

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Preferencias de Reumatólogos del Ecuador sobre el tratamiento de la artritis reumatoide

Preferences of Rheumatologists of Ecuador on the treatment of rheumatoid arthritis

Carlos Ríos Acosta¹, Carlos Vallejo², Wendy Calapaqui Aguirre³, Angélica García⁴, Fausto Gady Torres Toala⁵

¹Centro de Reumatología y Rehabilitación. Quito, Ecuador.

²Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito, Ecuador.

³Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Centro de atención ambulatoria "El Batán". Quito, Ecuador.

⁴Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.

⁵Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Makroscopio Servicios de Salud. Quito, Ecuador.

RESUMEN

Introducción: los medicamentos para el manejo de la artritis reumatoide (AR), especialmente los biológicos y los aprobados recientemente, están en un proceso de disminuir la invasividad de su vía de administración. La investigación terapéutica avanza cada día en el desarrollo de nuevas fórmulas que se basan en mayor efectividad y seguridad, sin embargo, también se están haciendo esfuerzos en vías de administración menos invasivas y menos requirentes de servicios de salud (autoadministrables) por lo tanto, es necesario conocer la opinión de los especialistas.

Objetivo: Determinar las preferencias sobre la vía de administración de medicamentos para el tratamiento de AR por parte de médicos reumatólogos.

Metodología: se realizó un estudio de corte transversal en reumatólogos del Ecuador en 2017. La información fue recolectada a través de una encuesta diseñada para esta investigación.

Resultados: el 61,5% de los médicos prefieren la vía subcutánea, principalmente la autoadministrada. El 73% de los médicos cree que el paciente está preparado para la autoadministración sin embargo perciben que el nivel educativo puede ser un factor importante en su contra. La mayoría de profesionales basa su preferencia en el confort y seguridad del paciente.

Conclusiones: la percepción de los médicos en general se baja en la disminución de la invasividad y el incremento de la seguridad, la percepción de los profesionales sobre las vías autoadministrables se centra en la preparación de los pacientes como una barrera, la vía oral es un objetivo importante y esperable por los profesionales.

Palabras claves: artritis reumatoide, vías de administración de medicamentos, educación del paciente.

ABSTRACT

Introduction: Drugs for the management of rheumatoid arthritis (RA), especially the biological and

Autor correspondiente:

Dr. Fausto Gady Torres Toala

Dirección: Vicente Cárdenas E5-78. Quito, Ecuador.

Teléfono: +593.995612493

Correo electrónico: gtorres@makroscopio.com

Artículo recibido: 19 septiembre 2017

Artículo aceptado: 9 marzo 2018

recently approved, are in a process of reducing the invasiveness of its route of administration. Therapeutic research advances every day in the development of new formulas that are based on greater effectiveness and safety, however, efforts are also being made in less invasive administration routes and less demanding of health services (self-administered). Therefore, it is necessary to know the opinion of the specialists.

Objective: To determine the preferences on the route of administration of medications for the treatment of RA by rheumatologists.

Methodology: A cross-sectional study was carried out in rheumatologists from Ecuador in 2017. The information was collected through a survey designed for this research.

Results: The subcutaneous route was preferred by 61.5% of doctors, mainly self-administered. Seventy three percent of doctors believe that the patient is prepared for self-administration, however, they perceive that the educational level can be an important factor against it. Most professionals base their preference on patient comfort and safety.

Conclusions: The perception of physicians in general is based on the decrease of invasiveness and the increase of safety. The perception of professionals on self-administered routes is focused on the preparation of patients as a barrier while the oral route is a important and expected objective of the professionals.

Keywords: rheumatoid arthritis, drug administration routes, patient education.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es un trastorno crónico, sistémico, inflamatorio de etiología desconocida que involucra principalmente las articulaciones sinoviales ⁽¹⁻¹³⁾. La artritis es típicamente simétrica y suele conducir, si no se controla, a la destrucción de las articulaciones debido a la erosión del cartílago y del hueso, causando deformidades articulares ⁽⁴⁾. La enfermedad generalmente progresa de la periferia a las articulaciones más proximales y resulta en una discapacidad motora significativa dentro de 10 a 20 años en pacientes que no responden completamente al tratamiento ⁽⁵⁾.

