

UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA DE ICA”

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“DANIEL ALCIDES CARRIÓN”



TITULO:

**EFFECTOS ADVERSOS DE FARMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD
NO BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE. HOSPITAL REGIONAL DE
ICA. JULIO – DICIEMBRE 2015**

TESIS

**PARA OPTAR TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES:

**Bach. AVALOS CHACALTANA VERONICA KRISTELL
Bach. FLORES FERREYRA JUAN CARLOS FELIX
Bach. SALDAÑA FRANCO LUIS ALBERTO**

**ICA - PERU
2016**

TITULO DEL PROYECTO:

**EFFECTOS ADVERSOS DE FARMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD
NO BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE. HOSPITAL REGIONAL DE
ICA. JULIO – DICIEMBRE 2015.**

ASESOR:

DR. JOSE ANTONIO VILCHEZ REYNOSO

JURADOS:

DR. CECCARELLI FLORES, JUAN

DR. PEVEZ HERNANDEZ, CESAR

ORELLANA PAITAN, VICENTE

FLORES MARTINEZ, LEONIDAS

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a Dios y a nuestros Padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo hoy que somos.

INDICE

	Pág.
RESUMEN	06
ABSTRACT	07
INTRODUCCIÓN	09
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION	11
1.1. Planteamiento del problema	
1.2. Formulación del problema	
1.3. Justificación del problema	
1.4. Objetivos de investigación	
CAPITULO II: MARCO TEORICO	17
2.1. Antecedentes del estudio	
2.2. Bases teóricas	
2.3. Marco conceptual	
2.4. Hipótesis de la Investigación	
2.5. Variables	
CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS:	49
3.1 Tipo y diseño de la investigación	
3.2 Población y muestra	
3.3 Criterios de inclusión y exclusión	
3.4 Técnicas de recolección y procesamiento de datos	
3.5 Instrumentos de recolección de la información	
CAPITULO IV: RESULTADOS	53
CAPITULO V: DISCUSIONES	65
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	67
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	71
ANEXOS	76

RESUMEN

Objetivo: Identificar los efectos adversos relacionados con el uso de fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el servicio de consultorio externo de reumatología del Hospital Regional de Ica, en el periodo comprendido de Julio a Diciembre del 2015

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Se trabajó con todos los pacientes atendidos (126 en total) por el servicio de consultorio externo de Reumatología que presenten Artritis Reumatoides que recibieron tratamiento con algún fármaco modificador de la enfermedad no biológico. Para la toma de datos se utilizó la revisión de historias clínicas y la aplicación de la ficha de recolección de datos, dicha ficha fue aplicada de manera voluntaria y auto administrado. Para el análisis se utilizó el software estadístico SPSS 19.0, con dicho programa se observarán y analizarán los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando las medidas de tendencia central (media, moda) y de dispersión (desviación estándar); el método de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en caso de las variables cualitativas para relacionar las variables

Resultados: De los 126 pacientes que se utilizaron para este estudio el 81.6% es de sexo femenino, el otro 18.4% de sexo masculino, además del total de pacientes se ve que un 49.6% presentan reacciones adversas, mientras un 50.4% no; de las cuales dentro de las tres principales tenemos epigastralgia 9.6%, transaminasemia 8.8% y neumonía en un 7.2% de los casos.

Conclusión: La frecuencia de los efectos adversos se adecuan dentro de la literatura y los antecedentes que se han descrito en este estudio siendo un porcentaje de 49.6% de pacientes con artritis reumatoide que hicieron efectos adversos al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos, siendo los tres efectos adversos más frecuentes la epigastralgia con un 9.6%, la transaminasemia con un 8.8% y neumonía con un 7.2%.

Palabras clave: Efectos adversos, fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos, artritis reumatoide.

ABSTRACT

Objective: To identify the adverse effects related to the use of non-biological modifying drugs in rheumatoid arthritis disease in patients attending the outpatient service rheumatology Regional Hospital of Ica, in the period extending from July to December 2015

Materials and Methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted. We worked with all attended patients (126 in total) for the service of outpatient Rheumatology Rheumatoid Arthritis presenting who were treated with some modifying drug nonbiological disease. Data collection for the review of medical records and the implementation of the data collection sheet was used, that tab was applied on a voluntary and self-administered. For analysis SPSS 19.0 statistical software was used with the program will be observed and analyzed the results and the possible development of relations between them using the measures of central tendency (mean, mode) and dispersion (standard deviation);

the method of Chi square or Fisher's exact test, in case of qualitative variables to relate the variables

Results: Of the 126 patients were used for this study 81.6% is female, the other male 18.4%, in addition to the total of patients is that 49.6% have adverse reactions, while 50.4% do not; of which within the top three we have epigastric 9.6%, 8.8% transaminasemia and pneumonia in 7.2% of cases.

Conclusion: The frequency of adverse effects fit in literature and history as described in this study to be a percentage of 49.6% of patients with rheumatoid arthritis who made adverse effects to treatment with modifying drugs nonbiological disease, It is the three most common side effects with epigastric pain 9.6%, the transaminasemia with 8.8% and 7.2% pneumonia.

Keywords: Adverse effects, modifying drugs nonbiological disease, rheumatoid arthritis

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica donde existe una inflamación persistente de la membrana sinovial de las articulaciones, la cual puede causar destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y pérdida de la integridad articular¹, produciendo deformidad y reducción de la capacidad funcional de la articulación que inclusive puede llevar a la invalidez; se presenta en una relación de 3:1 más en mujeres que en hombres.² Si no se le trata y no se realiza un seguimiento adecuado puede producir discapacidad e incapacidad física de variable intensidad.

El objetivo del tratamiento de la enfermedad es minimizar el riesgo de daño articular, aliviar el dolor, mantener el mejor grado funcional y de calidad de vida posibles, lamentablemente este objetivo es muy difícil ya que en si el tratamiento de esta enfermedad no es de carácter curativo; por lo tanto es necesario la evaluación integral y constante para establecer un adecuado tratamiento.

La evolución tiene un carácter muy variable y heterogéneo por lo cual no se tiene definido un esquema de tratamiento definitivo de esta enfermedad. Hasta hace unos 20 años, el tratamiento de la artritis reumatoide se ha basado en un modelo "piramidal", que consiste en la utilización inicial de antiinflamatorios no esteroideos, el ejemplo juicioso de los corticoides y, tras un año de observación de la evolución de la enfermedad, la inclusión de un fármaco modificador de la enfermedad, que se mantenía en espera de su

eficacia o reacción adversa para cambiarlo por otro. De ahí, que el empleo de los fármacos modificadores de enfermedad no biológicos tales como metotrexate, leflunomida, salazopirina, hidroxiclороquina, se realice de forma más temprana y se propugnen terapias combinadas de los mismos por su efecto agresivo, en un intento de alcanzar la remisión de la enfermedad, o la mínima actividad posible, objetivo actual del tratamiento de la artritis reumatoide.³

Sin embargo, el uso de estos fármacos es empírico y aunque todos han mostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide se cuenta con poca información sobre las consecuencias de estos medicamentos en nuestro medio, es por esta falta de conocimiento que se realiza el siguiente proyecto para poder tener un indicador sobre los efectos adversos de estos fármacos en el tratamiento de la artritis reumatoide.

CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1. Planteamiento del problema

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica que provoca daño constante en los cartílagos sinoviales, principalmente en mujeres en una relación de 3:1 y además puede ocasionar disminución de la capacidad funcional de las articulaciones produciendo dolor e inclusive discapacidad e incapacidad física de variable intensidad.¹

En los países de Latinoamérica no se tenía mucha información sobre la prevalencia de esta enfermedad para lo cual se forma el Grupo Latinoamericano de Estudio de la Artritis Reumatoide realizándose un estudio de 46 centros especializados de 14 países latinoamericanos en donde se obtuvieron que la prevalencia de la Artritis Reumatoides en Latinoamérica es de 0.5%, además de las prevalencia en Argentina (0.2%), México (0.3%), Perú (0.5%), Brasil (0.7%) y Venezuela (0.8%), además que a diferencia de los países europeos donde la relación mujer/varón es de 2.5 – 3.0/1 en Latinoamérica la relación mujer/varón es de 6/1.⁴

A nivel local uno de los centros de estudios más importantes se encuentra en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en donde la prevalencia de la Artritis Reumatoide en relación a todos sus pacientes atendidos en este servicio es de 0.32% además que la relación mujer/varón es de 5.8/1.⁴

El tratamiento actual de la Artritis Reumatoide (AR) difiere sustancialmente de aquella de hace una década⁵. Los principales objetivos en el tratamiento de enfermedades reumáticas son ahora inducir la remisión y prevenir la destrucción articular para permitir al paciente llevar una vida plena. La eficacia del uso de fármacos modificadores de enfermedad no biológicos como el metotrexate, Leflunomida, sulfasalazina, Azatioprina y Ciclofosfamida ha sido demostrada en estudios clínicos aleatorizados en pacientes con AR.

En la actualidad, el uso de los fármacos modificadores de enfermedad no biológicos está aprobado para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, artritis reactiva, Espondilitis Anquilosante, Artritis Idiopática Juvenil, Artritis Psoriática, Psoriasis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, sin embargo se ha hecho uso de los fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES), esclerodermia, Síndrome de Sjogren y dermatomiositis con éxito variable⁶.

Azatioprina y Ciclofosfamida, inmunosupresores, han sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con Artritis Reumatoide, con actividad de enfermedad severa y compromiso extra-articular grave como problemas pulmonares (EPID), Poli neuropatías, Vasculitis cutánea y Glomerulopatias⁶.

Sin embargo se hacen necesarios mayores datos sobre

Los efectos adversos de estos fármacos a largo plazo, así como la capacidad de poder identificar pacientes que pueden responder a un tipo de terapia en particular, lo cual aumentaría la probabilidad de éxito en estos pacientes que sufren de enfermedades crónicas y debilitantes⁷.

El Perú es un país con una prevalencia de Artritis Reumatoide de aproximadamente 0.5% de las patologías reumatológicas, además según estudios en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara la prevalencia de esta enfermedad en relación a otras patologías reumatológicas es de un 0.32%, siendo de estos el 64% usuarios de terapia con fármacos modificadores de la enfermedad⁴, de aquí nace la importancia de corroborar los efectos adversos de estos fármacos debido a su gran uso en la Artritis Reumatoides.

El Hospital Regional de Ica es una institución de referencia de la región, con gran afluencia de pacientes reumatológicos, donde se observa los resultados del uso de fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos.

El desarrollo de la presente investigación se realizara en el Hospital Regional de Ica en los pacientes atendidos en el consultorio externo de Reumatología en la que se observan muchos casos y es relativamente fácil para obtener información a través de la revisión de historias clínicas y la aplicación del llenado de la ficha de recolección de datos.

En estos pacientes a través de los resultados se podrán calcular cuales son los efectos adversos más comunes de la artritis reumatoide para posteriormente implementar las medidas preventivas.

La finalidad de este estudio es determinar los efectos adversos y sus consecuencias con en el uso frecuente de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos en el tratamiento de artritis reumatoides.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son los efectos adversos relacionados con el uso de fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en artritis reumatoide en pacientes atendidos en el consultorio externo de reumatología del hospital regional de Ica en el periodo comprendido entre Julio – Diciembre del 2015?

1.3. Justificación del problema

La mayoría de estudios sobre efectos adversos relacionados con el uso de los diferentes fármacos modificadores de enfermedad no biológicos se han realizado en estudios clínicos controlados, principalmente en países anglosajones, existiendo poca información sobre el desempeño de estos fármacos en la práctica clínica diaria. Los pacientes en la práctica clínica difieren de aquellos enrolados en ensayos clínicos controlados, aleatorizados, con respecto a la severidad de la enfermedad, historia de tratamiento y las comorbilidades. La información es escasa a nivel latinoamericano y nacional.

El presente estudio contribuirá a un mayor conocimiento de los efectos adversos relacionados con el uso de los fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en la práctica clínica hospitalaria y en una población predominantemente mestiza.

