

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Cecibel Johanna Salamea Sarmiento

Hospital Monte Sinaí.
Cuenca, Ecuador.

Adherence to treatment in patients with systemic lupus erythematosus

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico, Adherencia al tratamiento, Cumplimiento, Adhesión, Hidroxicloroquina

KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus, Adherence to treatment, Compliance, Hydroxychloroquine

CORRESPONDENCIA

Salamea Sarmiento Cecibel Johanna
Hospital Monte Sinaí. Miguel Cordero Dávila y Fray Vicente Solano. Cuenca-Ecuador
ceci_jss@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-1102-3096>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica que cursa con períodos de actividad clínica y períodos de remisión. El incumplimiento terapéutico constituye un importante problema asistencial en pacientes con LES. La falta de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con LES se encuentra en un nivel alto, en dependencia de los métodos empleados para su detección. Las múltiples diferencias en el diseño metodológico de los estudios, en la selección de las variables y en las herramientas de evaluación no han permitido calcular con precisión el grado de adherencia en los pacientes. Conocer los factores asociados puede ser de gran utilidad en el ámbito clínico. Un bajo nivel educativo, estar desempleado, estado civil, edad, se asocian a una baja adhesión al tratamiento. La no adherencia al tratamiento se relaciona con actividad, un mayor daño de la enfermedad y discapacidad funcional. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inmunosupresores, y corticoides son fármacos significativos de la adherencia al tratamiento. La siguiente revisión describe como la falta de adherencia al tratamiento de los pacientes con LES es alta y parece estar influida por factores sociodemográficos, clínicos y la terapéutica.

ABSTRACT

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic disease with periods of clinical activity and periods of remission. Therapeutic non-compliance is an important care problem in patients with SLE. Lack of adherence to pharmacological treatment in SLE patients is at a high level, depending on the methods used for its detection. The multiple differences in the methodological design of the stu-

dies, in the selection of variables and in the assessment tools have not allowed to accurately calculate the degree of adherence in patients. Knowing the associated factors can be very useful in the clinical setting. A low level of education, being unemployed, marital status, and age are associated with low adherence to treatment. Non-adherence to treatment is related to activity, greater disease damage and functional disability. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), immunosuppressants, and corticosteroids are significant drugs of treatment adherence. The following review describes how the lack of adherence to treatment of SLE patients is high and seems to be influenced by sociodemographic, clinical and therapy factors.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria donde los órganos, tejidos y células se dañan por adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios.¹ Las primeras descripciones del lupus datan de los siglos XV y XVI, y se referían a unas ulceraciones faciales similares a la mordedura del lobo.² Datos recientes evidencian una incidencia variable, es más frecuente en asiáticos, afroamericanos e hispanos, siendo además más grave en estos dos últimos grupos, y la relación mujer/varón es de 9:1.³⁻⁴ El desarrollo de la enfermedad suele producirse entre los 16 y 55 años (65% de los casos).⁵ Cohortes realizadas en Latinoamérica, como el GLADEL (Grupo Latino-Americano De Estudio del Lupus)⁶ y el SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)⁷ apoyan estos hallazgos. La etiología del LES es todavía desconocida, aunque existen observaciones que sugieren un origen multifactorial, resultado de la interacción de factores genéticos, hormonales, inmunológicos y ambientales.⁸⁻⁹ El diagnóstico de la enfermedad resulta un reto para el clínico por las distintas presentaciones que tiene la enfermedad, por ello el diagnóstico inicial de LES depende de la forma de presentación y la exclusión de diagnósticos alternativos.¹⁰ Por lo que sea ha desarrollado criterios de clasificación para LES, pero su sensibilidad imperfecta y su especificidad limitan su uso para fines de diagnóstico.¹¹ En 2019, se crearon los criterios de clasificación de SLICC, propusieron criterios de clasificación revisados que se desarrollaron para abordar las deficiencias inherentes de los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR) de 1997.¹²

