



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**“INTOLERANCIA AL METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS
INFLAMATORIA QUE ACUDEN A CONSULTA EXTERNA DE
REUMATOLOGÍA EN GUAYAQUIL DURANTE EL PERIODO 2019 – 2020,
MEDIANTE EL CUESTIONARIO DE ESCALA DE GRAVEDAD DE
INTOLERANCIA AL METOTREXATO, TRAS SU TRADUCCIÓN,
ADAPTACIÓN CULTURAL Y VALIDACIÓN”.**

AUTORES:

**CUADROS ARTEAGA CINTHYA ENEDINA
QUIÑÓNEZ CAICEDO JAIRO MANUEL**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del grado de
MÉDICO**

TUTOR:

DR. ZÚÑIGA VERA ANDRÉS EDUARDO

GUAYAQUIL, ECUADOR

11 de septiembre 2020



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Cuadros Arteaga Cinthya Enedina Y Quiñónez Caicedo Jairo Manuel**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

f. _____

Dr. Zúñiga Vera Andrés Eduardo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del 2020



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Cuadros Arteaga Cinthya Enedina

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Intolerancia al metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria que acuden a consulta externa de reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 - 2020, mediante el cuestionario de escala de gravedad de intolerancia al metotrexato, tras su traducción adaptación cultural y validación**” previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020

LA AUTORA

f. 
Cuadros Arteaga Cinthya Enedina



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Quiñónez Caicedo Jairo Manuel

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Intolerancia al metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria que acuden a consulta externa de reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 - 2020, mediante el cuestionario de escala de gravedad de intolerancia al metotrexato, tras su traducción adaptación cultural y validación**” previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del año 2020

EL AUTOR

f. 

Quiñónez Caicedo Jairo Manuel



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Cuadros Arteaga Cinthya Enedina y Quiñónez Caicedo Jairo Manuel**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **“Intolerancia al metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria que acuden a consulta externa de reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 - 2020, mediante el cuestionario de escala de gravedad de intolerancia al metotrexato, tras su traducción adaptación cultural y validación”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de nuestra exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 11 días del mes de septiembre del 2020

AUTORES:

f. 
Cuadros Arteaga Cinthya Enedina

f. 
Quiñónez Caicedo Jairo Manuel

REPORTE DE URKUND



Urkund Analysis Result

Analysed Document: Prom65-Cuadros-Quiñonez.docx (D78748310)
Submitted: 9/8/2020 1:45:00 AM
Submitted By: cecuadrosarteaga@hotmail.com
Significance: 0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0

Cuadros Arteaga Cinthya Enedina

Quiñónez Caicedo Jairo Manuel

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer a todas las personas que hicieron posible la culminación de este proyecto, especialmente a nuestro tutor Dr. Andrés Zúñiga Vera por incluirnos en su equipo de trabajo y por el don de liderato que tuvo para con nosotros, extender a su vez este agradecimiento a la Dra. Claudia Vera por brindarnos su tiempo y amabilidad durante las consultas, y por último a los mismos pacientes por su afabilidad y paciencia.

Cuadros Arteaga Cinthya Enedina y Jairo Manuel Quiñónez Caicedo

DEDICATORIA

Dedicado a quienes me amaron desde siempre.

A quien hizo posible terminar satisfactoriamente mi meta, dándome fortaleza y sabiduría para poder seguir adelante con mi propósito de vida. A quienes me lo han dado todo, incluso la vida, por su amor y ejemplo me supieron guiar para ser mejor cada día como persona y profesional. A quienes supieron apoyarme con su palabra de aliento y creyeron en mí siempre. Y a quien siempre estuvo en todo momento alentándome, con amor y paciencia, siendo luz en los momentos más oscuros.

A Dios, mis padres, hermanas, amigos y Darío.

“Sin continuo crecimiento y perseverancia, palabras como mejora, logro y éxito no tienen significado”

Benjamín Franklin

Cuadros Arteaga Cinthya Enedina



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

TUTOR

f. _____

Dr. Zúñiga Vera Andrés Eduardo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez Juan Luis, Mgs.

COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____

Dr. Ayón Genkuong Andrés Mauricio

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTO	VII
DEDICATORIA	VIII
TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN	IX
ÍNDICE GENERAL.....	X
ÍNDICE DE TABLAS	XII
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	XIII
RESUMEN.....	XIV
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO.....	3
CAPITULO I: METOTREXATO E INTOLERANCIA	3
RESEÑA HISTÓRICA.....	3
FARMACOLOGÍA	3
FARMACOCINÉTICA	4
USOS TERAPÉUTICOS	5
ENFERMEDADES.....	5
ARTRITIS INFLAMATORIA.....	5
EFECTOS SECUNDARIOS	6
CAPITULO II: CUESTIONARIO DE ESCALA DE GRAVEDAD DE INTOLERANCIA AL METOTREXATO.....	10
ASPECTOS GENERALES DEL CUESTIONARIO MISS.....	10
DISEÑO DE ESTUDIO, ESTUDIO DE POBLACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS DEL CUESTIONARIO MISS.....	11
RESULTADOS OBTENIDOS DEL PRIMER CUESTIONARIO MISS.....	11
VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO MISS	12
OTROS ESTUDIOS CON EL CUESTIONARIO MISS	13
OTRAS TRADUCCIONES DEL CUESTIONARIO MISS	14
CAPITULO III: OBJETIVOS.....	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
HIPÓTESIS.....	17
CAPITULO IV: MATERIALES Y MÉTODOS	18
DISEÑO DE ESTUDIO.....	18

ÁREA DE ESTUDIO	18
POBLACIÓN	18
Criterios de Inclusión:	18
Criterios de Exclusión:	18
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	19
RECOLECCIÓN DE DATOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
DECLARACIÓN ÉTICA	23
RESULTADOS.....	24
Resultados de Traducción:	24
Resultados de Validación:	24
DISCUSIÓN	36
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	38
CONCLUSIONES	39
RECOMENDACIONES	40
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	41
GLOSARIO	50
ANEXO.....	51

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS 110 PACIENTES AL MOMENTO DE COMPLETAR EL CUESTIONARIO EGIM.....	25
TABLA 2. CONSISTENCIA INTERNA DEL CUESTIONARIO EGIM (N=110).	27
TABLA 3. PREVALENCIA DEL GRADO DE INTOLERANCIA, SEGÚN CUESTIONARIO EGIM (N=110).	30
TABLA 4. CONCORDANCIA DE RESULTADOS ENTRE PUNTO DE CORTE 6 Y 8.....	31
TABLA 5. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PREVALENCIA, VPP, VPN, PARA PUNTO DE CORTE 6 DEL CUESTIONARIO EGIM.....	32
TABLA 6. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, PREVALENCIA, VPP, VPN, PARA PUNTO DE CORTE 8 DEL CUESTIONARIO EGIM.....	33
TABLA 7. ANÁLISIS FACTORIAL DEL CUESTIONARIO EGIM CON EDAD Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.	35

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. ALGORITMO DE VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO. ...	22
ILUSTRACIÓN 2. INTOLERANCIA EGIM VS INTOLERANCIA SEGÚN MÉDICO.....	28
ILUSTRACIÓN 3. PUNTAJE POR CATEGORÍA SEGÚN EGIM.	31
ILUSTRACIÓN 4. PUNTO DE CORTE SEGÚN INTOLERANCIA DE LA VERSIÓN CASTELLANO DEL CUESTIONARIO EGIM.....	32
ILUSTRACIÓN 5. CURVA ROC.....	33
ILUSTRACIÓN 6. DISTRIBUCIÓN NORMAL DE EDAD EN EL CUESTIONARIO EGIM (N=110).	59

RESUMEN

Antecedentes: La intolerancia al metotrexato (MTX) constituye una de las causas que limitan el uso del medicamento. El cuestionario Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) es una herramienta de habla inglesa que sirve para identificar intolerancia relacionada con el uso del MTX. **Objetivo:** Validar y adaptar el cuestionario MISS al idioma castellano. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico, en el cual se desarrolló la traducción de adelante hacia atrás del cuestionario MISS, del idioma inglés al castellano. Se dividió en dos fases, la primera fase incluyó 308 ecuatorianos que respondieran el pretest de comprensión, y la segunda fase incluyó a 110 pacientes con Artritis Inflamatoria (AI) que respondieron al cuestionario final. **Resultados:** La mediana y moda de inteligibilidad fue 1 (poco confuso). El cuestionario discrimina eficazmente entre pacientes tolerantes versus intolerantes al MTX, el alfa de Cronbach fue 0.87, coeficiente Kappa de Cohen 0.752, el punto de corte ≥ 8 permitió sensibilidad (100%), especificidad (93%). De los 110 pacientes, el 18% mostró intolerancia según el cuestionario de Escala de Gravedad de Intolerancia al MTX (EGIM), la vía subcutánea fue la que presentó mayor intolerancia (21.4%), y en pacientes < 53 años [(30.4% intolerantes), $p=0.001$]. **Conclusión:** La versión castellana del cuestionario MISS es una herramienta válida y confiable para la detección de intolerancia al MTX.