1.4. Objetivos de investigación

1.4.1. OBJETIVO GENERAL:

Identificar los efectos adversos relacionados con el uso de fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en Artritis Reumatoide en pacientes atendidos en el servicio de consultorio externo de reumatología del Hospital Regional de Ica, en el periodo comprendido de Julio a Diciembre del 2015

1.4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar los efectos adversos más frecuentes de los fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en la práctica clínica hospitalaria.
- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con Artritis Reumatoide que reciben fármacos modificadores de enfermedad no biológicos.
- Identificar cuáles son los tratamientos previos que recibió el paciente con artritis reumatoide actualmente tratado con fármacos modificadores de enfermedad no biológicos

- Identificar cuáles son las comorbilidades en pacientes con artritis reumatoide que usan fármacos modificadores de enfermedad no biológicos.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes del estudio

ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Prada Hernández Dinorah M, Molinero Rodríguez Claudino, Martell Sarduy Roberto, Gómez Morejón Jorge A⁸. En su investigación en el 2012, cuyo título es: “Estudio descriptivo de la actividad clínica y utilización de los fármacos modificadores de enfermedad en pacientes con artritis reumatoide en el Centro de Reumatología”. Publicado en la Revista cubana de reumatología, Cuba. Es un estudio descriptivo de corte transversal y prospectivo que tiene como objetivo evaluar el comportamiento clínico de la artritis reumatoide y describir el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad, se aplicó el índice de compuesto DAS-28 que determina la actividad de la enfermedad elevada, baja o remisión, así mismo la aplicación del cuestionario el Health Assessment Questionnaire (HAQ) en versión cubana HAQ-CU el cual valora la capacidad funcional, obteniendo como resultado que predominó el sexo femenino 94.5 %, con una edad media de presentación de 56.4 años, el 41 % de los pacientes tenían más de 10 años de evolución de la enfermedad, el valor medio del DAS-28 y el HAQ-CU se correspondió con actividad clínica moderada y discapacidad moderada, existiendo una correlación directamente proporcional entre los valores del DAS-28 y el HAQ-CU, siendo el mismo estadísticamente significativo $p < 0,001$ Pearson 0.729. Casi

la totalidad de los pacientes reportaron tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad, el 53 % de los pacientes utilizaban monoterapia y de ellos el más utilizado fue el metotrexato, el 34 % utilizaba terapia combinada. Concluyendo en que las características clínicas encontradas en el estudio se aproximan a las reportadas en otras investigaciones, y las pautas terapéuticas utilizadas se ajustan a las recomendaciones propuestas internacionalmente por las principales guías de práctica clínica en cuanto al manejo clínico-terapéutico del paciente con artritis reumatoide.

R. O'Dell⁹ en un estudio realizado en Inglaterra en el año 2013, el cual se titula: "Therapies for active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure" el cual es un estudio comparativo en la cual de 222 participantes que fueron expuestos a la triple terapia (sulfadiazina, hidroxicloroquina y metotrexate) y 219 a tratamiento con etanercept - metotrexato. Las frecuencias de los eventos adversos fueron similares en los dos grupos. Trastornos gastrointestinales ocurrieron con mayor frecuencia con la terapia triple, mientras que las infecciones de la piel y subcutáneos y trastornos ocurrieron con mayor frecuencia con el tratamiento con etanercept - metotrexato. Un total de 17 participantes suspendió la intervención debido a un evento adverso. Trastornos gastrointestinales representaron 7 de 12 abandonos en el grupo de terapia triple, mientras que las infecciones representaron el 4 de los 5 abandonos en el grupo de etanercept – metotrexato.

EunBong Lee¹⁰, realizó un estudio en Inglaterra el año 2014 el cual se tituló: “Tofacitinib versus Methotrexate in RheumatoidArthritis”, un estudio comparativo donde el metotrexato que es el fármaco antirreumático de primera línea usado con mayor frecuencia en comparación con un inhibidor de la quinasa Janus oral como el Tofacitinib. Se asignó aleatoriamente a 958 pacientes para recibir 5 mg o 10 mg de tofacitinib dos veces al día o metotrexato a dosis que se incrementó gradualmente a 20 mg por semana durante 8 semanas; 956 pacientes recibieron un fármaco de estudio. Los criterios base en el mes 6 fueron los cambios que ocurrieron desde el inicio en el score modificado de Sharp (que va de 0 a 448, con puntuaciones más altas indican mayor daño estructural en las articulaciones) y la reducción $\geq 70\%$ en el número tanto de articulaciones dolorosas e inflamadas y $\geq 70\%$ de mejora en tres de los cinco otros criterios: evaluación del dolor del paciente, nivel de discapacidad, el nivel de la Proteína C-reactiva o velocidad de sedimentación globular, evaluación global de la enfermedad por parte del paciente, y la evaluación global de la enfermedad por el médico. Los cambios en la puntuación total de Sharp modificado desde el inicio hasta el mes 6 fueron significativamente menores en los grupos tofacitinib que en el grupo de metotrexato. Entre los pacientes que recibieron tofacitinib, 25,5% en el grupo de 5 mg y 37,7% en el grupo de 10 mg tuvo una respuesta ACR 70 en el mes 6, en comparación con 12,0% de los pacientes en el grupo de metotrexato. El herpes zóster se desarrolló en 31 de los 770

pacientes que recibieron tofacitinib (4,0%) y en 2 de 186 pacientes que recibieron metotrexato (1,1%). Los casos confirmados de cáncer (incluyendo tres casos de linfoma) desarrollados en 5 pacientes que recibieron tofacitinib y en 1 paciente que recibió metotrexato. Tofacitinib se asoció con aumentos en los niveles de creatinina y de baja densidad y los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad. En pacientes que no habían recibido previamente metotrexato o dosis terapéuticas de metotrexato, tofacitinib monoterapia fue superior al metotrexato en la reducción de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la inhibición de la progresión del daño estructural en las articulaciones. Los beneficios de tofacitinib necesitan ser considerados en el contexto de los riesgos de eventos adversos

Shea Osim¹¹ realizó un estudio en Estados Unidos el cual se realizó en el año 2010 titulado Leflunomida para el tratamiento de la artritis reumatoide cuyo objetivo es como se puede utilizar la leflunomida como tratamiento para la artritis reumatoide, este trabajo es un ensayo clínico en la cual se llega a la siguiente conclusión en que los retiros por efectos adversos de la leflunomida fueron 10% mayores que con el placebo (70 de 416 en comparación con 18 de 311 respectivamente). Los efectos adversos importantes incluyeron síntomas gastrointestinales, elevadas pruebas funcionales hepáticas, alopecia e infecciones. Los efectos adversos generales y los retiros en el grupo leflunomida no fueron significativamente diferentes de la Sulfasalazinao del Metotrexato.

Quezada E.¹² realizó un estudio en Colombia en el año 2013 titulado Efectividad y seguridad del tratamiento combinado con Metotrexato y Leflunomida en la Artritis Idiopática Juvenil en el cual el objetivo es demostrar el grado de seguridad del metotrexato y la leflunomida en donde se obtiene un total de 28 efectos adversos, en cuanto a la gravedad de los mismos, no hubo ningún efecto adverso grave, es decir, no se registró ningún efecto adverso que pusiera en riesgo la vida del paciente, que lo incapacitara, o cuyo resultado fuera la muerte del paciente. Hubo 4 efectos adversos moderados, que precisaron tratamiento adicional e intervención facultativa. Estos 4 efectos fueron 3 casos de náuseas por el Metotrexato y 1 caso de cefalea. Se trataron inicialmente con tratamiento analgésico y antiemético, sin mejoría, lo que conllevó la retirada de uno de los dos fármacos modificadores de enfermedad. Los otros 24 efectos adversos fueron leves y no precisaron intervención médica ni ajustes del tratamiento. En conclusión estos fármacos no demostraron mayores complicaciones dentro del estudio.

Girona E.¹³ realizó un estudio en España en el año 2012 titulado Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): ciclosporina A, cuyo objetivo es demostrar la efectividad de dicho fármaco, para el tratamiento de la artritis reumatoide, este estudio es un ensayo clínico en donde uno de los resultados es el siguiente: De 150 personas en el grupo metotrexato + sandimmun Neoral (ciclosporina A) la tasa de abandono es 25%, aunque las causas fueron por

efectos adversos, siendo los ya descritos para el fármaco: elevaciones de la cifra de creatinina, hipertensión arterial e hipertricosis. Además se produjo un fallecimiento por accidente cerebrovascular que el investigador no consideró relacionado con el tratamiento. En el apartado de alteraciones bioquímicas se detectó un aumento del valor de creatinina en el grupo tratado con ciclosporina, que revirtió al disminuir la dosis o retirar el fármaco. Un hecho curioso y que no se había descrito hasta el momento, la conclusión general es que la ciclosporina A es más seguro pero menos eficaz en el tratamiento de artritis reumatoide como monoterapia.

Andrade Lilia¹⁴ realizó un estudio en México, el año 2010 el cual se titula Eficacia de rituximab comparado con ciclofosfamida en pacientes con manifestaciones graves de lupus eritematoso generalizado. El cual es un estudio aleatorizado y multicéntrico, cuyo objetivo es ver cuál de los dos fármacos mencionados es más eficaz para el tratamiento de artritis reumatoide, en el cual uno de los resultados es que tanto rituximab como ciclofosfamida fueron bien tolerados durante el estudio. Los eventos adversos se dividieron como reacciones inmediatas a la infusión, eventos adversos no serios no inmediatos, eventos infecciosos y eventos adversos serios. Ocurrieron 3 reacciones adversas durante la infusión de rituximab que consistieron en erupción cutánea, prurito y taquicardia y que cedieron con el uso de esteroides y antihistamínicos. Las reacciones asociadas a la infusión de

ciclofosfamida, (que ocurrieron en 8 infusiones) fueron náusea, vomito, cefalea y escalofrío, principalmente. En total se registraron 23 eventos adversos no relacionados con la infusión en los pacientes tratados con rituximab comparado con 16 en los pacientes tratados con ciclofosfamida. Estos fueron diversos, predominando cefalea, dispepsia, mareo, erupción cutánea y alopecia. Las infecciones no serias (8 en los pacientes que recibieron rituximab y 10 en los tratados con ciclofosfamida) fueron infecciones de vías urinarias, vías respiratorias altas, celulitis y 2 casos de herpes zoster, ambos en pacientes que recibieron ciclofosfamida. Los eventos adversos serios en el grupo tratado con rituximab consistieron en un cuadro de artritis séptica y una hemartrosis, y en el grupo que recibió ciclofosfamida un absceso anal y un cuadro de leucopenia febril. No se presentaron muertes, neoplasias o infecciones oportunistas durante el seguimiento de 12 meses. En el cual se llega a la conclusión de que ambos fármacos son bien tolerados, demuestran buena eficacia, además de ser seguro y no haber mostrado efectos adversos graves.

MilaraPayá X.¹⁵ (2015) Marcadores genéticos de eficacia y toxicidad a metotrexato en una población española con artritis reumatoide. Revista de la sociedad valenciana de reumatología. Este estudio tiene como objetivo evaluar la influencia de factores clínicos y demográficos de los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) en los genes relacionados con el metabolismo de la Artritis Reumatoide y del Metotrexato, así como la activación de los

neutrófilos basales en la respuesta y en la toxicidad al metotrexate en monoterapia. Se trata de un estudio prospectivo observacional farmacogenético. En la metodología, todos los pacientes con Artritis Reumatoide que participaron en esta investigación acordaron donar una muestra de sangre para la determinación del genotipo, el aislamiento de neutrófilos y la cuantificación de la expresión génica, después de haber firmado un consentimiento informado, luego todos los pacientes fueron tratados inicialmente con 10 mg por vía oral/semana de Metotrexato en monoterapia. Esta dosis se aumentó en 5 mg cada tres semanas si los pacientes mantenían DAS-28 superior a 3,2. A los tres meses, si los pacientes no habían alcanzado una remisión DAS-28 (<2,6), la vía de administración se cambió a subcutánea (SC) y si tras dosis máxima de 25 mg, seguía sin alcanzarse la remisión, el metotrexate se asoció con otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos o fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad biológicos y el paciente fue considerado como no respondedor a metotrexate en monoterapia. Los valores utilizados respecto a DAS-28 fueron: remisión <2,6; baja actividad entre 2,6 y 3,2; actividad moderada entre 3,2 y 5,1 y alta actividad >5,1. El ajuste de la terapia de metotrexate también se produjo cuando los pacientes desarrollaron toxicidad relacionada con este fármaco, definida por presentar cualquier efecto secundario relacionado con el tratamiento. En el momento de cada visita, el médico le pregunta al paciente sobre los efectos secundarios relacionados con

metotrexate y se registran, de esta manera se recogieron las características clínicas y demográficas junto con el ARNm de neutrófilos en sangre para la expresión de genes y el ADN de la sangre para el genotipado. La expresión del ARNm de neutrófilo, se analizó en 8 marcadores inflamatorios en tiempo real por PCR y el ADN genotipado se ensayó en 16 SNPs localizados en 12 genes diferentes por la discriminación alélica: Los genotipos PNT22 rs2476601 CC y SLC11B1 rs11045879 CC se asocian a una mala respuesta y toxicidad al metotrexate, mientras que la activación del neutrófilo basal estuvo asociada a la buena respuesta al tratamiento con metotrexate en monoterapia. Estos resultados podrían tener un gran valor para reforzar nuestro conocimiento sobre las influencias de los marcadores genéticos, clínicos y celulares en la actividad del metotrexate.