El tratamiento del LES ha evolucionado de forma considerable en las últimas décadas, gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y a la aparición de nuevos fármacos.¹³ Los fármacos utilizados en el LES pertenecen a familias muy diversas y con mecanismos muy variados.¹⁴ Ejercen sus efectos mediante la reducción de los fenómenos inflamatorios y la inmunosupresión.¹⁵ Los biológicos son fármacos producidos por organismos vivos.¹⁶ En general reproducen o anulan acciones de moléculas existentes de forma natural, interfiriendo en el inicio y la perpetuación de la cronicidad del proceso inflamatorio. Sin duda alguna la llegada de los tratamientos biológicos ha revolucionado el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas modificando su historia natural y frenando el daño estructural que desencadenan.¹⁷

Hipócrates ya observó que los pacientes a menudo mentaban cuando decían haber tomado sus medicinas. Desde entonces, muchos profesionales han dejado testimonio sobre ésta y otras conductas relacionadas con la adherencia.¹⁸ A partir de 1950, el estudio de la adherencia adquiere mayor interés empírico, motivado por el incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas y la importancia que adquiere el paciente en el manejo de su tratamiento.¹⁹ Numerosos estudios que aparecen desde ese momento ponen de manifiesto una serie de consecuencias negativas asociadas al incumplimiento de las prescripciones de salud.²⁰

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de este artículo de revisión, con la evidencia disponible a través de términos MESH de palabras claves, también se utilizó los operadores booleanos AND para establecer relaciones entre los conceptos, así como OR para encontrar documentos que contengan palabras claves y sinónimos.

Se utilizaron combinaciones de palabras clave: “Adherence to treatment in patients with systemic lupus erythematosus”. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: Scopus, PubMed, Uptodate, Tripdatabase, Clinical key, con la finalidad de obtener información actualizada, y aumentar la confiabilidad de los resultados adquiridos.

RESULTADOS

La falta de adherencia en pacientes con LES se ha relacionado con diversos factores, como los socio-demográficos, personales, relacionados con el tratamiento, ambientales y con características del personal de salud.²² La falta de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con LES se encuentra en un rango del 3 al 76%, en dependencia de los métodos empleados para su detección. Las múltiples diferencias en el diseño metodológico de los estudios y la heterogeneidad en la selección de las variables y en las herramientas de evaluación no han permitido calcular con precisión el grado de adherencia en estos pacientes.²¹

Los principales factores socio-demográficos identificados han sido la edad, el status socio-económico, la raza, el nivel de escolaridad y las creencias o motivaciones del paciente.²³ Igualmente, se han reconocido factores clínicos relacionados con el tratamiento, como la dosis, la vía de administración, la duración, los efectos adversos y de manera general, la complejidad en la administración del medicamento.²⁴ Otros factores relacionados con los servicios de salud, como el adecuado seguimiento y control de estos pacientes, que garanticen una adecuada comunicación y monitorización de la adherencia al tratamiento, son fundamentales.²⁵

El concepto de adherencia o cumplimiento al tratamiento hace referencia a una gran diversidad de conductas. Entre ellas se incluyen desde tomar parte en el programa de tratamiento y continuar con el mismo, hasta desarrollar conductas de salud, evitar conductas de riesgo, acudir a las citas con los profesionales de la salud, tomar la medicación y realizar de forma adecuada el régimen terapéutico.²⁶

Así, la adherencia debe verse como el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: aceptación del diagnóstico, percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, motivación para hacerlo, disposición y adquisición de habilidades para llevarlo a cabo, capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo. Por lo tanto, debe considerarse como un estado, más que como una variable de rasgo, y en lugar de pensar en ella como un fenómeno de todo o nada, se debe ver como una serie de conductas dinámicas.²⁷⁻²⁸

Métodos para medir la adherencia han sido propuestos y utilizados en el tiempo.²⁹ Ningún método ha sido capaz de medir exactamente la adherencia al tratamiento, aunque hay algunos que son más efectivos que otros. La mayoría de estos métodos han sido utilizados en pacientes con enfermedades reumáticas.³⁰ La adherencia puede ser evaluada usando métodos directos e indirectos.³¹

Nivel de adherencia al tratamiento.

