



Investigación original

Efectividad y seguridad en el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas con medicamentos biosimilares de etanercept e infliximab en pacientes colombianos



Manuel Enrique Machado-Duque^{a,b}, Andrés Gaviria-Mendoza^{a,b},
 Juan Camilo Toro-Jiménez^b, Santiago Cano-Marín^b, Lorena Osorio-Gutiérrez^b,
 Luis Felipe Hernández-Cano^b y Jorge Enrique Machado-Alba^{a,*}

^a Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira-Audifarma S.A., Pereira, Colombia

^b Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de febrero de 2021

Aceptado el 12 de mayo de 2021

On-line el 31 de julio de 2021

Palabras clave:

Biosimilares farmacéuticos

Infliximab

Etanercept

Artritis reumatoide

Colombia

R E S U M E N

Objetivo: Determinar la efectividad y la seguridad de medicamentos biosimilares de infliximab y etanercept en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y psoriasis en una institución especializada de Colombia, entre los años 2015 y 2019.

Métodos: Estudio retrospectivo, en pacientes tratados con infliximab y etanercept biosimilares, atendidos en una institución especializada en el manejo de enfermedades reumatológicas, para verificar los indicadores clinimétricos de efectividad y reportes de reacciones adversas medicamentosas. Se identificaron variables clínicas, sociodemográficas y farmacológicas durante cinco años de seguimiento.

Resultados: Se identificaron 207 pacientes, con una edad media de $48,7 \pm 15,1$ años, el 61,4% de los cuales eran mujeres. El 58% (n = 120) de los pacientes utilizó infliximab y el 42% (n = 87) etanercept. Se encontró que 46 (22,2%) pacientes presentaron reacciones adversas al medicamento. Al final del periodo de observación, un 61,6% (n = 72) de los pacientes con AR había alcanzado el control de la enfermedad (actividad leve o remisión) y, en general, el 57,9% (n = 117) tuvo problemas de acceso y persistencia a la terapia.

Conclusión: En un grupo de pacientes tratados en Colombia, los biosimilares de infliximab y etanercept mostraron proporciones de efectividad y seguridad comparables a los medicamentos de referencia, pero fue bastante común la falta de adherencia al tratamiento.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: machado@utp.edu.co (J.E. Machado-Alba).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.05.013>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Effectiveness and safety in the management of chronic inflammatory diseases with etanercept and infliximab biosimilar drugs in Colombian patients

A B S T R A C T

Keywords:

Biosimilar drugs
Infliximab
Etanercept
Rheumatoid arthritis
Colombia

Objective: To determine the effectiveness and safety of infliximab and etanercept biosimilar drugs in patients diagnosed with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis, and psoriasis in a specialized institution in Colombia, between 2015 and 2019.

Methods: A retrospective study in patients treated with infliximab and etanercept biosimilar drugs treated in an institution specializing in the management of rheumatological diseases, to verify the clinimetric indicators of effectiveness and reports of adverse drug reactions. Clinical, sociodemographic, and pharmacological variables were identified over 5 years of follow-up.

Results: 207 patients were identified with a mean age of 48.7 ± 15.1 years, 61.4% were women. Of the patients, 58% (n = 120) used infliximab and 42% (n = 87) etanercept. It was found that 46 (22.2%) patients had adverse drug reactions. At the end of the observation period, 61.6% (n = 72) of the patients with RA had achieved control of the disease (mild activity or remission), and 57.9% (n = 117) had problems with access to and persistence with therapy.

Conclusion: In a group of patients treated in Colombia, the biosimilars of infliximab and etanercept showed proportions of effectiveness and safety comparable to the reference drugs, but lack of adherence to treatment was quite common.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Enfermedades como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la psoriasis y la colitis ulcerativa coinciden en ser condiciones inflamatorias crónicas de etiología inmunológica¹⁻⁴. Algunas de ellas son además degenerativas y progresivas, en su gran mayoría conllevan limitaciones funcionales por deformidades y se asocian con comorbilidades tanto orgánicas como psicológicas⁵.

Tradicionalmente, las enfermedades inflamatorias crónicas se han tratado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (ARME), con el fin de inducir la remisión de los síntomas, reducir la frecuencia de los brotes o recaídas y permitir la reducción gradual del uso de glucocorticoides, mientras se mantiene el control de la enfermedad^{1,6,7}.

Existe un grupo de fármacos denominados ARME biológicos (bARME), desarrollados gracias a los avances en biotecnología, que tienen la ventaja de ser altamente eficaces en la remisión de síntomas y evitar la progresión de la enfermedad. La indicación de iniciar terapia biológica depende de la evolución de cada paciente y del grado de actividad de la enfermedad en cada caso^{1,3,8}.

Sin embargo, estos medicamentos son considerablemente más costosos, comparados con las terapias convencionales, lo que dificulta el acceso de los pacientes⁹. No obstante, al expirar la patente del medicamento innovador, se abre paso a un grupo de medicamentos bioterapéuticos similares, conocidos como biosimilares, los cuales pueden ser producidos y comercializados luego de ser aprobados por las agencias regulatorias de medicamentos, una vez hayan demostrado

calidad, eficacia, seguridad e inmunogenicidad similares a las del producto innovador o de referencia¹⁰.