La AR muestra una marcada variación de la expresión clínica en pacientes individuales. Estas diferencias pueden ser evidentes en el número de articulaciones involucradas y el patrón de compromiso de la articulación, las fluctuaciones en la actividad de la enfermedad, la capacidad para lograr la remisión, la tasa de progresión y la extensión del daño estructural ⁽⁵⁾. Algunos pacientes pueden tener afectadas principalmente articulaciones pequeñas o grandes, también puede tener sólo algunas o casi todas las articulaciones involucradas ⁽⁵⁾. Además, la enfermedad extra articular puede ser prominente ^(6,7) en un subconjunto de pacientes. Lo importante es el grado de discapacidad que genere aunque algunos estudios han demostrado la regresión de la afectación física con el tratamiento adecuado ⁽⁸⁾.

El tratamiento de la AR está orientado hacia el control de la sinovitis y la prevención de la lesión articular. La elección de las terapias depende de varios factores, incluyendo la gravedad de la actividad de la enfermedad cuando se inicia la terapia y la respuesta del paciente a intervenciones terapéuticas previas ^(4,5,9-12).

Los principios comunes que guían las estrategias de manejo y la elección de los agentes se han derivado de una mayor comprensión de la enfermedad y la evidencia de ensayos clínicos y otros estudios. Estas estrategias incluyen enfoques dirigidos a lograr la remisión o la baja actividad de la enfermedad por un control más rápido y sostenido de la inflamación por la institución de la terapia antirreumática modificadora de la enfermedad (DMARD) temprano en el curso de la misma ^(5,10,13).

El manejo farmacológico de la AR incluye agentes antiinflamatorios de acción rápida,

incluyendo fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides sistémicos e intraarticulares y también fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD). Estos últimos pueden ser no biológicos (moléculas pequeñas o sintéticas tradicionales) y biológicos. Adicionalmente existe en el mercado un inhibidor de quinasa (tofacitinib) de pequeña molécula administrado oralmente, que tiene el potencial de reducir o prevenir el daño articular y preservar la integridad y función de las articulaciones^(9,13-17).

El manejo temprano de la AR está demostrado que mejora la evolución en muchos estudios^(9,16-22). Sin embargo, la adherencia al tratamiento es variable: se reporta que oscila desde 10 a 107% (se supera el 100% ya que un porcentaje de pacientes toman más medicación de la prescrita). Los autores coinciden en que existen factores que inciden en esa adherencia como la educación del paciente en su enfermedad, actividad de la AR, miedo a efectos adversos o vías de administración, costo de la medicación, entre otros^(18,23-26). La vía de administración de medicamentos es un factor que afecta la adherencia, por lo tanto su aceptación debe ser alta. Actualmente los medicamentos biológicos en su mayoría son parenterales y son administrados en ambientes sanitarios, la evolución hacia medicamentos menos invasivos y menos requirentes de servicios de salud es una línea de investigación.

En Ecuador, el acceso a medicamentos para AR, especialmente biológicos y los que se han aprobado recientemente como el tofacitinib, se ve afectado por el costo, especialmente por los pacientes que optan por gasto de bolsillo. En el sector público se cuenta con una Guía clínica de AR que incluye un amplio arsenal terapéutico, sin embargo la disponibilidad real en los servicios de salud puede ser variable.

Este estudio intenta explorar la opinión y percepción sobre la preferencia de la vía de administración de los medicamentos desde la óptica del prescriptor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal. Se incluyeron 26 médicos especialistas en Reumatología de Ecuador, a quienes se les aplicó una encuesta que fue desarrollada para este estudio durante el año 2017. Las variables del estudio fueron estructuradas en función de producción y casuística, participación del paciente en la toma de decisiones, preferencias de vía de administración y percepción de la factibilidad de vías de administración no invasivas en Ecuador. Esta investigación fue observacional y no incluyó datos directos de pacientes.

Para ser incluidos en el estudio, los profesionales deben ser especialistas en Reumatología, legalmente habilitados en Ecuador, los médicos que no desearon responder el cuestionario o que respondieron de manera incompleta fueron excluidos. Todos los profesionales encuestados aceptaron voluntariamente su participación en la recolección de información, conservándose el anonimato. Los autores no recibieron ninguna subvención económica.

