

ARTÍCULO ORIGINAL

Adherencia al tratamiento en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide

Marla Rodríguez López¹, Freddy José Meza Solís,² Daniela Salome Riofrio Sotomayor,³ Andrea Zeas Gonzales,⁴ Maria Fernanda Eguez del Pozo,⁵ Ivonne Quezada Lopez,⁶ Carlos Vallejo,⁷ Wendy del Consuelo Calapaqui,⁸ David Poma Velez,⁹ Andrea Jimenez Bautista,¹⁰ Fernando Toro Gonzales,¹¹ Ligia Cova Ramos,¹² Franklin Uguña Sari¹³

¹Solemni. Quito, Ecuador.

²Omni Hospital. Guayaquil, Ecuador.

³Clínica Abendaño. Loja, Ecuador.

⁴Clínica Latino. Cuenca, Ecuador.

⁵Altius Medical. Guayaquil, Ecuador.

⁶Hospital Eugenio Espejo. Quito, Ecuador.

⁷Centro de Artritis y Enfermedades Auto-inmunes. Quito, Ecuador.

⁸Reumacenter. Quito, Ecuador.

⁹Clínica de especialidades Mogroviejo. Loja, Ecuador.

¹⁰Clínica San Pablo. Loja, Ecuador.

¹¹PROSALUD Oro. Machala, Ecuador.

¹²Hospital Fibuspam. Riobamba, Ecuador.

¹³Sociedad Ecuatoriana de Reumatología. Quito, Ecuador.

Treatment Adherence in Ecuadorian Patients with Rheumatoid Arthritis

PALABRAS CLAVE

artritis reumatoide, adherencia, ecuator

KEYWORDS

rheumatoid arthritis, adherence, Ecuador

CORRESPONDENCIA

Marla Rodríguez
rheumacatracha@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en este trabajo.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes adultos ecuatorianos con artritis reumatoide y posibles factores que influyen en ella.

Material y método: estudio multicéntrico y transversal. se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplieron criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para artritis reumatoide (AR). Para valorar la adherencia, la discapacidad y la actividad de la enfermedad se utilizó el Cuestionario de Adherencia de Reumatología (CQR), el Cuestionario de Capacidad Funcional (HAQ) y el Disease Activity Score 28 (DAS28) respectivamente. Se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar variables asociadas a adherencia.

Resultados: Se incluyeron 355 pacientes con AR, con predominio del sexo femenino (82%) y una edad media 46.9 años. El tiempo de evolución de la enfermedad 7,8 años, DS 7,3. El 50.3% estaban casados, el 47.3% finalizó secundaria y la mayoría de los pacientes se encontraron en remisión según DAS28 (74.6%) y el fármaco

más utilizado es el metotrexato (53,8%). El 73% fueron adherentes según CQR.

Conclusiones: Los pacientes ecuatorianos con AR son adherentes al tratamiento. La adherencia se asoció a remisión de la enfermedad y a mejor capacidad funcional.

ABSTRACT

Objective: To evaluate treatment adherence in adult Ecuadorian patients with rheumatoid arthritis and potential factors that influence it.

Material and Method: A multicenter, cross-sectional study. Patients over 18 years of age who met the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) were included. The Rheumatology Adherence Questionnaire (RAQ), the Functional Capacity Questionnaire (HAQ), and the Disease Activity Score 28 (DAS28) were used to assess adherence, disability, and disease activity, respectively. Logistic regression models were used to evaluate variables associated with adherence.

Results: A total of 355 patients with RA were included, with a predominance of females (82%) and a mean age of 46.9 years. The disease onset time was 7.8 years, SD 7.3. 50.3% were married, 47.3% completed secondary school, and the majority of patients were in remission according to the DAS28 (74.6%). Methotrexate was the most commonly used drug (53.8%). Seventy-three percent were adherent according to the CQR.

Conclusions: Ecuadorian patients with RA are adherent to treatment. Adherence was associated with disease remission and improved functional capacity.