O'Doherty C¹⁶. En su investigación titulada: "Association of DHODH haplo type variants and response to leflunomide treatment in rheumatoid arthritis" en el 2012, cuyo objetivo fue determinar si las variaciones en el gen que codifica DHODH que es el objetivo molecular de la leflunomida, se podrían incluir marcadores biológicos que puedan utilizarse para racionalizar el suministro de este medicamento, ya que la Leflunomida es un fármaco que tiene efectos secundarios potencialmente graves, destinado exclusivamente a las mayores probabilidades de beneficiarse acorde una necesidad clínica. Se analizaron seis haplotipos DHODH EN 56 pacientes con artritis reumatoide tratados

con leflunomida. La respuesta clínica se determinó mediante la evaluación del cambio en la puntuación de 28 articulaciones y la actividad de la enfermedad durante los primeros 3 meses de tratamiento. Se llegó a la siguiente conclusión de que el transporte del marcador de seis DHODH haplotipo se asoció con una reducción de la respuesta al tratamiento. Esto sugiere que una variante funcional en fuerte desequilibrio puede predisponer a la reducción de la eficacia de leflunomida.

Juliana Vega Miranda¹⁷ en el año 2014 en su trabajo de investigación titulado: “Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año” realizado en Colombia con el objetivo de evaluar la incidencia y cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de eventos infecciosos serios y no serios, durante el primer año de seguimiento en pacientes colombianos con artritis reumatoide, tratados con biológicos y fármacos modificadores de enfermedad, además se busca determinar las infecciones específicas, órganos comprometidos y gérmenes aislados. Esta investigación es un estudio de tipo cohorte retrospectivo donde se incluyeron 383 pacientes según los criterios del American College of Rheumatology de 1987: 83 en el grupo de terapia con biológicos y 300 en el grupo de fármacos modificadores, para establecer la incidencia y factores de riesgo para infecciones no serias y serias a los 12 meses de seguimiento. Donde se obtuvo los siguientes resultados: mujeres

(85%), el grupo de biológicos presento un mayor riesgo para infecciones no serias (HR 1.73) y serias (HR 2.56), La enfermedad pulmonar crónica fue un factor de riesgo adicional para infecciones serias. La investigación llega a la conclusión de que la terapia con biológicos aumenta el riesgo de infecciones serias y no serias, en comparación con fármacos modificadores, en un grupo de pacientes con artritis reumatoide.

Suarez-Almazor¹⁸ realizó un estudio en Inglaterra en el año 2013 cuyo título es “Drogas antipalúdicas para la artritis reumatoide”, es un estudio de caso y control cuyo objetivo es ver la efectividad y seguridad de los fármacos antipalúdicos en el tratamiento de artritis reumatoide, uno de los resultados es que en el análisis agrupado de retiros y abandonos incluyó 299 pacientes que recibieron hidroxicloroquina y 292 que recibieron placebo. Los pacientes que recibieron hidroxicloroquina tenían, menos probabilidades de discontinuar el tratamiento, en general (OR = 0.59, IC del 95% 0.41, 0.86), o debido a una respuesta insuficiente (OR = 0.55, IC del 95% 0.33, 0.91). Los abandonos debidos a reacciones adversas fueron raros (4.7% en el grupo con antipalúdicos y 5.5% en el grupo placebo), la conclusión es que la hidroxicloroquina parece ser muy segura a corto plazo, sin ningún efecto adverso significativo, salvo un caso con compromiso del sistema nervioso central. No se informaron abandonos por toxicidad ocular.

Gaujoux-Viala C¹⁹ en un estudio realizado en el 2010 cuyo título fuera: "Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying antirheumatic drugs: a systematic literatura review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis", cuyo objetivo es evaluar la eficacia de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos en adultos con artritis reumatoide, se realizó un meta análisis hasta enero del 2009, todos los ensayos aleatorios controlados que informaron la eficacia de los fármacos modificadores de enfermedad en signos y síntomas. En esta investigación se analizaron 97 ECA (14 159 pacientes) para la eficacia. El análisis indico que el metotrexato fue más eficaz en la reducción de los signos y síntomas, la discapacidad y daño estructural radiográfico que los otros modificadores de enfermedad sintéticos, Leflunomida parecía ser tan eficaz como metotrexate. La sulfasalazina y oro inyectable fueron eficaces en la reducción de los signos y síntomas y el daño estructural. La ciclosporina, minociclina, tacrolimus e hidroxicloroquina mostraron cierta eficacia en la reducción de articulaciones inflamadas. Auranofina y D-penicilamina no mostraron una superioridad significativa sobre el placebo. Los riesgos de cáncer y de infección se incrementaron con ciclofosfamida y azatioprina. Se llegó a la conclusión de que metotrexate fue bien tolerado y eficaz en la reducción de los signos y síntomas, la discapacidad y daños estructurales. Una comparación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad

estaba a favor de metotrexate, aunque al metotrexate dosis probada y leflunomida fueron igualmente efectivos.

Gómez Morales Jesús²⁰ realizó una investigación cuyo título es: “Manifestaciones oftálmicas derivadas del tratamiento de las enfermedades reumáticas” en el año 2015 en Cuba. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal en 180 pacientes, con diagnóstico de enfermedades reumáticas que acudieron a consulta externa de oftalmología del Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de octubre en el período de enero 2013 a enero 2014 y expresaron su consentimiento a participar en el mismo. A cada paciente se le realizó una encuesta que comprendía un examen oftalmológico y se completó el estudio con el test de Amsler y la refracción para determinar la presencia de lesiones oculares asociadas a las diferentes modalidades terapéuticas empleadas en el tratamiento de estas enfermedades. Las manifestaciones oftalmológicas derivadas del tratamiento de las enfermedades reumáticas resultan frecuentes. La frecuencia más alta de este tipo de complicaciones estuvo relacionada con los tratamientos esteroideos y el desarrollo de catarata subcapsular posterior; los depósitos corneales resultó ser la complicación más frecuente pero en el uso de la cloroquina. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos presentó poca frecuencia de complicaciones oculares, entre ellas, la diplopía y la hemorragia subconjuntival.

Gabriela Schmajuk²¹ en su investigación titulada: "Receipt of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Medicare Managed Care Plans" en el año 2011 en estados unidos, con el objetivo de identificar los factores socio demográficos y el plan de salud asociados con recepción de fármacos modificadores de enfermedad. Se analizaron los datos de HEDIS a nivel individual para 93 143 pacientes que tenían al menos 65 años de edad con al menos 2 diagnósticos de artritis reumatoide dentro de un año de medición (durante 2005-2008). Se utilizaron modelos de regresión logística con ecuaciones de estimación generalizadas para determinar los factores asociados con la recepción fármacos modificadores de enfermedad y regresión logística se utilizó para ajustar el rendimiento del plan de salud para la casuística. Este estudio tuvo como resultados la edad media de los pacientes fue de 74 años; El 75% eran mujeres y el 82% eran varones. El rendimiento global en la medida HEDIS para la artritis reumatoide fue del 59% en 2005, aumentando a 67% en 2008 (p para la tendencia, 001). La mayor diferencia en el rendimiento se basa en la edad: pacientes mayores de 85 años tuvo una tasa de 30 puntos porcentuales (95% intervalo de confianza [IC]: -29 a -32 puntos; P.001), en comparación con los pacientes 65 a 69 años de edad. las tasas de punto porcentual más bajo también se encontraron resultados para los pacientes que eran hombres (-3 puntos; IC del 95%, -5 y -2 puntos; P.001), de raza negro (-4 puntos; IC del 95%, -6 a -2 puntos; P.001), con baja renta personal

(-6 puntos; IC del 95%, -8 a -5 puntos; P.001), con la condición socioeconómica más bajo (-4 puntos; IC del 95%, -6 a 2 puntos; P.001), o está inscrito en los planes de salud (-4 puntos; IC del 95%, -7 a 0 puntos; P.001); y en la región del Atlántico Medio (-7 puntos; IC del 95%, -13 a -2 puntos; P.001) y las regiones del Atlántico Sur (-11 puntos; IC del 95%, -20 a -3 puntos; P.001) en comparación con la región del Pacífico. Rendimiento diferencias considerables según el plan de salud, que van del 16% al 87%. Se llegó a la conclusión de que entre 2005 y 2008, el 63% recibió un fármaco modificador de enfermedad. La recibieron los fármacos antirreumáticos variados a base de factores demográficos, el nivel socioeconómico, la ubicación geográfica y el plan de salud.

Enrique Machado²² realizó un estudio en Colombia titulado Reacciones adversas a medicamentos asociadas con el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide, es un estudio descriptivo transversal, donde el objetivo es verificar los efectos adversos asociados a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. El resultado fue que las principales reacciones adversas asociadas con el uso de metotrexato fueron niveles elevados de las transaminasas (83 pacientes o 41,1 % de los usuarios de esta droga) y dispepsia (49 pacientes o 24,3 %), mientras que los principales reacciones adversas para leflunomida fueron niveles elevados de las transaminasas (34 pacientes o 23,8 %) y dispepsia (19 o 13,3 %). Para la sulfasalazina, la principal

reacción adversa fue la dispepsia (62 pacientes o 53,9 %); para la cloroquina, que era la retinopatía (37 pacientes o 41,1 %). La conclusión a la que se llega es que se demuestra los efectos adversos siendo la más frecuente el aumento del nivel de las transaminasas

Jorge Hernandez²³ realizó un estudio en México el año 2012 titulado Eficacia de leflunomida 100 mg semanales comparado con dosis bajas de metotrexate en pacientes con artritis reumatoide activa. El cual es un Estudio clínico doble ciego aleatorizado, en el cual el objetivo fue verificar la efectividad y seguridad del uso del metotrexate y de la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide en donde se obtiene un resultado en la cual de 90 pacientes evaluados para entrar al estudio de los cuales los efectos adversos ocurrieron en doce casos (27,9%) en el grupo de leflunomiday para el de metotrexato correspondió a 10 pacientes (23,8%). La discontinuación por falta de eficacia se encontró en 2 pacientes en el grupo de leflunomida (5,2%) y 4 casos en el de metotrexato (12,1%), por ende se llegan a la conclusión que ambos son bastantes seguros en el uso de la enfermedad por el porcentaje bajo de los efectos adversos.

Sanabria M.²⁴ realizó un estudio en el año 2015 en España titulado “Evaluación de un protocolo de seguimiento de pacientes en tratamiento con antipalúdicos”, el cual es un estudio descriptivo prospectivo, cuyo objetico es evaluar y hacer

seguimiento a los pacientes que reciben tratamiento antipalúdicos a fin de encontrar algún efecto adverso, en el cual resulta que se han revisado 126 pacientes. El 94,4% procedían del servicio de reumatología y el 5,6%, del de dermatología. La edad media fue de 59,7 años, y el 73,8% fueron mujeres. Todos estaban en tratamiento con hidroxicloroquina, siendo la dosis más frecuente 300 mg diarios. La artritis reumatoide fue el diagnóstico más frecuente (40,5%), seguido del lupus eritematoso (15,9%). La agudeza visual media fue de 0,76; 26 pacientes presentaban opacidades de cristalino. En 97 pacientes los campos visuales resultaron normales, 8 presentaron defectos leves o moderados sin patrón definido, y en 9 los resultados fueron poco fiables. De los 51 pacientes mayores de 65 años, 16 (31,4%) presentaron campos visuales alterados o no valorables. Como conclusión se llega que el rendimiento de los Campos visuales como test de referencia para el diagnóstico de toxicidad por antipalúdicos es relativamente bajo en pacientes mayores de 65 años.

