



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

**Trabajo de investigación clínica para obtener el Diploma de Alta Especialidad
en Reumatología**

**“FACTORES ASOCIADOS A TOLERANCIA GASTROINTESTINAL CON
DOSIS COTIDIANA DE METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE”**

ADRIANA NALLELY RANGEL BOTELLO.

DIRECTOR CLÍNICO

DR. CARLOS ABUD MENDOZA
MÉDICO ESPECIALISTA

DIRECTOR METODOLÓGICO
DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ
MÉDICO ESPECIALISTA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ALTA ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
“FACTORES ASOCIADOS A TOLERANCIA GASTROINTESTINAL CON DOSIS
COTIDIANA DE METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE”

PRESENTA
ADRIANA NALLELY RANGEL BOTELLO

Firmas

Director clínico Dr. Carlos Abud Mendoza Médico Especialista	
Director metodológico Dr. Marco Ulises Martínez Martínez Médico Especialista	

Sinodales	
Dra. Eva Nina Santillán Guerrero Médico Especialista	
Dr. Enrique Cuevas Orta Médico Especialista	
Dr. Martín Saldaña Barnard Médico Especialista	
Dr. David Herrera Van Oostdam Médico Especialista	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Lourdes Baranda Cándido Coordinadora de la Alta Especialidad en Reumatología

RESUMEN

Introducción: El metotrexato (MTX) es la piedra angular del tratamiento de artritis reumatoide (AR). Los eventos adversos gastrointestinales (GI) son comunes (45-60%) con dosis semanales.

Objetivos: Determinar la frecuencia de intolerancia al MTX y sus factores asociados en pacientes con AR que reciben dosis cotidiana de MTX.

Métodos: Aplicación del cuestionario del puntaje de severidad de intolerancia gástrica al metotrexato (MISS), previamente validado, a pacientes con AR. El cuestionario MISS se conforma de cuatro dominios: dolor abdominal, náusea, vómito y síntomas conductuales. La intolerancia al MTX se definió con puntaje ≥ 6 . Se determinó la frecuencia de síntomas individuales y de intolerancia a MTX según el puntaje. La intolerancia a MTX se comparó con otras variables con la prueba de Fisher y chi cuadrada, la variables continuas con análisis paramétrico o no paramétrico según correspondiera. Se realizó modelo de regresión logística de intolerancia al MTX con variables relevantes.

Resultados: De 395 pacientes con AR consecutivos, 362 (91.6%) fueron mujeres, con 74.5 ± 87.9 meses de evolución de enfermedad; se consideraron a 157 (52.5%) como tolerantes, con algún síntoma GI y el 9.4% de la población fue intolerante ($p < 0.0001$). El análisis bivariado para asociación con intolerancia al MTX, no mostró significancia estadística. No hubo asociación entre la intolerancia a MTX y otras variables como empleo de glucocorticoides, anti-inflamatorios no esteroideos u otros medicamentos modificadores de la enfermedad.

Discusión: la frecuencia de eventos adversos GI en este estudio es similar a la descrita en estudios previos. La frecuencia de intolerancia GI a MTX en dosis cotidianas fue menor al compararse a diversos estudios previos con dosis semanal (11%) y no hubo asociación con otros factores.



DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a:

Mis padres, por ser el principal cimiento para la construcción de mi vida profesional, por estar siempre a mi lado brindándome su apoyo moral y económico, así como sus consejos para hacer de mí una mejor persona, por su comprensión y por creer en mí.

A mis hermanas, que a pesar de la distancia siempre han estado junto a mí, por ser mis mejores amigas y por todas sus porras y palabras de aliento que me brindaron para que pudiese concluir mis metas.



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a:

Al Dr. Abud por brindarme la oportunidad de formar parte de esta especialidad, por apoyarme y aconsejarme durante las adversidades que se presentaron para lograr esta meta.

Agradezco también al Dr. Marco por haberme brindado la oportunidad de recurrir a su capacidad y conocimiento científico, así como su paciencia para guiarme durante el desarrollo de esta tesis.

Mis profesores de Reumatología por sus conocimientos compartidos, por su paciencia y consejos.

A todas esas personas que de alguna u otra forma contribuyeron con su consejo, palabras de aliento, enseñanza, apoyo y amistad para poder concluir este capítulo en mi vida. En especial a mi compañera de curso Tinita que gracias a su amistad y apoyo moral hizo más llevadera esta etapa de mi vida.

Gracias...

ÍNDICE

RESUMEN	I
DEDICATORIAS	II
AGRADECIMIENTOS	III
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	7
HIPÓTESIS	7
DISEÑO	8
OBJETIVOS	9
SUJETOS Y MÉTODOS	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	13
ÉTICA	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	21
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN	24
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	26
ANEXO I. CUESTIONARIO MISS	31
ANEXO II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	32
ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Características demográficas	18
Cuadro 2 Frecuencia de síntomas gástricos en todos los pacientes.....	19
Cuadro 3 Comparación de síntomas gástricos en pacientes tolerantes e intolerantes.....	20

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Validación cuestionario MISS	16
Gráfica 2 Frecuencia de síntomas gástricos relacionados a MTX.	19

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos.

AR: Artritis reumatoide.

EA: Efectos adversos

EULAR: Liga Europea Contra el Reumatismo.

FARME: Fármacos modificadores de la enfermedad.

GC: glucocorticoides

GI: Gastrointestinales.

GISSK: escala para niños de síntomas gastrointestinales

IBP: Inhibidor de la bomba de protones

MISS: puntaje de severidad de intolerancia al metotrexato

MTX: Metotrexato.

LISTA DE DEFINICIONES

Intolerancia a metotrexato: se definirá como ≥ 6 puntos en el cuestionario MISS, incluyendo al menos un síntoma anticipatorio, asociativo o conductual.

MISS: cuestionario de puntaje de severidad de intolerancia al metotrexato.