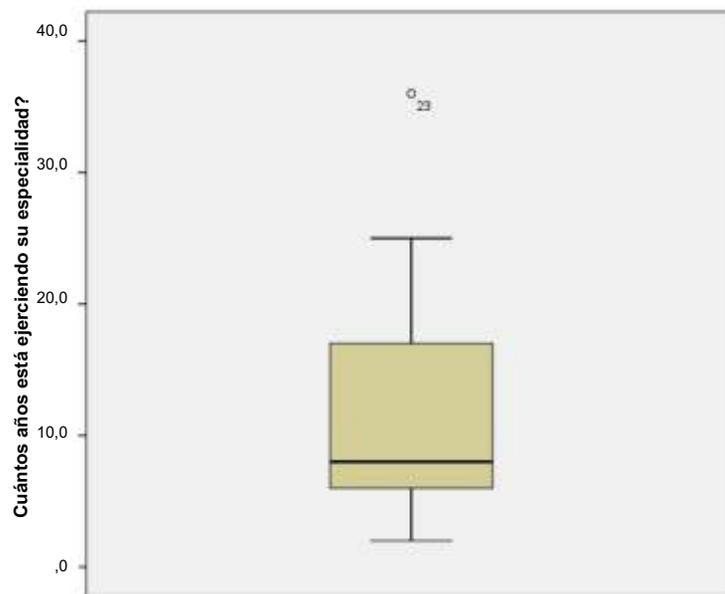
El objetivo del estudio es determinar las preferencias sobre la vía de administración de medicamentos para el tratamiento de AR por parte de médicos reumatólogos, los objetivos específicos son: conocer las razones por las cuales los profesionales prefieren un tipo de vía de administración, identificar la percepción de factibilidad de terapias potencialmente autoadministrables e identificar las debilidades del país de acuerdo a la opinión de los profesionales sobre la posibilidad de contar con otras vías de administración.

RESULTADOS

Datos generales y producción /casuística

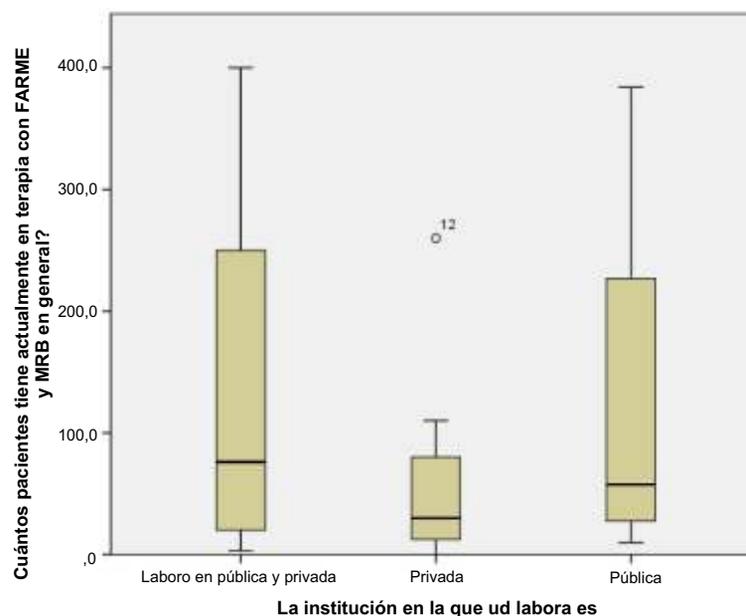
Se incluyeron 26 profesionales especialistas en Reumatología, en su gran mayoría (84%) en ejercicio en las ciudades más grandes de Ecuador: Guayaquil y Quito. Un bajo porcentaje realiza su práctica clínica exclusivamente en el sector público o privado, el 73% de los profesionales ejerce en ambos. En promedio los médicos tenían 11 ± 8 años de ejercicio de la especialidad (gráfico 1).

Gráfico 1. Años de ejercicio de la especialidad en Reumatología (n 26)



Respecto de la casuística de atención, los médicos tienen en promedio 118 pacientes en tratamiento, con un rango muy amplio que va de 3 a 400. Los médicos que tienen mayor cantidad de pacientes están siempre relacionados al sector público (gráfico 2).