ANTECEDENTES NACIONALES

Acevedo-Vásquez E²⁵, realiza un estudio en el servicio de Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara con el título: Infecciones ambulatorias en pacientes con artritis reumatoide.; refiere mediante estudio prospectivo, de 12 meses, en 77 pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con metotrexato y 151 pacientes con Artritis Reumatoide sin metotrexato mostro un

incremento en la frecuencia global de infecciones auto reportadas (62% vs 47%), debido principalmente a un incremento en la frecuencia de infecciones de piel y del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, en este estudio los pacientes con metotrexato tenían peor estatus funcional y por lo tanto mayor posibilidad de enfermedad activa más severa.

Ponce de León D²⁶, es un estudio realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, el cual se titula: Prevalencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inmunosupresores.; en un estudio retrospectivo de infecciones que requirieron hospitalización en pacientes con Artritis Reumatoide, el riesgo de infección estuvo incrementado en los pacientes usuarios de ciclofosfamida 20%, corticoides 30% y azatioprina 18%.

Gamboa R²⁷, en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen EsSalud, realizó un estudio de cohortes no concurrentes para evaluar a la Artritis Reumatoide como un factor de riesgo independiente para enfermedad tuberculosa, se incluyeron 667 pacientes con Artritis Reumatoide y 664 controles con 6940 y 6,666 personas-año de seguimiento, respectivamente. Quince pacientes con Artritis Reumatoide y ocho controles desarrollaron tuberculosis, de estos pacientes con Artritis Reumatoide, todos estaban con terapia inmunosupresora como azatioprina y ciclofosfamida.

Terrazas Cahuana²⁸ refiere en su estudio realizado el 2004 en el Servicio De Reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara, se realiza un estudio prospectivo en que en el grupo de pacientes que recibió metotrexato asociado azatioprina, se identificaron seis eventos adversos serios, correspondiendo a un paciente con síndrome mielodisplásico y cinco con infecciones que requirieron hospitalización. El evento adverso no serio más frecuente en el grupo de pacientes con AR fue la infección (41.6%), seguido de leucopenia estable.

ANTECEDENTES REGIONALES

No se encontraron antecedentes de trabajos relacionados en la base de datos de la Facultad de Medicina Daniel Alcides Carrión, Hospital Santa María del Socorro, Hospital Augusto Hernández Mendoza, Hospital Regional de Ica.

2.2. Bases teóricas

El uso de fármacos modificadores de enfermedad no biológicos en el tratamiento de artritis reumatoide, ha revolucionado el manejo de esta enfermedad, sin embargo ha sido usada también en otras patologías autoinmunes con resultados alentadores, principalmente artritis reactiva, Espondilitis Anquilosante, Artritis Idiopática Juvenil, Artritis Psoriática, Psoriasis, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología autoinmune, se menciona que pudiera tener una predisposición genética en la cual existe una alteración de los Complejo Mayor de Histocompatibilidad (HCM) por la cual esta alteración hace que los mediadores de la inflamación principalmente las interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa, actúen sobre la membrana sinovial de las articulaciones, causando inflamación persistente. La inflamación mantenida puede causar destrucción del cartílago articular, erosiones óseas y pérdida de la integridad articular por lo que se trata de una enfermedad con un gran potencial incapacitante, estimándose que entre el 15% y el 20% de los pacientes diagnosticados recientemente requerirán una artroplastia por destrucción articular en un plazo de 5 años²⁹. Afecta a aproximadamente a un 0,5% de la población general, con una relación mujer/varón de 8:2. Desde el punto de vista del paciente, la artritis reumatoide tiene un gran impacto sobre su calidad de vida y origina un coste económico personal y familiar importante. Desde el punto de vista de la sociedad, los costes derivados de la artritis reumatoide en España superaban en 2001 los 2.250 millones de euros con un coste anual por paciente los 10.700 euros³⁰. El coste de tratar a un paciente con artritis reumatoide es el triple del necesario para un individuo de la misma edad y sexo, y hasta un 5% de todas las incapacidades laborales permanentes en España se deben directamente a esta enfermedad³¹. De todo ello puede deducirse que la artritis reumatoide constituye un problema.

A la fecha la etiología de la artritis reumatoide es desconocida. Se ha sugerido que citosinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) juegan un rol central en la patogénesis de esta enfermedad.

El tratamiento de la artritis reumatoide se basó durante años en la célebre pirámide terapéutica en la que el paciente se ganaba con el tiempo, el dolor y la inflamación de sus articulaciones, el acceso, generalmente tardío, a los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad. La constatación del fracaso de este esquema de manejo, junto a otros factores, ha llevado en los últimos 20 años al abandono progresivo de esta pirámide con el objetivo de buscar desde las primeras fases de la enfermedad la remisión de la misma o, alternativamente, conseguir un estado de mínima actividad inflamatoria posible. Para ello, toda artritis de reciente comienzo debe ser considerada como una prioridad diagnóstica, la derivación de estos pacientes al especialista no debe demorarse más allá de dos semanas, y se debe acometer un tratamiento que incluya el uso de cualquiera de los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad disponibles a la mayor brevedad posible, óptimamente en los tres meses del inicio de los síntomas²⁹.

El abordaje farmacológico de una artritis reumatoide de inicio incluye el uso de fármacos dirigidos al control de los síntomas a corto plazo y el inicio simultaneo de uno o en combinación de

fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos.

Para poder realizar este trabajo tenemos que conceptualizar las definiciones sobre las ideas claves como:

Seguridad del paciente: Es el conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de salud o administración de medicamentos con el fin de mitigar sus consecuencias.³⁰

Fármaco Vigilancia: Es la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier otro problema relacionado con medicamentos.³⁰

Medicamentos de alto riesgo: Aquellos que tienen un “riesgo” muy elevado de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en el curso de su utilización. Esta definición no indica que los errores asociados a estos medicamentos sean más frecuentes, sino que en caso de producirse un error, las consecuencias para los pacientes suelen ser más graves. Por todo ello, los medicamentos de alto riesgo han de ser objetivo prioritario en todos los programas de seguridad clínica que se establezcan en los hospitales.³¹

La Organización Mundial de la Salud sugiere una política sobre el uso seguro y racional de medicamentos en el cual el uso racional de medicamentos consiste en asegurar que los pacientes reciban la medicación adecuada para sus necesidades clínicas, en la dosis individual requerida, por un periodo adecuado y al más bajo costo para ellos y su comunidad. La Organización Mundial de la Salud nos menciona que el uso racional y seguro de medicamentos busca:

- Tener medicamentos seguros, eficaces y de calidad.
- Evitar la aparición de efectos no deseados.
- Promover la adecuada recuperación del paciente.
- Resguardar la economía del paciente, su familia y la del sistema sanitario.
- Generar una actitud medica responsable
- Involucrar al paciente en el cuidado de sus salud y en la defensa de sus derecho.³²

Metotrexato (MTX), es un análogo estructural del ácido fólico con un efecto antiproliferativo por su acción sobre el metabolismo de las purinas y las pirimidinas. Se han descrito múltiples mecanismos de acción que explican su efecto en la Artritis Reumatoide, y por su comodidad de administración y favorable perfil de seguridad se ha convertido en el patrón oro del tratamiento de la

Artritis Reumatoide de inicio y la base de la mayor parte de tratamientos combinados. Se administra a una dosis 15 mg/semana durante las 4 semanas siguientes y posteriormente aumentar hasta 20-25 mg/semana en función de la eficacia y toxicidad. Se administra junto con ácido fólico (5-10 mg/semanales) 24 horas después de la administración del metotrexato.

Se trata de un fármaco bastante seguro cuya experiencia acumulada supera con mucho la de otros fármacos. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en alteraciones gastrointestinales y estomatitis³³, rash macular de predominio en extremidades, alopecia, fiebre, y síntomas del sistema nervioso central como cefalea, cansancio y dificultad de concentración, generalmente asociados al día de la toma, siendo la principal causa de suspensión; algunos de estos efectos adversos pueden mejorar administrando el fármaco por la noche o cambiando la vía de administración de oral a parenteral³⁵. La administración de metotrexato se asocia a neumonitis intersticial aguda, fibrosis pulmonar, nodulosis, bronquitis con hiperreactividad bronquial, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, edema pulmonar, pleuritis y derrame pleural³⁵, si bien es difícil separar el efecto del fármaco del de la propia artritis Reumatoide.

Durante el tratamiento con metotrexato es frecuente la elevación de enzimas hepáticas y puede inducir fibrosis hepática pero es muy rara la evolución a cirrosis³⁶. La toxicidad medular

(leucopenia, trombopenia y anemia macrocítica) es generalmente dosis-dependiente y responde a la administración de folatos³⁷, aunque está descrita la aplasia medular. Es necesario tener especial precaución en pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal. El riesgo de infecciones está aumentado con metotrexato siendo la mayoría infecciones del tracto respiratorio, herpes zoster, infecciones urinarias y celulitis³⁸; también existe un riesgo menor de infecciones oportunistas³⁹.

Se han publicado varios casos con linfomas de células B, a menudo asociados a virus Epstein-Barr que, en algunos pacientes, remiten al suspender el metotrexato⁴⁰; sin embargo, la artritis reumatoide y, en general, la inflamación crónica se asocian a un mayor riesgo de linfoma⁴¹. También se ha descrito el desarrollo o aumento, en el número o tamaño, de nódulos reumatoides (nodulosis) en el contexto del tratamiento con metotrexato.

Leflunomida (LEF), es un derivado isoxazol que interfiere con la síntesis de pirimidinas. Se inicia con una dosis de 100 mg/día durante 3 días y se continúa con 20 mg/día de forma continuada. También se puede obviar la dosis de carga e iniciar el tratamiento directamente a una dosis de 20 mg/día, obteniéndose la máxima eficacia más lentamente pero con mejor tolerancia. En caso de mala tolerancia y/o toxicidad, se puede reducir la dosis a 10 mg/día⁴².

Los efectos adversos más frecuentes son la diarrea (hasta un 17%), náuseas (9%) y dolor abdominal (6%). También son

frecuentes las infecciones respiratorias altas (hasta un 15% a 25). Es hepatotóxica y puede producir elevación de enzimas hepáticas en un 5% de los pacientes, existiendo la posibilidad de fracaso hepático en raras ocasiones y generalmente en las primeras fases del tratamiento. Otros efectos menos frecuentes son hipertensión, cefalea, vértigo y alopecia. En algunos pacientes, sobre todo ancianos, se desarrolla un cuadro de caquexia que simula un cuadro constitucional. Existe riesgo de citopenia en las tres series, y se han descrito casos de aplasia medular tanto en el contexto de monoterapia con leflunomida como, sobre todo, en tratamientos combinados con metotrexato⁴³.

Sulfasalazina (SFZ), es la combinación de ácido salicílico y sulfapiridina. Se administra en una dosis de 2-3 g/día vía oral repartida en dos o tres tomas. Es un fármaco muy utilizado tanto en monoterapia como en tratamiento combinado en los países anglosajones, pero mucho menos popular en nuestro país por razones que pueden tener que ver con la dificultad para alcanzar las dosis más altas sin efectos adversos quizá debido a la ausencia de comprimidos recubiertos en nuestro medio.