Una de las principales causas de persistencia de la actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento, puede ser la falta de adherencia al tratamiento, ya que los medicamentos no funcionan en pacientes que no los toman. Es por ello que es tan importante el reconocimiento de los pacientes no adherentes con la mayor precisión posible. Mehat et al³³ realizaron una revisión en la que se ejecutó una búsqueda sistemática en la base de datos MEDLINE (1946-2015), que incluyó un total de 11 estudios. En general, el por ciento de pacientes no adherentes varió de un 43% a un 75%, lo que sugiere que la falta de adherencia al tratamiento en pacientes con LES es sustancial. En un estudio realizado en Houston, por la Dra. Sofía Achaval et al³⁴ se evaluó la adherencia auto informada en pacientes con artritis reumatoide y LES, de entornos de atención médica desatendidos. La adherencia al tratamiento se evaluó mediante el cuestionario CQR. También se les preguntó a los pacientes con qué frecuencia olvidaron tomar sus medicamentos recetados o los descontinuaron por su cuenta. Sólo un tercio informó nunca haber olvidado tomar los medicamentos. El 40% informó haber dejado de tomar los medicamentos por su cuenta debido a los efectos secundarios y el 20% debido a la falta de eficacia. La puntuación media de CQR fue de $69,1 \pm 10,5$ lo que sugiere una adherencia moderada en general. En el estudio de Prados-Moreno et al,³² se encontró un elevado por ciento de no adherencia al tratamiento (63,9%). Por su parte, Chehab et al³⁵ midieron cuantitativamente la adherencia a las terapias orales en pacientes con LES mediante monitoreo electrónico durante un periodo de dos años. Mostraron que, en una población de 78 pacientes, solo el 24% tenía una tasa de adherencia de al menos el 80%. En estudios realizados en Latinoamérica que evaluaron la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas de manera general, Dabes et al³⁶ estudiaron la adherencia al tratamiento mediante el método de la proporción de días cubierto (PDC) y se consideraron como pacientes no adherentes aquellos con $PDC < 0,8$. La no adhesión fue de un 33,5%. Por otra parte, en un estudio realizado en Perú³⁷ que incluyó 155 pacientes con enfer-

medades reumáticas autoinmunes, en el que se empleó el cuestionario CQR, el grado de adherencia al tratamiento fue no aceptable en el 52,3%.

Factores sociodemográficos y comorbilidades asociadas a la adherencia al tratamiento.

Se ha descrito la influencia de factores socio-demográficos que pueden intervenir en el no cumplimiento de la medicación. Los pacientes afectados con esta enfermedad cuentan con un estado socio-económico deficiente, bajo nivel educativo, desempleo, inadecuadas condiciones de vida, con falta de redes de apoyo social afectivo, influenciados por la cultura y las creencias populares acerca de la enfermedad y el tratamiento, pérdida de los lazos familiares, así como situaciones ambientales cambiantes que afectan a largo plazo la adherencia continua del tratamiento.³⁸

En aquellos países sin cobertura sanitaria universal, los pacientes con LES presentan una mayor mortalidad en las instituciones sanitarias públicas respecto de las privadas.³⁹ Estos pacientes suelen ser aquellos de menores recursos económicos, asociando algunos estudios el bajo nivel de ingresos con menor adherencia al tratamiento en él LES.⁴⁰

Estudios previos han reportado que factores como el no tener pareja, el desempleo y el bajo nivel educacional, se relacionan con una menor adherencia al tratamiento.⁴¹⁻⁴² En el reciente estudio de Du et al⁴³ realizado en China, el bajo nivel educacional fue la variable socio-demográfica que se relacionó con una baja adherencia al tratamiento. En el reporte de Achaval et al³⁴ se identificó diferencias entre los grupos étnicos en cuanto al nivel de adherencia al tratamiento, así como la influencia de un bajo nivel educacional en la ocurrencia del mismo. Esto puede deberse a que un bajo nivel de instrucción puede afectar la habilidad del paciente en comprender y buscar adecuadamente información sobre la enfermedad y las recomendaciones terapéuticas de los fármacos que deben tomar, sus indicaciones, dosis, vías de administración, efectos secundarios y beneficios a corto-largo plazo, que implican una mayor adherencia al tratamiento. En el estudio de Dabes et al³⁶ en Brasil, la edad de 19-39 años y el sexo femenino fueron las variables demográficas relacionadas con la falta de adherencia, mientras que, en un estudio realizado en Perú, de los factores socio-demográficos estudiados, el nivel de escolaridad y la ocupación, se relacionaron de manera significativa con la falta de adherencia.