Gráfico 2. Número de pacientes con artritis reumatoide en manejo farmacológico por médico



Participación del paciente en la toma de decisiones

Se pregunta si en el momento de la consulta, se le hace decidir al paciente sobre las opciones terapéuticas existentes, encontramos que la mayoría de los profesionales si ha consultado a sus pacientes antes de tomar la decisión del manejo farmacológico, aunque llama la atención que 23% que no lo hace y toma la decisión unilateralmente (tabla 1).

Tabla 1.
Inclusión del paciente en la toma de decisiones del tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide (n 26)

Decisión del médico	Frecuencia	Porcentaje
No pregunta al paciente	2	7,69%
No es necesario, se utiliza el mejor medicamento según la evidencia	4	15,38%
Pregunta al paciente	20	76,92%

Preferencias de vía de administración

Los médicos especialistas coinciden en dejar en último lugar a la vía intravenosa, dando prioridad a las vías menos invasivas, especialmente con la estrategia de auto administración (tabla 2). Se visualiza mejor en el gráfico 3, en el que el confort del paciente y la seguridad son las razones por las cuales el médico elige vías menos invasivas.

Tabla 2.
Preferencias de la vía de administración de medicamentos en artritis reumatoide por parte de los médicos reumatólogos (n 26)

Preferencias	Frecuencia	Porcentaje
Intravenosa administrada bajo vigilancia profesional	3	11,54%
Oral auto administrada	7	26,92%
Subcutánea administrada bajo vigilancia profesional	6	23,08%
Subcutánea auto administrada	10	38,46%

Percepción de la factibilidad de vías de administración no invasivas en Ecuador.

El 73% de los médicos cree que el paciente está preparado para la autoadministración de DMARD, sin embargo, al analizar el discurso de la percepción de esta opinión, nos encontramos que la mayoría de profesionales aún cree que el nivel educativo y cultural podría influir en la autoadministración de medicamentos. Un porcentaje cercano a esta mayoría opina que los pacientes están acostumbrados y pueden realizar este proceso sin ningún problema (gráfico 5).

Gráfico 5. Discurso sobre la autoadministración de medicamentos en artritis reumatoide (n 26)



Para los médicos es importante que el paciente tenga un conocimiento apropiado de la terapia farmacológica, pero también perciben que el acceso a varias opciones de tratamiento y cobertura del precio del medicamento son claves, a continuación, las respuestas de los médicos sobre lo que consideran debilidades del país para terapias menos invasivas o autoadministradas.

Tabla 3. Percepción sobre debilidades del país para iniciar terapias autoadministradas o menos invasivas (n 26)

Percepciones	Frecuencia	Porcentaje
Conocimiento de los pacientes	9	34,62%
Cobertura por parte de seguros privados	7	26,92%
Opciones de medicamentos	4	15,38%
Profesionales a domicilio	2	7,69%
Opciones de medicamentos, cobertura por parte de seguros privados	1	3,85%
Opciones de medicamentos, cobertura por parte de seguros privados, conocimiento de los pacientes	1	3,85%
Opciones de medicamentos, conocimiento de los pacientes	1	3,85%
Profesionales a domicilio, conocimiento de los pacientes	1	3,85%

DISCUSIÓN

Los avances en opciones terapéuticas para la AR son importantes. La definición de que el tratamiento temprano mejora el pronóstico y severidad de la enfermedad son claves, por lo tanto, la percepción y preferencias del profesional sobre un aspecto farmacológico clave y en proceso de desarrollo como la vía de administración es sustancial.

Las preferencias de la vía de administración ha sido estudiada desde el enfoque del paciente, existen artículos diversos relacionados con AR. Sandoval, por ejemplo, analiza la preferencia de usar metotrexate en concentraciones más altas y subcutáneo y demuestra que los pacientes lo eligen por comodidad⁽²⁷⁾. Carvajal y León demuestran en sus estudios que los pacientes tienen alta satisfacción con la terapia biológica, centrado en las expectativas de mejora de la enfermedad^(28,29). Armijos, en Ecuador, manifiesta que los pacientes con vía subcutánea de metotrexate presentaron mejor control clínico⁽³⁰⁾. Los hallazgos desde el enfoque del paciente son coherentes con lo que opina el médico quien, en muchos aspectos, pone en primer lugar la comodidad y el confort del paciente. Sin embargo, en un estudio realizado en Italia, analizan en detalle como las experiencias previas son un factor importante en la preferencia del paciente, es decir, si el paciente tuvo efectos adversos, es más probable que elija otra vía de administración. En cambio, el paciente que no ha tenido problemas, decidirá mantener su medicación indistintamente de la invasividad de la vía⁽³¹⁾.