La mayoría de los efectos adversos se presentan en los primeros meses de tratamiento y su incidencia desciende con la utilización continuada. Los más frecuentes son a nivel del Sistema Nervioso Central (cefalea, vértigo) y del gastrointestinal (anorexia, náuseas, vómitos, y dolor abdominal) (27). Puede aparecer

macrocitosis (9%), leucopenia (3,7%), neutropenia (2%) y anemia megaloblástica (<1%). La Sulfasalazina puede inducir falta de fertilidad en varones, alteraciones del gusto, rash cutáneos, transaminasemia, neumonía eosinofílica, alveolitis, neumonitis subaguda por hipersensibilidad, neuropatía sensitivo-motora, y miopatía⁴⁴.

Azatioprina (AZT), es un análogo de las purinas que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Se utiliza a una dosis de entre 50 y 150 mg/día. La Azatioprina se excreta en orina en un 45% y el resto se metaboliza a 6-mercaptopurina, que a su vez es metabolizada a ácido 6-tioúrico y a otros diferentes metabolito, la dosis debe reducirse en caso de insuficiencia renal.

Sus efectos secundarios más frecuentes son: la intolerancia gastrointestinal (20%), las alteraciones hematológicas y la susceptibilidad a infecciones⁴⁵. Anorexia, náuseas y vómitos son las alteraciones gastrointestinales más frecuentes. Un 5% de los pacientes presenta elevación de enzimas hepáticas y menos de un 1% desarrolla diarrea. Se han descrito casos de pancreatitis inducida por Azatioprina. Las alteraciones hematológicas más frecuentes son la leucopenia (25%) y la plaquetopenia (5%) que habitualmente son leves y no requieren modificación de la dosis o solo un ligero ajuste de la misma. Se han descrito casos de aplasia medular que son más frecuentes en caso de déficit de la xantina oxidasa, por lo que el uso concomitante de alopurinol debe evitarse

y, en todo caso, disminuir la dosis de Azatioprina en un 50-75% si es necesaria su administración conjunta⁴⁶. Un 10% de los pacientes tratados con Azatioprina desarrollan infecciones tanto bacterianas como virales (herpes zoster o reactivación de hepatitis B y C). Existe también un mayor riesgo de tuberculosis⁴⁴. Existe un riesgo elevado de neoplasias, fundamentalmente carcinomas cutáneos y neoplasias hematológicas⁴⁷.

Ciclofosfamida (CFA), es un agente alquilantecitotóxico que se utiliza casi exclusivamente en el tratamiento de manifestaciones graves de la Artritis Reumatoide (p. e. vasculitis reumatoide) tanto en forma de pulsos intravenosos como por vía oral. Para el tratamiento oral se comienza por 50 mg/día y se aumenta la dosis cada 4-6 semanas hasta obtener respuesta sin sobrepasar los 2,5 mg/kg/día; en caso de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis. Para el tratamiento en pulsos, se suele comenzar con una dosis de 500-750 mg/pulso ajustando la dosis, según el recuento de leucocitos. Los bolos se repiten mensualmente generalmente hasta un número de entre 6 y 9, pudiendo después espaciarse o suspenderse para mantener el control de la enfermedad con otro inmunosupresor⁴⁸.

En cuanto a los efectos adversos, la Ciclofosfamida produce una depresión medular reversible y dosis-dependiente que alcanza un valle en la cifra de leucocitos en torno a los 8-14 días de la administración del fármaco, por lo que la dosis debe ajustarse.

Puede producirse anemia, trombopenia y aplasia medular que son reversibles tras la suspensión del fármaco. Se asocia también a un mayor riesgo de neoplasias hematológicas (linfoma y leucemia), cáncer cutáneo y cáncer de vejiga⁴⁸. Se asocia también a un mayor riesgo de infecciones habituales y oportunistas (incluyendo tuberculosis, hongos y herpes zoster) recomendándose quimioprofilaxis para la tuberculosis y para *Pneumocystis jiroveci* especialmente si se asocian dosis altas de esteroides.

La eliminación en la orina de la Ciclofosfamida convierte a la vejiga urinaria en asiento frecuente de toxicidad, tanto cistitis hemorrágica como carcinoma de vejiga⁴⁹; para evitarlo se recomienda una hidratación adecuada así como una micción frecuente, así como el uso de 2-mercaptoetanol sulfonato de sodio (MESNA), también disminuye la toxicidad vesical; la sospecha de cistitis hemorrágica obliga a la suspensión del fármaco. Otros efectos adversos de la Ciclofosfamida son la toxicidad gastrointestinal (náuseas y vómitos), alopecia, reacciones de hipersensibilidad y, más raramente toxicidad pulmonar, cardíaca o hepática y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética⁵⁰.

PRINCIPIO ACTIVO	EFFECTOS ADVERSOS GRAVES	SÍNTOMAS A VIGILAR
METOTREXATO (MTX)	Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Neumonitis. Infecciones graves. Teratogenicidad.	Rash, úlceras orales y vómitos, diarrea. Disnea de nueva aparición o incrementada o tos seca. Dolor de garganta grave. Aparición de hematomas. Fiebre, anemia.
LEFLUNOMIDA (LEF)	Hipertensión. Mielosupresión. Hepatotoxicidad. Infecciones graves. Teratogenicidad.	Rash o picor. Pérdida de cabello. Dolor de garganta grave. Aparición de hematomas. Hipertensión. Dolor de cabeza. Malestar gastrointestinal (náuseas, diarrea). Úlceras bucales. Pérdida de peso. Disnea.
SULFASALAZINA (SFZ)	Hepatotoxicidad Infecciones graves	Nausea, vómitos Transaminasemia Neutropenia y leucopenia Plaquetopenia
AZATIOPRINA (AZT)	Mielosupresión. Infecciones graves. Teratogenicidad.	Fiebre, hematomas, anemia. Rash, úlceras bucales, dolor de garganta.
CICLOFOSFAMIDA (CFM)	Mielosupresión. Cistitis hemorrágica. Infecciones graves. Teratogenicidad.	Fiebre, hematomas, anemia.

2.3. Marco conceptual

Enfermedad: Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o de alguna de sus partes debida a una causa interna o externa.

Artritis Reumatoide: Es la forma más común de artritis autoinmune. La artritis reumatoide es una enfermedad crónica de larga duración que causa dolor, rigidez, hinchazón y limitación del movimiento y función de muchas articulaciones. Mientras que la artritis reumatoide puede afectar a cualquier articulación, las pequeñas articulaciones de las manos y los pies tienden a estar involucrados con mayor frecuencia.

Efectos Adversos: Son síntomas indeseables previstos que pueden presentar los pacientes ante la prescripción de un determinado tratamiento.

Complicaciones: En medicina una complicación de un enfermedad, la agrava, sumándose a la de base, haciendo que el cuadro del paciente sea más crítico o deje secuelas.

Comorbilidad: Es la presencia de una segunda enfermedad o más que ocurre al mismo tiempo de una enfermedad primaria.

Fármaco modificador de enfermedad no biológico: Se caracterizan por modular la respuesta del sistema inmunológico con

un mecanismo de acción amplio y no del todo bien conocido. El inicio de su acción clínica es variable, pero en todo caso lenta.

Paciente: Persona enferma que es atendida por un profesional de la salud.

2.4. Hipótesis de la Investigación

No aplica

2.5. Variables

2.5.1. VARIABLE DEPENDIENTE:

- Artritis Reumatoide

2.5.2. VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Efectos Adversos de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos

2.5.3. VARIABLE INTERVINIENTES:

- Edad
- Sexo
- Estado civil
- Grado de instrucción
- Antecedentes Familiares
- Lugar de procedencia
- Comorbilidad
- Tratamiento Previo

2.5.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VER ANEXO N°01

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo y diseño de la investigación

El diseño metodológico que se realizó en el presente estudio fue de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal, desarrollado en el periodo comprendido entre junio y diciembre del 2015.

3.2 Población y muestra

Unidad de análisis: Pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología Regional de Ica.

Población: Total de pacientes con Artritis Reumatoide que recibieron tratamiento con algún fármaco modificador de enfermedad no biológico en el consultorio externo de Reumatología del Hospital Regional de Ica, en el periodo comprendido entre Julio a Diciembre del 2015, siendo N=126 pacientes.

Muestra: Todos los pacientes con Artritis Reumatoide atendidos en la consulta externa, n=126.

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Todos los pacientes con Artritis Reumatoide que recibieron tratamiento con algún fármaco modificador de enfermedad no biológico en el Consultorio Externo de Reumatología del Hospital Regional de Ica, en el periodo comprendido entre Julio a Diciembre del 2015.

Exclusión: Pacientes con datos incompletos en sus historias clínicas.

3.4 técnicas de recolección y procesamiento de datos

Se plantearan así:

Autorización: Del jefe del Área de Reumatología del Hospital Regional de Ica.

Tiempo de Recojo: Según cronograma.

Recursos Utilizados: Se cuenta con los recursos humanos, materiales y económicos necesarios para realizar el estudio.

Procesos: Las técnicas y métodos para medir las distintas variables se encuentran detalladas en la definición operacional de variables. Se contara con el apoyo de personal de salud capacitado y entrenado.

Capacitación: Los diferentes recolectores de datos, serán capacitados.

Supervisión: Se contara con la supervisión directa del médico reumatólogo del Hospital Regional de Ica quien asegurara el plan de recolección para garantizar la validez y confiabilidad del estudio.

Elaboración de datos: Se consideraran las siguientes fases.

a) Revisión de los Datos: Con la finalidad de examinar en forma crítica cada uno de los instrumentos utilizados (control de claridad) a fin de hacer las correcciones necesarias.

b) Codificación de Datos: Se hará con el estadístico.

c) Clasificación de los Datos: Según codificación, escala y nivel de medición e indicadores en cada variable identificada en el estudio.

d) Procesamiento de datos: De acuerdo al método utilizado para conseguir el Plan de Tabulación necesario. Se utilizara el paquete estadístico SPSS 18.0; se ingresarán los datos codificando cada una de las variables del instrumentos que permitirá recolectar la información.

e) Recuento – Plan de tabulación de datos: Consiste en planear las tablas ficticias o en blanco necesarias para el recuento de los datos.

f) Presentación de los datos: Tanto los datos cuantitativos y cualitativos serán en tablas estadísticas unidimensionales y bidimensionales con sus respectivas frecuencias absolutas, relativas y acumuladas según sea el caso; también serán presentados los resultados en gráficos según la condición de la variable.

g) Plan de análisis e interpretación de datos: Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos; se ordenaran y procesaran en una computadora personal, valiéndonos de los programas SPSS 18.0. Se estudiaran las variables obtenidas en la consolidación y se procesarán estadísticamente, se observara y analizaran los resultados y la posible aparición de relaciones entre ellos utilizando las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar), para las variables cuantitativas y la moda para las variables cualitativas y ordinales.

3.5 Instrumentos de recolección de la información

Mediante la revisión de historias clínicas y la aplicación de la ficha de recolección de datos. VER ANEXO N°02

RESULTADOS

Se recolectaron 126 fichas, todas fueron adecuadamente llenados los cuestionarios, bajo nuestra supervisión y aclarando las dudas cuando se requirió.

TABLA N° 01

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS – SEGÚN EDAD

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE - HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

GRUPOS DE EDAD	Nº	%	% acumulado
<20 años	1	0.8	0.8
20-29 años	21	16.8	17.6
30-39 años	24	19.2	36.8
40-49 años	40	32.0	68.8
50-59 años	24	19.2	88.0
60-69 años	15	12.0	100.0
Total	125	100.0	

Fuente: Encuesta.

En cuanto a las edades agrupadas; podemos identificar que pacientes con artritis reumatoide se presentan con mayor frecuencia a la edad de 40 a 49 años, donde el 32.0% está afectada con este mal y un acumulado del 68.8%; luego se tienen a

Estadísticos : Edad

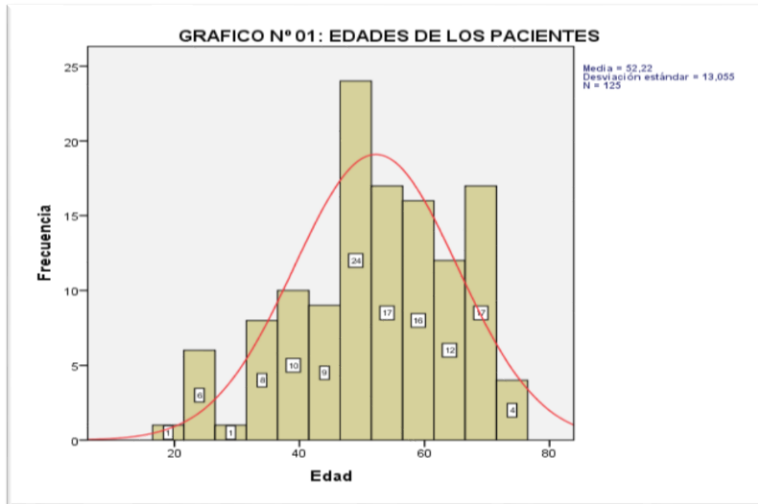
Media	52.2
Mediana	52.0
Moda	51
Desviación estándar	13.1
Varianza	170.4
Rango	56
Mínimo	19
Máximo	75

las edades de 30 a 39 años y de 50 a 59 años con el 19.2% respectivamente de personas afectadas con este daño.