ANTECEDENTES.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por inflamación sinovial poliarticular, crónica, persistente, progresiva, la que puede condicionar daño articular irreversible, limitación, deformidad y acorta la supervivencia. La AR afecta a la población mundial del 0.5% al 1%, en México se estima prevalencia de 1.6% a 2.2% con afección etaria en la población económicamente activa (1,2).

Es un problema de salud pública debido a la asociación con discapacidad funcional progresiva, complicaciones sistémicas, muerte prematura y altos costos socioeconómicos (3).

El tratamiento convencional de la AR generalmente combina glucocorticoides (GC) y fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), en particular metotrexato (MTX)(1,4).

El MTX es ampliamente usado como FARME en dosis semanales y se considera como la piedra angular debido a su efectividad, perfil de seguridad aceptable y bajo costo; su eficacia es debida tanto a su efecto anti-inflamatorio como inmunoregulator. La Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y el Colegio Americano de Reumatología (ACR) lo recomiendan como primera línea de tratamiento para AR temprana y establecida. (4)

El MTX es un antimetabolito, su mecanismo de acción es inhibir competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa necesaria para la formación del nucleósido timidina, el cual es requerido para la síntesis de ADN, ARN, timidilatos y proteínas. El mecanismo de acción del MTX no se ha definido totalmente, la potenciación de la señalización de adenosina, juega un papel muy importante, aunque también se han descrito otros mecanismos incluyendo procesos antagonistas dependientes de folato, inhibición de la producción de metil-donadores, generación de especies

reactivas de oxígeno, regulación a la baja de expresión de moléculas de adhesión, modificación del perfil de citocinas y regulación a la baja de eicosanoides y metaloproteinasas(5). Todos estos mecanismos se han propuesto contribuyen a reducir la inflamación articular a largo plazo .(6)

El MTX oral se absorbe principalmente en el intestino delgado por el transportador de folatos unido a protones, el cual es activo en un pH de 5.5 y transporta folatos y MTX reducido, pero no muestra actividad en pH neutro (7). La absorción oral del MTX es dependiente de la dosis y varía acorde al tránsito intestinal. Los factores asociados a la disminución de la absorción son las comidas, diarrea y antibióticos no absorbibles; mientras que el estreñimiento la aumentan (8).

La biodisponibilidad reportada oscila entre <30% a >70% con una meseta para dosis únicas de > 15 mg por semana de la dosis dividida(9). La biodisponibilidad de la dosis dividida es de 28% mayor comparada con la dosis única de 30 mg de MTX. La biodisponibilidad media después de dosis única y dosis dividida de MTX fue de 0.76 y 0.90, respectivamente, comparado con la administración parenteral(10). Por lo tanto cuando se requieren mayor dosis de MTX, dividir la dosis oral puede ser una opción para mejorar la absorción y biodisponibilidad. (11,12)

Una vez en suero, el 50% circula unido a proteínas, con vida media entre 3 a 10 horas (13). La excreción del MTX es principalmente renal, a través de filtración glomerular y secreción tubular activa (14,15). Aproximadamente 10% de la excreción es biliar y también ocurre cierta circulación enterohepática (7-OH-metotrexato)(16).

La vida media plasmática de las dosis bajas de MTX varia de 4.5 a 10.0 horas y puede prolongarse en pacientes con alteración renal (13,17,18). Tras la administración de bajas dosis, el MTX alcanza concentraciones plasmáticas después de 1-2h y a las 24 h ha desaparecido casi por completo de la

circulación(19). Estos son aspectos que se deben de tomar en cuenta al momento de valorar el riesgo de reacciones adversas así como sus efectos secundarios, debido a que la frecuencia de éstos, es directamente proporcional a sus niveles plasmáticos. (11,12,20)

El MTX tiene efectos adversos serios como toxicidad pulmonar, hepatotoxicidad y supresión de la médula ósea, aunque afortunadamente son raros; transitorios o reversibles en días a semanas de suspensión (12). En contraste, los eventos adversos gastrointestinales (GI) son comunes, y afectan hasta 66% de los pacientes (20).

Debido a estos efectos adversos, hasta el 12% de los pacientes con AR y otras artropatías como pacientes con artritis psoriásica, suspenden el MTX después de 6 meses a 2 años de tratamiento (21).

Sin embargo, la experiencia a largo plazo ha demostrado que el MTX usado en dosis semanales, es uno de los FARME más seguros en AR, con monitorización regular. Otro aspecto reconocido asociado al empleo de MTX desde hace décadas es el acompañamiento de efectos adversos (EA) menores, como náusea, mareo y malestar general, los cuales pueden obstaculizar la aceptación por los pacientes (22,23).

Salliot C, et al., en revisión sistemática encontró que de 3463 pacientes con AR que recibieron MTX a dosis promedio baja (8.8 mg/semana) con media de duración de 36.5 meses, el 72.9% de los pacientes tuvieron al menos un evento adverso. Los eventos adversos más comunes fueron los GI y la elevación de enzimas hepáticas (24).

En otro reporte, en hospital universitario de la India, donde se incluyeron 355 pacientes con AR, fueron reportados EA menores relacionados con MTX en el 31% con duración media de 1.9 días, después de haber tomado el MTX. Los EA

comunes fueron náusea (21.8%), malestar (12.6%), malestar general (9.9%). Otros EA fueron vómito (7.9%), cefalea (6.8%), alteración del gusto (5.9%), mareos 5.6%, anorexia (5.1%), eritema (2.8%), úlceras orales (2.8%), prurito (2.7%) y diarrea (2.5%). Los pacientes con EA tuvieron mayor actividad de la enfermedad y la mayoría de los pacientes con EA estuvieron tomando una cantidad menor de MTX (25).

En otro estudio de prevalencia de tolerancia al MTX con dosis semanales en AR y artritis psoriásica, el 42.3% de los pacientes cursó con al menos algún síntoma GI durante el tratamiento con MTX. El síntoma más común fue náusea en el 32% de los pt, mientras que el dolor abdominal ocurrió en el 11.3% y vómito en 6.5% (26).

