicos en enfermedades crónicas, se estima en al menos el 20 al 50% de los casos incluso luego de los 6 meses de tratamientos, (41) diferentes estrategias para minimizar la falta de adherencia que termina generando como consecuencia las escasas mejorías clínicas, que a su vez incrementa la necesidad de cuidados por parte del personal en salud y por consiguiente aumento de costos para el sistema; Se han enfocado en grandes esfuerzos para abordar esta problemática de manera individualizada ya que cada paciente tiene una experiencia particular asociada con la enfermedad.(42) las condiciones de adherencia de los tratamientos han sido evaluadas en múltiples estudios para enfermedades autoinmunes sistémicas, sin embargo, algunas estrategias que se han desarrollado a través del tiempo para evaluar diferentes parámetros de adherencia son: entrevista con el paciente, revisión de dispensación oportuna de medicamentos en los servicios farmacéuticos, utilización de dispositivos médicos e interpretación de algunos exámenes de laboratorio para cuantificar metabolitos en sangre.(43) (40)

Para lograr un éxito terapéutico, es necesario realizar una intervención en el tiempo cero del inicio de tratamiento (44), el cual indique adecuadamente las pautas de cómo seguir el tratamiento farmacológico e incluso capacitar a los pacientes acerca de la relevancia del uso de los mismos, se han evidenciado varias inconsistencias en la obtención de los medicamentos en muchas ocasiones por las dificultades administrativas o conductas propias del paciente que afecta y reduce sustancialmente el efecto terapéutico. La adherencia a los tratamientos varía en términos de población, definiciones de adherencia y parámetros de evaluación, el tema cultural tiene una gran incidencia razones como: creencias religiosas, especulaciones diversas acerca de información relacionada con el uso de medicinas

alternativas de poco soporte científico, o el uso de productos fraudulentos son de importante relevancia en el manejo individualizado de la conducta (45).

En relación al género, en la “Encuesta sobre adherencia terapéutica en España” se reportó una mayor adherencia en las mujeres que los hombres, explicado en muchos casos porque ellas asumen la responsabilidad de ser las personas encargadas de la administración de medicamentos de todo su entorno familiar. En relación con el nivel de formación académica, los pacientes con mayor nivel formativo cuestionan más la veracidad de los tratamientos y presentan valores más bajos de adherencia, comparado con pacientes de menores niveles académicos que fueron considerados más adherentes dado que su poco grado de cuestionamiento y su interés en mejorarse de la enfermedad se limitaban a seguir las instrucciones básicas del médico tratante (46).

Otros estudios observaron que otras de las barreras es la estigmatización social, esto se debe a pacientes que presentan comorbilidades como VIH, hepatitis o pacientes con enfermedades mentales (47) (48), las situaciones laborales y el entorno familiar son importantes debido que en múltiples casos las “personas que no tienen apoyo familiar o que viven solas o consideran que no hay personas interesadas en el mejoramiento de su enfermedad presentan menores tasas de adherencia comparado con personas cuyo entorno familiar se interesa por que el paciente siga pautas adecuadas de tratamiento. Otros estudios muestran baja adherencia terapéutica en personas que tengan trastornos depresivos o psiquiátricos debido en múltiples casos a dificultades en la recordación de toma de medicamentos y la falta de interés que terminan causando recaídas en el control de la enfermedad, también algunos eventos familiares importantes como la pérdida de un ser querido pueden afectar directamente la adherencia (49), para la AR se deben considerar varios aspectos que impactan en la adherencia como la gravedad de los síntomas de la enfermedad, la poca confianza en el tratamiento establecido por el reumatólogo, la sobreestimación de la adherencia, las comorbilidades, poli medicación y la propia actividad de la enfermedad.(50)

Se tienen diferentes tipos de cuestionarios para medir adherencia terapéutica, aunque estos en muchas ocasiones no cumplan con su finalidad de manera perfecta, algunos de los cuestionarios para medición de adherencia son: cuestionario de cumplimiento auto comunicado: Test de Haynes-Sackett: “La mayoría de la gente tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar los suyos? (51), otro es el Test de Morisky-Green que es un método de buen impacto con el paciente se auto declara no cumplidor y puede ser útil para identificar las razones de no ser adherente e intervenirlas, para considerar un paciente cumplidor debe responder todas las preguntas de manera adecuada, 1. ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos? 2. ¿Toma la medicación a la hora indicada? 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación? 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de tomar la medicación?, cualquier respuesta no adecuada (no, sí, no y no), se considerará indicativa de alta de adherencia, este cuestionario será el utilizado en el presente estudio. (52).

También mencionamos otros cuestionarios como: *Simplified Medication Adherence Questionnaire* (SMAQ), *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), *Brief Adherence Rating Scale* (BARS), *Medication Adherence Rating Scale* (MARS), Escala de Hill-Bone. (53)

La estrategia de toma de decisiones de manera compartida entre el médico y el equipo tratante, además de hacer énfasis en los beneficios del uso de la medicación según estudios puede aumentar la probabilidad y la persistencia de que un paciente sea adherente a un tratamiento y se ha evaluado en enfermedad inflamatoria intestinal, artritis o artritis psoriásica, estas estrategias pueden disminuir el coste sanitario de los pacientes con enfermedades crónicas como la AR (51).

#### **4.6 Calidad de vida relacionada con la salud**

Tradicionalmente, los informes comparativos del estado de salud y enfermedad en los diversos grupos poblacionales y sólo incluyen datos de mortalidad y morbilidad, en la actualidad, hay una explosión en la literatura médica respecto a la inclusión de las opiniones de los usuarios de servicios médicos para la evaluación de las percepciones del estado de salud.

Existe consenso en que los beneficios ganados como consecuencia de las intervenciones sanitarias no deben valorarse teniendo en cuenta únicamente el tiempo de supervivencia, sino también la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de los individuos durante el tiempo de supervivencia, es por esto, que la calidad de vida es un objetivo en salud que está adquiriendo cada vez mayor importancia y ha comenzado a utilizarse como medida de resultados en salud, especialmente en situaciones en donde las intervenciones no pueden dirigirse a prolongar la duración de la vida, como ocurre con las personas muy ancianas y los enfermos terminales.

La CVRS se ha definido como el valor asignado a la duración de la vida modificada por la deficiencia, el estado funcional, la percepción de salud y la oportunidad social, debido a una enfermedad, accidente, tratamiento o política determinada, este valor es individual y depende de la percepción subjetiva de cada individuo y de su entorno político, social y económico. La calidad de vida puede medirse en muchas vertientes como el bienestar físico y psicosocial, el grado de satisfacción del paciente y de la familia, la percepción subjetiva de la enfermedad, etc. Por ello, se ha precisado elaborar una aproximación multidimensional al concepto de CVRS. De este modo, se tienden a considerar, al menos, cuatro dimensiones en la evaluación de la CVRS: física, funcional, psicológica y social

Estos cuatro aspectos conceptuales de la CVRS se pueden ver influenciados por lo que se conoce como percepciones de la salud, un conjunto integrado por la experiencia personal, las creencias, las expectativas personales y todas las percepciones subjetivas del individuo. Esta actitud ante la salud, la enfermedad o la incapacidad puede modificar la percepción propia de la CVRS, por ello, se

considera que las personas con el mismo estado objetivo de salud pueden tener calidades de vida muy diferentes.

Se han desarrollado diversos cuestionarios o instrumentos para evaluar la CVRS de las personas. Los cuestionarios más utilizados son el perfil de consecuencias de enfermedad (Sickness Impact Profile), el cuestionario de salud SF-36 (Short Form-36), el perfil de salud de Nottingham y la calidad de salud auto percibida (Euroqol-5D), el cuál este último será el usado en este estudio. (54)

El EQ-5D-3L, es un instrumento desarrollado por el grupo EuroQol, que es una red de investigadores multidisciplinarios internacionales dedicados a medir el estado de salud. El instrumento mide los estados de salud basado en las preferencias de los encuestados y es utilizado en ensayos clínicos, estudios observacionales y encuestas de salud (55). Puede utilizarse tanto en individuos relativamente sanos (población general) como en grupos de pacientes con diferentes patologías, el propio individuo valora su estado de salud, primero en niveles de gravedad por dimensiones (sistema descriptivo) y luego en una escala visual analógica de evaluación más general, un tercer elemento del EQ-5D es el índice de valores sociales que se obtiene para cada estado de salud generado por el instrumento.