En cuanto a los estadísticos se tiene que la edad media en cuanto a la edad es de 52 años, coincidiendo con la edad mediana; y

una predominancia de los pacientes con la edad de 51 años. La dispersión de las

edades es de 13.1 años; es decir que las edades se dispersan en promedio 13 años respecto a la media.



El grafico permite conocer que las edades siguen una distribución normal positiva; es decir que las edades se encuentran más concentradas a la derecha; es decir que existen mayor número de

pacientes con edades mayores de 43 años.

TABLA Nº 02**CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS****PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE - HOSPITAL REGIONAL DE ICA**

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

VARIABLES	Nº	%	% acumulado
SEXO			
Femenino	102	81.6	81.6
Masculino	23	18.4	100.0
Procedencia por Provincias			
Otros	6	4.8	4.8
Ica	76	60.8	65.6
Pisco	23	18.4	84.0
Chincha	9	7.2	91.2
Nazca	6	4.8	96.0
Palpa	5	4.0	100.0
ESTADO CIVIL			
Casado	51	40.8	40.8
Conviviente	15	12.0	52.8
Separado	59	47.2	100.0
GRADO DE INSTRUCCIÓN			
Primaria	36	28.8	28.8
Secundaria	71	56.8	85.6
Superior	18	14.4	100.0
Total	125	100.0	

Fuente: Encuesta.

Las características demográficas referidas al sexo; podemos deducir que el mayor número de pacientes que sufren con la artritis reumatoide se da en el sexo femenino con el 81.6% (n=102), en cuanto a la procedencia el mayor número de pacientes con esta enfermedad se ubican en la provincia de Ica con el 60.8% (n=76), luego Pisco con el 18.4% (n=23); el estado civil que mayormente presentan los pacientes es el de separado que representa al 47.2% (n=59) de

pacientes con este daño; en el grado de instrucción más de la mitad de pacientes que fueron diagnosticados con la artritis; es decir el 56.8% presentan estudios secundarios y solo el 14.4% estudios superiores.

TABLA N° 03

CARACTERISTICAS DE SALUD

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE - HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

VARIABLES	N°	%	% acumulado
ANTECEDENTES FAMILIARES			
No	31	24.8	24.8
Si	94	75.2	100.0
SI ES "SI":			
Madre	35	28.0	36.5
Abuelos	33	26.4	70.8
Otros	26	27.0	100.0
N° DE TRATAMIENTOS			
Un Tratamiento	82	65.6	65.6
Dos tratamientos	43	34.4	100.0
PRESENTA EFECTOS ADVERSOS			
No	63	50.4	50.4
Si	62	49.6	100.0
PRESENTA ENFERMEDADES ASOCIADAS			
No	79	63.2	63.2
Si	46	36.8	100.0
PRESENTA COMPLICACIONES DE ENFERMEDAD			
No	73	58.4	58.4
Si	52	41.6	100.0
Total	125	100.0	

Fuente: Encuesta.

En cuanto a las características asociadas a la salud; podemos identificar que el 75.2% de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad si presentaron antecedentes, frente a un 24.8% que no lo presentaron; y de los que presentaron

antecedentes (n=94), el 28.0% (n=35) fue por la madre, el 27% (n=26) por otros y el 26.4% (n=33) por los abuelos; el número de tratamiento recibidos por la artritis fueron como mínimo un tratamiento que representó al 65.6% (n=82) y el 34.4% (n=43) recibieron hasta dos tratamientos; y de ellos el 49.6% de pacientes presentaron algún efecto adverso al tratamiento y el 50.4% no lo presentaron. Respecto a la presentación de enfermedades asociadas el 63.2% de los pacientes no lo presentaron, frente al 36.8% de pacientes con artritis que si presentaron alguna enfermedad asociada; y en cuanto a la presentación de complicaciones de la enfermedad el 41.6% presentaron algún tipo de complicación y el 58.4% no lo presento.

TABLA N° 04

TRATAMIENTO PREVIO Y EFECTOS ADVERSOS SEGÚN SEXO

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE - HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

VARIABLES	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino		N°	%
	N°	%	N°	%		
Tipo de Tratamiento						
Leflunomida	34	27.2	11	8.8	45	36.0
MTX	24	19.2	6	4.8	30	24.0
MTX + SFZ	10	8.0	3	2.4	13	10.4
MTX SC	8	6.4	0	0.0	8	6.4
Leflunomida + AZT	6	4.8	1	0.8	7	5.6
MTX + AZT	4	3.2	1	0.8	5	4.0
MTX + Ciclofosfamida	4	3.2	1	0.8	5	4.0
MTX SC + SFZ	5	4.0	0	0.0	5	4.0
MTX + AZA	3	2.4	0	0.0	3	2.4
Ciclofosfamida + Leflunomida	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Leflunomida + Azatiprina	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Leflunomida + Ciclofosfamida	1	0.8	0	0.0	1	0.8
MTX + Ciclofosfamida	1	0.8	0	0.0	1	0.8
EFECTOS ADVERSOS						
Ninguno	49	39.2	14	11.2	63	50.4
Epigastralgia	11	8.8	1	0.8	12	9.6
Transaminasemia	9	7.2	2	1.6	11	8.8
Neumonía	7	5.6	2	1.6	9	7.2
Nauseas	5	4.0	3	2.4	8	6.4
Infección urinaria	7	5.6	0	0.0	7	5.6
Leucopenia	4	3.2	1	0.8	5	4.0
Alopecia	3	2.4	0	0.0	3	2.4
Herpes zoster	2	1.6	0	0.0	2	1.6
Hematuria persistente	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Leucopenia - alopecia	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Leucopenia - Infección urinaria	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Transaminasemia - Neumonía	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Tuberculosis pulmonar	1	0.8	0	0.0	1	0.8
TOTAL	102	81.6	23	18.4	125	100.0

Fuente: Encuesta.

Del total de pacientes con artritis el 27.2% de pacientes fueron mujeres y recibieron tratamiento de Leflunomida, el 19.2% de mujeres con artritis recibieron MTX y el 8.0% de mujeres recibieron MTX+SFZ; en los hombres se presentó la

misma tendencia; en cuanto a los efectos adversos el 50.4% de los pacientes no presentaron ningún efectos adverso; y vemos que el 9.6% de los pacientes presentaron Epigastralgia y de ellos el 8.8% afecto a las mujeres.

TABLA Nº 05

ENFERMEDADES ASOCIADAS - SEGÚN SEXO

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE – HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

ENFERMEDADES ASOCIADAS	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	102	81.6	23	18.4	125	100.0
NINGUNA	65	81.2	15	18.8	80	100.0
HTA	11	78.6	3	21.4	14	100.0
FIBROSIS PULMONAR	5	62.5	3	37.5	8	100.0
DIABETES	6	85.7	1	14.3	7	100.0
HIPOTIROIDISMO	4	100.0	0	0.0	4	100.0
HEPATITIS B	2	66.7	1	33.3	3	100.0
ULCERA PEPTICA	3	100.0	0	0.0	3	100.0
DIABETES + OBESIDAD	2	100.0	0	0.0	2	100.0
OBESIDAD + DIABETES	2	100.0	0	0.0	2	100.0
ANEMIA	1	100.0	0	0.0	1	100.0
OSTEOPOROSIS	1	100.0	0	0.0	1	100.0

Fuente: Encuesta.

Las enfermedades asociadas más frecuentes que se presentaron en pacientes con artritis fueron la HTA, Fibrosis pulmonar y la Diabetes que se presentaron con mayor predominancia en las mujeres así tenemos que afectaron al 78.6%, 62.5% y 85.7% respectivamente; mientras que en los hombres solo afectaron al 21.4%, 37.5% y 14.3% respectivamente.

TABLA N° 06**TRATAMIENTO PREVIO - SEGÚN SEXO****PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE – HOSPITAL REGIONAL DE ICA****PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015**

TRATAMIENTO PREVIO	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	102	100.0	23	100.0	125	100.0
AINES	57	55.9	11	47.8	68	54.4
AINES + CORTICOIDES	4	3.9	1	4.3	5	4.0
CORTICOIDES	17	16.7	3	13.0	20	16.0
NINGUNO	24	23.5	8	34.8	32	25.6

Fuente: Encuesta.

Del total de mujeres con artritis al 55.9% (n=57) se les aplicó tratamiento previo con AINES, el 16.7% (n=17) con corticoides, solo el 3.9% (n=4) de los pacientes tuvieron tratamiento con AINES y Corticoides; en los varones presenta la misma tendencia, el 47.8% (n=11) tuvieron tratamiento con AINES, el 13.0% (n=3) con corticoides el 4.3% (n=1) con ambos.

TABLA Nº 07

TRATAMIENTO PREVIO - SEGÚN SEXO

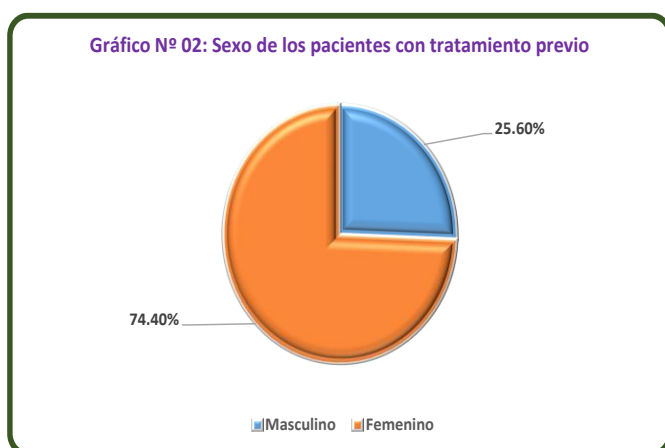
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE – HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

TRATAMIENTO PREVIO	SEXO				Total	
	Femenino		Masculino			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Total	102	81.6	23	18.4	125	100.0
Ninguno	24	19.2	8	6.4	32	25.6
Celecoxib	15	12.0	1	0.8	16	12.8
Meloxicam	10	8.0	6	4.8	16	12.8
Naproxeno	14	11.2	0	0.0	14	11.2
Eterecoxib	10	8.0	1	0.8	11	8.8
Ketoprofeno	6	4.8	2	1.6	8	6.4
Prednisona	8	6.4	0	0.0	8	6.4
Deflazacort	5	4.0	2	1.6	7	5.6
Betametasona	2	1.6	1	0.8	3	2.4
Diclofenaco	2	1.6	1	0.8	3	2.4
Dexametasona	2	1.6	0	0.0	2	1.6
Diclofenaco/dexametazona	2	1.6	0	0.0	2	1.6
Celecoxib/prednisona	1	0.8	0	0.0	1	0.8
Meloxicam/dexametazona	0	0.0	1	0.8	1	0.8
Naproxeno/prednisona	1	0.8	0	0.0	1	0.8

Fuente: Encuesta.

Respecto al tratamiento previo se puede acotar que el 25.6% (n=32) de pacientes



no recibieron tratamiento previo y el 74.4% (n=93) si recibieron tratamiento previo; así también se puede citar que mientras el 19.2% (n=24) de las mujeres no recibieron tratamiento el 62.4% del total de pacientes fueron

mujeres con tratamiento previo; donde con mayor frecuencia recibieron el

Celecoxib en un 12.0% (n=15), seguido del Naproxeno en un 11.2% (n=14) de los pacientes que fueron mujeres; luego el Meloxicam y el Eterecoxib que se le dio al 8.0% (n=10) de las mujeres respectivamente; en los hombres el tratamiento previo más frecuente fueron el Meloxicam en un 4.8%; y el Ketoprofeno y el Deflazacort con el 1.6% respectivamente.