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune, inflamatoria sistémica que se caracteriza por inflamación persistente de la membrana sinovial, presencia de autoanticuerpos y una amplia gama de manifestaciones clínicas extra articulares con importante impacto psicosocial y económico en las personas que la padecen.¹ Es más frecuente en mujeres que en hombres en una relación 3:1 sobre todo en edad media, pero puede aparecer a cualquier edad.²

Hasta la fecha existen múltiples fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad con diferentes mecanismos de acción. El objetivo del tratamiento es detener o retardar el curso natural de la erosión y el daño articular, previniendo la deformidad y la discapacidad. Smolen J propuso una nueva nomenclatura para los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en 2013, que clasifica a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en dos tipos: fármacos antirreumáticos sintéticos (cs FAME) y biológicos (b FAME). Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos se dividen nuevamente en fármacos antirreumáticos sintéticos convencionales y fármacos antirreumáticos sintéticos dirigidos (ts FAME).³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adherencia terapéutica como el grado en el que la conducta del paciente coincide con las recomendaciones acordadas por el médico que le prescribe el tratamiento; a adherencia al tratamiento en los países desarrollados en las enfermedades crónicas es en promedio del 50%.⁴⁻⁵

Actualmente existe un solo cuestionario validado y diseñado específicamente para medir la adherencia a los medicamentos en pacientes con enfermedades reumáticas, el Cuestionario de Cumplimiento en Reumatología, nombrado en inglés Compliance Questionnaire on Rheumatology (CQR). El CQR mide adherencia auto referida a regímenes de tratamiento e identifica factores que contribuyen a un cumplimiento sub óptimo. Este cuestionario de adherencia CQR tiene una sensibilidad del 98% y especificidad del 67% para identificar la falta de adherencia al tratamiento y consta de 19 ítems los cuales el paciente responde indicando cuál es su nivel de acuerdo con el enunciado.⁶

Las tasas de adherencia terapéutica informadas en AR varían entre los estudios, y van del 30% al 80%. A pesar de esta heterogeneidad, los resultados de estos estudios muestran que la adherencia a los FAME es baja.⁷ Entre las principales consecuencias de una incorrecta adherencia terapéutica se encuentran: la disminución de la efectividad de los tratamientos y un incremento de los costes sanitarios, lo cual repercute en la eficiencia de los sistemas sanitarios; además, puede comprometer la seguridad de las terapias farmacológicas ya que, en algunos casos, lleva a la intensificación de los tratamientos al no lograr el objetivo terapéutico. Asimismo, algunos estudios han de

mostrado que la falta de adherencia al tratamiento se correlaciona con un aumento de la mortalidad.⁸

Para lograr la remisión de la AR y evitar las complicaciones propias de la enfermedad es crucial lograr los efectos óptimos de los FAME, por lo tanto, evaluar la adherencia e identificar los factores asociados es importante desde una perspectiva clínica, el objetivo de este estudio fue cuantificar la adherencia al tratamiento con FAME en una cohorte de pacientes con AR y su asociación con actividad de la enfermedad y capacidad funcional.

Hasta donde sabemos, no existen otros estudios en Ecuador que examinen los factores que influyen en la adherencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio observacional transversal se llevó a cabo durante el periodo de mayo hasta diciembre del 2024 en pacientes ecuatorianos mayores de 18 años que cumplieron con los criterios de clasificación ACR/EULAR para AR del 2010. Los pacientes fueron reclutados de las consultas de reumatología efectuadas en diferentes provincias del país, se les solicitó a los pacientes que completaran de manera auto referida los cuestionarios CQR para la evaluación de la adherencia y HAQ para la capacidad funcional. La recolección de los datos se realizó mediante la revisión de historias clínicas y mediante entrevista al paciente durante la consulta. Se recogieron los siguientes datos sociodemográficos y clínicos: edad, sexo, nivel educacional, estado civil, cobertura social, origen de residencia, tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades, actividad de la enfermedad mediante el DAS28, positividad de factor reumatoide (FR), anticuerpos vimentina mutada citrulinada (VMC) y anticuerpos anticíclicos péptido citrulinado (CCP) así como los tratamientos utilizados actualmente.

La adherencia se evaluó utilizando el CQR. El CQR es un cuestionario autoadministrado de 19 ítems, y fue desarrollado para identificar correctamente a los pacientes que fueron clasificados como adherentes “bajos” (que toman el 80 % de su medicación correctamente). Las preguntas se identificaron a través de grupos de discusión y la opinión experta de los médicos sobre los posibles obstáculos para la

toma de la medicación. La escala de respuesta Likert de 4 puntos varía de “Definitivamente no estoy de acuerdo” (puntuación 1) a “Definitivamente de acuerdo” (puntuación 4); los ítems 4, 8, 9, 11, 12 y 19 deben recodificarse de manera inversa (4 = 1, 3 = 2, etc.). Las puntuaciones más bajas indican niveles más bajos de adherencia, se considera adherencia una puntuación igual o mayor a 80 y los resultados menores a este son considerados no adherentes. El CQR fue validado con el Sistema de Monitoreo de Eventos de Medicación y se descubrió que identifica correctamente al 62% de los que tienen una baja adherencia sin el tiempo y los costos excesivos que se combinan con las técnicas de monitoreo de medicamentos de “estándar de oro”, como el recuento de píldoras o los niveles de química sanguínea. Otra ventaja del cuestionario es que las respuestas pueden indicarnos algunas razones sociales o cognitivas detrás de la falta de adherencia.⁸