En estudios que analizan la vía de administración, exceptuando a metotrexate, se demuestra que la vía oral sería la de mayor preferencia. Harrison realiza un estudio peculiar y demuestra que un alto porcentaje de pacientes estarían dispuestos a pagar valores adicionales por cambiar su tratamiento parenteral por oral⁽³²⁾. Louder tiene similares resultados: más de la mitad de pacientes preferiría la vía oral⁽³³⁾. Alten evidencia lo mismo de la vía oral y añade que los pacientes explícitamente mencionan la no combinación con metotrexate⁽³⁴⁾.

En el análisis de decisión del paciente, el involucramiento del mismo en las opciones de tratamiento es importante. En nuestro estudio los médicos en su mayoría así lo hacían, aunque había un porcentaje importante que tomaba la decisión unilateralmente. Scarpato en su investigación sobre preferencias del paciente concluye, entre otras cosas, que la negociación y entrega de información de alta calidad es indispensable y esto afecta directamente la decisión final⁽³¹⁾. Schwartzman coincide en que la calidad del relacionamiento del paciente con el servicio del salud y con el médico influye en la decisión del medicamento⁽³⁵⁾. Chilton aporta con datos muy importantes, ya que demuestra que si la información al paciente no es la apropiada, el paciente dará la capacidad de decisión al médico. Esto, por supuesto, no es lo ideal⁽³⁶⁾.

La evidencia aporta información desde la óptica del paciente pero este estudio lo hace desde la percepción del prescriptor. El médico analiza con otros elementos más técnicos, sin embargo, mantiene en primer lugar la comodidad y la seguridad del paciente. Es importante también que identifica múltiples dificultades para implementar la autoadministración o disminuir la invasividad. Los médicos identifican la educación del paciente como una de las principales.

En conclusión, los profesionales especialistas en Reumatología mencionan en general tener buenas prácticas de participación del paciente en la toma de decisiones para iniciar tratamiento. La preferencia de la vía de administración se basa en la menor invasividad del medicamento, pero incluye elementos de seguridad del paciente y de presencia de efectos adversos. Llama la atención que la principal preferencia tenga que ver con la autoadministración y eso debido a que confían en que los pacientes lograrán llevarlo a cabo sin problemas. Esta percepción adquiere contexto cuando se opina que, además de la capacitación y entrenamiento del paciente, es importante mirar las opciones de cobertura y disponibilidad de los medicamentos.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seemayer CA, Distler O, Kuchen S, Müller-Ladner U, Michel BA, Neidhart M, et al. [Rheumatoid arthritis: new developments in the pathogenesis with special reference to synovial fibroblasts]. *Z Rheumatol.* 2001;60(5):309-18.
2. Picerno V, Ferro F, Adinolfi A, Valentini E, Tani C, Alunno A. One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(4):551-8.
3. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2011; 365(23):2205-19.
4. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond Engl.* 2001; 358(9285):903-11.
5. Duró Pujol JC. *Reumatología clínica.* Amsterdam: Elsevier; 2010.
6. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(1):62-7.
7. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(1):54-8.
8. Molenaar ETH, Voskuyl AE, Dinant HJ, Bezemer PD, Boers M, Dijkmans BAC. Progression of radiologic damage in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1):36-42.
9. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(5):625-39.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(1):1-25.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch T, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(3):492-509.
12. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964-75.
13. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* abril de 2010; 69(4):631-7.

14. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367(6):508-19.
15. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012; 367(6):495-507.
16. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med.* 2001;111(6):446-51.
17. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(1):22-9.
18. van Nies JA, Tsonaka R, Gaujoux-Viala C, Fautrel B, van der Helm-van Mil AH. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(5):806-12.
19. van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, Heurkens AH, van Booma-Frankfort C, van der Veen MJ, et al. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(8):699-707.
20. Molina E, Del Rincon I, Restrepo JF, Battafarano DF, Escalante A. Association of socioeconomic status with treatment delays, disease activity, joint damage, and disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2015; 67(7):940-6.
21. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43(7):906-14.
22. Emery P, Kvien TK, Combe B, Freundlich B, Robertson D, Ferdousi T, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (≤ 4 months) versus early rheumatoid arthritis (> 4 months and < 2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(6):989-92.
23. Gadallah MA, Boulos DNK, Gebrel A, Dewedar S, Morisky DE. Assessment of rheumatoid arthritis patients' adherence to treatment. *Am J Med Sci.* 2015;349(2):151-6.
24. Joplin S, van der Zwan R, Joshua F, Wong PKK. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: The effect of patient education, health literacy, and musculoskeletal ultrasound. *BioMed Res Int [Internet].* 2015 [citado 24 Enero 2017]; [10 h]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427825/>
25. Salt E, Frazier S. Adherence to disease modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: A narrative review of the literature. *Orthop Nurs Natl Assoc Orthop Nurses.* 2010; 29(4):260-75.
26. van den Bemt BJB, Zwikker HE, van den Ende CHM. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol.* 2012; 8(4):337-51.

27. Pérez Sandoval T, Calatrava DN, Crespo Palomo C, Galván Cervera J. El papel del metotrexato subcutáneo en jeringas precargadas (Metobject®) en el tratamiento de la artritis reumatoide. Arch Med [Internet]. 2010 [citado 24 Enero 2017]; 6(4): [7 p]. Disponible en: <http://www.archivosdemedicina.com/abstract/el-papel-del-metotrexato-subcutaneo-en-jeringas-precargadas-metobject-en-el-tratamiento-de-la-artritis-reumatoide-823.html>
28. Pedroza León MA. Satisfacción de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica en HGZ N°1 del IMSS delegación Aguascalientes [Tesis]. [Internet]. Aguascalientes : Universidad de Aguascalientes; 2011. [citado 24 Enero 2017]. Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/846/348645.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
29. Chaparro del Moral R, Rillo OL, Benegas M, Correa MA, Citera G, Maldonado Cocco JA, et al. Adherencia al tratamiento de pacientes con artritis reumatoidea que reciben medicamentos biológicos. Rev Argent Reumatol [Internet]. 2013 [citado 24 enero 2017];24(4): 12-26. Disponible en: <file:///C:/Users/acer/Downloads/44-76-1-SM.pdf>
30. Ambuludí Armijos VR. Metrotrexate como tratamiento de artritis reumatoide y sus efectos relacionados con vía de administración en hospital IESS-Loja 2014 [Tesis]. [Internet]. Loja-Ecuador : Universidad Nacional de Loja. Area de la Salud Humana; 2015. [citado 24 Enero 2017]. Disponible en: [http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/12378/1/V alquiria%20Rafaela%20Ambuludi %20Armijos.pdf](http://dspace.unl.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/12378/1/V%20alquiria%20Rafaela%20Ambuludi%20Armijos.pdf)
31. Scarpato S, Antivalle M, Favalli EG, Nacci F, Frigelli S, Bartoli F, et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). Rheumatology. 2010; 49(2):289-94.
32. Harrison M, Marra C, Shojania K, Bansback N. Societal preferences for rheumatoid arthritis treatments: evidence from a discrete choice experiment. Rheumatology. 2015; 54(10):1816-25.
33. Louder AM, Singh A, Saverno K, Cappelleri JC, Aten AJ, Koenig AS, et al. Patient Preferences regarding rheumatoid arthritis Tterapies: A conjoint analysis. Am Health Drug Benefits. 2016; (2):84-93.
34. Alten R, Krüger K, Rellecke J, Schiffner-Rohe J, Behmer O, Schiffhorst G, Nolting HD. Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. Patient Prefer Adherence. 2016; 10:2217-28.
35. Schwartzman S, James Morgan G. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? Arthritis Res Ther. 2004; 6(Suppl 2):S19-S23.
36. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Care. 2008; 6(1):1-14.