Palabras Claves: Intolerancia, metotrexato, MISS, traducción, adaptación, validación.

ABSTRACT

Background: Intolerance to methotrexate (MTX) is one of the causes that limits the use of the drug. The Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire is an English-speaking tool used to identify intolerance related to the use of MTX.

Objectives: Validate and adapt the MISS questionnaire into the Spanish language.

Materials and methods: An observational, prospective, cross-sectional and analytical study was carried out, in which the translation of the MISS questionnaire was made forwards and backwards from English to Spanish. It was divided into two phases, the first phase included 308 Ecuadorian who answered the comprehension pretest, and in the second phase, 110 patients with Inflammatory Arthritis (IA) who answered the final questionnaire were included.

Results: During the first phase, the median and mode of intelligibility was 1 (little confusing). The questionnaire effectively discriminates between tolerant versus intolerant patients to MTX, Cronbach's alpha was 0.87, Cohen's Kappa coefficient 0.752, the cutoff point was ≥ 8 , sensitivity was 100% and a specificity was 93 %. Of the 110 patients, 18% showed intolerance according to the EGIM questionnaire, the subcutaneous route was the one with the greatest intolerance (21.4%), and in < 53 years [(30.4% intolerant), $p = 0.001$].

Conclusion: The Spanish version, of the MISS questionnaire is a valid and reliable tool for detection of intolerance to MTX.

Key words: Intolerance, methotrexate, MISS, translation, adaptation, validation.

INTRODUCCIÓN

El metotrexato (MTX) es un fármaco modificador de la enfermedad (FARME) de inicio en la terapéutica de varias enfermedades reumatológicas de acuerdo a las guías de artritis psoriásica (AP) European League Against Rheumatism (EULAR 2019) (1) y artritis reumatoide (AR) EULAR 2019 (2) y American College of Rheumatology (ACR 2015) (3), sin embargo, el MTX ha estado asociado con efectos adversos que limitan su uso (4).

La evaluación del nivel de intolerancia al MTX en pacientes con Artritis Inflamatoria (AI) es compleja (4). Estas intolerancias pueden tomar varias formas, como efectos adversos gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y dolor de estómago. Los eventos adversos conductuales pueden incluir ansiedad e irritabilidad (5). Además, estos síntomas no son limitados al periodo posterior de la administración de MTX, los pacientes llegan a tener síntomas cuando esperan o piensan en su dosis como respuesta condicionada (5). La falta de reconocimiento de estos síntomas puede afectar la calidad de vida de los pacientes y su adherencia a la terapia (6). El cuestionario Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) (Anexo1) es una herramienta de detección, diseñada y validada para evaluar la intolerancia al MTX (7).

En Latinoamérica existe una versión traducida al idioma castellano realizada en México, en el año 2016 por Rangel Botello (8), como trabajo para la obtención de especialización en Reumatología. Aún con esta herramienta disponible en idioma castellano, los médicos continúan evaluando subjetivamente a los pacientes, ocasionando un bajo reconocimiento de la intolerancia al MTX (9). El objetivo de este estudio es validar y adaptar el cuestionario MISS al idioma castellano, para la aplicación en la detección de intolerancia al MTX en pacientes ecuatorianos con AI.

MARCO TEÓRICO

CAPITULO I: METOTREXATO E INTOLERANCIA

RESEÑA HISTÓRICA

El MTX tiene una historia que remonta desde 1948, registrada en el reporte inicial de Sidney Farber, con el uso exitoso de aminopterín, un medicamento antifolato en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) (10). Debido a la dificultad en la producción de aminopterín, se procedió a la modificación del compuesto, para lograr una síntesis menos dificultosa, este cambio del compuesto, dio surgimiento al mundialmente conocido MTX. Con el posterior estudio de esta droga, se observó su efecto antiproliferativo en el tejido conectivo, tal observación llevó a Gubner, al uso de MTX en AR, la administración mostró rápidas mejoras de signos y síntomas en pacientes con AR, Psoriasis y Artritis Reactiva (ARe), pero con la discontinuación de la droga, la enfermedad se reactivó inmediatamente (11).