El sistema descriptivo contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En esta parte del cuestionario el individuo debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones, refiriéndose al mismo día que cumplimente el cuestionario, en cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es «no tengo problemas»; con un 2 si la opción de respuesta es «algunos o moderados problemas»; y con un 3 si la opción de respuesta es «muchos problemas».(56)

#### **4.7 Evaluación de impacto**

La evaluación de impacto tiene como propósitos determinar si un programa produjo los efectos deseados en las personas, hogares e instituciones a los cuales este se aplica; obtener una estimación cuantitativa de estos beneficios y evaluar si ellos son o no atribuibles a la intervención del programa. Como tal la evaluación de impacto compete tanto el estudio de la eficacia de los programas como al análisis de su eficiencia, temas que son de absoluta relevancia dado que los recursos necesarios para la realización de estos programas son escasos y presentan múltiples usos alternativos. (57)

#### **4.8 Contextualización de la institución**

Artmedica es una institución prestadora de salud (IPS) enfocada en la gestión del riesgo en enfermedades autoinmunes, siendo la artritis reumatoide (AR) la

enfermedad modelo para la aplicación de programas de atención integral; el programa de atención ofrecido a los pacientes con AR en la institución se encuentra bajo un modelo enfocado en la reducción de las barreras de adherencia, garantizando al paciente la oportunidad en la atención por parte de un grupo interdisciplinario de profesionales de la salud tales como, médicos generales, químicos farmacéuticos, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas y enfermeras, en cabeza del reumatólogo que lidera las intervenciones. Todo el equipo cuenta con entrenamiento específico en la atención de la adherencia en enfermedades autoinmunes.

## 5. Objetivos

### 5.1 General

Evaluar el impacto en la actividad clínica, la calidad de vida, la adherencia terapéutica y la incidencia por uso de tratamientos biológicos, en una población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación del servicio farmacéutico 2017 - 2020.

### 5.2 Específicos

**5.2.1** Describir las características sociodemográficas, clínicas, terapéuticas de adherencia población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación del servicio farmacéutico 2017 - 2020.

**5.2.2** Comparar las características clínicas, de calidad de vida, adherencia terapéutica e incidencia por uso de terapia biológica en una población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación del servicio farmacéutico 2018 - 2020.

**5.2.3** Analizar las diferencias entre las características clínicas, de calidad de vida, adherencia terapéutica e incidencia por uso de terapia biológica en una población con artritis reumatoide, atendida en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación del servicio farmacéutico 2017 - 2020.

## 6. Metodología

- **Tipo de estudio:** Estudio observacional-analítico, retrospectivo, de seguimiento a una cohorte de pacientes adultos con artritis reumatoide.
- **Población:** Pacientes con artritis reumatoide atendidos en la IPS artmedica.
- **Tamaño de muestra:** Se toma una muestra por conveniencia, teniendo en cuenta el censo de la población que fue atendida en artmedica con diagnóstico de AR.

**6.1 Participantes:** Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos durante el 1 de octubre de 2017 y el 30 de junio de 2020, que cumplieran los siguientes criterios:

### **6.1.1 Criterios de inclusión**

- Tener Diagnóstico de artritis reumatoide según criterios de ACR/EULAR
- Tener al menos una medición de DAS 28 antes y después de la implementación del servicio farmacéutico de la IPS especializada.
- Tener al menos una medición completa del EUROQL 5 dimensiones y 3 niveles antes y después de la implementación del servicio farmacéutico de la IPS especializada
- Tener al menos una medición completa del test de adherencia (Test de Morisky Green) antes y después de la implementación del servicio farmacéutico de la IPS especializada

### **6.1.2 Criterios de exclusión**

Registros de pacientes que presentan un diagnóstico de enfermedad autoinmune combinados con artritis reumatoide, tales como lupus, esclerosis sistémica, vasculitis etc.

## **6.2 Consideraciones éticas**

Según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993, este estudio entra en la clasificación de investigación sin riesgo, ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, que no se realizarán modificaciones intencionadas de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, se harán exclusivamente revisiones de historias clínicas y entrevistas que no tratan aspectos sensitivos de la conducta.(58)

## **6.3 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de información**

El instrumento de recolección de la información consistió en un formulario con cada una de las variables de interés que fue diligenciado por los investigadores principales.

Se tomó como inicio del seguimiento uno el primero de octubre de 2017 hasta el 31 de octubre de 2018, periodo de tiempo que no se contaba con servicio farmacéutico. El seguimiento dos se tomó en cuenta a partir del primero de junio de 2019, fecha de la implementación del servicio, dejando 8 meses de periodo de lavado. Se realizó la extracción de la información de las variables de interés como actividad de la enfermedad, adherencia

terapéutica, calidad de vida y uso de terapia biológica para cada periodo de seguimiento de cada visita.

#### **6.4 Técnicas de procesamiento de datos y análisis de información**

Las variables cualitativas se describen con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas con distribución normal se describen con mediana y desviación estándar. Se realiza comparación de variables cualitativas relacionadas para establecer diferencias estadísticas a través de prueba de Mc Nemar, considerando significancia estadística una  $p < 0,05$ . Para variables cuantitativas con distribución normal se usa T student para muestras relacionadas, considerando significancia estadística  $p < 0,05$ . Se realizó regresión logística binaria para establecer la asociación con la variable de interés, teniendo en cuenta las variables independientes que tengan significancia estadística en el análisis bivariado, que tengan plausibilidad biológica de acuerdo con la experiencia de los investigadores o con soporte en la búsqueda bibliográfica y las que cumplan el criterio de hosmer-Lemeshow. Los análisis se realizan en el paquete estadístico SPSS versión 22 de la universidad CES.

### **7. Resultados**

#### **Características sociodemográficas**

Se destaca en la Tabla 1 la población estudiada es una muestra de 555 pacientes 80,5 % mujeres, tiene un promedio de edad de 59,3 años, un tiempo de evolución promedio de enfermedad de 12,6 años, se encontró enfermedad erosiva en el 52.3% de la población, 438 pacientes de los analizados tenían caracterizada la enfermedad respecto a su erosividad y en 117 pacientes no se encontró registro, 14.4% tienen tabaquismo activo, destacando que, en Colombia, según cifras del ministerio de salud a 2018, el consumo de tabaco en el país es del 7% (59), lo que sugiere que esta medida en la población tomada es alta, más del doble del dato nacional y es relacionando con mal pronóstico en el desarrollo de la enfermedad, un 7.6% consumen alcohol y 0.5% sustancias psicoactivas.

El 99.1% los pacientes cuentan con red de apoyo, 99.6% tienen conocimiento de la enfermedad autoinmune, una pequeña proporción de la población (2.7%) tiene nte de enfermedad psiquiátrica y del total de los pacientes un 4,5 % son cuidadores de otros pacientes con enfermedades que requieren atención por parte del grupo familiar.

El 76.4% de los pacientes toman 5 o más medicamentos y un 76.6% tenían otra enfermedad adicional a la artritis, lo que sugiere que 3 de cada 4 pacientes tienen comorbilidades que inciden directamente en la cantidad de medicamentos que toman, el 67,2 % tienen entre 1 y 3 enfermedades adicionales el 9,4 % tienen 4 o más.

**Tabla 1. Características sociodemográficas**

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>Promedio (DS)</b>	
<b>Edad promedio (años)</b>	59,3 (12,3)	
<b>Duración promedio de la enfermedad</b>	12,6 (10,8)	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Genero</b>		
<b>Femenino</b>	447	80,5
<b>Masculino</b>	108	19,5
<b>Procedencia</b>		
<b>Urbana</b>	434	78,2
<b>Rural</b>	121	21,8
<b>Estrato</b>		
<b>1</b>	212	38,2
<b>2</b>	257	46,3
<b>3</b>	83	15
<b>4</b>	2	0,4
<b>5</b>	1	0,2
<b>Enfermedad erosiva</b>	229/438	52,3
<b>Tabaquismo Activo</b>	80	14,4
<b>Consumo de alcohol</b>	42	7,6
<b>Uso de sustancias psicoactivas</b>	3	0,5
<b>Polifarmacia (uso de 5 o más medicamentos)</b>	424	76,4
<b>Presencia de otras comorbilidades</b>	425	76,6
<b>Número de comorbilidades</b>		
<b>Ninguna</b>	130	23,4
<b>Entre 1 y 3</b>	373	67,2
<b>4 o más</b>	52	9,4
<b>Tiene red de apoyo</b>		
<b>Si</b>	550	99,1
<b>No</b>	5	0,9
<b>Participa como cuidador</b>		
<b>Si</b>	25	4,5
<b>No</b>	530	95,5
<b>Conoce de su enfermedad</b>		
<b>Si</b>	553	99,6
<b>No</b>	2	0,4