Otro centro evaluó la incidencia y el tiempo en descontinuar el MTX debido a la intolerancia gástrica en pacientes con AR y artritis psoriásica, con inclusión de 420 sujetos en tratamiento con dosis semanal, donde el 28.6% de los pacientes tuvieron que suspender el MTX debido a náusea u otros síntomas GI como vómito y mareo. El tiempo en que se suspendió el MTX oral fue de 8.1 ± 11.5 meses en promedio, con la mayoría de suspensiones en los primeros tres meses de su empleo (27).

En el estudio CAMERA, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de tratamiento intensivo, tuvieron mayor número de eventos adversos relacionados al MTX con dosis semanales, más que el grupo de tratamiento convencional; los EA fueron relativamente leves (náusea, úlceras orales, mareo, cefalea, fatiga y dolor abdominal) y frecuentemente reversibles en ambos grupos. Solo en el 5% de la población del estudio se registraron niveles de ALT > 3 veces el nivel mas alto, pero no resultó en signos o síntomas de hepatitis o cirrosis. Ninguno de los pacientes cursó con neumonía, solo el 1.4% de la población tuvo pancitopenia, hecho similar a lo reportado en otros estudios (28).



A pesar de que contamos con amplia experiencia con el empleo de MTX, con decenas de años de emplearlo, reconocemos variación considerable entre reumatólogos en cuanto a la forma de prescribirlo, con dosis diversas, la suplementación con ácido fólico y cierta heterogeneidad del monitoreo en cuanto a su seguridad (29).

La efectividad y seguridad del MTX están por demás ratificado en la literatura internacional, por lo que es considerado la piedra angular en el tratamiento de la AR. Usualmente los pacientes reciben varios años de tratamiento, por lo que es muy importante el conocimiento de su seguridad a largo plazo y aunque prácticamente está definido, se basa en estudios realizados con dosis semanales. Debido a que tenemos amplia experiencia con el uso de dosis diarias en AR, a través de tres décadas, es que proponemos este estudio para evaluar la seguridad en nuestra población.



JUSTIFICACIÓN.

El MTX debido a su efectividad, su perfil de seguridad aceptable y su bajo costo es considerado la piedra angular del tratamiento de la AR.

A pesar de una vasta experiencia con el uso de MTX, hay variabilidad considerable en la manera en que los reumatólogos prescriben al terapia con MTX, ante lo que requerimos de más conocimiento sobre su uso óptimo.

La naturaleza de los EA gastrointestinales inducidos por MTX, la cual se denomina intolerancia al MTX, es compleja y podría impedir su uso o la adición de otro fármaco efectivo. Aunque los eventos adversos GI inducidos por MTX ocurren con relativa frecuencia tanto en AR como en artritis psoriásica y otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes en general, no hay estudios que describan estos síntomas usando dosis cotidianas.

Debido a que en nuestra Unidad tenemos experiencia con el empleo de dosis cotidianas de MTX, y que no hay estudios que evalúen la tolerancia y severidad de los efectos adversos con dosis cotidianas de MTX, es conveniente puntualizar la frecuencia de estos eventos adversos en nuestra población.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores se asocian a la tolerancia gastrointestinal al metotrexato en dosis cotidianas?

HIPÓTESIS.

Existen diversos factores asociados a la tolerancia gastrointestinal por MTX empleado a dosis cotidianas.



DISEÑO

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

EXPERIMENTAL

CUASI EXPERIMENTAL

OBSERVACIONAL X

TIPO DE DISEÑOS.

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO

ESTUDIO DE COHORTE

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

ESTUDIO TRANSVERSAL X

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

ANALÍTICO X

LONGITUDINAL

PROSPECTIVO

DESCRIPTIVO X

TRANSVERSAL

RETROSPECTIVO



OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a tolerancia a MTX (puntaje MISS <5) en pacientes con artritis reumatoide que reciben dosis cotidiana de este medicamento.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar la frecuencia de dolor abdominal.
- Determinar la frecuencia de náusea.
- Determinar la frecuencia de vómito.
- Determinar la frecuencia de los síntomas conductuales.
- Determinar los factores que pudieran influir en la intolerancia gastrointestinal al MTX.
- Determinar la frecuencia de efectos adversos gastrointestinales, completando el cuestionario de puntaje de severidad de intolerancia al metotrexato (MISS).

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Validar la escala MISS al español en pacientes mexicanos.

SUJETOS Y MÉTODOS.

LUGAR Y DURACIÓN.

Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, A.C.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO.

Pacientes con diagnóstico de AR que acudan a consulta externa de la Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Los cuales previo a la consulta se les aplicó el cuestionario del puntaje de severidad de intolerancia al MTX, conocido por sus siglas en inglés (MISS), previamente desarrollado y validado en pacientes con artritis idiopática juvenil, en adultos con AR y artritis psoriásica. (30)(26)(ver ANEXO I).

Se recopilaron datos sobre la dosis de MTX semanal y de medicamentos concomitantes (FARME, esteroide), uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), dosis diaria de protector de la mucosa gástrica como inhibidores de la bomba de protones (IBP) o ranitidina u otros, así como historia de tabaquismo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Con 6 grados de libertad, la frecuencia mínima esperada es de 20% de intolerancia por lo que el tamaño de la muestra será de 50 pacientes por cada grado de libertad, el tamaño mínimo es de 300 a 600 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

Inclusión:

- Pacientes > de 18 años con diagnóstico de AR que cumplan los criterios diagnósticos ACR/EULAR, que estén recibiendo MTX y que acudieron a la consulta externa de la unidad y hayan firmado el consentimiento informado.

Eliminación:

Pacientes que no hayan completado el cuestionario MISS.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

Para determinar la frecuencia de los eventos adversos gastrointestinales, los pacientes completaron el puntaje de severidad de intolerancia al MTX (MISS). El cual consta de cuatro dominios: dolor abdominal, náusea, vómito y síntomas conductuales, evaluando síntomas después de la administración del MTX, síntomas anticipatorios (antes del MTX) y síntomas asociativos (cuando se piensa en el MTX).