Desde el año 2007, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce y aprueba el uso de biosimilares con el fin de reducir las barreras de accesibilidad a medicamentos, aumentar la disponibilidad y disminuir los costos de tratamiento por persona⁸. En Colombia, existen 37 medicamentos biosimilares autorizados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima), entre ellos biosimilares de infliximab y etanercept, útiles en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias^{4,10,11}.

Una de las desventajas que presentan los medicamentos biológicos, comparados con los de síntesis, es su mayor inmunogenicidad, con el potencial de desarrollar anticuerpos contra el fármaco que afecten su efectividad y seguridad. Inclusive, en ciertas circunstancias, pueden ocasionar eventos adversos como hipersensibilidad en el huésped, lo cual afecta su perfil de seguridad^{12,13}. Por lo anterior, se buscó determinar la efectividad y la seguridad de biosimilares de infliximab y etanercept en pacientes tratados para artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y psoriasis, en una institución especializada en diferentes ciudades de Colombia, entre el 2015 y el 2019.

Métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, en pacientes atendidos en la Institución Prestadora de Servicios Especializada (IPS-E) de Audifarma S. A. –un centro de atención y tratamiento de pacientes con ciertas enfermedades reumatológicas en 13 diferentes ciudades de Colombia–, que tuvieran diagnóstico

de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa o psoriasis, según la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10 (CIE-10), y que además estuvieran recibiendo tratamiento farmacológico entre el 1.º de enero del 2015 y el 31 de mayo del 2019 con medicamentos biosimilares de infliximab (Remsima®) y etanercept (Etanar®).

Se construyó una base de datos a partir de los registros clínicos y de dispensación de cada paciente. Se consideraron los siguientes grupos de variables:

1. Variables sociodemográficas: edad, sexo, ciudad de residencia.
2. Medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC).
3. Clínicos: diagnóstico según código CIE-10 para artritis reumatoide (M068, M069, M052, M053, M058, M059, M060), espondilitis anquilosante (M45X, M468, M469), colitis ulcerativa (K51) y psoriasis (L40, L400, L401, L405, L408, L409), registrados por el médico tratante en la historia clínica y en la prescripción.
4. Paraclínicos: hemograma (hemoglobina y hemoleucograma), proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, transaminasas (ALT y AST), creatinina, factor reumatoide (FR) y anticuerpos anticitrulina.
5. Terapia farmacológica: a) ARME convencionales (metotrexate, leflunomida, cloroquina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, etc.); b) bARME biosimilares (infliximab y etanercept); y c) glucocorticoides (prednisona, deflazacort, etc.). Se identificó la duración de la terapia, la dosis y el intervalo de dosificación.
6. Efectividad de la terapia: medición de los registros *Disease Activity Score (DAS28)* para artritis reumatoide, *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)* para espondilitis anquilosante, *Psoriasis Area Severity Index (PASI)* para psoriasis y *American College of Gastroenterology Ulcerative Colitis Activity Index* para colitis ulcerativa, al inicio y al final del seguimiento. Se consideró que la terapia estaba siendo efectiva (baja actividad) con un $DAS28 < 3,2$, y como criterio de remisión un $DAS28 \leq 2,6$ en los pacientes con artritis reumatoide, un $BASDAI < 4$ en aquellos con espondilitis anquilosante, un $PASI < 5$ en los casos de psoriasis, y un *Ulcerative Colitis Activity Index* leve o en remisión para los que sufrían colitis ulcerativa. Para el seguimiento, se tuvo en cuenta el nivel de actividad al comienzo y al final del periodo de estudio (remisión o baja actividad, moderada o alta) para cada paciente, durante el tiempo que utilizaban el biosimilar de infliximab o etanercept. Los registros de clinimetría eran recolectados por el médico especialista tratante en las consultas de seguimiento.
7. Seguridad: identificación de los reportes de eventos adversos registrados por el médico tratante en la historia clínica, asociados con infliximab y etanercept biosimilares, así como los reportes del sistema de farmacovigilancia de la IPS-E y Audifarma S.A. Se tuvo en cuenta el tipo de reacción adversa medicamentosa (RAM), según la clasificación de Rawlins y Thompson (A: efecto farmacológico aumentado, B: efectos bizarros o no relacionados con el efecto farmacológico, C: relacionadas con el tiempo de uso y dosis, D: retardadas, E: por retiro, F: falla

terapéutica), además de la clasificación de probabilidad de RAM, según la OMS (definitiva, probable, posible, improbable, condicional, no evaluable). Esta clasificación de los eventos adversos registrados es realizada por el químico farmacéutico del programa de atención farmacéutica/farmacovigilancia de la IPS-E y Audifarma S. A., quien analiza cada caso de sospecha de RAM, lo clasifica y reporta a las agencias reguladoras y al médico tratante.