Hemos utilizado el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) para evaluar la capacidad funcional de los pacientes con AR. El HAQ, publicado en 1980, fue uno de los primeros instrumentos basados en dimensiones centradas en el paciente. El HAQ fue diseñado para representar un modelo de evaluación de resultados orientado al paciente y ha desempeñado un papel importante en diversas áreas, como la predicción del envejecimiento exitoso, la inversión de la pirámide terapéutica en la AR, la cuantificación de la gastropatía con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el desarrollo de modelos de actores de riesgo para la osteoartritis y el examen de los riesgos de mortalidad en la AR. El HAQ consta de un total de 20 ítems, se utilizó para evaluar la limitación de la actividad (rango de 0 a 3), donde 0 = “sin dificultad” y 3 = “incapaz de hacer” en ocho dominios (vestirse y asearse, levantarse, comer, caminar, higiene, alcanzar, agarrar y actividades diarias comunes), donde las puntuaciones más altas indican una mayor discapacidad.⁹

Se utilizaron estadísticas descriptivas de las características de los pacientes, las variables se categóricas se expresaron como número absoluto y porcentajes, las variables cuantitativas como media y desviación estándar. Las variables categóricas se expresaron como número absoluto y porcentajes, las variables cuantitativas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartilo según corresponda.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado para estimar la asociación a la adherencia, actividad de la enfermedad y capacidad funcional.

RESULTADOS

Las características sociodemográficas y clínicas de los 355 pacientes se muestran en la tabla 1. Se observa una población de AR con un 82% de mujeres, con una edad media de 46,9 (DS15.4). La duración media de la AR fue 7.8 (DS7.3) años, la mitad de ellos (50.4%) estaban casados. El 48.2% estaban empleados. La atención particular fue del 74.5%, el 80.3% eran de origen urbano y el 71.6% presentaron comorbilidades. Respecto al nivel educativo el 47.3% tenían secundaria completa.

La positividad del factor reumatoide fue del 81.7% y el metotrexato fue el fármaco más utilizado (53.8%). El 15.2% utilizó algún biológico de los cuales el etanercept fue el más común y 18 pacientes con un 5.1% recibían tofacitinib.

En la figura 1 se observó que el 30% de los pacientes utilizó metotrexato en monoterapia y un 16% lo utilizó en terapia combinada. El segundo medicamento más utilizado en monoterapia fue leflunomida (14%). De los 355 pacientes solo el 15% recibió terapia biológica y el etanercept fue el más frecuente.

Tabla 1. Variables sociodemográficas N=355

| | FRECUENCIA | % | MEDIA | DESVIACIÓN |
|-------------------------------|------------|------|-------|------------|
| Edad años | | | 46,9 | 15,4 |
| Género (Femenino) | 291 | 82 | | |
| Evolución años | | | 7,8 | 7,3 |
| Estado Civil (Casado) | 179 | 50,4 | | |
| Ocupación (Empleado) | 171 | 48,2 | | |
| Escolaridad (Secundaria) | 168 | 47,3 | | |
| Tipo de atención (Particular) | 268 | 75,5 | | |
| Comorbilidades mayor a 1 | 254 | 71,6 | | |
| Origen (Urbano) | 285 | 80,3 | | |
| DAS 28-PCR | | | 2,2 | 1,4 |
| HAQ | | | 0,5 | 0,7 |
| CQR | | | 81,2 | 12,6 |
| Factor Reumatoide positivo | 290 | 81,7 | | |
| Anti CCP positivo | 234 | 65,9 | | |
| Anti Vimentina positivo | 57 | 16,1 | | |
| AINES | 312 | 87,9 | | |
| FARMESc más utilizado (MTX) | 191 | 53,8 | | |
| Biológicos | 54 | 15,2 | | |
| Sintéticos (Tofacitinib) | 18 | 5,1 | | |

DAS: Disease Activity Score, PCR proteína c reactiva, HAQ cuestionario capacidad funcional, CQR cuestionario adherencia reumatología, CCP: péptido cíclico citrulinado, AINES anti inflamatorio no esteroideos, FARMESc fármaco modificador de la enfermedad, MTX metotrexato.