El dominio de síntomas conductuales incluye inquietud, irritabilidad, y rechazo al MTX, en respuesta a síntomas gastrointestinales inducidos por MTX y por lo tanto anticipación de los síntomas. El paciente puede tener un puntaje de 0 (sin síntomas), 1 (síntomas leves), 2 (síntomas moderados) o 3 (síntomas severos) puntos en cada dominio. La intolerancia al MTX se definió como ≥ 6 puntos, incluyendo al menos un síntoma anticipatorio, asociativo o conductual.

Además se interrogó acerca de posibles variables confusoras como el uso de GC, el tabaquismo, historia de úlcera péptica, uso de AINE y uso de otros FARME, así como tiempo de evolución de la AR, las cuales se anotaron en la hoja de recolección de datos (ver ANEXO II).

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Intolerancia al metorexato	Puntaje MISS ≥ 6	0= No 1= Sí	N/A	Dicotómica
Independiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Dosis de Metotrexato	De acuerdo a lo indicado por el médico, registrado en	2.5-20	mg	Continua

	el expediente			
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Años cumplidos por el paciente	18 – 99	Años	Continua
Sexo	Sexo biológico del paciente	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Dicotómica.
Evolución AR	Años de evolución de acuerdo a lo registrado en expediente	0-40	Años	Continua.
Dosis de Prednisona (PND).	De acuerdo a lo indicado por el médico, registrado en el expediente	2.5-15	mg	Continua
Uso de AINE	De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente.	0=No 1=Sí	N/A	Dicotómica
Dosis de inhibidores de la bomba de protones	De acuerdo a los datos obtenidos en el expediente.	20-40	mg	Continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El cuestionario MISS se validó previamente. La validación se realizó mediante traducción-retrotraducción por personas bilingües, se revisó por dos evaluadores y se usó en estudio piloto. Los cuestionarios incluyeron dominios relacionados a la intolerancia gástrica además de síntomas conductuales. Se aplicaron los cuestionarios en la visita basal y a los 5 días. La validación interna se realizó utilizando la consistencia interna alpha de Chonbach y la estabilidad del cuestionario con el coeficiente de correlación interclase (CCI).

El análisis estadístico realizó con el programa R versión 3.2.1. Se determinó la frecuencia de síntomas individuales y de intolerancia a MTX según el puntaje. Análisis bivariado: la intolerancia al MTX se comparó con otras variables usando la prueba de Fisher y χ^2 . Las variables continuas con análisis paramétrico o no paramétrico según correspondiera. Para analizar los factores asociados a intolerancia gástrica se realizó un modelo de regresión logística con variables relevantes.

ÉTICA.

Se solicitó autorización del Comité de Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, para la realización del estudio.

Las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideraron **sin riesgo** por lo que no transgreden las normas de la conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013.

Se obtuvo el consentimiento de los pacientes a través de documento en donde se especificó el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

Debido a que se realizaron estudios en humanos, y pudimos incluir menores de edad y pacientes adultos, este estudio se apegó a lo que se considera y concierne a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito” en el caso de niños se deberá contar consentimiento informado por escrito de la madre o tutor del niño en quien se realizara la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.

Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

La carta de consentimiento informado fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812.

Se tomaron en cuenta las consideraciones señaladas en el Código de Núremberg y lo mencionado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuestiones éticas donde señala que “Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben de ser participantes voluntarios e informados”.



También menciona que “debe de respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Tomar toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del ser humano y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental”.

Otro aspecto a considerar relevante es que los participantes recibirán toda la información necesaria como son método, beneficios calculados, riesgos previsibles y así como también se resolverán todas sus dudas e inquietudes que pudiera tener, en caso de que hubiera algún inconveniente con el tratamiento se realizara el tratamiento correctivo adecuado. Podrían tomar la decisión si dan consentimiento de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias.

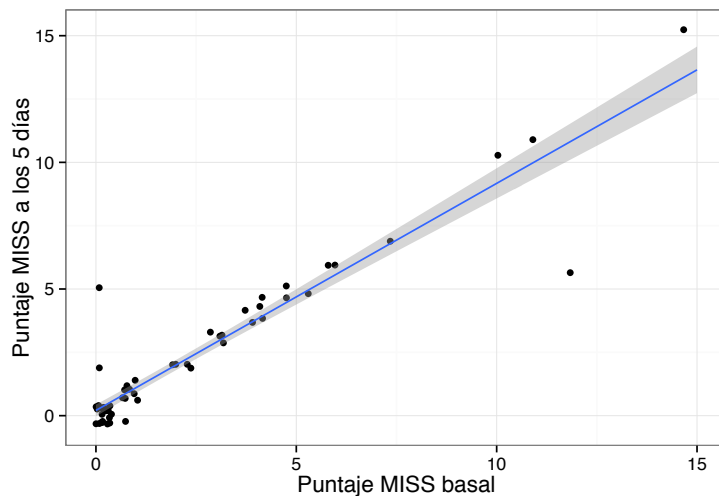
Los datos obtenidos fueron capturados para su análisis y por cuestiones de Ética manejados con absoluta discreción.

RESULTADOS.

Validación del cuestionario MISS.

Posterior a ser traducido y retrotraducido por personas bilingües, así como ser revisado por los evaluadores se usó en estudio piloto. Se incluyeron 85 pacientes, a los cuales se les aplicó el cuestionario, donde la mayoría obtuvo un puntaje MISS ≤ 5 en la evaluación basal y a los 5 días, como se puede observar en la figura 1.

La consistencia interna fue aceptable con un alpha de Cronbach de 0.7668 y al medir la estabilidad del cuestionario, el CCI fue de 0.95 (IC 95% de 0.92 a 0.97, valor de $p < 0.0001$).