8. Fallo terapéutico: se consideró para aquellos pacientes que no alcanzaron remisión o baja actividad (fracasos previos), luego de tres meses del inicio del biosimilar; no se diferenció entre fallo terapéutico primario o secundario¹⁴.
9. Cambios: cualquier ocasión en la que se hiciera reemplazo de un medicamento por otro; se registraron las frecuencias de cambio y el motivo registrado para hacerlo.
10. No adherencia: postergación de la fecha de aplicación del medicamento superior a siete días después de la fecha estipulada, según el intervalo de dosificación del biosimilar de infliximab y etanercept. Se tomó esta definición evaluando principalmente la persistencia de uso continuo y posibles problemas administrativos para el acceso a la terapia.
11. Se identificaron comorbilidades, según códigos diagnósticos CIE-10, para hipertensión arterial, falla cardiaca, dislipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, osteoporosis, otras enfermedades autoinmunes, osteoporosis, tuberculosis, fibromialgia, hipotiroidismo y gastritis crónica.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics versión 25.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Se hicieron análisis descriptivos univariados con frecuencias y proporciones para las variables categóricas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

Consideraciones éticas

El protocolo contó con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira, en la categoría de «investigación sin riesgo», y se respetaron los principios establecidos por la Declaración de Helsinki. Además se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes.

Resultados

Se identificaron 207 pacientes en tratamiento con un biosimilar de infliximab y etanercept, cuya edad media fue de $48,7 \pm 15,1$ años (rango = 10-85 años), de los cuales, 127 (61,4%) eran mujeres. La ciudad con mayor número de pacientes fue Bogotá ($n = 106, 51,2\%$). La media de peso fue de $65,4 \pm 13,5$ kg, de talla 161 ± 12 cm y de IMC $25,4 \pm 3,9$ kg/m².

La mayoría de los pacientes sufría artritis reumatoide ($n = 110, 53,1\%$), seguida de espondilitis anquilosante ($n = 70, 33,8\%$), colitis ulcerativa ($n = 12, 5,8\%$) y psoriasis ($n = 3, 1,4\%$); los restantes 12 pacientes presentan la combinación de algunas de las patologías anteriores. En la tabla suplementaria se

Tabla 1 – Medicamentos utilizados en 207 pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y psoriasis en una institución especializada de Colombia, entre el 2015 y el 2019

Medicamento	Número de		Dosis (mg)			Frecuencia dosis		Duración (meses)	
	pacientes	%	Promedio	DE	DDD		% ^a	Promedio	DE
Infliximab*	120	57,1	284,5	± 76,8	NA	8 semanas	54,2	79,85	± 46,64
Artritis reumatoide	42	35,8	283,8	± 76,3	NA	8 semanas	48,8	82,07	± 46,79
Espondilitis anquilosante	67	56,6	284,9	± 77,1	NA	8 semanas	58,8	78,89	± 46,84
Colitis ulcerativa	15	11,6	284,6	± 76,8	NA	8 semanas	57,1	79,85	± 46,64
Psoriasis	7	5,8	281,8	± 76,7	NA	8 semanas	28,5	84,64	± 46,59
Etanercept	87	42,9	44,7	± 10,2	NA	Semanal	83,3	55,3	± 32,29
Artritis reumatoide	72	82,2	44,7	± 10,3	NA	Semanal	85,1	55,2	± 32,45
Espondilitis anquilosante	13	13,3	44,8	± 10,2	NA	Semanal	83,3	54,1	± 32,00
Colitis ulcerativa	1	1,1	50	NA	NA	Semanal	100,0	67	NA
Psoriasis	2	2,2	50	± 10,5	NA	Semanal	100,0	59,7	± 23,94
ARME									
Metotrexate	108	51,4	13,3	± 5,8	0,76	Semanal	100,0		
Prednisona	73	34,8	7,5	± 7,03	0,75	Diaria	100,0		
Leflunomida	63	30	20	± 0	1	Diaria	100,0		
Sulfasalazina	54	25,7	1.120,3	±399,7	0,56	BID	68,5		
Deflazacort	20	9,5	8,4	± 3,01	0,56	Diaria	100,0		
Cloroquina	18	8,6	188,8	± 50,1	0,37	Diaria	100,0		
Azatioprina	13	6,2	108,3	± 66,8	0,72	BID	50,0		
Mesalazina	10	4,8	1.940	± 625,7	1,29	TID	40,0		
Hidroxicloroquina	5	2,4	200	± 0	0,38	Diaria	100,0		

^a Proporción de pacientes que reciben el medicamento en el intervalo de dosificación recomendado.

* El valor de n puede ser mayor, debido a que se categorizan los pacientes por enfermedad, de modo tal que un paciente con doble diagnóstico se contó en la frecuencia de cada patología.

DE: desviación estándar; DDD: dosis diaria definida; NA: no aplica; ARME: antirreumático modificador de la enfermedad; BID: dos veces al día; TID: tres veces al día.

pueden observar las variables sociodemográficas y las paraclínicas distribuidas por diagnósticos.

Las principales comorbilidades identificadas fueron osteoporosis (n = 58; 28%), hipertensión arterial (n = 55; 26,5%), artrosis (n = 50; 24,1%), dislipidemia (44, 21,2%), tuberculosis latente (n = 41, 19,8%), fibromialgia (n = 21, 10,1%) y diabetes mellitus (n = 19, 9,1%). Se documentaron algunas complicaciones como hígado graso (n = 4; 1,9%), uveítis (n = 3; 1,4%) e hipoacusia (n = 2; 0,9%).