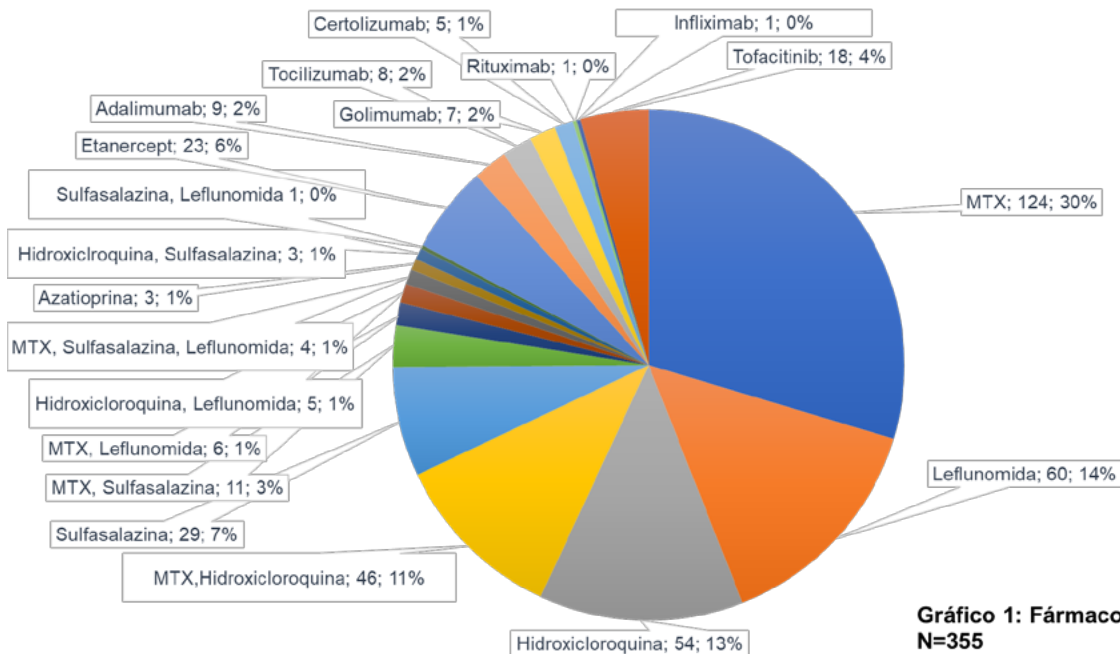
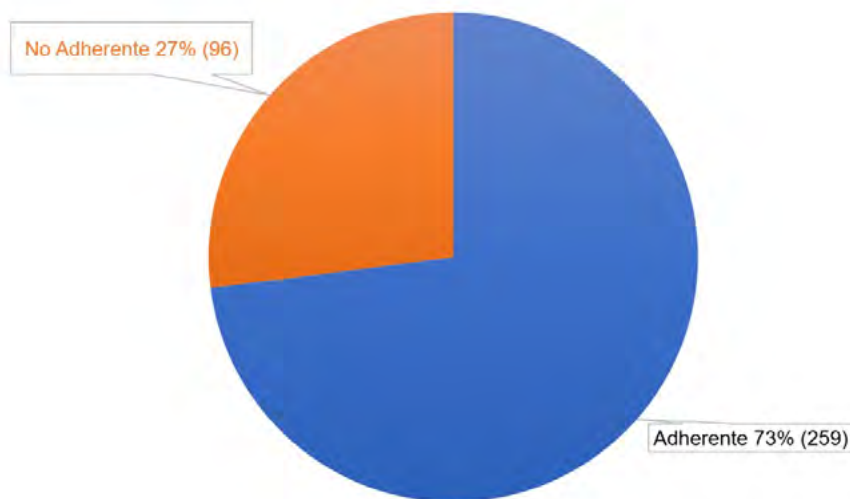


Gráfico 1: Fármacos utilizados N=355

Figura 2: Adherencia CQR Ecuador 2025
N=355



En este estudio en pacientes ecuatorianos con AR evaluamos la adherencia al tratamiento con FAME y se mostró que la prevalencia de adherencia es de 73% según los resultados obtenidos con el cuestionario CQR de 19 preguntas como se observa en la figura 2.