Gráfica 1 Validación cuestionario MISS

Características demográficas.

Se aplicó cuestionario a 440 paciente con AR, de los cuales solo se incluyeron solo 330 pacientes que se encontraban tomando MTX. La mayoría de la población fue del sexo femenino 362 (91.6%). La media de edad \pm desviación estandar

entre los pacientes de 51.1 ± 12.4 años, años de evolución de la enfermedad de 6.4 ± 7.5 años. La dosis semanal media de MTX de 13.3 ± 4.0 mg.

Otros FARME orales que recibían los pacientes fue azulfidina en 222 (56.2%), cloroquina 144 (36.5%). Tenían prednisona 333 (84.2%) con una dosis diaria media de 4.3 ± 2.7 mg. El AINE más utilizado entre la población fue naproxén, seguido de meloxicam y diclofenaco (46.3%, 20.8% y 19%, respectivamente). Protectores de la mucosa gástrica 318 (96%) pacientes, con dosis media de 22.3 ± 7.5 mg. (Cuadro 1)

Factores asociados a intolerancia gástrica.

En el análisis de regresión logística del multivariado, ninguno de los factores posiblemente asociados a intolerancia gástrica fue significativo. No se encontraron asociaciones entre la intolerancia a MTX y otras variables como: sexo femenino (93.5%, $p=0.62$); otros FARME: azulfidina (51.6%, $p=0.84$), cloroquina (25.8%, $p=0.2$); prednisona (90.3%, $p=0.37$); AINE: diclofenaco (25.8%, $p=0.26$), naproxén (45.2%, $p=0.72$), nimesulida (12.9%, $p=0.04$); omeprazol (96.8%, $p=0.89$), u otros medicamentos. (Cuadro 1)

Característica	Total N=395	Tolerantes N=299	Intolerantes N=31	Valor de p
Sexo				
Femenino (%)	362 (91.6)	272 (91)	29 (93.5)	0.62*
Edad media \pm DE	51.1 ± 12.4	50 ± 12.2	54 ± 12.8	0.12
Evolución AR en años	6.2 ± 7.3	6.4 ± 7.5	6.6 ± 7.6	0.89
Metotrexato	330 (100)	299 (100)	31 (100)	NA
Dosis semanal media \pm DE	13.3 ± 4.0 (3.2)	13.6 ± 3.6	12.9 ± 4.7	0.64
Dosis acumulada media \pm DE	3.0 ± 3.2 (3.2)	3.1 ± 3.3	2.6 ± 3.5	0.36
Azulfidina	222 (56.2)	174 (58.2)	16 (51.6)	0.48*
Cloroquina	144 (36.5)	111(37.1)	8 (25.8)	0.21*
Prednisona	333 (84.3)	252 (84.3)	28 (90.3)	0.37*

Dosis diaria media \pm DE	4.3 \pm 2.7	4.2 \pm 2.7	4.3 \pm 2.7	0.32
AINE				
Diclofenaco	75 (19)	53 (17.7)	8 (25.8)	0.26*
Naproxén	183(46.3)	145 (48.5)	14 (45.2)	0.72*
Nimesulida	18 (4.6)	11 (3.7)	4 (12.9)	0.04**
Meloxicam	82 (20.8)	69 (23.1)	6 (19.4)	0.63*
Inhibidor de bomba de protones				
Dosis omeprazol en 24 hr, media \pm DE	370 (93.7)	288 (96.3)	30 (96.8)	0.89*
	22.3 \pm DE 7.5	22.4 \pm 7.2		0.85
* χ^2 ** Prueba de Fisher DE= desviación estándar				

Cuadro 1 Características demográficas

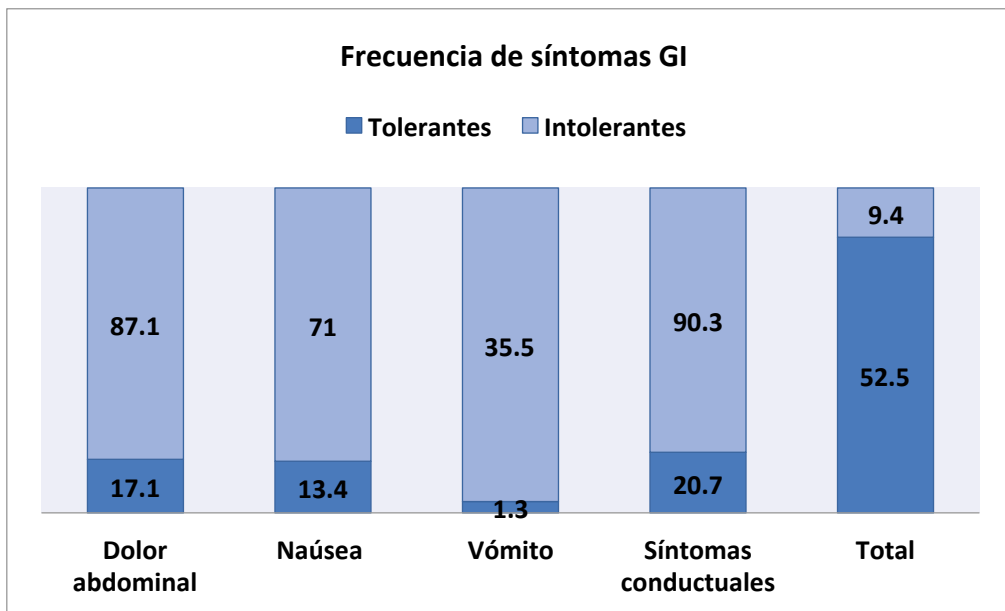
Síntomas gástricos relacionados a MTX.