En cuanto a los medicamentos administrados, el 57,9% (n = 120) de los pacientes utilizó el biosimilar de infliximab y el 42,1% (n = 87) el de etanercept. En la [tabla 1](#) se presentan los patrones de uso de los biosimilares, así como la frecuencia de utilización de los otros ARME convencionales e inmunomoduladores en general, según cada diagnóstico. Además, se pudieron identificar cambios de terapia durante el seguimiento; en artritis reumatoide y espondilitis anquilosante se presentaron modificaciones desde infliximab y etanercept hacia otro bARME; en la [tabla 2](#) se pueden observar, además, los principales motivos del cambio.

Se pudo identificar, en general, que el 61,6% de los pacientes con artritis reumatoide estaba con actividad baja/remisión al final del periodo de observación, así como el 72,5% de los pacientes con espondilitis anquilosante y el 100% de aquellos con colitis ulcerativa. En la [tabla 3](#) se presentan los resultados de efectividad y clinimetría para el biosimilar de infliximab y en la [tabla 4](#) se presentan los datos para el biosimilar de etanercept.

En aquellos casos tratados con infliximab (n = 120), se pudo establecer que 20 de ellos (16,6%) se encontraban en

monoterapia, en tanto que los 100 (83,4%) restantes recibían terapia combinada, siendo las asociaciones más frecuentes con metotrexate (n = 35; 29,2%), sulfasalazina (n = 16; 13,3%) y metotrexate más sulfasalazina (n = 7; 5,8%). En aquellos en monoterapia con el biosimilar de infliximab que presentaban artritis reumatoide (n = 4), se identificó la efectividad de la terapia, pasando de una media de DAS28 de 4,93 a 2,71 puntos; además, se encontró que dos pacientes con actividad alta pasaron a actividad leve y remisión. En los pacientes manejados con el biosimilar de etanercept (n = 87), se estableció que 11 (12,6%) recibían monoterapia, mientras que los restantes 76 (87,4%) eran tratados con asociaciones de ARME, en mayor frecuencia con metotrexate (n = 23; 25,6%) y leflunomida (n = 16; 17,8%). En aquellos en monoterapia con el biosimilar de etanercept que presentaban AR (n = 3), se identificó la efectividad de la terapia, pasando de una media de DAS28 de 2,94 a 2,47 puntos; todos los pacientes terminaron en actividad leve y remisión.

En los registros clínicos o en el programa de farmacovigilancia de la IPS-E se identificó un total de 74 reportes de RAM en 58 pacientes (28,0%), siendo las más frecuentes la aparición de síntomas respiratorios y constitucionales, en pacientes que recibían infliximab, y las reacciones de hipersensibilidad cutáneas en los de etanercept. En la [tabla 5](#) se presentan la frecuencia, el tipo de RAM y la clasificación de causalidad; además, es de interés observar que se presentaron 12 infecciones asociadas con el uso de estos medicamentos, identificadas como neumonía, tuberculosis latente y sepsis. Con respecto a la tuberculosis latente, esta solamente se identificó en un paciente con artritis reumatoide que estaba en remisión y

Tabla 2 – Primer cambio de medicamento en un grupo de pacientes con modificación de terapia antirreumática con biosimilares de etanercept e infliximab durante el seguimiento de efectividad y seguridad en IPS-E de Colombia 2015-2019

Biosimilar		Infliximab		Motivo del cambio	n	%	
Patología	n (%)	Cambio	n (%)				
Artritis reumatoide	12 (41,4)	Adalimumab	3 (25,0)	Falla terapéutica	20	9,52	
		Certolizumab	2 (16,6)		RAM	4	1,9
		Golimumab	2 (16,6)		Aumento de actividad	2	0,95
		Otros ARME	9 (75,0)		Solicitud del paciente	1	0,48
		Total	12 (100,0)		Total	27	12,86
Espandilitis anquilosante	9 (31,0)	Certolizumab	2 (22,2)	Motivo del cambio			
		Secukinumab	2 (22,2)				
		Otros ARME	5 (55,5)				
		Total	9 (100,0)				
Biosimilar		Etanercept		Motivo del cambio	n	%	
Patología	n (%)	Cambio	n (%)				
Artritis reumatoide	11 (64,7)	Certolizumab	4 (36,3)	Falla terapéutica	9	4,29	
		Abatacept	2 (18,2)		RAM	4	1,9
		Otros ARME	5 (45,4)		Aumento de actividad	2	0,95
		Total	11 (100,0)		Orden médica	3	1,43
Espandilitis anquilosante	2 (11,7)	Secukinumab	1 (50,0)	No especificado	1	0,48	
		Golimumab	1 (50,0)		Total	19	9,05
		Total	2 (100,0)				

ARME: antirreumáticos modificadores de enfermedad; RAM: reacción adversa medicamentosa.