En la siguiente década, se realizaron rigurosos estudios para demostrar la eficacia de MTX en AR, Psoriasis y AP, uno de los estudios de mayor renombre fue realizado por Roger L. Black, el cual reportó la efectividad del compuesto en el Instituto Nacional de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) (12). No se tardó en hacer uso del medicamento por sus efectos positivos sobre la enfermedad. Poco tiempo después, el MTX comenzó su uso para combatir enfermedades reumatológicas, al mismo tiempo los científicos reportaron los beneficios de corticoesteroides en dichas enfermedades (13).

FARMACOLOGÍA

MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del MTX está fuertemente ligado a su rol en pacientes con enfermedades neoplásicas, puesto que fue utilizado por primera vez en niños con LLA, tras su uso se evidenció consumo de los niveles de metabolitos necesarios para la replicación y supervivencia de linfocitos T o las células implicados en la patogenia de AR (14). Los estudios posteriores in vitro revelaron que los metabolitos agotados por el uso de MTX son grupos de purinas y pirimidinas, en dichos trabajos realizados en linfocitos T humanos primarios, el tratamiento con dosis bajas de MTX redujo los niveles de trifosfato de adenosina (ATP) y trifosfato de guanosina (GTP) (15), con un aumento en la síntesis de trifosfato de uridina (UTP), en comparación con las células

de control no tratadas. Los efectos en estos metabolitos reflejaron reducción en la proliferación y un aumento en la apoptosis en las células estimuladas mitogénicamente, pero no en las células en reposo (16).

FARMACOCINÉTICA

La administración semanal oral, subcutánea o intramuscular puede ser de 15-20 mg, aunque en la práctica clínica se pueden usar dosis de hasta 25 mg. En las evaluaciones farmacocinéticas, en comparación con la forma subcutánea, el MTX oral ha demostrado una variabilidad significativa entre pacientes y entre dosis.

La biodisponibilidad informada varía de <30% a > 70%, con una meseta aparente para dosis orales únicas para > 15 mg por semana, aunque el límite superior de biodisponibilidad se puede aumentar dividiendo la dosis (17).

El MTX oral es absorbido en el intestino delgado por el transportador de folato acoplado a protones, que está activo a un pH 5.5, su función es transportar folatos y MTX reducido(18). Una pequeña proporción está sujeta al metabolismo de primer paso en el hígado, produciendo 7-hidroxi metotrexato (7-OH-MTX), que tiene eficacia terapéutica en el cáncer y actividad intracelular. Alrededor del 50% del MTX circulante se une a las proteínas plasmáticas (19). La excreción de MTX es vía renal, ocurre tanto a través de la filtración glomerular, como secreción tubular activa, con el 10% de la excreción por vía biliar, también existe reciclaje enterohepático (principalmente de 7-OH-MTX) (19).

La vida media plasmática del MTX en dosis bajas varía de 4,5 a 10 horas, puede prolongarse en pacientes con Insuficiencia Renal (20). Después de la administración de dosis bajas, el MTX generalmente alcanza las concentraciones plasmáticas máximas después de 1 a 2 h, y a las 24 h ha desaparecido casi por completo de la circulación (20). La absorción celular del MTX está mediada por el transportador de folato 1 (FOLT) (21). El MTX se exporta desde las células mediante las proteínas casetes de unión a ATP (ABCC1 – ABCC5 y ABCG1), las cuales tienen actividad biológica para varios agentes quimioterapéuticos (21).

Otro proceso importante es la poliglutamación (22), el cual junto a la desglutamación (catalizada por la γ -glutamil hidrolasa (GGH) lisosomal) (23) generan un nivel estable de MTX intracelular. Además de provocar la retención de MTX intracelular, la

poliglutamación también altera los efectos celulares del MTX, permitiéndole interactuar con otros elementos de las vías de síntesis de purinas (21).

USOS TERAPÉUTICOS

El MTX es un elemento importante en el tratamiento de AI, especialmente en AR, por su efecto para reducir el dolor y la inflamación, además puede retrasar el daño articular y la progresión de la enfermedad con el tiempo (24). La mayoría de los reumatólogos usan MTX por vía oral como terapia inicial para pacientes con AR, siendo frecuentemente la más usada (24). Por lo general, las personas comenzarán con una dosis semanal de 7.5 a 10 mg, y la dosis podría elevarse a 25 mg/semana. Existe una relación entre la dosis de MTX y su efectividad para tratar los síntomas de AI, esta relación es evidenciada con notoriedad en AR (25).