De acuerdo al puntaje MISS solo 31 (9.4%) pacientes fueron intolerantes al MTX. De la población tolerante el 52.5% tuvo algún síntoma gástrico: dolor abdominal en 51 (17.1%), náusea en 40(13.4%), vómito en 4(1.3%), síntomas conductuales en 62(20.7%). Los pacientes intolerantes los síntomas más frecuentes fueron: síntomas conductuales en 28 (90.3%), dolor abdominal 27 (87.1%), náusea 22 (71%) (Cuadro y figura 2).

La población tolerante tuvo mayor puntaje en síntomas asociados después de la toma, media de 0.2 \pm 0.5 DE, náusea después de la toma de MTX media de 0.1 \pm 0.4DE y ansiedad relacionado a la toma de MTX, media de 0.1 \pm 0.5 DE. Los intolerantes en cuanto al dolor no hubo diferencias en el puntaje del dolor relacionado previo a la toma, el asociado o después de la toma de MTX; la náusea después de la toma de MTX obtuvo mayor puntaje 1.5 \pm 1.2 DE; vómito después de la toma de MTX fue mayor 0.5 \pm 0.9 DE. La ansiedad, irritabilidad y negativa relacionado a la toma de MTX fue similar en puntajes (0.9 \pm 1.0, 1.1 \pm 1.1, 1.3 \pm 1.1, DE respectivamente) (Cuadro 3).

	No	Sí N=330	Tolerantes N=299	Intolerantes N=31
Dolor abdominal (%)	252(78)	78 (23.6)	51 (17.1)	27 (87.1)
Nausea (%)	268 (81.2)	62 (18.8)	40 (13.4)	22 (71)
Vómito (%)	315 (95.5)	15 (4.5)	4 (1.3)	11 (35.5)
Síntomas conductuales (%)	240 (72.7)	90 (27.3)	62 (20.7)	28 (90.3)
Total (%)	299 (90.6)	188 (62.8)	157 (52.5)	31 (9.4)

Cuadro 2 Frecuencia de síntomas gástricos en todos los pacientes.



Gráfica 2 Frecuencia de síntomas gástricos relacionados a MTX.

	Tolerantes		Intolerantes	
	Media ±DE	Puntaje máximo	Media ±DE	Puntaje máximo
Dolor abdominal después de MTX	0.2±0.5	3.0	1.6±1.1	3.0
Dolor abdominal antes de toma de MTX	0.1±0.2	2.0	1.1±1.1	3.0
Dolor abdominal asociado a toma de MTX	0.0 ±0.1	1.0	1.1±1.1	3.0
Náusea después de la toma de MTX	0.1±0.4	3.0	1.5±1.2	3.0
Náusea antes de toma de MTX	0.1±0.3	3.0	0.9±1.2	3.0
Náusea asociado a toma de MTX	0.0±0.2	1.0	0.4±1.0	3.0
Vómito después de toma de MTX	0.0±0.1	1.0	0.5±0.9	3.0
Vómito antes de toma de MTX	0.0±0.0	0.0	0.3±0.7	3.0
Ansiedad relacionado a toma de MTX	0.1±0.5	3.0	0.9±1.0	3.0
Irritabilidad relacionado a toma de MTX	0.1±0.4	3.0	1.1±1.1	3.0
Negativa a la toma de MTX	0.1±0.4	3.0	1.3±1.1	3.0
Puntaje MISS	0.9±1.4	5.0	9.6±4.5	22

Cuadro 3 Comparación de síntomas gástricos en pacientes tolerantes e intolerantes.

DISCUSIÓN.

El cuestionario MISS es una herramienta apropiada para determinar la intolerancia gástrica en nuestra población. Utilizando esta herramienta, se determinó que la frecuencia de intolerancia gástrica al MTX es del 9.4% en los pacientes con AR.

A la fecha existen pocos instrumentos usados para determinar síntomas gastrointestinales en pacientes usuarios de MTX. Estos instrumentos principalmente están dirigidos en pacientes con artritis idiopática juvenil como la escala para niños de síntomas gastrointestinales (GISSK) la cual evalúa solo los síntomas sin importar que medicamento se encuentre usando, estudio en el cual la intolerancia GI a medicamentos se asoció además con cambios en la calidad de vida. (31)

Otra herramienta usada en niños es el cuestionario MISS, recientemente adaptado para adultos con AR y artritis psoriásica, el cual en contraste con la escala GISSK, si evalúa los efectos adversos gastrointestinales relacionados con MTX a dosis semanales.

Desafortunadamente estas herramientas están en idioma inglés y no hay una herramienta para la población de habla hispana que evalúe la intolerancia a MTX y mucho menos con dosis cotidianas. Por lo tanto este cuestionario es una herramienta adecuada para determinar la frecuencia de dichos síntomas relacionado a la toma de dosis cotidianas de MTX.

Los efectos adversos gastrointestinales en pacientes en tratamiento con MTX son comunes, afectando hasta un 66% de los pacientes.(12) (10) (32) En nuestro estudio el porcentaje fue similar, presentándose en el 62.8% de la población total y al desglosar los pacientes en tolerantes e intolerantes, la población tolerante tuvo al menos algún síntoma gástrico en el 52.5%.

La frecuencia de síntomas GI en general de estudios previos de AR con dosis semanales difiere a las frecuencias encontradas en nuestra población usando dosis cotidianas. La náusea fue el síntoma más frecuente, ocurriendo del 14.4 a 32%, seguido de dolor abdominal del 9.7 a 11.3% y vómito en 3.4 a 6.5% (26). A diferencia de nuestra cohorte el dolor abdominal y los síntomas conductuales fueron los síntomas más frecuentes en 23.6% y 27.3% respectivamente, seguido de náusea con 18.8% y en menor proporción vómito 4.5%.

La intolerancia a MTX en nuestro estudio fue del 9.4%, un poco inferior al reportado en el estudio de AR y artritis psoriásica donde se informó de intolerancia en el 11% de esa cohorte, muy por debajo de la observado en niños con artritis idiopática juvenil que fue del 50.5%. En otro estudio realizado con población árabe la intolerancia a MTX usando el mismo instrumento con dosis semanales fue de 33.3%, donde los síntomas asociados más frecuentes fueron síntomas conductuales en 44%, seguido de dolor abdominal 34.66% y náusea en 34%(33).