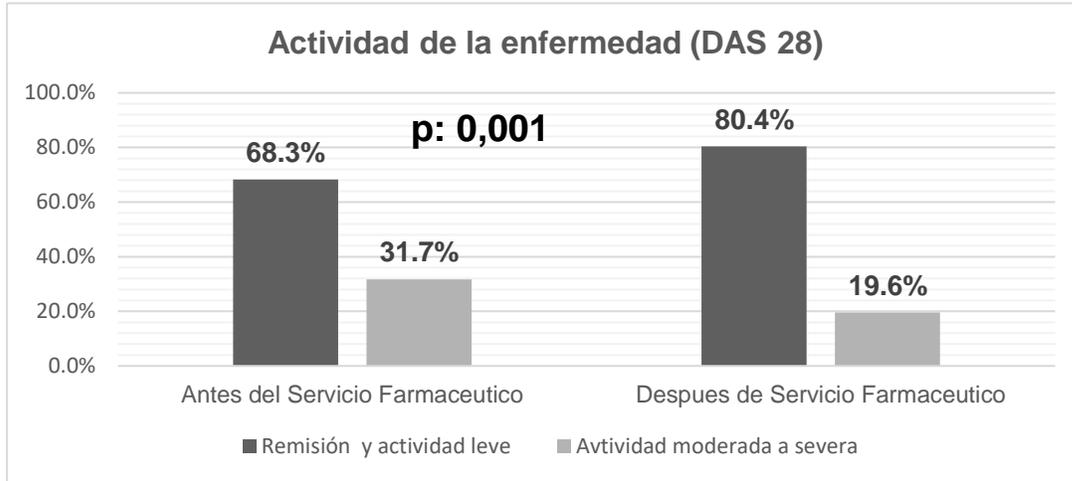
<b>Antecedente de enfermedad psiquiátrica</b>		
<b>SI</b>	15	2,7
<b>NO</b>	540	97,3

En los hallazgos de la tabla 2, antes de implementar el servicio farmacéutico, la enfermedad se comportaba en actividad de moderada a severa en el 31,7 % de la población y el 68,3% de los casos eran pacientes que estaban en remisión de la enfermedad, es de resaltar que esta variable no tuvo en cuenta una sola medición, sino que se revisó el promedio de los DAS 28 ingresados por el médico general y reumatólogo en las consultas de seguimiento; posterior a la implementación del servicio farmacéutico se encuentra que los pacientes que ingresan a tener una actividad de la enfermedad medida por el DAS 28 menor a 3,2 o que están en actividad baja y remisión aumenta, de 68,3 % a 80,4 % y los que están en actividad alta pasan de 31,7% a 19,6%, lo que podría inferir que uno de los grandes beneficios de tener un servicio farmacéutico y facilitar el acceso a los medicamentos se relaciona con una mejoría en la actividad de la enfermedad y un alcance de las metas terapéuticas establecidas. Adicional se evidencia que la necesidad de hospitalización por descompensación de la enfermedad disminuyó en un 0.7% y la incidencia de uso de terapia biológica aumentó en 2.1%.

**Tabla 2. Características clínicas y de adherencia**

<b>Características clínicas y de adherencia</b>			
	<b>Antes servicio farmacéutico</b>	<b>Después de servicio farmacéutico</b>	<b>Valor p**</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Actividad de la enfermedad</b>	176 (31,7)	109 (19,6)	0,001
<b>DAS 28 &lt; 3,2</b>	379 (68,3)	446 (80,4)	
<b>Actividad moderada</b>	139 (25)	98 (17,7)	
<b>Actividad severa</b>	37 (6,7)	11 (2)	
<b>Otras Características</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Necesidad de Hospitalización</b>	5 (0,9)	1 (0,2)	0,21
<b>incidencia de uso de Terapia Biológica</b>	10/555 (1,8)	21/531 (3,9)	0,07

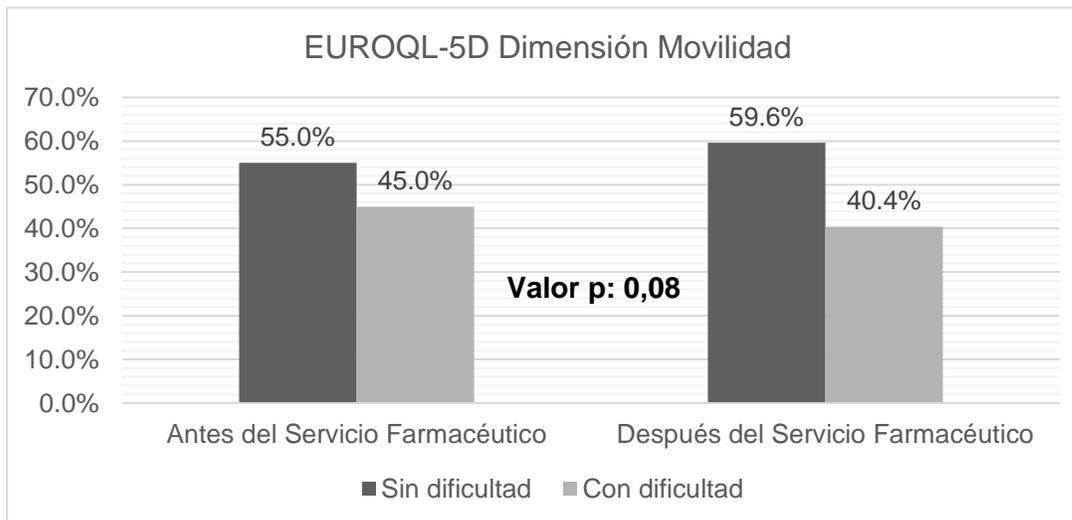
**En Gráfica 1 Actividad de la enfermedad (DAS28), en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



## EUROQL-5D

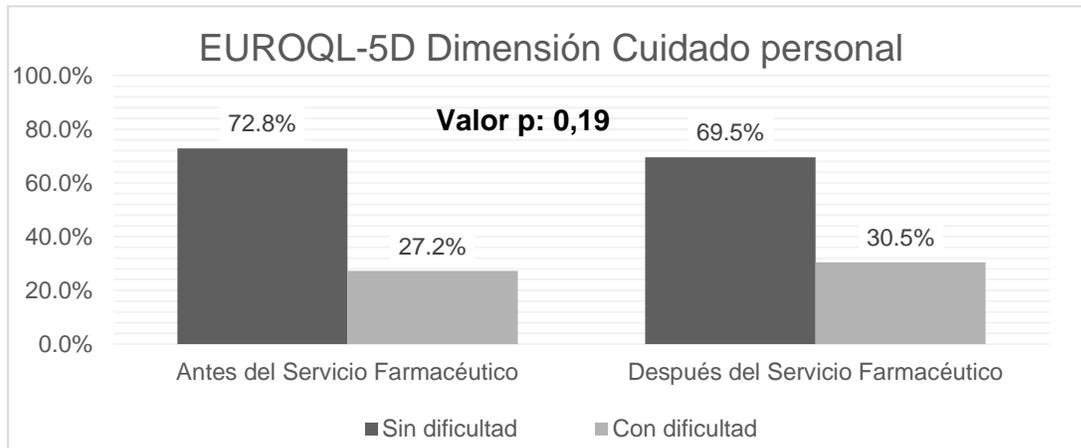
Se encontró en la medición del gráfico 2, que los pacientes que referenciaron dificultades en relación a la dimensión movilidad antes del servicio farmacéutico era de un 45%, posterior a la implementación esta dimensión del EUROQL-5D se redujo en un 4,6 % llegando al 40. 4%.

**Gráfica 2: EUROQL-5D Dimensión Movilidad en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



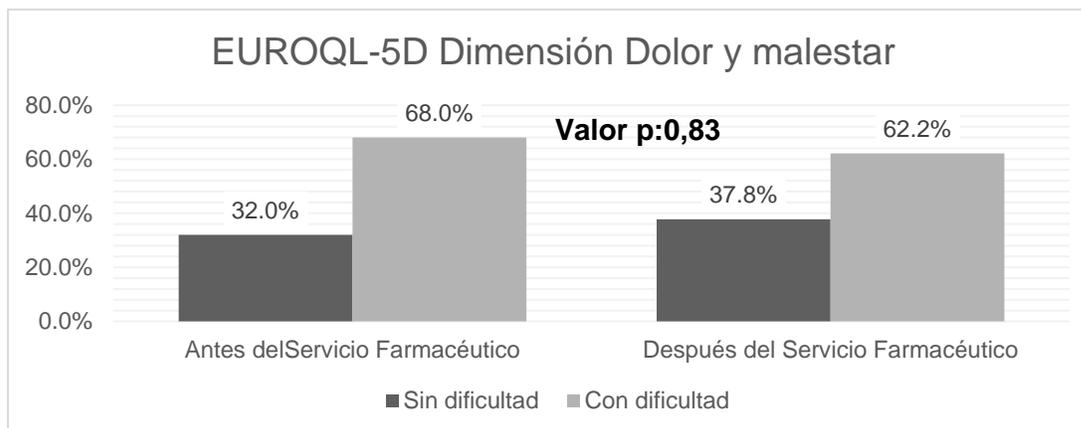
En relación con la dimensión de cuidado personal se encontró que antes de haber implementado el servicio farmacéutico el 27,2 % de los pacientes tenían dificultades en relación del cuidado personal en actividades como bañarse o vestirse y después de haber implementado el servicio farmacéutico la cantidad de pacientes que presentaron en esta dimensión aumento un 3.3%