ENFERMEDADES

ARTRITIS INFLAMATORIA

La AI es un tipo de artritis que tiene las características clínicas de la respuesta inflamatoria, entre ellas son dolor articular, calor, tumefacción, rigidez y sensibilidad articular matinal que dura menos de una hora (26). Teniendo en cuenta que, la mayoría de las formas inflamatorias de artritis son sistémicas (26), por lo tanto, las formas de afectación pueden ir más allá de la cavidad articular, y producir manifestaciones desde fiebre, malestar general, astenia, neumonitis, derrame pleural o pericárdico etc. (27).

Las artritis inflamatorias, se dividen en las causadas por infección, depósito o proceso autoinmune. La primera se origina a causa de un proceso infeccioso (28), la segunda es inducida por depósitos de cristales, principalmente urato monosódico (29), y la tercera tiene su etiología a través de fenómenos autoinmunes, con la inflamación articular causada por células inmunitarias, así como también moléculas inflamatorias que inducen y refuerzan la destrucción articular causada por leucocitos, principalmente de la línea monocelular (27).

A la cabeza de este tipo de artritis tenemos AR, tomada como el modelo de artritis autoinmune, que se caracteriza por afectación poliarticular, afectando pequeñas articulaciones y causando los síntomas anteriormente nombrados, junto a

manifestaciones sistémicas (30). En este grupo también se encuentran las artritis causadas por psoriasis, Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Esclerosis Sistémica (ES) (27).

EFFECTOS SECUNDARIOS

El MTX tiene ciertos efectos secundarios que pueden afectar la calidad de vida. Los efectos secundarios más comunes pertenecen al tracto gastrointestinal que se reducen con suplementos de ácido fólico (31). Los síntomas anticipativos y asociativos pueden obstaculizar la conformidad del paciente con el tratamiento a largo plazo. Hay dos mecanismos principales que juegan un papel en la intolerancia gastrointestinal relacionada con MTX (32). Las células epiteliales ubicadas en la boca, la cavidad y el intestino son sensibles al MTX independientemente de la deficiencia de folato (33). El epitelio gastrointestinal es más sensible con el paso del tiempo debido a la acumulación de MTX. El segundo mecanismo de la intolerancia a MTX es a través de la estimulación de la zona de activación quimiotáctica (34,35).

La prevalencia de intolerancia en pacientes que reciben MTX parenteral supera al de los pacientes que reciben MTX oral (5), esto incluye los efectos adversos graves como la hepatotoxicidad y la supresión de la médula ósea, que son poco frecuentes y habitualmente transitorios si el MTX es detenido (36). Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales, que incluyen náuseas, dolor abdominal, vómitos o diarrea son comunes durante el tratamiento con MTX (37).

Los efectos adversos son de real importancia en el manejo con el MTX, ya que las investigaciones informan que del 20% al 30% de los pacientes con AR (4) dejaron de tomar MTX durante el primer año de tratamiento porque no podían tolerar los efectos secundarios inducidos por MTX, pero el potencial de efectos secundarios podría permanecer durante 5 años (38).

- **Efectos Gastrointestinales**

Alrededor del 20% al 70% de los pacientes con AR experimentaron efectos secundarios gastrointestinales durante los primeros años de tratamiento, por lo tanto, estos últimos fueron los eventos secundarios más frecuentes al tomar MTX. Los efectos secundarios gastrointestinales comunes son leves, e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, malestar abdominal y anorexia que dependen de la dosis.

Estos efectos aún pueden afectar las actividades diarias normales de los pacientes y el 13% -28% de ellos discontinuaron la terapia con MTX (39).

- **Hepatotoxicidad**

En 1966, Evan M. Hersh informó la hepatotoxicidad inducida por MTX en el tratamiento de la Leucemia (40), el efecto secundario de MTX que conduce a una función hepática anormal se descubrió durante el tratamiento de Psoriasis en 1971(41). Para los pacientes con AR, la frecuencia de hepatotoxicidad podría incluso ser tan alta como 27% (42) en los primeros 2 a 4 años de terapia con MTX (43). Varios factores podrían contribuir al aumento de los riesgos de hepatotoxicidad por MTX. Sin factores de riesgo existentes, rara vez se observa que los pacientes con AI en MTX desarrollaran hepatotoxicidad. Estos factores de riesgo incluyen: antecedentes familiares de enfermedad hepática hereditaria, antecedentes de consumo actual de alcohol, antecedentes de enfermedad hepática, Obesidad, Diabetes Mellitus, falta de suplementos de folato, antecedentes de exposición a fármacos o productos químicos hepatotóxicos en altas dosis, hiperlipidemia, uso concomitante de FARME y la dosis acumulada de MTX (42).