Otras observaciones encontradas en el estudio fue que no hubo algún factor que se asociara con la intolerancia a MTX, como factores clínicos, biológicos, marcadores inflamatorios o anticuerpos se describe estudios previos (34)(35)(36)(37) . Aunque la edad avanzada no parece estar asociada con riesgo elevado de toxicidad relacionada a MTX, existen algunos estudios donde los pacientes con resultados contradictorios, posiblemente por la metodología o pacientes incluidos (38).

Referente al uso concomitante con otros FARME como azulfidina o cloroquina, tampoco hubo asociación con intolerancia a MTX. A diferencia de estudios previos donde la combinación de MTX a dosis semanales y azulfidina incrementaba el riesgo de eventos gastrointestinales (RR 1.75), así como la asociación de MTX y leflunomida la cual también se relacionó con mayores EA gastrointestinales (RR 1.67) (39)(40) . Esta observación también fue encontrada en el estudio de Fatimah

N y cols., donde el uso de otros FARME no tiene ningún efecto sobre la intolerancia a MTX (33).

En relación a las dosis usada, nuestro pacientes usando dosis cotidianas la intolerancia GI fue menor, aún cuando la dosis semanal media fue de 12.9 ± 4.7 mg. A diferencia del estudio con pacientes de Pakistán, donde la intolerancia GI fue del 20% usando 7.5 mg/semana y de 46.2% con dosis de 20mg. Pero casi similar al estudio de Cálasan y cols., donde la intolerancia GI fue del 11% con dosis de 12.5 a 25 mg/semana (26).

Aunque el cuestionario MISS se validó previamente para medir la intolerancia a MTX en niños y pacientes con AR y artritis psoriásica, es el primer estudio en validar dicho cuestionario en nuestro idioma. Además de que la escala se aplicó utilizando dosis semanales orales o parenterales, a diferencia de este estudio donde la población toma dosis cotidianas de MTX.

Otras de las ventajas de esta herramienta es que evalúa los síntomas conductuales asociados a la toma de MTX, ya que estos pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes (31) e impedir el uso de este. Sin embargo estos síntomas no son evidentes, por lo que no pueden ser detectados fácilmente durante la evaluación, pero si pueden ser detectados usando el cuestionario MISS. Por lo tanto, nos permite realizar la detección temprana de síntomas GI. Lo anterior, podría crear una ventana de oportunidades para tratar a tiempo la intolerancia a MTX así como el tratamiento temprano de síntomas emergentes, los cuales podrían contribuir a la suspensión del MTX.

Otras de las ventajas observadas al usar las dosis cotidianas de MTX es que al evaluar posibles factores asociados a la intolerancia, no se demostró asociación estadística con algún factor.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Una de las limitaciones del estudio es que no se demostró la frecuencia de suspensión o cambio a otro medicamento debido a la intolerancia por MTX, ni otros eventos adversos relacionados a toxicidad con MTX, aunque previamente en nuestro centro ya se había evaluado la seguridad hepática.

Por lo que se requieren estudios prospectivos para evaluar la suspensión del MTX secundaria a intolerancia gástrica, así como tiempo y re-institución del medicamento en nuestra población.



CONCLUSIONES.

El cuestionario MISS nos permitió evaluar la intolerancia gastrointestinal al MTX. Aunque la frecuencia de intolerancia tiende a ser menor en nuestra población a diferencia de otras cohortes, los síntomas gastrointestinales son comunes, los que pueden ser una causa de suspensión del tratamiento.

Por lo expuesto, sugerimos que el uso de cuestionario MISS es de utilidad en la evaluación de la frecuencia y severidad para actuar a tiempo con medidas terapéuticas adicionales que permitan mitigar, disminuir y frenar los eventos adversos GI en pacientes con AR bajo tratamiento con MTX.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1094–108.
2. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*. 2003 May 15;423(6937):356–61.
3. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol Suppl*. 2011 Jan;86:3–8.
4. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):492–509.
5. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct 27;12(12):731–42.
6. Rajagopalan PTR, Zhang Z, McCourt L, Dwyer M, Benkovic SJ, Hammes GG. Interaction of dihydrofolate reductase with methotrexate: ensemble and single-molecule kinetics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Oct 15;99(21):13481–6.
7. Desmoulin SK, Hou Z, Gangjee A, Matherly LH. The human proton-coupled folate transporter: Biology and therapeutic applications to cancer. *Cancer Biol Ther*. 2012 Dec 6;13(14):1355–73.
8. Hernandez-Baldizon S. [How to effectively use methotrexate in rheumatoid arthritis?]. *Reumatol Clin*. Jan;8(1):42–5.
9. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis*. 2014

Aug;73(8):1549–51.

10. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006 Mar;33(3):481–5.
11. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov 25;68(7):1094–9.
12. Visser K, Katchamart W, Loza E, Martinez-Lopez JA, Salliot C, Trudeau J, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E. *Ann Rheum Dis.* 2008 Nov 25;68(7):1086–93.
13. Edno L, Bressolle F, Gomeni R, Bologna C, Sany J, Combe B. Total and free methotrexate pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients. *Ther Drug Monit.* 1996 Apr;18(2):128–34.
14. Seideman P, Beck O, Eksborg S, Wennberg M. The pharmacokinetics of methotrexate and its 7-hydroxy metabolite in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1993 Apr;35(4):409–12.
15. Bressolle F, Bologna C, Kinowski JM, Sany J, Combe B. Effects of moderate renal insufficiency on pharmacokinetics of methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998 Feb;57(2):110–3.
16. Nuernberg B, Koehnke R, Solsky M, Hoffman J, Furst DE. Biliary elimination of low-dose methotrexate in humans. *Arthritis Rheum.* 1990 Jun;33(6):898–902.
17. Herman RA, Veng-Pedersen P, Hoffman J, Koehnke R, Furst DE. Pharmacokinetics of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Pharm Sci.* 1989 Feb;78(2):165–71.