**Gráfica 3: EUROQL-5D Dimensión cuidado personal en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



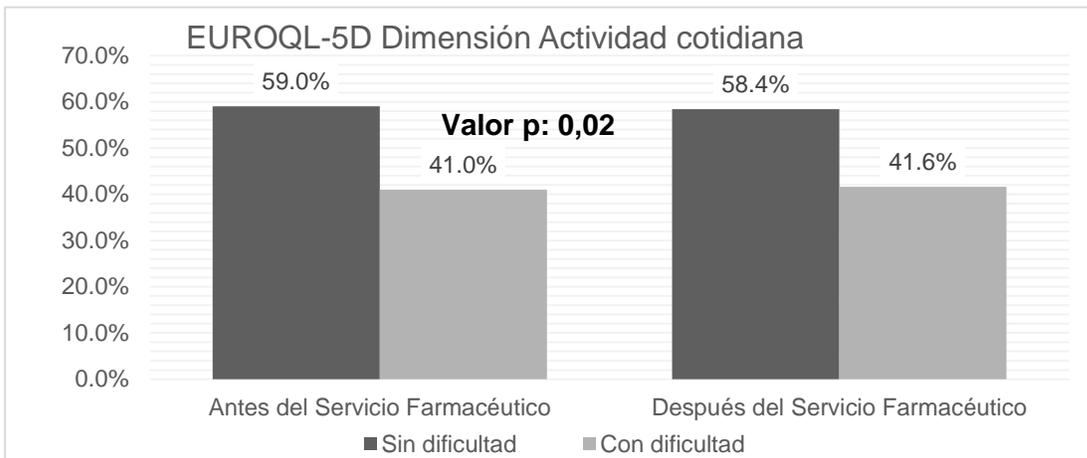
Se encontró como hallazgo en el gráfico 4 que los pacientes que presentaban dificultad asociadas a dolor y malestar pasaron del 68% al 62,2% este resultado tuvo significancia estadística con un p valor de (0,02) lo que puede relacionarse con una mejoría en general del DAS 28 promedio de los pacientes , que relaciona la actividad de la AR ya que se tiene en cuenta para su medición las articulaciones dolorosas y tumefactas, además que los criterios de remisión de la enfermedad tienen en cuenta la rigidez matinal que es uno de los síntomas de mayor malestar en los pacientes con AR.

**Gráfica 4: EUROQL-5D Dimensión dolor y malestar en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



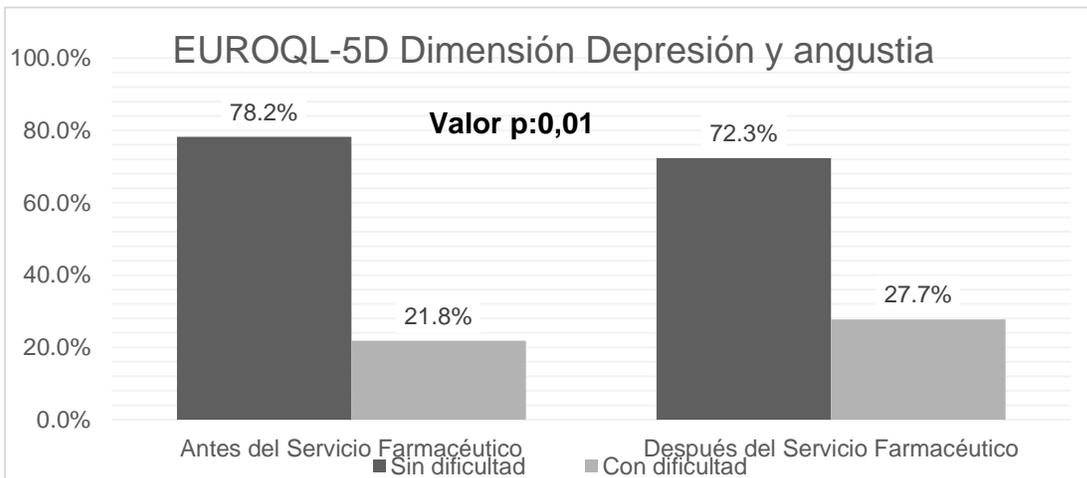
Podemos relacionar en la gráfica 5, que en la dimensión de actividad cotidiana un 59% de los pacientes no presentaban dificultades antes de implementar el servicio farmacéutico, este dato tuvo o una pequeña variación, que se relacionó con un aumento del 0,6% de los pacientes que presentaron dificultad después de la implementación del servicio farmacéutico la cual no tuvo relevancia estadística.

**Gráfica 5: EUROQL-5D Dimensión actividad cotidiana en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



Evidenciamos en la gráfica 6, que en la dimensión depresión y angustia 78.2% de los pacientes no presentaban dificultades antes de implementar el servicio farmacéutico, disminuyendo a 72.3%. Por otro lado, los pacientes con dificultad hubo un aumento de 5.9%.

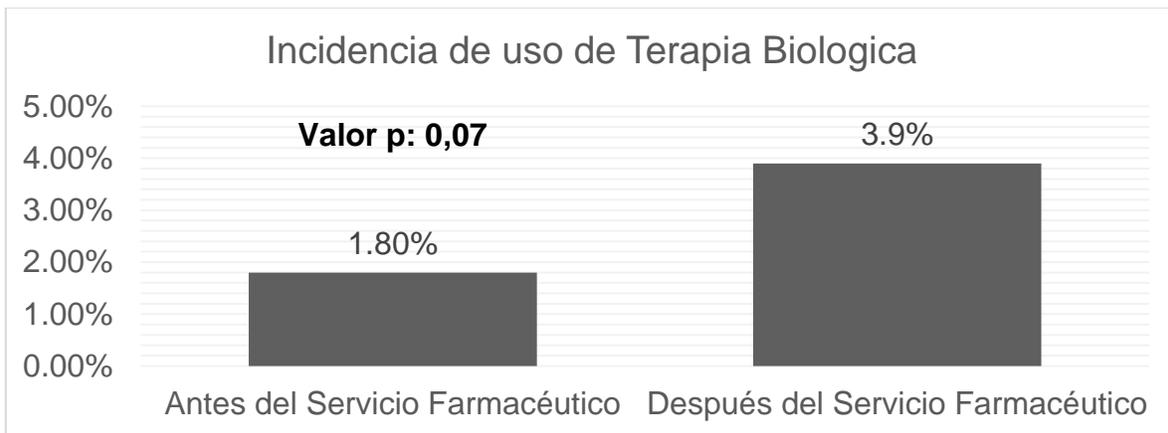
**Gráfica 6: EUROQL-5D Dimensión depresión y angustia en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



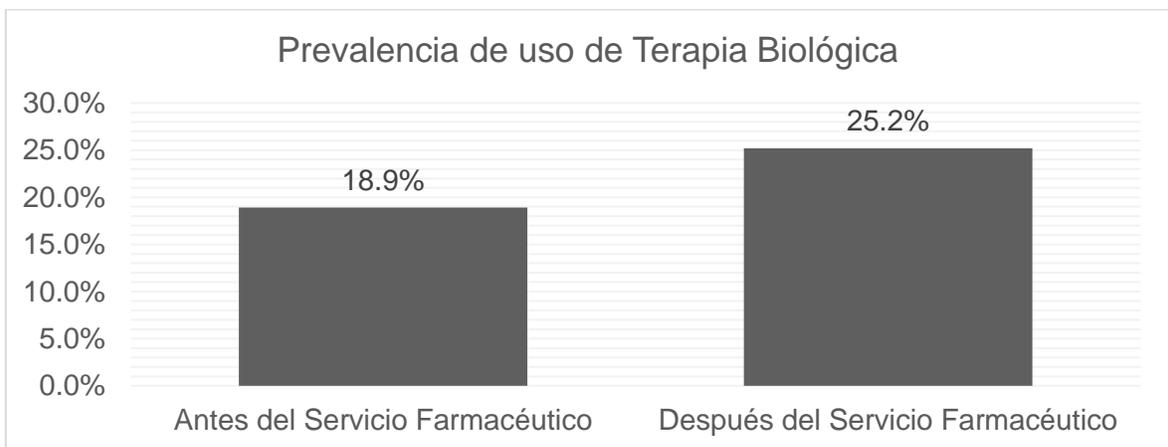
En los gráficos 7 y 8, evidenciamos la incidencia de uso de terapia biológica, donde se obtiene registro de incidencia de 1.8% antes la implementación del servicio farmacéutico y 3.9% posteriormente. En relación a la prevalencia de uso de terapia biológica, antes de la implementación fue 18.9% y posteriormente esta aumentó a 25.2%.