Por otra parte, en el estudio de Prados-Moreno et al,³² de las variables socio-demográficas analizadas, la ocupación mostró una relación muy significativa con la no adherencia

al tratamiento, pues todos los pacientes en el grupo no adherente se encontraban en paro mientras que ninguno de los que estaban en el grupo con adherencia tuvieron esta situación laboral. Igualmente, el bajo nivel de escolaridad fue significativamente mayor en el grupo de no adherentes, así como el estado civil viudo.

El estudio de Du et al⁴³ realizado en China, reportó que la no adherencia se relacionaba con el número de comorbilidades asociadas, ya que los pacientes tomarían más pastillas, más efectos adversos y complicaciones en el control de su enfermedad de base. Otras investigaciones describen que la mitad de los pacientes con LES poseen comorbilidades siendo la más frecuente la hipertensión arterial.⁴⁴ Este hallazgo concuerda con un estudio realizado en el Hospital Nacional de Itauguá, donde prevaleció la hipertensión arterial. Sin embargo, no se determinó la causa de la hipertensión arterial, pudiendo ser primaria o secundaria a otra patología.⁴⁵

Asociación de la adherencia al tratamiento, con la actividad, el daño de la enfermedad y la capacidad funcional.

En la presente revisión, investigaciones apuntan a que el daño de la enfermedad se relaciona con una baja adherencia al tratamiento de forma bidireccional, influyéndose mutuamente.⁴⁶⁻⁴⁷ Al haber una no adherencia al tratamiento, se empeora el curso de la enfermedad y, por consiguiente, la capacidad funcional de los pacientes. Igualmente, Uribe et al⁴⁸ reportó que la actividad de la enfermedad se correlacionaba de manera significativa con una pobre adherencia en el LES, aunque un estudio realizado en Arabia Saudita⁴⁹ no encontró tal relación.

Asociación que tienen los tratamientos utilizados con la adherencia al tratamiento.

En el estudio de Prados-Moreno et al,³² respecto al uso de fármacos prescritos para el LES, se obtuvieron diferencias entre grupos (adherente vs. no adherente) en el uso de la HCQ y los AINE. de las pacientes que tenían prescrita la HCQ, solo el 33,3% eran adherentes; sin embargo, del total de pacientes que tenían prescritos AINE, el 52,2% fueron adherentes. La adherencia menor a los antimaláricos puede deberse a los efectos adversos que causa este medicamento ya sea a corto o a largo plazo. En un estudio realizado en USA, por Sri Koneru et al,⁵⁰ se evaluó a 63 pacientes con LES mediante entrevistas personales y revisión de registros médicos, para medir el nivel de adherencia e identificar los factores de riesgo que anteriormente se habían asociado con la falta de adherencia a estos medicamentos. Según la información de recarga de

farmacias, el 61% de los pacientes eran lo suficientemente adherentes a la prednisona, el 49% a la HCQ y el 57% a otros medicamentos inmunosupresores. Entre los factores relacionados con la no adherencia al tratamiento estaban la comprensión limitada de las explicaciones e instrucciones del médico, y tener que tomar el medicamento más de una vez al día. Por otro lado, en el estudio de Chehab et al³⁵ el empleo de azatioprina y el uso de una dosis de prednisona menor de 7,5 mg/día se relacionaron de manera significativa con una mayor adherencia al tratamiento.