TABLA Nº 08

EFFECTOS ADVERSOS - SEGÚN ANTECEDENTES FAMILIARES

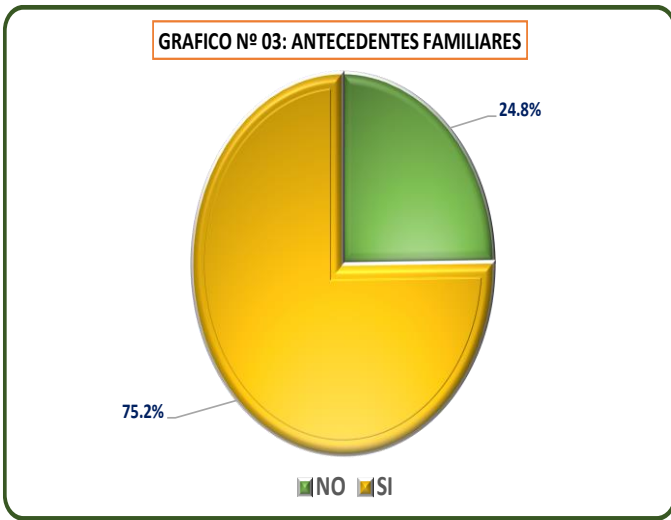
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE – HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015

EFECTOS ADVERSOS	ANTECEDENTES FAMILIARES				Total	
	No		Si		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
Total	31	24.8	94	75.2	125	100.0
Ninguno	20	16.0	43	34.4	63	50.4
Epigastralgia	2	1.6	10	8.0	12	9.6
Transaminasemia	2	1.6	9	7.2	11	8.8
Neumonía	1	0.8	8	6.4	9	7.2
Nauseas	5	4.0	3	2.4	8	6.4
Infección urinaria	0	0.0	7	5.6	7	5.6
Leucopenia	0	0.0	5	4.0	5	4.0
Alopecia	0	0.0	3	2.4	3	2.4
Herpes zoster	1	0.8	1	0.8	2	1.6
Hematuria persistente	0	0.0	1	0.8	1	0.8
Leucopenia - alopecia	0	0.0	1	0.8	1	0.8
Leucopenia - infección urinaria	0	0.0	1	0.8	1	0.8
Transaminasemia - neumonía	0	0.0	1	0.8	1	0.8
Tuberculosis pulmonar	0	0.0	1	0.8	1	0.8

Fuente: Encuesta.

La Tabla N° 08, muestra que el 50.4% de los pacientes no presentaron efectos



adversos, pese a que el 34.4 de ellos presentaron antecedentes familiares; así tenemos que la Epigastralgia, Transaminasemia y la Neumonía su presentación como efectos adversos se da en con mayor frecuencia en pacientes con presencia de

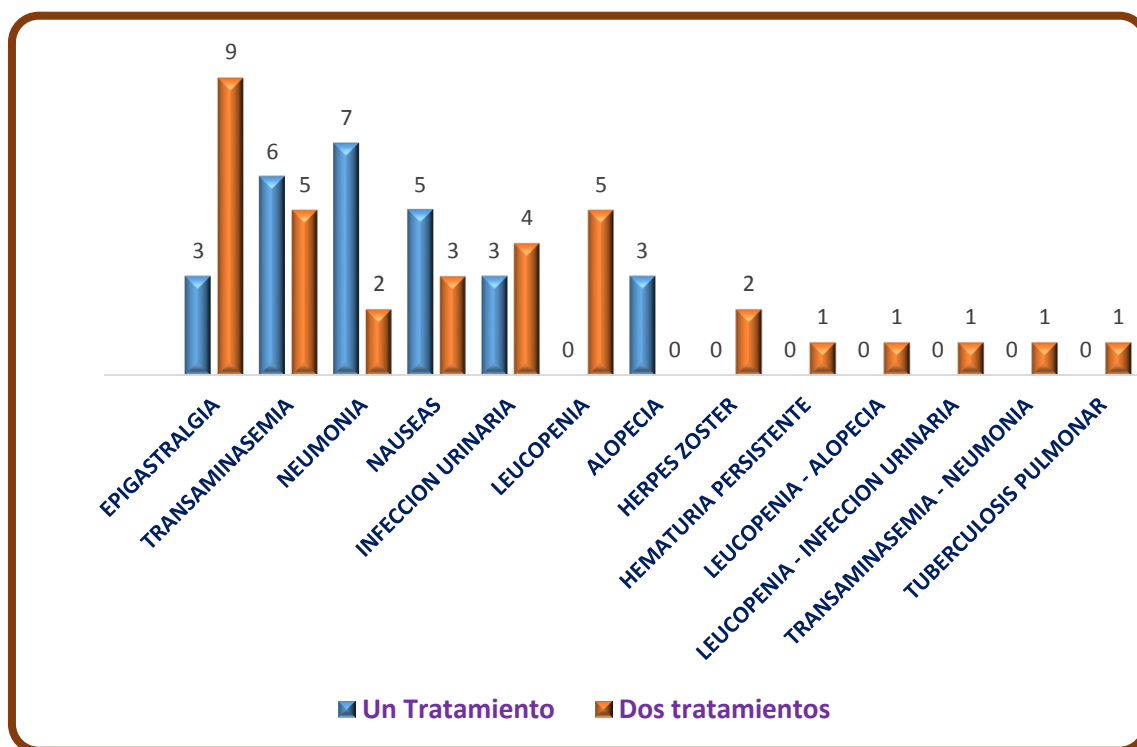
antecedentes familiares, en un 8.0%, 7.2% y 6.4% respectivamente.

GRAFICO N° 04

EFFECTOS ADVERSOS Y NUMERO DE TRATAMIENTOS

PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE – HOSPITAL REGIONAL DE ICA

PERIODO: JULIO – DICIEMBRE 2015



En cuanto a los efectos adversos podemos observar e identificar que en la primera causa de efecto adverso es la Epigastralgia y se tiene 12 pacientes que lo presentan pero 9 de ellos se encontraron con dos tratamientos y solo 3 de ellos con un solo tratamiento; con la Transaminasemia como segundo efecto adverso con mayor frecuencia se dio un tratamiento a 6 pacientes y a 5 de ellos se les brindo dos tratamientos.

DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado en la región Ica, no habiéndose encontrado antecedentes de algún trabajo similar en ninguno de los establecimientos de la región. En contraste hemos encontrado antecedentes nacionales e internacionales que nos ha servido de referencia para realizar este estudio.

Los efectos adversos no se representa de forma clara en la bibliografía revisada aunque encontramos estos porcentajes de manera más detalladas en los estudios mencionados en este trabajo como antecedentes encontrándose por ejemplo en el estudio 11 donde se encontró un porcentaje de 16.82% de personas que tuvieron algún efecto adverso en el tratamiento con leflunomida para artritis reumatoide, en el estudio 13 se encuentra que un porcentaje de 25% de efectos adversos en el tratamiento con metotrexate con ciclosporina A; en el caso del estudio 18 se encuentra una variación considerable con los estudios mencionados anteriormente pues se encuentra un porcentaje de 4.7% de efectos adversos en el tratamiento de artritis reumatoide con antipalúdicos. En el estudio 23 se puede apreciar un porcentaje de 27.9% de efectos adversos en el tratamiento de artritis reumatoide con leflunomida y un 23.8% para el tratamiento con metotrexate.

Los efectos adversos más frecuentes observados en la bibliografía nos menciona que son: molestias gastrointestinales, elevación de las transaminasas, náuseas, neumonitis, leucopenia, alopecia, síndrome nefrótico, entre otros; pero sin un valor claro de cada una de ellas, a comparación de los estudios mencionados en este trabajo por ejemplo en el estudio 22 donde para el metotrexato como tratamiento de artritis reumatoide presento del total de efectos

adversos el 41% elevación de las transaminasas y un 24.3% de epigastralgias en el cual en el mismo estudio podemos apreciar un porcentaje de 23.8% de elevación de las transaminasas y un 13.3% de epigastralgia para el tratamiento de artritis reumatoide con leflunomida, además de un 53.9% de epigastralgia para el tratamiento con sulfazalacina y un 41.1% de retinopatía para el tratamiento con cloroquina para artritis reumatoide. En el estudio 11 se menciona además un porcentaje de 58% del total de efectos adversos del tratamiento de artritis reumatoide con leflunomida fueron síntomas gastrointestinales, 24% elevación de las transaminasas, 10% alopecia y un 3% infecciones asociadas.

También en el trabajo se tienen en cuenta las siguientes variables, sexo, edad, estado civil, grado de instrucción, lugar de procedencia, comorbilidad y antecedentes familiares aparentemente según los estudios encontrados para este trabajo no se ha encontrado una relación directa con los efectos adversos del tratamiento para artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos.

CONCLUSIONES

1. La artritis reumatoide según la referencia bibliográfica utilizada para este trabajo nos dice que en la mayoría de casos los síntomas de la artritis se comienzan a manifestar a partir de los 55 años, se puede apreciar que la artritis reumatoide en este estudio tiene una mayor prevalencia entre las personas entre los 40 y 49 años con un 32% del total de pacientes con dicha enfermedad.
2. En este estudio la artritis reumatoide según los resultados obtenidos tiene una mayor prevalencia en el sexo femenino con un 81.6% en contraparte una menor tasa en el sexo masculino con un 18.4%, con lo cual se puede decir que el sexo femenino tiene mayor predisposición a padecer artritis reumatoide.
3. También se puede observar que la mayor parte de la población estudiada proviene de la provincia de Ica con un 60.8%, la mayoría teniendo un estado civil separado con un 47.2% y un grado de instrucción en mayoría de educación secundaria con un 56.6%
4. Un factor predisponente que se puede mencionar para la artritis reumatoide es el antecedente familiar viendo que del total un 75% tuvo algún antecedente familiar de artritis reumatoide, además del total un 28% de los antecedentes familiares son los maternos seguido de un 26.4% de los abuelos.
5. En este trabajo se encuentran un alto porcentaje de efectos adversos relacionado con el tratamiento para artritis reumatoide siendo del total un 49.6% quienes manifestaron efectos adversos, además presentan

complicaciones de la enfermedad un 58.4% de pacientes analizados en este estudio.

6. El tratamiento más utilizado en para la población que usamos fue la leflunomida con un 36% seguido de metotrexate con un 24% y metotrexate con sulfazalacina con un 10.4%, y dentro de los efectos adversos más frecuentes tenemos a la epigastralgia con 9.6%, luego transaminasemia 8.8% y neumonía en un 7.2%, que se adecua a lo mencionado en la literatura y los antecedentes encontrados para este estudio
7. Dentro de las enfermedades asociadas a la artritis reumatoide el porcentaje total de dichas enfermedades es del 36% dentro de la cual las principales la Hipertensión Arterial con un 11.2%, la fibrosis pulmonar en un 6.4%, y un 5.6% de diabetes mellitus tipo II como las tres principales.
8. El tratamiento previo que utilizaron estas personas fueron principalmente AINES en un porcentaje de 54% del total de pacientes y de los cuales los principales fármacos usados son el celecoxib con un 25.6%, el meloxicam 12.8% y el naproxeno 12.8% del total de pacientes.

RECOMENDACIONES

1. Ampliar el estudio con otros hospitales de la región Ica: Hospital Augusto Hernández, Hospital Santa María del Socorro, Hospital Félix Torrealva Gutiérrez, para aumentar la muestra y disminuir los sesgos mejorando la calidad de estudio y poder realizar comparaciones con los estudios realizados en dichos hospitales, revelando la verdadera frecuencia de los efectos adversos atribuidos a fármacos modificadores de la enfermedad no biológicos.
2. Profundizar el estudio sobre los efectos adversos atribuidos a los fármacos modificadores de la enfermedad y su relación con factores asociados a la artritis reumatoide.
3. Contratación de más especialistas del área de Reumatología en los diferentes hospitales de la Región para que se puede tener un mejor manejo de la enfermedad en este caso la artritis reumatoide y poder hacer un seguimiento estricto a los pacientes que lleven tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad y de esta manera evitar los efectos adversos, que hemos mencionado con anterioridad en el trabajo.
4. Que los hospitales manejen guías y protocolos de tratamiento de artritis reumatoide para el mejor manejo de los pacientes en los servicios de Reumatología, puesto que es necesario llevar un lineamiento eficaz para el manejo de estas enfermedades y dicho lineamiento debe ser manejado por todos los médicos del servicio de Reumatología de los hospitales que cuenten con este servicio.