### **Incidencia y prevalencia de uso de terapia biológica**

**Gráfica 7: Incidencia en el uso de terapias biológicas en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



**Gráfica 8: Prevalencia en el uso de terapias biológicas en pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



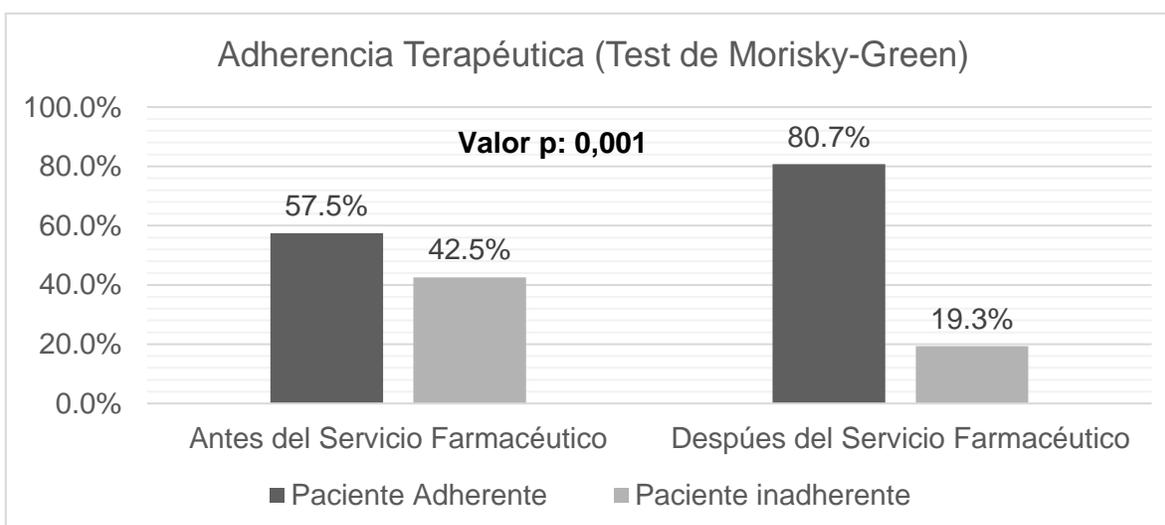
En los hallazgos de la adherencia por test de Morisky-Green en la tabla 3, encontramos que antes del servicio farmacéutico el 33% de los pacientes eran no adherentes y luego de la implementación se presentó una disminución hasta el 9.9%. De igual manera, se midieron las causas de la no adherencia en ambos momentos como dificultades en el acceso a los medicamentos por trámites

administrativos, reacciones adversas, olvido de la administración de medicamentos, desconocimiento de la terapia farmacológica y otras.

**Tabla 3. Adherencia Terapéutica (Test de Morisky-Green)**

Características clínicas y de adherencia			
	Antes servicio farmacéutico	Después de servicio farmacéutico	Valor p**
	n (%)	n (%)	
<b>No adherencia</b>	184 (33)	55 (9,9)	0,001
<b>Dificultades en el acceso a los medicamentos por trámites administrativos</b>	84 (15,1)	15 (2,7)	
<b>Reacciones adversas (RAM)</b>	36 (6,5)	5 (0,9)	
<b>Olvido de la administración de los medicamentos</b>	25 (4,5)	10 (1,8)	
<b>Desconocimiento de la terapia farmacológica</b>	14 (2,5)	7 (1,3)	
<b>Otras</b>	18 (3,2)	18 (3,2)	

**Gráfica 9 Adherencia Terapéutica medida por Test de Morisky-Green pacientes con AR atendidos en un centro especializado de la ciudad de Medellín antes y después de la implementación de un servicio farmacéutico.**



Observando las tablas 4 y 5, en el análisis multivariado, se toman en cuenta las variables dependientes que presentaron diferencias estadísticas significativas en el seguimiento, como actividad de la enfermedad medida por DAS28 y adherencia medida por test de Morisky Green con valor  $p < 0,05$  y se ajusta el modelo con variables que pudieran estar asociadas.

En la tabla 4, tenemos como resultado el análisis que relaciona la variable actividad de la enfermedad medida por DAS 28, resaltando que tener servicio farmacéutico tiene un valor p de: 0.001, un RR de 0,08 para con un IC de 95% de 0,03 – 0,22 y un de RR ajustado de 0,15 con un (IC: 95%) de 0,37 – 0,63, sugiriendo que adicionar un servicio farmacéutico a un modelo de atención de pacientes con AR es un factor protector de la enfermedad.

**Tabla 4. Factores Asociados a actividad de la enfermedad según DAS28**

Variable	RR	IC 95%	Valor p	RR ajustado	IC 95%
<b>Sexo femenino</b>	1,8	0,9 – 3,3	0,052	0,4	0,2 – 1,03
<b>Procedencia rural</b>	0,7	0,4 – 1,3	0,3	1,3	0,7 – 2,5
<b>Tabaquismo activo</b>	0,8	0,4 – 1,5	0,9	0,9	0,4 – 1,9
<b>Consumo de alcohol</b>	0,4	0,1 – 1,1	0,08	4,6	0,9 – 21,8
<b>Consumo de psicoactivos</b>	1,2	1,2 – 1,3	SD*	SD*	
<b>Presencia de comorbilidades</b>	0,7	0,4 – 1,1	0,1	1,15	0,6 – 2,1
<b>Tener red de apoyo</b>	1,02	0,1 – 9,2	0,9	0,4	0,3 – 5,5
<b>Ser cuidador</b>	1,3	0,5 – 3,3	0,6	0,5	0,4 – 1,4
<b>Conoce su enfermedad</b>	0,8	0,7 – 0,8	SD*	2,75	0,09 – 77,2
<b>Presencia de enfermedad psiquiátrica</b>	1,5	0,4 – 4,8	0,5	1,9	0,3 – 10,5
<b>Tener servicio farmacéutico</b>	0,08	0,03 – 0,22	0,001	0,15	0,37 - 0,63

\*No es posible hacer análisis por la presencia de ceros en las tablas 2x2

En la tabla 5, se identificamos variables que presentaron significancia asociadas a factores asociados a control de la enfermedad según adherencia, que muestra que tener un servicio farmacéutico se asoció con el riesgo relativo RR ajustado de 0,75 para un valor p de (0,001) y un (IC: 95%) 0.25 – 2,21. Vemos también otras variables en esta tabla de factores asociados según adherencia, como sexo, tabaquismo, comorbilidades, red de apoyo entre otros.

**Tabla 5: Factores Asociados a control de la enfermedad según Adherencia**

Variable	RR	IC 95%	Valor p	RR ajustado	IC 95%
<b>Sexo femenino</b>	0,7	0,2 – 2,3	0,5	0,9	0,51 – 1,57
<b>Procedencia rural</b>	0,8	0,4 – 1,8	0,7	0,55	0,33 – 0,95
<b>Tabaquismo activo</b>	0,9	0,4 – 2,1	0,8	0,77	0,42 – 1,41
<b>Consumo de alcohol</b>	0,8	0,3 – 2,4	0,7	0,88	0,37 – 2,05
<b>Consumo de psicoactivos</b>	1,09	1,06 – 1,11	0,6	1,17	0,05 – 23,2
<b>Presencia de comorbilidades</b>	1,5	0,7 – 2,8	0,2	0,49	0,23 – 1,03
<b>No tener red de apoyo</b>	1,09	1,06 – 1,1	0,5	0,54	0,04 – 6,92
<b>Ser cuidador</b>	1,04	0,2 – 4,5	0,9	1,52	0,49 – 4,67
<b>Conoce su enfermedad</b>	0,08	0,005 – 1,4	0,3	2,75	0,09 – 77,2
<b>Presencia de enfermedad psiquiátrica</b>	0,3	0,09 – 1,3	0,09	0,96	0,27 – 3,46
<b>Tener servicio farmacéutico</b>	0,04	0,03 – 0,07	0,001	0,75	0,25 – 2,21

## 8. Discusión

La población representada en este estudio pertenece a población de bajos ingresos, que si bien no está definido por ingreso per cápita familiar, podría extrapolarse del sistema de identificación de beneficiarios (SISBEN), que si incluye la población con menores ingresos en Colombia, lo que enmarca de entrada una población vulnerable donde los resultados encontrados pueden realmente marcar un impacto relevante.

Encontramos en este grupo de pacientes una condición del consumo de tabaco destacando más del doble del dato nacional y es relacionando con mal pronóstico en el desarrollo de la enfermedad por una mayor progresión radiológica y una peor respuesta al tratamiento con FARMES (metotrexato) y/o biológicos (antagonistas del TNF) según un estudio realizado por integrantes de la Unidad de Artritis del Servicio de Reumatología, Hospital Clínic de Barcelona en España (60), sin embargo, en este estudio no se encontró estadísticamente una relación directa con la actividad de la enfermedad.