CONCLUSIÓN

El LES es una enfermedad frecuente y de distribución universal, con baja adherencia al tratamiento debido a diversos factores que influyen en la población como el nivel bajo de escolaridad, la ocupación, el estado civil, la edad, pudiendo afectar la habilidad del paciente en comprender y buscar información sobre la enfermedad. Las comorbilidades asociadas juegan un papel importante en la no adherencia al tratamiento, por la ingesta de más pastillas, más efectos adversos y complicaciones en el control de su enfermedad de base. La actividad, el daño de la enfermedad y la capacidad funcional influyen de manera directa a una baja adherencia al tratamiento. El uso de antimaláricos y las reacciones adversas provocadas por los distintos fármacos se relacionan con la no adherencia al tratamiento.

Futuros estudios deberían realizar una comparativa entre los diferentes métodos de evaluación de la adherencia al tratamiento, analizando así la influencia real que puede ejercer el método de evaluación de adherencia utilizado en las distintas investigaciones.

REFERENCIAS

- Gómez AP, Gutiérrez LR, Cruz HM, Atrio AS, Quintana EC. Lupus eritematoso sistémico (I). *Medicine*. 2013; 11(32):1955-65.
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007; 369:587-96.
- Ingvarsson RF, Bengtsson AA, Jönsen A. Variations in the epidemiology of systemic lupus erythematosus in southern Sweden. *Lupus*. 2016; 25:772-80.
- Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheum*. 2013; 65:753-63.
- Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iboga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus*. 2013; 22:99-105.
- Catoggio LJ, Soriano ER, Imamura PM, Wojdyla D, Jacobelli S, Massardo L, et al; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Late-onset systemic lupus erythematosus in Latin Americans: a distinct subgroup? *Lupus*. 2015; 24:788-95.
- Bruce IN, O'Keefe AG, Farewell V, Hanly JG, Manzi S, Su L, et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1706-13.
- Lloyd P, Doaty S, Hahn BH. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: Systemic lupus erythematosus. Gordon C, Isenberg D, editors. First edition. Oxford University Press. 2016. p 7-22.
- Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillemain F, et al. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev*. 2014; 13:621-9.
- Gutiérrez L, Eugenia M, Noris Garcia E. Self-esteem levels in Cuban patients with systemic erythematosus lupus diagnosis. *Rev Cubana Reumatol*. 2017; 19(1):1-8.
- Rullo O, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013; 2: ii:56-61
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012; 64(8):77-86.
- Trujillo-Martín MM, Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa I, Ruíz-Irastorza G, Pego-Reigosa JM, Sabio Sánchez JM, Serrano-Aguilar P, en nombre del Grupo Elaborador de la GPC-LES.

- Guía de práctica clínica para el lupus eritematoso sistémico: recomendaciones para el abordaje clínico general. *Med Clin (Barc)*. 2016; 146: e1-e14.
14. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for systemic lupus erythematosus clinical trials: Measures of overall disease activity. *Arthritis Rheum*, 50 (2004), pp. 3418-3426
 15. Marrero WMB, Luna YV, Jiménez CF, Otero ZAG, Mesa JLE. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Rev cubana Reumatol*. 2017; 19(1):182-91.
 16. Cairolí E, et al. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica Chile* 2010; 138: 881-887
 17. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al; Sociedad Española de Reumatología. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013; 9:281-96.
 18. Daleboudt GMN, Broadbent E, McQueen F, Kaptein AA. Intentional and unintentional treatment nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2022 Mar 3;63(3):342-50.
 19. Conthe P, Contreras EM, Pérez AA, García BB, de Cano Martín MF, Jurado MG, et al. Adherencia terapéutica en la enfermedad crónica: estado de la situación y perspectiva de futuro. *Revista Clínica Española*. 2014; 214:336-44.
 20. Vicens C, Molina R, Puebla-Guedea M, Gili M. Adherencia terapéutica en pacientes depresivos de atención primaria: un estudio longitudinal. *Actas Esp Psiquiatr*. 2014; 42:91-8.
 21. Chambers SA, Rahman A, Isenberg DA. Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2007; 46(6):895-8.
 22. Burrell A, Wong P, Ollendorf D, et al. Defining compliance/adherence and persistence. ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health* 2005; 8:A194-195.
 23. Alsowaida N, Alrasheed M, Mayet A, Alsuwaida A, Omair MA. Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018; 27(2):327-32.
 24. Alfonso LM, Abalo JAG. La investigación de la adherencia terapéutica como un problema de la psicología de la salud. *Psicología y salud*. 2014; 14:89-99.
 25. González MMP, Pisano AG. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enfermería clínica*. 2014; 24:59-66.
 26. Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* 2004; 77(5):786-9.
 27. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002; 16 (4): 605-13.
 28. Garcia MG, Greisinger A, Richardson M, O'Malley KJ, Janssen NM, Marcus DM, Tagore J. Determinants of treatment adherence in ethnically diverse, economically disadvantaged patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*. 2005;32(5):913-9.
 29. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 2014;5(3):165.
 30. Pérez-Escamilla B, Franco-Trigo L, Moullin JC, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Identification of validated questionnaires to measure adherence to pharmacological antihypertensive treatments. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Apr; 9:569.
 31. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008 May;10(5):348-54.
 32. Prados-Moreno S, Sabio JM, Pérez-Mármol JM, Navarrete-Navarrete N, Peralta-Ramírez MI. Adherencia al tratamiento en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Med Clin (Barc)*. 2018; 150(1):8-15.
 33. Mehat P, Atiquzzaman M. Medication Non-Adherence in Systemic Lupus Erythematosus: a Systematic Review. *Arthritis Care Res*. 2017; 69(11):1706-13.
 34. Achaval S, Suarez-Almazor M. Treatment adhe-