Tabla 3 – Escalas de seguimiento y control de enfermedad en pacientes tratados con infliximab biosimilar entre el 2015 y el 2019. Inicio y final del seguimiento

Pacientes tratados con infliximab biosimilar/enfermedad	Número de pacientes	Baja actividad/remisión-inicio de seguimiento		Actividad alta/moderada Inicio de seguimiento		Baja actividad/remisión-final del seguimiento		Actividad alta/moderada-final del seguimiento	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	n = 120*								
Artritis reumatoide	42	18	42,8	24	57,2	22	52,3	20	47,6
Espandilitis anquilosante	67	42	62,6	25	37,4	45	67,2	22	32,8
Colitis ulcerativa	15	3	20,0	12	80,0	15	100	0	0
Psoriasis	7	4	57,1	3	42,8	4	57,1	3	42,8
Marcador enfermedad	Inicial promedio	DE		Final promedio	DE				
DAS 28	3,35	± 1,56		3,55	± 1,42				
BASDAI	3,65	± 2,51		2,54	± 2,13				
PASI	24,75	± 22,20		15,32	± 16,78				

* Pacientes con datos disponibles de actividad de la enfermedad inicial y final. El valor de n puede ser mayor, debido a que se categorizan los pacientes por enfermedad, de modo tal que un paciente con doble diagnóstico se contó en la frecuencia de cada patología.

recibía etanercept, el cual fue identificado y cambiado a certolizumab.

El 57,9% (n = 120) de los pacientes no fue adherente a la terapia durante el tratamiento, siendo las principales causas situaciones personales de cada sujeto que impedían la asistencia a controles o a la aplicación del medicamento (n = 53; 25,6%), problemas administrativos en las aseguradoras (n = 50; 24,1%) y la presentación de RAM (n = 6; 2,8%).

Discusión

Este análisis consiguió determinar la efectividad y la seguridad del uso de un biosimilar de infliximab y etanercept en condiciones de la vida real, en pacientes con algunas enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Esta información es útil para la toma de decisiones de los responsables de la atención de este tipo de pacientes, incluyendo los asegurado-

Tabla 4 – Escalas de seguimiento y control de enfermedad en pacientes tratados con etanercept biosimilar entre el 2015 y el 2019. Inicio y final del seguimiento

Pacientes tratados con etanercept biosimilar/enfermedad	Número de pacientes n = 87*	Baja actividad/remisión-inicio de seguimiento		Actividad alta/moderada Inicio de seguimiento		Baja actividad/remisión-final del seguimiento		Actividad alta/moderada-final del seguimiento	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Artritis reumatoide	72	45	62,5	27	37,5	51	70,8	21	29,2
Espondilitis anquilosante	13	8	61,5	5	38,5	7	53,8	6	46,2
Colitis ulcerativa	1	1	100	0	0	1	100	0	0
Psoriasis	2	0	0	2	100	0	0	2	100
Marcador enfermedad		Inicial promedio		DE		Final promedio		DE	
DAS 28		3,13		±1,61		2,92		± 1,27	
BASDAI		3,99		±2,29		3,34		± 2,23	

* Pacientes con datos disponibles de actividad de la enfermedad inicial y final. El valor de n puede ser mayor, debido a que se categorizan los pacientes por enfermedad, de modo tal que un paciente con doble diagnóstico se contó en la frecuencia de cada patología.

Tabla 5 – Reportes de reacciones adversas relacionadas con infliximab y etanercept biosimilares, su clasificación según la causalidad y el tipo de reacción en un grupo de pacientes atendidos en una institución especializada de Colombia, 2015-2019

	Medicamentos		n (%)
	Infliximab	Etanercept	
Reacciones adversas			
Constitucional	14	0	14 (18,9)
Cardiorrespiratorio	15	2	17 (23,0)
Cefalea y náuseas	6	0	6 (8,1)
Dolor osteomuscular	5	3	8 (10,8)
Gastrointestinal	3	1	4 (5,4)
Infección	9	3	12 (16,2)
Rash/reacciones en piel	8	5	13 (17,6)
Total	60	14	74 (100,0)
Causalidad			
Definitiva	1	0	1 (1,4)
Posible	30	7	37 (50,0)
Probable	29	7	36 (48,6)
Total	60	14	74 (100,0)
Tipo de RAM			
A (aumentada)	52	11	63 (85,1)
B (bizarra o no relacionada con el efecto farmacológico)	7	3	10 (13,5)
C (tiempo de uso)	1	0	1 (1,4)
Total	60	14	74 (100,0)

RAM: reacción adversa medicamentosa.

res, los prestadores de servicios y los médicos, pues provee datos útiles relacionados con los medicamentos de alto costo y los resultados clínicos en la práctica habitual de pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, colitis ulcerativa y psoriasis.

La distribución por edad y sexo de los pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante concuerda con lo reportado en Colombia¹⁵ y en un metaanálisis de Graudal et al., a partir de 36 estudios aleatorizados de biosimilares en pacientes con artritis reumatoide¹⁶.