En relación con la adherencia terapéutica encontramos que reducir las barreras administrativas, facilitar el acceso a la medicación formulada por el reumatólogo, evitar grandes trámites y filas, y disminuir posiblemente el gasto de bolsillo por parte

del paciente al evitar que tenga que ir a otra institución a solicitar la dispensación de los medicamentos y teniendo en cuenta que un gran porcentaje de los casos analizados son pacientes de estratos 1 y 2 que probablemente no tengan cobertura de algunos los determinantes de salud de manera completa, incluyendo el factor socio-económico, puede tener un impacto positivo en la adherencia terapéutica y estadísticamente pudimos relacionarlo con una disminución de la actividad inflamatoria; En contraste, las dimensiones de bajo ingreso, polifarmacia e inadherencia contra calidad de vida, adherencia y actividad de la enfermedad que se hallaron luego de implementar el servicio farmacéutico, sugiere que el control de estas segundas variables se impacta positivamente. En relación los pacientes que tuvieron necesidad de hospitalización por descompensación de la artritis, no se obtuvo un resultado significativo estadísticamente; Esto puede ser objeto de otro estudio mucho más amplio en relación a estas variables y a costos por hospitalización debido a un mal control de la enfermedad y su impacto económico para el sistema de salud.

Se evidenció que en este el grupo de pacientes se disminuyeron factores que impactan de manera negativa en la adherencia terapéutica como: el olvido en la toma de los medicamentos, el desconocimiento en la terapia farmacológica, las condiciones administrativas que limitaban el acceso, así como las reacciones adversas a los medicamentos; no se identificaron a la fecha del escrito en la literatura estudios que relacionaran que al establecer un servicio farmacéutico en una institución disminuyera este tipo de problemas administrativos o factores que impactaran en la adherencia terapéutica de los pacientes.

En este estudio los pacientes mejoraron la actividad de la enfermedad medida por el DAS 28, y la adherencia con el test de Morisky-Green mostró diferencias estadísticamente significativas, es probable que mejorar el conocimiento y contacto con los medicamentos, y la reducción de barreras para la entrega de los mismos, se relacione con una mejor actividad de la enfermedad y pueda ser una respuesta para la obtención de mejores resultados de salud en la población; En una revisión sistemática y un metaanálisis realizado por integrantes del Departamento de Enfermería, afiliado de la Universidad de Nantong, China, sugieren que los pacientes con AR con mayor adherencia a la medicación tienden a tener una menor actividad de la enfermedad. (61)

Al realizar en análisis de los resultados del EUROQL-5D encontramos que la introducción del servicio farmacéutico no cambia la mayoría de esferas, varios no fueron estadísticamente significativos y esto puede deberse a que el tiempo de seguimiento es corto y es probable que al medir estas dimensiones en periodos de seguimiento diferentes puedan tener una variabilidad e interpretación incomparable; En relación con la dimensión movilidad hubo disminución en los pacientes que reportaban dificultad antes y después de la implementación del servicio farmacéutico y se puede relacionar con la proporción de pacientes que evidencian mejoría en la actividad de la enfermedad o entran en remisión medida por DAS 28,

esta clinimetría comprende diferentes variables que incluyen el factor movilidad como: la tumefacción, el dolor y la rigidez matinal, y aunque el valor p hallado no muestre una significancia estadística, es probable que los pacientes con el tiempo puedan mejorar esta condición si se da continuidad al proceso de entrega de los medicamentos y se mantiene la adherencia terapéutica que podría dar como resultado una obtención de mejores cifras de remisión.

En, en relación con la dimensión asociada a depresión y angustia se obtuvieron resultados que mostraron significancia estadística, condición que se puede dejar abierta para nuevos estudios ya que puede ser atribuible a la cronicidad propia de la enfermedad y percepción del deterioro del estado de salud con el tiempo, así mismo se evidencia que la cronicidad de la enfermedad tiene como efecto que las intervenciones para mejorar la calidad de vida no tengan impacto positivo en algunas dimensiones a mediano y largo plazo, adicionalmente es importante tener en cuenta que la dimensión de depresión y angustia también se ve impactada por factores externos propios de la dinámica social de los pacientes ajena a la actividad de la enfermedad.

En la dimensión de cuidado personal aumentaron los pacientes que reportaron dificultad a esta sin mostrar significancia estadística; Es importante destacar que la población que se analizó en el presente estudio en el comparativo realizado en el segundo momento de la medición, se realizó en un contexto donde los pacientes se encontraban en medida de aislamiento preventivo por COVID 19, teniendo en cuenta que los pacientes en su mayoría tienen medicamentos inmunosupresores para el control de la enfermedad y el 76% tenían presencia de otras comorbilidades son considerados pacientes de alto riesgo contraer el virus pudiendo generar complicaciones, un estudio realizado en España encontró que el confinamiento dictaminado por las autoridades nacionales para disminuir la tasa de contagio, ha aumentado la depresión y la angustia en la población por la amenaza de adquirir el virus. (58) y en relación con la dimensión de cuidado personal que, sin ser objeto del estudio, pensamos que el aislamiento pudo haber causado que una persona no priorice la realización actividades de cuidado personal, ya que no tiene la necesidad en muchos casos de salir de su hogar debido a las diversas restricciones impuestas en el país.

Encontramos una pequeña variación hacia el aumento sin significancia estadística en los pacientes que presentaron dificultad en la dimensión de actividad cotidiana, a pesar que muchos se encontraban en remisión en la primera medición y otros más ingresaron a remisión de la enfermedad en la segunda medición es complejo mostrar resultados tempranos en una población con dolor crónico y con un tiempo de evolución promedio de la enfermedad de 12,6 años, más aun teniendo en cuenta que algunos eventualmente pueden tener dolor no asociado a la artritis, si no a otras enfermedades como fibromialgia y osteoartrosis entre otras, que se asocian a dolor crónico, y la respuesta a esta dimensión no discrimina por enfermedad si no una relación del estado de salud en general del paciente, en un estudio realizado en una unidad de reumatología en Barcelona hacen referencia que el DAS 28 calculado en mujeres con artritis reumatoide es mayor en aquellas que además

tienen fibromialgia, por la mayor sensibilidad dolorosa y peor percepción del estado general de salud asociados a esta enfermedad (62).

En relación con la incidencia y prevalencia de uso de FARMESb en la población estudiada encontramos un incremento sin significancia estadística; Antes de tener el servicio farmacéutico la incidencia de uso de biológicos era menor que posterior a su implementación, situación que como investigadores nos llama la atención ya que en el global del estudio los pacientes mejoraron el control de la enfermedad, pero algunos tuvieron que hacer uso de FARMESb en razón de la alta actividad de la misma por su condición fisiopatológica, además es de esperar que una población que viene con un mal control se aumente la incidencia de uso de terapia biológica ya que para los pacientes que permanecen mucho tiempo con moderada y alta actividad es más difícil controlarse si no se trata de manera temprana y agresiva con FARMES como se propone hoy en día con estrategias "TREAT TO TARGET" para inducir remisión temprana abre una puerta para que se genere resistencia a estos medicamentos de primera línea y sea necesaria la formulación de FARMESb para lograr el control de la inflamación a pesar de que en este grupo de pacientes se ofrecieron FARMES sintéticos como tratamiento y se buscó la estrategia de la implementación del servicio farmacéutico para mantener la adherencia; Es probable que al aumentar la incidencia de uso de biológicos, pueda en lo individual encarecer los costos para el sistema de salud, pero teniendo en cuenta que la implementación del servicio farmacéutico logró en general remisión de los pacientes estudiados, puede ser una estrategia exitosa y podría llevarse a otras instituciones o programas con problemas similares.

La prevalencia de uso de FARMESb igualmente aumentó, es probable que con el tiempo muchos más pacientes tengan contacto con estos medicamentos para el control de la enfermedad, estas tecnologías ingresan cada vez más al país y se han establecido normativas que buscan regular sus precios para que puedan ser más accesibles para los pacientes y EPS, incluyendo los nuevos biosimilares que son más económicos que los biológicos innovadores, tema que puede ser motivo de trabajos a futuro en áreas de fármaco-economía.

También es probable que garantizar la dispensación de los medicamentos y brindar facilidades administrativas en un servicio farmacéutico logre con el tiempo mejorar las cifras de remisión en el colectivo de los pacientes y pueda evitar el consumo masivo de terapias biológicas, para el sistema de salud es importante poder conocer este tipo de estrategias ya que los FARMESb serían utilizados cuando realmente se hayan agotado otras opciones terapéuticas con los medicamentos de primera, segunda línea y las combinaciones de FARMES que se hacen en la práctica clínica, adicionado a una dispensación continua de los mismos y un equipo multidisciplinario encargado de mejorar constantemente la adherencia terapéutica teniendo en cuenta que este modelo de atención, los FARMESb serían solamente utilizados por una población cuya condición y característica de la enfermedad así lo requiera. Se han encontrado casos desde la experiencia asistencial y la práctica clínica donde los pacientes no son adherentes al tratamiento por falencias administrativas para la

entrega de los medicamentos, que condicionan de manera directa las cifras de actividad de la enfermedad al punto de que esta solo sería controlada con FARMESb.