- **Toxicidad Pulmonar**

Se informó que alrededor del 25% de los pacientes con AR que iniciaron la terapia MTX mostraron sibilancias, tos, disnea de esfuerzo u otros síntomas pulmonares. Los pacientes pueden experimentar efectos secundarios pulmonares tan pronto como cuatro semanas después del inicio del tratamiento, lo que sugiere una reacción inmune idiosincrásica en lugar de un insulto tóxico al pulmón relacionado con la dosis (44). Los pacientes tratados con MTX también demostraron mayor riesgo de desarrollar enfermedades pulmonares en comparación con otros FARME. La toxicidad pulmonar

por MTX está relacionada con Fibrosis Pulmonar, Neumonitis Intersticial o incluso daño alveolar difuso (45).

- **Toxicidad Hematológica**

Los pacientes con AI tratados con MTX podrían sufrir toxicidad hematológica inducida por el fármaco, que incluye mielosupresión, pancitopenia, trombocitopenia, leucopenia y anemia megaloblástica, poco frecuente, pero maligna (46). Sin embargo, los desarrollos de toxicidades hematológicas se encuentran entre los más graves y hasta un 25% de los pacientes suspenden el medicamento debido al riesgo fatal (47). Entre ellos, la pancitopenia rara vez se puede evitar porque puede desarrollarse sin signos de advertencia durante el tratamiento con MTX (46,48).

- **Nefrotoxicidad**

La nefrotoxicidad asociada a MTX es poco común, pero la posibilidad de muerte en pacientes con Insuficiencia Renal es significativamente alta, particularmente aquellos con daño renal previo a usar MTX (49).

- **Carcinogenicidad**

Los informes de casos han relacionado el MTX con diferentes tipos de cánceres, principalmente Linfomas y Pseudolinfomas (50). Actualmente, no hay evidencia disponible para confirmar los efectos de oncogenicidad de MTX, porque la patogénesis autoinmune de las AI puede contribuir en parte al riesgo de contraer cáncer (51).

- **Infecciones**

Debido que la AI puede provocar trastornos inmunológicos, las tasas de infección aumentarían debido a los efectos de inmunosupresión de la terapia con MTX, pero todavía no hay una indicación clara de, si las infecciones se deben a la administración de MTX o no (52).

- **Monitoreo**

Por los efectos adversos reportados de MTX, es importante mantener el control de los órganos y/o sistemas afectados por este fármaco. Con la meta de controlar la enfermedad, evitar efectos adversos y complicaciones, se debe ser cauteloso y hacer exámenes seguidos, como toma de biometría hemática o hemograma, al ser un inhibidor de metabolitos, afecta la síntesis de ácido fólico y el uso constante de MTX provoca Anemia macrocítica, por esta razón los pacientes son evaluados antes de empezar MTX, semanalmente las primeras 4 semanas, y entonces cada 3 meses mientras dure la terapia (53).

También es importante el monitoreo de las enzimas hepáticas, debido a la hepatotoxicidad causada por MTX, el monitoreo de AST, ALT y algunos casos albumina sérica (cuando el cuadro clínico lo exige) (54), estas pruebas se realizan en el mismo periodo de tiempo que la biometría hemática. La nefrotoxicidad es otro efecto no deseado de la ingesta de MTX, es muy necesario que los pacientes que inician la terapia con MTX mantenga un aclaramiento de creatinina $>50\text{mL}/\text{min}$, de lo contrario es preferible evitar la toma del fármaco (55).

Aunque la función pulmonar es un aspecto importante con la toma de MTX, el riesgo de Enfermedad Pulmonar Intersticial es bajo. No se puede olvidar la toxicidad a la médula ósea, por el efecto directo a la línea mieloide, a pesar de estos, no es recomendable el uso de biopsia de médula ósea (53).

CAPITULO II: CUESTIONARIO DE ESCALA DE GRAVEDAD DE INTOLERANCIA AL METOTREXATO

ASPECTOS GENERALES DEL CUESTIONARIO MISS

El cuestionario MISS ha sido usado como una herramienta para la detección temprana de intolerancia al MTX, y apto para el cambio del tratamiento en estadios tempranos de la enfermedad, que ha sido fundamental para prevenir el progreso de la misma. El MISS es una herramienta que fue respaldada por el Colegio Americano de Reumatología y publicado en el 2011 por primera vez. Fue creado por 2 médicos Maja Bulatović, Marloes Heijstek y un psicólogo, basado en su amplia experiencia clínica con pacientes con artritis inflamatoria juvenil (AIJ) con intolerancia al MTX (7).