Se hallaron varios pacientes con diagnóstico simultáneo de enfermedades autoinmunes y uno más (0,5%) con la triple asociación de artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn, por lo cual cumplirían criterios de poliautoinmunidad, debido a la presencia de dos o más enfermedades de este tipo en un individuo¹⁷. Ya se ha reportado en pacientes con artritis reumatoide que hasta el 13,6% de ellos durante el seguimiento cumplió criterios para otro diagnóstico autoinmune como síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico¹⁸. El uso de

un biosimilar de etanercept e infliximab en grupos de pacientes con poliautoinmunidad es un hallazgo de interés en este análisis, dado que con poca frecuencia estos pacientes se incluyen en los ensayos clínicos, y es relevante para nuevos estudios poder establecer si existen diferencias en efectividad o seguridad en pacientes con prescripciones de alguno de los medicamentos incluidos en estas subpoblaciones.

Es esperable que la efectividad de los biosimilares de etanercept e infliximab sea comparable a la de los medicamentos de referencia en el manejo de artritis reumatoide, como lo reportaron Choe et al. en el 2017, quienes evidenciaron que eran efectivos en alrededor del 60% de los casos, lo cual muestra similitud con lo encontrado en el presente estudio, siendo especialmente alta hasta el 70,8% de remisión/actividad baja en pacientes tratados con etanercept (tabla 4)¹⁹⁻²². No obstante, al analizar el promedio de la escala de seguimiento DAS28 para pacientes con artritis reumatoide, los datos al inicio y al final del seguimiento fueron muy similares, como se presentó en la tabla 4, pero fue evidente un incremento de cerca del 20% en la proporción de casos con baja actividad/remisión de la artritis reumatoide entre el inicio y el final del seguimiento.

Se pudo observar un incremento hasta del 67,2% en el número de pacientes con espondilitis anquilosante en remisión, así como una reducción promedio de más de un punto en el puntaje de actividad BASDAI durante el seguimiento en los pacientes tratados con el biosimilar de infliximab. Esto es semejante a lo encontrado en otras cohortes de pacientes con biosimilares, como la publicada por Ji et al.²³, quienes hallaron una disminución promedio de 0,6 en los puntajes de actividad en aquellos pacientes con terapia biosimilar, comparado con seguir sin terapia, y esta diferencia fue estadísticamente significativa, según lo reportado en este estudio²³, o comparable con los pacientes tratados con infliximab de referencia²⁴.

Los resultados en los pacientes con colitis ulcerativa, a pesar del bajo número de casos, mostraron que de un 20% de pacientes con remisión al inicio del periodo de observación, pasaron todos al final del periodo de seguimiento a tener reportada baja actividad, o estaban en remisión, lo cual es un indicador de respuesta adecuada a la terapia. El estudio de Rutgeerts et al. estableció la eficacia de infliximab innovador en la colitis ulcerativa y mostró baja actividad o remisión entre el 61 y el 64% de los pacientes, dependiendo de la dosis utilizada, condición que se cumplió en la totalidad de los sujetos de esta cohorte con el biosimilar de infliximab²⁵, dato concordante con la literatura reportada, lo cual muestra una experiencia positiva similar al medicamento innovador en enfermedad inflamatoria intestinal²⁶.

La dosis más usada de etanercept fue de 50 mg/semana, y de infliximab 300 mg cada ocho semanas, lo que concuerda con las dosis usuales recomendadas para estos medicamentos²⁷⁻²⁹. Se pudo establecer también que estos biosimilares se combinaron frecuentemente con diferentes ARME, siendo los más comunes metotrexate, leflunomida y sulfasalazina, situación que puede ser explicada por la importancia de la terapia combinada para alcanzar el control^{27,29}, como también porque esta es más efectiva que la monoterapia en las diferentes patologías reumatológicas²⁸.

Los fallos terapéuticos de infliximab y etanercept biosimilares se reportaron, en general, entre las diferentes patologías

reumatológicas evaluadas en el 13,8% de los pacientes^{30,31}, por debajo del registro de otros estudios, en los cuales, por ejemplo, en espondilitis anquilosante, a los 12 meses, el 30,3% de los casos había suspendido el bARME por diferentes motivos²³. La efectividad, en general, se ha mantenido similar en pacientes tratados con el etanercept de referencia y el biosimilar, y los cambios de terapia, incluyendo los fallos terapéuticos, se han explicado por factores relacionados con el paciente, más que con el medicamento³², sumado a otros factores que pueden llegar a ser limitantes de la efectividad, como barreras de acceso a las terapias o falta de adherencia de los pacientes³³.