18. Sinnett MJ, Groff GD, Raddatz DA, Franck WA, Bertino JS. Methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1989 Jun;16(6):745–8.
19. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Oct;46(4):369–76.
20. Braun J, Kästner P, Flaxenberg P, Währisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):73–81.
21. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Heiberg MS, Koldingsnes W, Rødevand E, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):671–6.
22. Alarcón GS, Tracy IC, Blackburn WD. Methotrexate in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. *Arthritis Rheum.* 1989 Jun;32(6):671–6.
23. Bologna C, Viu P, Jorgensen C, Sany J. Effect of age on the efficacy and tolerance of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996 May;35(5):453–7.
24. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul;68(7):1100–4.
25. Dhir V, Aggarwal A. Methotrexate-related minor adverse effects in rheumatoid arthritis: more than a nuisance. *J Clin Rheumatol.* 2012 Jan;18(1):44–6.
26. Calasan MB, van den Bosch OFC, Creemers MCW, Custers M, Heurkens AHM, van Woerkom JM, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in

- rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan;15(6):R217.
27. Dalkilic E, Sahbazlar M, Gullulu M, Yavuz M, Dilek K, Ersoy A, et al. The time course of gastric methotrexate intolerance in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Mod Rheumatol.* 2013 May;23(3):525–8.
 28. Verstappen SMM, Bakker MF, Heurkens AHM, van der Veen MJ, Kruize AA, Geurts MAW, et al. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1044–8.
 29. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* Jan;33(2):272–8.
 30. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaarik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum.* 2011 Jul;63(7):2007–13.
 31. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal symptoms and their association with health-related quality of life of children with juvenile rheumatoid arthritis: validation of a gastrointestinal symptom questionnaire. *J Clin Rheumatol.* 2005 Aug;11(4):194–204.
 32. Ceponis A, Kavanaugh A. Use of methotrexate in patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* Jan;28(5 Suppl 61):S132–7.
 33. Fatimah N, Salim B, Nasim A, Hussain K, Gul H, Niazi S. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). *Clin Rheumatol.* 2016 May;35(5):1341–5.
 34. Rau R, Herborn G. Benefit and risk of methotrexate treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 22(5 Suppl 35):S83–94.

35. Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 28(5 Suppl 61):S95–101.
36. Hider SL, Silman AJ, Thomson W, Lunt M, Bunn D, Symmons DPM. Can clinical factors at presentation be used to predict outcome of treatment with methotrexate in patients with early inflammatory polyarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2009 Jan;68(1):57–62.
37. Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MAFJ, Huizinga TWJ, Kruijsen MWM, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003 May;62(5):423–6.
38. McKendry RJ, Dale P. Adverse effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993 Nov;20(11):1850–6.
39. Capell HA, Madhok R, Porter DR, Munro RAL, McInnes IB, Hunter JA, et al. Combination therapy with sulfasalazine and methotrexate is more effective than either drug alone in patients with rheumatoid arthritis with a suboptimal response to sulfasalazine: results from the double-blind placebo-controlled MASCOT study. *Ann Rheum Dis.* 2007 Feb;66(2):235–41.
40. Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *Cochrane database Syst Rev.* 2010;(4):CD008495.

ANEXO I. CUESTIONARIO MISS

	No tengo molestias.	Molestias (1-3 puntos)		
	0	Leve 1	Moderado 2	Severo 3
Dolor abdominal				
- Tengo dolor abdominal después de tomar el MTX				
- Tengo dolor abdominal durante varias horas a 1 día antes de tomar el MTX.				
- Tengo dolor abdominal cuando pienso en el MTX.				
Náusea				
- Tengo náusea después de tomar el MTX.				
- Tengo náusea por varias horas a 1 día previo a tomar el MTX				
- Tengo náuseas cuando pienso en el MTX.				
Vómito				
- Me da vómito después de tomar el MTX				
- Me da vómito horas antes hasta 1 día previo a tomar MTX.				
Síntomas conductuales				
- Me siento inquieto cuando tomo el MTX.				
- Me siento irritable cuando tomo el MTX.				
- Me niego a tomar el MTX.				

Puntaje MISS: _____



ANEXO II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____

No. Expediente _____

Fecha de llenado __/__/__ **Sexo** F M **Fecha de nacimiento:** __/__/__ .

Fecha de dx de AR: __/__/__

ANTECEDENTES:

Tabaquismo si () no () IT ____ **alcoholismo** si () no () no. de bebidas ____
frecuencia ____.

Diarrea asociada a MTX: sí () no (). **Úlceras asociadas a MTX:** sí () no ().

Medicamentos actuales

Metotrexato: si() no () Inicio: __/__/__, dosis semanal actual: _____, dosis
acumulada: _____

Azulfidina: si() no () Inicio: __/__/__, dosis diaria actual: _____

Cloroquina o HCLQ: si() no () Inicio: __/__/__, dosis semanal actual: _____,

Leflunomida: si() no () Inicio: __/__/__, dosis semanal actual: _____

Prednisona o deflazacort: si() no () Inicio: __/__/__, dosis diaria
actual: _____, dosis acumulada: _____

AINE tipo: **Diclofenaco** si() no () , **Naproxén** si() no () , **Nimesulida** si()
no () , **Meloxicam** si() no () , **celecoxib** si() no() **Piroxicam** si() no() .

ANEXO III. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Junio 2015 – Julio 2015	Julio 2015 – Septiembre 2015	Octubre 2015 – Diciembre 2015	Enero 2016	Septiembre 2016
Elaboración del protocolo de investigación	100%				
Aprobación del Comité de Ética	100%				
Obtención de la muestra		100%			
Análisis de los resultados			100%		
Discusión y conclusiones			100%		
Entrega de tesis				100%	
Presentación de tesis					100%