El cuestionario inicial MISS contenía 16 ítems divididos en 5 dominios a saber cómo: dolor abdominal (dolor de estómago), náuseas, vómitos, dolor oral (dolor de boca) y síntomas de comportamiento. Los primeros 4 dominios contenían 3 ítems, cada uno perteneciente a los efectos adversos experimentados después de la ingesta al MTX, efectos anticipatorios (antes) y asociativos (cuando se piensa en). El quinto dominio sobre los síntomas de comportamiento incluyó inquietud, llanto, irritabilidad y rechazo de MTX. En cada ítem un paciente podría puntuar 0 (sin molestias), 1 punto (molestias leves), 2 puntos (molestias moderados) o 3 (molestias graves) (7).

De acuerdo con el Gold standard (criterio del médico), el 29.1% de los pacientes experimentaron intolerancia al MTX. Las preguntas fueron discriminadas entre pacientes con y sin intolerancia al MTX; según lo establecido por el Gold standard, con la excepción de “vómitos al pensar en MTX” (vómitos asociativos) y todo el dominio del dolor oral. La eliminación de estos 4 ítems aumentó el alfa de Cronbach a 0.919, lo que confirmó la confiabilidad del cuestionario. Tras la exclusión de estos ítems no discriminatorios, el puntaje total del cuestionario MISS modificado a 12 ítems siguió siendo discriminatorio entre pacientes con intolerancia al MTX (puntaje medio 13 [rango Inter cuantil 7.5 – 18.5]) y pacientes tolerantes a MTX (puntuación media 1 [rango Inter cuantil 0-4]). El puntaje total mínimo posible en el cuestionario MISS fue 0 puntos y un máximo de 36 puntos. Una puntuación de corte de 6 y superior comprobó intolerancia. El cuestionario MISS modificado de 12 ítems satisface los criterios de viabilidad, validez aparente y validez de contenido, ya que es corto y fácil de completar

e interpretar por pacientes y médicos, por contener todos los aspectos relevantes de intolerancia al MTX, según lo establecido por los expertos (6,7).

DISEÑO DE ESTUDIO, ESTUDIO DE POBLACIÓN Y RECOLECCIÓN DE DATOS DEL CUESTIONARIO MISS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en 4 centros médicos universitarios en los Países Bajos con departamentos de reumatología pediátrica (Utrecht, Nijmegen, Groningen y Rotterdam). El estudio de intolerancia al MTX fue aprobado por los comités locales de ética médica. El estudio tenía como población, pacientes entre 2 y 18 años de edad con diagnóstico confirmado de AIJ según la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología, quienes fueron vistos en clínicas ambulatorias entre agosto del 2007 y junio del 2009. Todos los pacientes habían recibido tratamiento oral o MTX parenteral durante al menos 3 meses al momento de la inclusión. Pacientes con antecedentes de incumplimiento de tratamientos anteriores no relacionados con MTX, fueron excluidos (7).

Se hizo el debido consentimiento informado por escrito y se obtuvo de todos los pacientes y / o sus padres. Datos demográficos, como sexo, subtipo AIJ y edad al inicio de la enfermedad, se obtuvieron de los registros médicos. Información sobre la duración del uso de MTX, vía de administración de MTX (oral o parenteral) y dosis de MTX (mg/m²/ semanas) fue adquirido. La evaluación global del médico de la actividad de la enfermedad consistió en una escala de 0-10; en el momento en que se completó el cuestionario fue documentado. Se obtuvo información sobre el uso concomitante de ácido fólico, AINES, esteroides orales (mg/kg) y otros (7).

RESULTADOS OBTENIDOS DEL PRIMER CUESTIONARIO MISS

El cuestionario MISS fue validado en 86 pacientes al determinar su poder discriminatorio entre pacientes con y sin intolerancia a MTX, identificados como tales por el Gold standard (criterio del médico). Usando el cuestionario MISS, se determinó

la prevalencia de intolerancia al MTX en 297 pacientes con AIJ. Una puntuación de corte de 6 arrojó la mejor sensibilidad y especificidad.