Durante el seguimiento se buscaron los reportes en las historias clínicas de las RAM, y se encontró que el 27,6% de los pacientes reportó alguna, asociada principalmente con infliximab. Esta prevalencia es similar a la reportada por Santos-Moreno et al.³⁴ en una cohorte colombiana de pacientes con artritis reumatoide, quienes hallaron una incidencia de 20,3% cada año, más frecuente en pacientes que recibían infliximab (innovador), comparado con aquellos tratados con etanercept (innovador y un biosimilar) y, además, con otras terapias que evaluaron con adalimumab o golimumab³⁴; sin embargo, las RAM más frecuentemente reportadas en la literatura son el rash y la dermatitis, asociadas con hipersensibilidad en general para los anti-TNF-alfa^{35,36}. Esto se diferencia de lo encontrado en el presente estudio, en el que eventos cardiorrespiratorios como taquicardia, disnea, dolor torácico, palpitaciones e hipertensión fueron los más comunes para infliximab, situación que puede ser explicada por el registro y la identificación de la RAM durante la aplicación de infliximab en salas de infusión, en las cuales, el equipo de salud puede identificar la aparición de cualquier RAM, contrariamente a etanercept, que es de autoaplicación subcutánea y el paciente puede no siempre reportar o identificar las RAM. También es posible que algunos pacientes no reporten las RAM leves porque subestimen su importancia, lo cual lleva a un subregistro. No se encontraron otros tipos de RAM severas asociadas con el uso de bARME, como neutropenia, infecciones en el sitio de aplicación, insuficiencia cardiaca o malignidades, lo que se explica por su baja frecuencia de aparición en la población tratada con los anti-TNF-alfa, como también por el limitado número de pacientes incluidos en el estudio, lo cual hacía poco probable su identificación durante el periodo de observación^{37,38}.

Una mala adherencia al tratamiento farmacológico de las enfermedades inflamatorias autoinmunes se asocia con menor efectividad en su control³⁹. En este estudio se evidenció que el 57,1% de los pacientes no recibió oportunamente el medicamento durante el seguimiento, principalmente por dificultades personales de los individuos que impedían la aplicación oportuna, como también por problemas administrativos del asegurador, lo cual puede dificultar el acceso a esas terapias de alto costo. Estos hallazgos son consistentes con los publicados por Rincón et al.³⁹, quienes identificaron que los principales motivos para una mala adherencia y falta de persistencia al tratamiento farmacológico de pacientes con artritis reumatoide fueron las dificultades de acceso y de disponibilidad del medicamento, seguido del uso de medicamentos por tiempos prolongados y, por último, la aparición de RAM relacionadas con este³⁹.

Es importante identificar algunas limitaciones de este estudio, propias de los análisis observacionales, entre ellas, que se

podieron hallar historias clínicas con registros incompletos, sin datos de efectividad, seguimiento o reporte de posibles reacciones adversas, por lo que no se podía descartar un subregistro en algunos de estos datos que impedían estimar adecuadamente la actividad durante el seguimiento en cada consulta. No se diferenciaron los fallos terapéuticos entre primario o secundario. Solo se tuvo en cuenta si el paciente fue adherente o no, sin considerar duración de la falta de adherencia o número de veces con demoras para la aplicación. El pequeño tamaño de muestra, en especial en colitis ulcerativa y psoriasis, dificulta sacar conclusiones o hacer análisis más profundos en estos casos. Las conclusiones, según los hallazgos, pueden ser extrapoladas solo en poblaciones con características similares de aseguramiento. Sin embargo, el estudio tiene fortalezas importantes como el seguimiento estrecho realizado a los pacientes usuarios de biosimilares de infliximab y etanercept por la institución prestadora de servicios, así como los datos recolectados de seguimiento en la mayoría de los casos, brindando información de utilidad para la toma de decisiones y la optimización en el manejo de este tipo de pacientes.

Finalmente, se puede concluir que la terapia con los anti-TNF-alfa, en forma biosimilar de infliximab y etanercept en los pacientes con artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, mostró resultados de efectividad y seguridad comparables con diferentes estudios publicados, y en aquellos con colitis ulcerativa, psoriasis o poliautoinmunidad con pequeños tamaños de muestra se pudo identificar la respuesta a la terapia, sumando conocimiento en el uso de estas terapias en la vida real. Este acercamiento farmacoepidemiológico a los biosimilares de este par de bARME en Colombia ofrece un punto de partida para nuevos estudios y la ampliación del conocimiento en el tema, de modo que se puedan proporcionar las herramientas necesarias para tomar decisiones que mejoren el acceso a este tipo de terapias.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la elaboración de este artículo.

Agradecimientos

Al equipo de analistas de Audifarma S.A. por su apoyo en la identificación de los pacientes.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rcreu.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2021.05.013).

BIBLIOGRAFÍA

- Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *JAMA*. 2018;320:1360-72, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.13103>.
- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-19, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0).
- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-38, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8).
- Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:3-17, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211734>.
- Ramos MJM, Ferrando LFL, Martínez MJM. Ansiedad y depresión en la espondilitis anquilosante: una visión histórica. *Rev Colomb Reumatol*. 2015;22:201-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.10.003>.
- Song IH, Poddubnyy DA, Rudwaleit M, Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 2008;58:929-38, <http://dx.doi.org/10.1002/art.23275>.
- Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:290-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.017>.
- World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar products (SBPs). Ginebra, Suiza: WHO Press; 2009 [actualizado 2009; consultado 5 May 2019]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/areas/biological-therapeutics/BIO_THERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf.
- Kaló Z, Vokó Z, Östör A, Clifton-Brown E, Vasilescu R, Battersby A, et al. Patient access to reimbursed biological disease-modifying antirheumatic drugs in the European region. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5:1345580, <http://dx.doi.org/10.1080/20016689.2017.1345580>.
- Bernal-Camargo DR, Gaitán-Bohórquez JC, León-Robayo ÉI. Medicamentos biosimilares en Colombia: una revisión desde el consumo informado. *Rev Cienc Salud*. 2018;16:311-39, <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6772>.
- López-Medina C, Moltó A. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:241-53, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.006>.
- Kurki P, van Aerts L, Wolff-Holz E, Giezen T, Skibeli V, Weise M. Interchangeability of biosimilars: A European perspective. *BioDrugs*. 2017;31:83-91, <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-017-0210-0>.
- Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med*. 2002;346:469-75, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011931>.
- Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-77, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210715>.
- Londoño J, Peláez-Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18