El hallazgo importante de este estudio, es que se pudo demostrar estadísticamente que implementar un servicio farmacéutico en un modelo de atención integral para pacientes con AR disminuye la actividad inflamatoria medida a través de DAS 28 como baja actividad o remisión y es un factor protector de la enfermedad, además que al minimizar barreras en relación al acceso a los medicamentos, puede mejorar la adherencia a los mismos ya que aumentó la proporción de pacientes que permanecen estables de la enfermedad en un periodo de 12 meses posterior a su implementación.

Se podría en otros trabajos dar una observación a la respuesta general en el impacto posterior a los 2 años y 5 años del servicio farmacéutico.

## **9. Conclusiones**

- La implementación de un servicio farmacéutico en un modelo de atención integral para pacientes con AR impacta de manera positiva en la actividad clínica y la adherencia terapéutica y demuestra de manera estadística que es un factor protector de la enfermedad.
- Las escalas de calidad de vida son usadas para determinar costo utilidad, sin embargo, determinar un impacto en 6 a 12 meses puede ser apresurado, teniendo en cuenta que para esta cohorte los pacientes tienen en promedio 12,6 años de evolución de enfermedad y su calidad de vida ya tiene un impacto negativo previo difícil de modificar en el corto tiempo.
- Llamativamente en esta cohorte la esfera de dolor y malestar presentó una mejoría en las dimensiones del EUROQL-5D, lo que está muy probablemente relacionado con el control de la enfermedad según el DAS28, sin embargo, la esfera de angustia y depresión empeoró significativamente, lo que podría hacer pensar que existen otros factores más allá del control inflamatorio que influyen en la salud mental de esta población y podrían ser motivo de estudio en futuros trabajos.
- La escasez de estudios que comparen el impacto de la implementación de un servicio farmacéutico antes y después en pacientes, da un valor agregado al presente trabajo y abre posibilidades a seguir evaluando en el tiempo estos servicios al interior de las instituciones convirtiéndolos en una herramienta administrativa para la toma de decisiones.

## **10. Bibliografía**

1. Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia. Guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la Artritis Reumatoide [Internet]. Departamento Administrativo de Ciencia, tecnología e innovación- Colciencias. 2014. 876 p. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_563/GPC\\_art\\_reumat](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_563/GPC_art_reumat)

- oide/gpc\_art\_reumatoide\_completa.aspx
2. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la artritis reumatoide en Colombia 2018 [Internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. 2019. 112 p. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/publicaciones/situacion-de-la-artritis-reumatoide-en-colombia-2018/>
  3. Luis Alejandro Gómez, Hilda Constanza Tovar CAA. Utilización de Servicios de Salud y Perfiles Epidemiológicos como Parámetros de Adecuación del Plan Obligatorio de Salud en Colombia. *Rev salud pública*. 2003;5(3):246–62.
  4. Christine Scholten, MD, Thomas Brodowicz, MD, Winfried Graninger, MD, Ingrid Gardavsky, MD, Katharina Pi&, MD, Brigitte Pesau, MD, Eva Egg&Tyl, MD, Axel Wanivenhaus, MD, Christoph C. Zielinski, MD Christine Scholten, MD, Thomas Brodowicz, MD, Winfried Gran M. Persistent Functional and Social Benefit 5 Years After a Multidisciplinary Arthritis Training Program [Internet]. Vol. 80, American Congress of Rehabilitation Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. 1999. 1282–1287 p. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10527088/>
  5. Balsa A. Definiendo la remisión en la artritis reumatoide : nuevos criterios de la ACR / EULAR. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Reumatología, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España [Internet]. 2011;6:13–6. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-definiendo-remision-artritis-reumatoide-nuevos-articulo-S1699258X11000209>
  6. Organización Mundial de la Salud O. Adherencia a los tratamientos a largo plazo, pruebas para la acción [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2004. 64 p. Available from: <https://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/adherencia-largo-plazo.pdf>
  7. Arrivillaga-quintero M. Análisis de las barreras para la adherencia terapéutica en mujeres colombianas con VIH / sida : cuestión de derechos de salud. *Salud Pública de México* [Internet]. 2010;52(118):350–6. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342010000400011](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342010000400011)
  8. Hernández JMR, Rubiano DPR, Barona JCC. Barreras de acceso administrativo a los servicios de salud en población Colombiana, 2013. *Ciencia e Saude Coletiva* [Internet]. 2015;20(6):1947–58. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csc/v20n6/1413-8123-csc-20-06-1947.pdf>
  9. Adauy MH, Angulo LP, Sepúlveda AMJ, Sanhueza XA, Becerra ID, Morales JV. Barreras y facilitadores de acceso a la atención de salud: Una revisión sistemática cualitativa. *Revista Panamericana de Salud Publica* [Internet]. 2013;33(3):223–9. Available from: <https://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/adherencia-largo-plazo.pdf>
  10. Ministerio de Salud y Protección Social. Encuesta Nacional de Salud 2007 [Internet]. 2007. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GC/FI/ENCUESTA NACIONAL.pdf>
  11. Solarte KG, Patricia F, Acosta B. Costos de la enfermedad crónica no transmisible : la realidad colombiana. *Revista de Ciencia y Salud* [Internet].

- 2016;14(1):103–14. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/recis/v14n1/v14n1a10.pdf>
12. Caballero Uribe C. Artritis reumatoide como enfermedad de alto costo. *Rev colomb reumatol* [Internet]. 2004;(January 2004):225–31. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/237369127\\_Artritis\\_reumatoide\\_como\\_enfermedad\\_de\\_alto\\_costo](https://www.researchgate.net/publication/237369127_Artritis_reumatoide_como_enfermedad_de_alto_costo)
  13. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Ley Estatutaria 1751 de 2015 [Internet]. 2015. 13 p. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Ley\\_1751\\_de\\_2015.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Ley_1751_de_2015.pdf)
  14. Colombia M de salud y PS. Resolución 2626 de 2019 [Internet]. 2019. 17 p. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resolución No. 2626 de 2019.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución_No._2626_de_2019.pdf)
  15. Argentina M de SP de la N. Abordaje integral de personas con enfermedades crónicas no transmisibles, modelo MAPEC - MSAL [Internet]. Vol. 53, Argentina, Ministerio de Salud de la Nación - MSAL. 2016. 137 p. Available from: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000681cnt-manual-abordaje-integral-personas-enfermedades-cronicas-no-transmisibles.pdf>
  16. Lopez Cadavid, C. Y., Zapata Marroquin, D., & Vanegas M V. Modelos de contratación de Salud en Colombia [Internet]. Universidad CES. 2019. Available from: [https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/3978/3/1026146069\\_2019.pdf](https://repository.ces.edu.co/bitstream/10946/3978/3/1026146069_2019.pdf)
  17. Xiong W, Phillips MR, Hu X, Wang R, Dai Q, Kleinman J, et al. Family-based intervention for schizophrenic patients in China. A randomised controlled trial. *British Journal of Psychiatry*. 1994;164(AUG.):239–47.
  18. Hoyos Duque TN, Arteaga Henao MV, Muñoz Cardona M. Factores de não aderência ao tratamento em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 no domicílio.: a visão do cuidador familiar. *Investigación y educación en enfermería*. 2011;29(2):194–203.
  19. Manuel Anguita Sánchez, Carlos Brotons Cuixart, Olga García Vallejo, Juan José Gómez Doblas, Magdalena Heras Fortuny, José Lapetra Peralta, Carlos Macaya Miguel, Vicente Palomo Sanz, Dulce Ramírez Puerta, Jordi Soler Soler JA de V. Estrategia en Cardiopatía Isquémica del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad y Consumo 2006. 2006 [cited 2017 Mar 26]. Available from: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatía/CARDIOPATIA/opsc\\_est20.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/cancer-cardiopatía/CARDIOPATIA/opsc_est20.pdf)
  20. Gagnon MD, Waltermaurer E, Martin A, Friedenson C, Gayle E, Hauser DL. Patient beliefs have a greater impact than barriers on medication adherence in a community health center. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2017;30(3):331–6.
  21. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1841 de 2013- Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 [Internet]. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. 2013. 326 p. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-1841-de-2013.pdf>