- rence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2011; 5(3):313-326.
35. Chehab G, Sauer GM, Richter GJ, Brinks R, Willers R, Fischer-Betz R. Medical adherence in systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence – a cross sectional analysis for the Lula cohort. *Lupus.* 2018; 27(10):1652-60.
 36. Dabes C, Almeida A, Acurcio F. Falta de adherencia a la terapia biológica de los pacientes con enfermedades reumáticas en el Sistema Único de Salud de Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública.* 2015; 31(12):2599-609.
 37. Manchego Torres M. Factores que influyen en el grado de adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes. Hospital Regional Honorio Delgado, Arequipa, 2017. Universidad Católica de Santa María. Tesis en red. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>
 38. Mendoza C, García M, Campos S, Munguía P, Etchegaray I, Ayón J, et al. Medication adherence is influenced by resilience in patients with systemic lupus erythematosus. 2021 Apr 1 ;30(7):1051-7.
 39. Mayor A; Vilá L; De La Cruz M; et al. Impact of manager care on clinical outcome of systemic lupus erythematosus in Puerto Rico. *J Clin Rheumatology* 2003; 9: 25-32.
 40. Wallace D; Podell T; Weiner J; et al. Systemic Lupus Erythematosus – Survival Patterns. Experience with 609 patients. *JAMA* 1981; 245: 934-938.
 41. Prudente LR, Diniz J De S, Ferreira TX. Medication adherence in patients with treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. *Patient Prefer Adherence.* 2016; 10:863-70.
 42. Mazur-Nicorici L, Sadovici-Bobeica V, Garabaiu M. Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Rom J Intern Med.* 2018; 56:109-15.
 43. Du X J, Chen H, Zhuang Y, Zhao Q, Chen B. Medication Adherence in Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2020; 26(3):94-8.
 44. Melgarejo PA, Denis AE, Ferreira MI, Díaz CV. Complicaciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *DEL Nac.* 2015 Jun 10;7(1):28-31.
 45. E. J. Ibáñez Franco et al. / *Rev. parag. reumatol.* Diciembre 2022;8(2):67-71.
 46. Costedoaut-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Imbert G. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013; 27:329-40.
 47. Shen B, Tan W, Feng G. The correlations of disease activity, socioeconomic status, quality of life, and depression/anxiety in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol.* 2013; 13:270-78.
 48. Uribe G, Alarcón GS, Sánchez ML. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Rheum.* 2004; 51:258-63.
 49. Olesinska M, Saletra A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatología.* 2018; 56:45-54.
 50. Koneru S, Kocharla L, Higgins GC, Ware A, Passo M, Farhey YD, Mongey A. Adherence to Medications In Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2008; 14:195-201.