El 74,6% de los pacientes estaba en remisión de la enfermedad (DAS28 media 2.2, DS \pm 1.4) como se observa en la tabla 2. De este grupo 211 pacientes fueron adherentes (81.5%), además el 82,6% de los pacientes no tenían ninguna dificultad según el HAQ. La adherencia estuvo relacionada con remisión de la enfermedad p 0,000; así como con menor puntuación de HAQ p 0,00.

En la tabla 3 mediante el análisis de regresión logística, se evidencia que un aumento en el HAQ se asocia con una disminución significativa en el log-odds de la adherencia, por cada unidad de aumento en el HAQ las probabilidades de adherencia disminuyen en un 63.3% ($1 - 0.388$), significativo (0.000). El HAQ es un predictor altamente significativo de la adherencia.

Tabla 2. Adherencia, DAS 28 y HAQ.

| | < 80 NO ADHERENTE | >= 80 ADHERENTE | p |
|------------------------|-------------------|-----------------|-------|
| N=355 | 96 (27%) | 259 (73%) | |
| DAS 28-PCR | | | |
| Remisión | 54 (56,3%) | 211 (81,5%) | 0,000 |
| Baja | 6 (6,3%) | 16 (6,2%) | |
| Moderada | 23 (24%) | 27 (10,4%) | |
| Alta | 13 (13,5%) | 5 (1,9%) | |
| HAQ | | | |
| Sin ninguna dificultad | 42 (43,8%) | 214 (82,6%) | 0,000 |
| Alguna dificultad | 33 (34,4%) | 39 (15,1%) | |
| Mucha dificultad | 21 (21,9%) | 6 (2,3%) | |

DAS: puntuación de actividad de la enfermedad, PCR proteína c reactiva, HAQ cuestionario capacidad funcional.

Tabla 3. Probabilidad de adherencia en función de las variables independientes.

| VARIABLES | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|----------------|-------|----------------|--------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| Estado civil | ,160 | ,110 | 2,143 | 1 | ,143 | 1,174 | ,947 | 1,455 |
| Género | -,698 | ,339 | 4,253 | 1 | ,039 | ,497 | ,256 | ,966 |
| Edad | -,018 | ,020 | ,848 | 1 | ,357 | ,982 | ,944 | 1,021 |
| Evolución años | ,246 | ,215 | 1,308 | 1 | ,253 | 1,279 | ,839 | 1,951 |
| Escolaridad | -,031 | ,108 | ,082 | 1 | ,775 | ,970 | ,785 | 1,197 |
| Ocupación | -,510 | ,212 | 5,777 | 1 | ,016 | ,600 | ,396 | ,910 |
| Comorbilidades | -,266 | ,107 | 6,145 | 1 | ,013 | ,767 | ,621 | ,946 |
| DAS 28-PCR | -,947 | ,225 | 17,686 | 1 | ,000 | ,388 | ,249 | ,603 |
| HAQ | ,019 | ,012 | 2,447 | 1 | ,118 | 1,019 | ,995 | 1,044 |
| Constante | 2,042 | ,958 | 4,543 | 1 | ,033 | 7,705 | | |

$p < 0,05$ hay significancia estadística
DAS: puntuación de actividad de la enfermedad, PCR proteína c reactiva, HAQ cuestionario capacidad funcional.

DISCUSIÓN

El presente estudio multicéntrico, realizado en pacientes ecuatorianos con AR, evidenció que el 73% de los pacientes fueron adherentes al tratamiento, según CQR. Este resultado se encuentra dentro del rango reportado en la literatura, donde las tasas de adherencia varían del 30% al 80%.⁷ La cifra obtenida es similar a la reportada por Raghunath et al. en Australia (72%)¹¹ y por Marras et al. en España (79.1%),¹⁰ aunque superior a lo informado en Irán (40.9%),¹² China (38%)⁸ y Serbia (48.6%).¹³

En cuanto a los fármacos utilizados, el metotrexato fue el más empleado, ya sea en monoterapia (30%) o en terapia combinada (16%), lo que coincide con las recomendaciones internacionales como primera línea de tratamiento. La utilización de terapias biológicas fue baja (15%), destacando etanercept como el agente más común, lo cual puede reflejar tanto las políticas locales de acceso como la buena respuesta a tratamientos convencionales.