- años. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25:245-56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.08.003>.
16. Graudal N, Kaas-Hansen BS, Guski L, Hubeck-Graudal T, Welton NJ, Jürgens G. Different original and biosimilar TNF inhibitors similarly reduce joint destruction in rheumatoid arthritis-A network meta-analysis of 36 randomized controlled trials. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4350, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20184350>.
 17. Matusiewicz A, Stróżyńska-Byrska J, Olesińska M. Polyautoimmunity in rheumatological conditions. *Int J Rheum Dis.* 2019;22:386-91, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.13454>.
 18. Anaya JM, Molano-González N, Rodríguez-Jiménez M, Amaya-Amaya J, Acosta-Ampudia J, Reyes B, et al. THU0152 polyautoimmunity and familial autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74Suppl2:249, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-eular.4165>.
 19. Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, Baranauskaite A, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:58-64, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207764>.
 20. Cohen SB, Alten R, Kameda H, Hala T, Radominski SC, Rehman MI, et al. A randomized controlled trial comparing PF-06438179/GP1111 (an infliximab biosimilar) and infliximab reference product for treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Arthritis Res Ther.* 2018;20:155, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1646-4>.
 21. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:2304-16, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30068-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30068-5).
 22. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:355-63, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208786>.
 23. Ji X, Wang Y, Hu Z, Ma Y, Man S, Li K, et al. Effectiveness of subcutaneous tumor necrosis factor inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: A real-world prospective observational cohort study in China. *Front Pharmacol.* 2019;10:1476, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01476>.
 24. Park W, Yoo DH, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, et al. Efficacy and safety of switching from reference infliximab to CT-P13 compared with maintenance of CT-P13 in ankylosing spondylitis: 102-week data from the PLANETAS extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:346-54, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208783>.
 25. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050516>.
 26. Avila-Ribeiro P, Fiorino G, Danese S. The experience with biosimilars of infliximab in inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des.* 2017;23:6759-69, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612824666171204095342>.
 27. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:478-86, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00004>.
 28. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;372:375-82, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61000-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61000-4).
 29. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3432-43, <http://dx.doi.org/10.1002/art.20568>.
 30. Codreanu C, Šírová K, Jarošová K, Batalov A. Assessment of effectiveness and safety of biosimilar infliximab (CT-P13) in a real-life setting for treatment of patients with active rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1763-9, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2018.1441144>.
 31. Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W, Orlando A, et al. The PROSIT cohort of infliximab biosimilar in IBD: A prolonged follow-up on the effectiveness and safety across Italy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:568-79, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy264>.
 32. Glintborg B, Loft AG, Omerovic E, Hendricks O, Linauskas A, Espesen J, et al. To switch or not to switch: results of a nationwide guideline of mandatory switching from originator to biosimilar etanercept. One-year treatment outcomes in 2061 patients with inflammatory arthritis from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:192-200, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213474>.
 33. Azevedo VF, Babini A, Caballero-Urbe CV, Castañeda-Hernández G, Borlenghi C, Jones HE. Practical guidance on biosimilars, with a focus on Latin America: What do rheumatologists need to know? *J Clin Rheumatol.* 2019;25:91-100, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000000881>.
 34. Santos-Moreno P, Sánchez-Vanegas G. Clinical Effectiveness and safety of treatment with anti-tumor necrosis factor α drugs in a cohort of Colombian Patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2020;267:S123-30, <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001093>.
 35. Yun H, Xie F, Beyl RN, Chen L, Lewis JD, Saag KG, et al. Risk of hypersensitivity to biologic agents among medicare patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:1526-34, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23141>.
 36. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Panam Salud Publica.* 2014;36:396-401.
 37. Kirkham B. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. 2019 [consultado 05 May 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-an-overview-of-adverse-effects?search=side%20effects%20of%20influximab&topicRef=16224&source=see_link.
 38. Atzeni F, Nucera V, Gerrata E, Cirillo M, Marino F, Miceli G, et al. Concerns about the safety of anti-TNF agents when treating rheumatic diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19:695-705, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2020.1763299>.
 39. Rincón-Rincón JR, Jaimes-Fernández DA, García-Casallas JC, Beltrán A, Téllez A, Fernández-Ávila DG, et al. Métodos para la medición de la adherencia a medicamentos modificadores de la enfermedad orales en artritis reumatoide y factores asociados con baja adherencia farmacológica. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25:261-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.07.002>.