5. Profundizar y realizar investigaciones sobre cual debiera ser la mejor línea terapéutica a seguir y que sea la más eficaz, de costo bajo para que sea asequible para la población, que sea seguro y con la menor cantidad de efectos adversos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Efraín Díaz–Jouanen, Carlos Abud–Mendoza, Mario Alberto Garza–Elizondo et al. Recommendations for the medical treatment of rheumatoid arthritis. *Rev. invest. clín.* 2011; 57 (5): 80
- 2.- César Hernández-García, Cristina Martínez-Prada. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. *Rev. Terap.* 2012; 33 (4): 99-109
- 3.- Blanco Francisco Javier , Ballina Javier , Carbonell Jordi et al. Estudio descriptivo de la utilización de los FAMES en los pacientes con artritis reumatoide o artritis persistente que inician tratamiento farmacológico en España. (ESTUDIO FIRST). *Revist. Reumat. Clin.* 2011; 7 (2): 88-93
- 4.- 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): 967-75
- 5.- Aithal GP, Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 139-50.
- 6.- Pasero G. Marson P. Short history of anti-rheumatic therapy. *Reumatismo* 2011; 62(2): 111-23.
- 7.- José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, et al. Aspecto de Seguridad de los Fármacos en Artritis Reumatoides. *Revista Liburukia.* 2010; 18(2): 10-12
- 8.- Prada Hernandez DM, Molinero Rodriguez C, Martell Sarduy R, Gomez Morejon JA, Guibert Toledano M, Hernandez Cuellar IM, et al. Estudio descriptivo de la actividad clínica y utilización de los fármacos modificadores de enfermedad en pacientes con Artritis Reumatoide en el Centro de Reumatología. *Rev Cub Reumat.* 2012; 14(20): 4-10
- 9.- O'Dell JR, Mikuls RT, Taylor TH, Ahluwalia V, Brophy M, Warren SR, et al. Therapies for Active Rheumatoid Arthritis after Methotrexate Failure. *N Engl J Med.* 2013; 369:307-318.
- 10.- Bong Lee E, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 2377-2386

- 11.- Osiri M, Shea B, Welch V, Suarez-Almazor ME, Strand V, Tugwell P, et al. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4(3): 10-15
- 12.- Quesada Masachs E. Efectividad y seguridad del tratamiento combinado con Metotrexato y Leflunomida en la Artritis Idiopática Juvenil. Colombia: Universitat Autonomo de Barcelona. 2013; 23(3):512-17
- 13.- Girona Quesada E. Tratamiento de la artritis reumatoide con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME): ciclosporina A. *Rev Esp Reumatol*. 2012; 29(3): 105-107
- 14.- Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Lopez-Villanueva R, Barragan-Navarro Y, Bourget-Pietrasanta F, Diaz-Ceballos MA, et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study. *Reumatol Clin*. 2010; 6(6): 250-5
- 15.- Milara Payá X, Sanfeliu García J, Rueda Cid A, Calvo Catalá J, González-Cruz CM, Campos Fernández C. Marcadores genéticos de eficacia y toxicidad a metotrexato en una población española con artritis reumatoide. *Rev Sociedad Val Reuma*. 2015; 6(2):2-13
- 16.- Schnabl M, Spargo L, Cleland LG, James M, Proudman SM, et al. Association of DHODH haplotype variants and response to leflunomide treatment in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2012; 13(12):1427-34
- 17.- Vega Miranda J, Pinto Peñaranda LF, Muñoz Grajales C, Márquez Hernández JD, Rodríguez Padilla LM, Velásquez Franco CJ. Infecciones en pacientes con artritis reumatoide: medicamentos moduladores de la respuesta biológica versus fármacos modificadores de la enfermedad. Seguimiento a un año. *Rev Colomb Reumatol*. 2014; 21(1):27-34
- 18.- Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Drogas antipalúdicas para la artritis reumatoidea. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2013; 4.
- 19.- Gaujoux-Viala C, Smolen JS, Landewe R, Dougados M, Kvien TK, Martin Mola E, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:1004-1009

- 20.- Gomez Morales J, Blanco Cabrera Y, Llopiz Morales M, Reyes Pineda Y, Solis Cartas E. Manifestaciones oftálmicas derivadas del tratamiento de las enfermedades reumáticas. 2015; 17(1)
- 21.- Schmajuk G, Trivedi AN, Solomon D, Yelin E, Trupin L, Chakravarty EF. Et al. Receipt of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Among Patients With Rheumatoid Arthritis in Medicare Managed Care Plans. JAMA. 2011; 305(5)
- 22.- Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Reacciones adversas a medicamentos asociadas con el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. Rev Panam Salud Publica. 2014; 36(6)
- 23.- Jaimes-Hernandez J, Melendez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castañeda-Hernandez G. Eficacia de leflunomida 100 mg semanales comparados con dosis bajas de metotrexate en pacientes con artritis reumatoide activa. Reumatologia Clinica. 2012; 8(5): 243-249
- 24.- Sanabria MR, Toledo-Lucho SC. Evaluación de un protocolo de seguimiento de pacientes en tratamiento con antipalúdicos. Soc Esp Oftalmol. 2016; 91(04).
- 25.- Acevedo-Vasquez E, Infecciones ambulatorias en pacientes con artritis reumatoide. RevSocPeruMed Interna 2003;16:101-6.
- 26.- Ponce de Leon D, Prevalencia de infecciones en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inmunosupresores. Revista Cayetano Heredia, Peru 2007;36:34-9.
- 27.- Gamboa R, Acevedo-Vasquez E. Riesgo de enfermedad tuberculosa en pacientes con artritis reumatoide. AnFacMed, Lima, Perú 2006;67:310-7.
- 28.- Terrazas Cahuana. Enfermedades infecciosas asociados a inmunosupresores en reumatología. Rev Cayetano Heredia Peru 2004,45:42-46.
- 29.- Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. Rheumatology. 2002; 41 (1): 88-95.
- 30.- Martha Ruiz Valdés, Milena Montes Cruz, et al. Guia Técnica “Buenas prácticas para la seguridad del paciente en la atención en salud” MINSALUD. Colombia 2013
- 31.- María José Otero, et al. Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Salud de España. España 2007.

- 32.- Marisabel Sánchez, Anibal Sosa, et al. Manual sobre el uso adecuado de medicamentos en la comunidad. Guía clínica del MINSA. Perú 2010
- 33.- McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (4): 939-954.
- 34.- O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (4): 779-796.
- 35.- Cannon GW. Methotrexate pulmonary toxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (4): 917-937.
- 36.- West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (4): 883-915.
- 37.- Weinblatt ME, Fraser P. Elevated mean corpuscular volume as a predictor of hematologic toxicity due to methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1989; 32 (12): 1592-1596.
- 38.- Kanik KS, Cash JM. Does methotrexate increase the risk of infection or malignancy? *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23 (4): 955-967.
- 39.- Weinblatt ME. Methotrexate in rheumatoid arthritis: toxicity issues. *Br J Rheumatol* 1996; 35(5): 403-405.
- 40.- Mariette X, Cazals-Hatem D, Warszawski J, Liote F et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002; 99 (11): 3909-3915.
- 41.- Baecklund E, Iliadou A, Askling J, Ekbom A et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:692-701.
- 42.- van Riel PL, Smolen JS, Emery P, Kalden JR et al. Leflunomide: a manageable safety profile. *J RheumatolSuppl* 2004; 71:21-24.
- 43.- McEwen J, Purcell PM, Hill RL, Calcino LJ, Riley CG. The incidence of pancytopenia in patients taking leflunomide alone or with methotrexate. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:65-73.
- 44.- Huskisson EC. Azathioprine. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:325-332.
- 45.- Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH et al. Thiopurinomethyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129:716-718.

- 46.- Vadillo Font C, Hernandez-Garcia C, Pato E, Morado IC et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev ClinEsp* 2003;203:178-182.
- 47.- Silman AJ, Petrie J, Hazleman B, Evans SJ. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:988-992.
- 48.- Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1120-1127.
- 49.- Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477-484.
- 50.- Salido M, Macarron P, Hernandez-Garcia C, D'Cruz DP et al. Water intoxication induced by low-dose cyclophosphamide in two patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:636-639.

ANEXO N°01

2.5.4. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES								
	VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	FORMA DE MEDICIÓN	CRITERIO DE MEDICIÓN INSTRUMENTO	INSTRUMENTO
VARIABLE DEPENDIENTE	Artritis Reumatoide	Enfermedad inflamatoria crónica de la membrana sinovial de las articulaciones	cualitativa	Nominal	Diagnóstico Clínico	Frecuencia	Diagnostico por el medico	ficha de recolección de datos
VARIABLE INDEPENDIENTE	Efectos adversos de fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad no biológicos	Son síntomas indeseables previstos que puede presentar los pacientes que son tratados con fármacos modificadores de la enfermedad	cualitativa	Nominal	respuesta esperada	Frecuencia	0.- SI 1.- NO	
VARIABLES INTERVINIENTES	Edad	Años cumplidos	cuantitativa	razón	tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años	Años	
	Sexo	Características fenotípicas	cualitativa	Nominal	características fenotípicas	Frecuencia	masculino, femenino	
	Estado Civil	Condición de conyugalidad	cualitativa	Nominal	Condición de conyugalidad	Frecuencia	soltero, casado, viudo, divorciado	
	Grado de Instrucción	Nivel de estudios	cualitativa	Nominal	nivel educativo	Frecuencia	primaria, secundaria, superior	
	Antecedentes Familiares	Es el historial familiar sobre enfermedades que se pudieran haber presentado en la familia en este caso Artritis Reumatoides	cualitativa	Nominal	Cualquier antecedente	Frecuencia	Artritis reumatoide	
	Lugar de Procedencia	Lugar de Residencia	cualitativa	Nominal	Ciudad	Frecuencia	Ica, Pisco, Chincha	
	comorbilidad	Enfermedad que padece el paciente adicional a la enfermedad actual	cualitativa	Nominal	enfermedad secundaria	Frecuencia	HTA, DM, cardiopatías	
Tratamiento Previo	El tratamiento recibido anterior al actual	cualitativa	Nominal	tratamiento recibido con anterioridad	Frecuencia	AINES; corticoides, etc.		

ANEXO N°02

UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN LUIS GONZAGA” DE ICA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

“DANIEL ALCIDES CARRIÓN”

TESIS

EFFECTOS ADVERSOS DE FARMACOS MODIFICADORES DE ENFERMEDAD
NO BIOLÓGICOS EN ARTRITIS REUMATOIDE. HOSPITAL REGIONAL DE ICA.
JULIO – DICIEMBRE 2015

Numero de identificacion..... original(O)/copia(C) .

1.- SEXO:...(M=1) (F=2) 2.- EDAD:.....

3.- DISTRITO:.....

4.- ESTADO CIVIL: Soltero Casado Conviviente
 Viudo Separado Divorciado

5.- GRADO DE INSTRUCCIÓN:

- Analfabeta
- Primaria
- Secundaria
- Superior

6.- ANTECEDENTES FAMILIARES DE ARTRITIS REUMATOIDE:

()Papa ()Mama ()Hijos ()Otros Especificar:

7.- ¿QUE MEDICAMENTO TOMA PARA EL TRATAMIENTO DE ARTRITIS
REUMATOIDE?

.....

8.- ¿QUE EFECTOS ADVERSOS PRESENTO?

.....

9.- ¿USTED SUFRE ALGUNA OTRA ENFERMEDAD?

.....

10.- ¿QUÉ TRATAMIENTOS RECIBIO ANTES?

.....