El análisis del estado de la enfermedad según el DAS28 mostró que el 74.6% de los pacientes estaban en remisión. De estos, una mayoría (81.5%) fue adherente, evidenciando una relación positiva entre adherencia y remisión ($p < 0.001$). Este hallazgo coincide con estudios previos como el de De Cuyper et al.,¹⁴ donde los pacientes belgas adherentes presentaron mayor probabilidad de estar en remisión, aunque en su caso no se observó relación con la capacidad funcional. En contraste, Gu et al.⁸ y otros autores no encontraron diferencias significativas entre adherencia y actividad de la enfermedad, lo cual resalta la relevancia del contexto poblacional y sanitario.

El análisis del HAQ, que evalúa la capacidad funcional, reveló que el 82.6% de los pacientes no reportaron dificultades funcionales significativas, lo que también se asoció de forma significativa con la adherencia ($p < 0.001$). Además, la regresión logística mostró que por cada unidad de aumento en el HAQ, la probabilidad de ser adherente disminuyó en un 63.3%, confirmando al HAQ como un predictor independiente de adherencia. Este dato complementa el modelo teórico donde una mejor calidad de vida y funcionalidad pueden reforzar el cumplimiento terapéutico.

Otro hallazgo relevante fue la alta proporción de mujeres (82%) y el promedio de edad de 46.9 años, lo

cual concuerda con la epidemiología global de la AR, donde se reporta una mayor prevalencia en mujeres en edad media. Asimismo, el nivel educativo predominante fue secundaria completa (47.3%) y solo un 15.2% recibió biológicos, lo que puede influir en la comprensión del tratamiento y acceso a medicamentos.

En resumen, este estudio refuerza la asociación entre adherencia, remisión clínica y funcionalidad, destacando la utilidad de herramientas como el CQR y el HAQ en la evaluación de pacientes con AR en contextos latinoamericanos. Los hallazgos subrayan la importancia de fortalecer estrategias de educación al paciente y seguimiento personalizado para optimizar los resultados terapéuticos.

Se podría señalar como debilidad que se realizó la evaluación de CQR, HAQ y DAS28 en una sola ocasión, no realizamos intervenciones en pacientes no adherentes.

CONCLUSIONES

El presente es el primer estudio que evaluó directamente la adherencia al tratamiento en pacientes ecuatorianos con AR. El 73% tuvo adherencia según el CQR y la remisión de la enfermedad y la menor capacidad funcional se asociaron a la misma.

REFERENCIAS

1. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):1–26. doi:10.1002/art.39480.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2010;376(9746):1094–108. doi:10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
3. Smolen JS, van der Heijde D, Machold KP, Ale-taha D, Landerwé R. Proposal for new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2024;73(1):3–5. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204317.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. Disponible en: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

5. Burkhart, P. V., & Sabaté, E. Adherencia a terapias a largo plazo: evidencia para la acción. *Journal of Nursing Scholarship*, 2003;35(3), 207. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1547-5069.2003.tb00001.x>
6. de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol*. 1999;26(12):2635–41. PMID:10606375.
7. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(4):337–51.
8. Gu Z, Xia Y, Yin R, Fu T, Zhang L, Zhang Q, et al. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2016;10:735–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ppa.s98034>.
9. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:20. doi:10.1186/1477-7525-1-20. PMID:12831398; PMCID:PMC165587.
10. Marras C, Monteagudo I, Salvador G, de Toro FJ, Escudero A, Alegre-Sancho JJ, et al. Identification of patients at risk of non-adherence to oral antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis using the Compliance Questionnaire in Rheumatology: an ARCO sub-study. *Rheumatol Int* [Internet]. 2017;37(7):1195–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-017-3737-y>.
11. Raghunath S, Hijjawi R, Hoon E, Shanahan EM, Goldblatt F. Qualitative assessment of medication adherence in patients with rheumatic diseases on biologic therapy. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019;38(10):2699–707. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-019-04609-y>
12. Mohamadzadeh D, Assar S, Pournazari M, Soufivand P, Soleymani MS. Adherence to treatment and associated factors in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study from Iran. *Reumatismo* [Internet]. 2023;75(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2023.1540>.
13. Ceranic J, Kusic Tepavcevic D, Petronijevic M, Milic M, Ceranic M, Rancic N, et al. Assessment and prediction of adherence to methotrexate using three self-report questionnaires in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2023;59(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59081446>.
14. De Cuyper E, De Gucht V, Maes S, Van Camp Y, De Clerck LS. Determinants of methotrexate adherence in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016;35(5):1335–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3182-4>.