22. Quintana G, Muñeton GA. La epidemiología de la artritis reumatoide. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2015;2(3):145–7.
23. Ortega-valín L, Mayorga-bajo I, Prieto-fernández C, Pozo-ruiz J, Gutiérrez-gutiérrez E, Pérez-sandoval T. Evolución a largo plazo de la calidad de vida en pacientes con artritis reumatoide tratados con terapias biológicas. *Reumatología Clínica* [Internet]. 2017;(xx):5–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2016.11.009>
24. Janneth GRO, Gómez-Ramírez AP. Calidad de vida, nivel de salud percibido y factores sociodemográficos en personas con artritis reumatoide. *Aquichan* 2017;17(2): 2017;150–61.
25. Sherine E. Gabriel, MD., Harvinder S. Luthra M. Rheumatoid Arthritis: Can the Long-Term Outcome Be Altered? *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. 1988;63(1):58–68. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62665-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62665-2)
26. Welsing PMJ, Landewé RBM, Van Riel PLCM, Boers M, Van Gestel AM, Van Der Linden S, et al. The relationship between disease activity and radiologic progression in patients with rheumatoid arthritis: A longitudinal analysis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004;50(7):2082–93.
27. Corominas H, Narváez J, Díaz-torné C, Salvador G, Gomez-caballero M, Eugenia, et al. Retraso diagnóstico y terapéutico de la artritis reumatoide y su relación con dispositivos asistenciales en Catalunya. *Reumatologia Clinica*. 2016;12(3):146–50.
28. Balsa A, Villaverde V. Índices De Actividad Y Mejoría En La Artritis Reumatoide. *Revista Española de Reumatología*. 2011;4–8.
29. Aletaha D, Ward MM, Machold KP, Nell VPK, Stamm T, Smolen JS. Remission and active disease in rheumatoid arthritis: Defining criteria for disease activity states. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52(9):2625–36.
30. Balsa A, Carmona L, González-Álvaro I, Belmonte MA, Tena X, Sanmarti R. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 Compared to American College of Rheumatology-Defined Remission in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2004;31(1):40–6.
31. Schneeberger E, Marengo M, Papisidero S, Chaparro del Moral R, Citera G. Clinimetría en Artritis Reumatoidea. *Rev argent reumatol*. 2008;19(2):8–23.
32. Pineda-tamayo R, Arcila GA, Restrepo P, Tobón GJ, Camargo JF, Anaya J. Costos médicos directos de la artritis reumatoide temprana. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2004;11:89–96.
33. Mora C, González A, Díaz J, Quintana G. Costos directos de la artritis reumatoide temprana en el primer año de atención: Simulación de tres situaciones clínicas en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Biomedica*. 2009;29(1):43–50.
34. Tafur Calderón LA. 4to Foro: " El sistema de salud en Colombia, Desafíos y oportunidades para la formación del talento humano en salud Presentación. In 2011. p. 1–8.
35. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 1429 de 2016 [Internet]. *Diario Oficial* 49.983. 2016. 18–23 p. Available from: <https://2019.vlex.com/#search/jurisdiction:CO/diario+oficial+46.506+diario+oficial+49516+diario+oficial+49983+decreto+1429+de+2016/WW/vid/6482406>

- 17/graphical\_version
36. Gutierrez Sourdis C. El sistema de salud Colombiano en las proximas décadas: Cómo avanzar hacia la sostenibilidad y la calidad en la atención [Internet]. Edicion Debates Presidenciales 2018, Fondo German Botero de los Rios. 2018. Available from: [https://www.repository.fedesarrollo.org.co/bitstream/handle/11445/3556/CDF\\_No\\_60\\_Marzo\\_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://www.repository.fedesarrollo.org.co/bitstream/handle/11445/3556/CDF_No_60_Marzo_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  37. Consejo Nacional de Política Económica y Social, Departamento Nacional de Planeación, Republica de Colombia. Política Farmaceutica Nacional Documento Compes Social 155 [Internet]. Conpes Social. Consejo nacional de política económica y Social. 2012. 33 p. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Documentos\\_y\\_Publicaciones/Politica\\_Farmac?utica\\_Nacional.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Documentos_y_Publicaciones/Politica_Farmac?utica_Nacional.pdf)
  38. Ministerio de Salud y Protección Social - Colombia. Decreto 2200 del Servicio Farmacéutico [Internet]. Vol. 93, Biblioteca Digital Minsalud. 2005. 22–70 p. Available from: [https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas\\_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf](https://www.invima.gov.co/images/pdf/tecnovigilancia/buenas_practicas/normatividad/Decreto-2200de-2005.pdf)
  39. Ministerio de Salud y Proteccion Social. Resolucion numero 1403 de 2007 [Internet]. Vol. 67. 2007. 14–21 p. Available from: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/Resolución+1403+de+2007.pdf/6b2e1ce1-bb34-e17f-03ef-34e35c126949>
  40. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487–97.
  41. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: A systematic review. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(6):540–50.
  42. Agirrezabala JR, Aguado M, Aizpurua I, Albizu M. Adherencia al tratamiento farmacológico en patologías crónicas. *Informacion Farmacoterapéutica de la Comarca*. 2011;19 N:1–6.
  43. López-Romero LA, Romero SL, Parra GDI, Zoraya R-SL. Adherencia al tratamiento : Concepto y Medición. *Hacia promoci6n de salud*. 2016;7577(1):117–37.
  44. Hall L, Peden AR, Horne R. Psychometric Properties of Three Medication Adherence Scales in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Journal of Nursing Measurement*. 2012;20(1):59–72.
  45. Hernández MV, Gómez MFH, Blanco JR. Influencia de la medicina alternativa en el tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Farmacia Hospitalaria* [Internet]. 2009;33(1):31–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343\(09\)70732-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-6343(09)70732-9)
  46. Gabinete de estudios de Sociología y Comunicación. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España [Internet]. Fundación Farmaindustria. 2016. 1–63 p. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/documento/encuesta-adherencia-terapeutica-espana/>
  47. Sánchez-Gilia M, Toro-Chicoa P, Pérez-Encinasa M, Gómez-Pedreroa AM, Portolés-Pérez JM. Intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento

- de pacientes con enfermedad renal crónica. *Revista de Calidad Asistencial*. 2011;26(3):146–51.
48. Vásquez KH, Arriaga G, León O de, Lorenzana JWJ, Ramay B. Impacto de recordatorios por mensajes de texto en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos VIH positivos. *Revista de la Universidad del Valle de Guatemala*. 2016;32:67–77.
  49. Pisano MM, Pisano G. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica , clave para el control de la enfermedad crónica. *Enfermería Clínica* [Internet]. 2014;24(1):59–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.enfcli.2013.10.006>
  50. Almanza-Avendaño A, San Luis AH. Barreras para la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en mujeres con VIH. *Psicología y salud*. 2017 Jan 31;27:29–39.
  51. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia. Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años [Internet]. Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia; 2015 [cited 2017 May 1]. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_637/GPC\\_diabetes/DIABETES\\_TIPO\\_2\\_COMPLETA.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_diabetes/DIABETES_TIPO_2_COMPLETA.pdf)
  52. Morisky DE, Green LW, David M. Levine. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care* Vol. 24. 1986. p. 67–74.
  53. Barrueta OI, Verdugo RM. Lo que debes saber sobre la Adherencia al tratamiento. [Internet]. Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH; 2017. 198 p. Available from: [http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales\\_de\\_consulta/Drogas\\_de\\_Abuso/Articulos/libro\\_ADHERENCIA.pdf](http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/libro_ADHERENCIA.pdf)
  54. Morera Salas, Melvin CA, Zuñiga L, Zúñiga E. Medición de la calidad de vida de un grupo de personas de la tercera edad del Hospital de Guápiles: una aplicación del instrumento Euroqol-5D. *Rev cienc adm financ segur soc* [Internet]. 2005;13:33–4. Available from: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-12592005000100004&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-12592005000100004&script=sci_arttext)
  55. Viana Barceló RA, Navarro España JL. Estado de salud de los colombianos: una aplicación del EQ-5D-3L. *Archivos de Medicina (Manizales)*. 2018;18(1):134–45.
  56. Herdman M, Badia X. El EuroQol-5D : una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. Vol. 28. 2001. p. 425–9.
  57. Aedo C. Evaluación del Impacto [Internet]. Santiago de Chile, Division de Desarrollo Económico Cepal. 2005. 1–78 p. Available from: <http://www.cepal.org/publicaciones/xml/7/24337/lci2442e.pdf>
  58. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Resolución numero 8430 de 1993 [Internet]. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogota, Colombia; 1993. 19 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RE>

SOLUCION-8430-DE-1993.PDF

59. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social Social, Reduce consumo de tabaco en Colombia, Boletín de Prensa No 069 de 2018 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social Social. 2018. p. 1–2. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Reduce-consumo-de-tabaco-en-Colombia.aspx>
60. Ruiz-Esquide V, Sanmartí R. Tabaco y otros factores ambientales en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2012;8(6):342–50.
61. Zhang L, Cai P, Zhu W. Depression has an impact on disease activity and health-related quality of life in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;23(3):285–93.
62. Vilaseca DR, Otero CH. Efecto de la coexistencia de fibromialgia en el índice DAS28 en mujeres con artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2008;4(3):96–9.