La intolerancia al MTX fue encontrada en 150 pacientes de 297 pacientes. De 220 pacientes que recibieron MTX por vía oral, 98 experimentaron intolerancia al MTX, mientras que el 67.5% de 77 pacientes que recibieron MTX por vía parenteral experimentaron intolerancia al medicamento. Se concluyó que el cuestionario es altamente sensible y específico como herramienta para el diagnóstico de intolerancia al MTX, y que existe una alta prevalencia de intolerancia al MTX entre pacientes con AIJ (7).

VALIDACIÓN DEL CUESTIONARIO MISS

El cuestionario MISS inicial fue realizado en pacientes con AIJ, al definir su validez para diferenciar entre pacientes con y sin intolerancia al MTX según establecido por el Gold standard. No se ha tenido disponibilidad de herramienta diseñada para medir la intolerancia al MTX, por eso el criterio médico, sobre la presencia o ausencia de intolerancia al MTX, se consideró el Gold standard. El médico indicó que un paciente era intolerante al MTX si el paciente o los padres del paciente confirmaban lo siguiente durante una breve entrevista en la clínica ambulatoria: la presencia de síntomas gastrointestinales antes y después de la ingesta de MTX, una naturaleza persistente de estos síntomas y/o efectos negativos de estos síntomas en los días posteriores a la ingesta de MTX. El médico estaba cegado con respecto a los resultados del cuestionario, y los pacientes estaban cegados con respecto a la opinión del médico (7).

Para analizar si el cuestionario MISS podría discriminar significativamente entre pacientes con y aquellos sin intolerancia al MTX, se comparó los puntajes en cada ítem del cuestionario entre 2 grupos, utilizando la prueba “U” de Mann-Whitney. Luego se eliminó los elementos que no eran significativamente discriminatorios entre pacientes con y aquellos sin intolerancia al MTX. Además, para evaluar la fiabilidad del cuestionario MISS, su homogeneidad fue evaluada por el análisis de ítems utilizando el alfa de Cronbach. Ítems que bajó la homogeneidad del cuestionario MISS fueron eliminados para garantizar una homogeneidad óptima. Luego se determinó si el resultado total en el MISS modificado podría discriminar entre pacientes con y

aquellos sin intolerancia al MTX. Para evaluar la validez discriminante del cuestionario modificado, el área bajo la curva de características operativas del receptor y el intervalo de confianza del 95% fueron calculados. Luego determinaron el corte óptimo del puntaje en el cuestionario MISS para clasificar a los pacientes como tolerantes o intolerantes al MTX. Sensibilidad, especificidad, suma de sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) se calcularon para 10 valores de corte para el cuestionario MISS. El valor de corte con la puntuación máxima para la suma de sensibilidad y especificidad se consideró el punto de corte óptimo (7).

OTROS ESTUDIOS CON EL CUESTIONARIO MISS

Un estudio de 150 adultos con AR seleccionados a través de un muestreo no probabilístico, en el departamento de Reumatología en el hospital Fauji, Rawalpindi, Pakistán, en el 2014. Los cuales tomaban MTX por vía oral, según protocolo. Los resultados mostraron que, de los 150 pacientes, 50 (33.3%) de ellos tenían intolerancia al MTX con el uso del MISS, con un punto de corte 6 o superior. Los resultados fueron 66 pacientes (44%) que tuvieron síntomas conductuales, seguidos de dolor abdominal con 52 (34.66%), náuseas 51 (34%) y fatiga 46 (31.1%). Solo 17 sujetos (11.33%) tuvieron queja de vómitos. El estudio concluyó que la intolerancia al MTX tiene una moderada prevalencia en pacientes con AR, y si no se detecta o no se tratan los efectos secundarios, puede reducir el cumplimiento del MTX (6).

En otro estudio realizado por Nini Kyvsgaard y Torben Stamm Mikkelsen, en niños daneses diagnosticados con AIJ o LLA, tratados con dosis bajas de MTX, de 9 años o más, y cognitivamente intactos. En el cual los padres de los pacientes completaron el cuestionario MISS. La intolerancia al MTX se definió como punto de corte 6 o superior. Los objetivos estaban enfocados en analizar la consistencia interna de una adaptación del MISS para niños. En los resultados encontraron 120 niños con AIJ y 23 niños con LLA. El cuestionario MISS tenía una buena consistencia interna en el grupo AIJ. La mediana del puntaje fue mayor en el grupo AIJ que en el grupo LLA, (AIJ: 8; LLA: 1; $p < 0.001$) (32).

Tanto en el grupo AIJ como en el grupo LLA, la puntuación total de MISS no se correlacionó significativamente con la edad, la dosis de MTX o la duración del tratamiento con dosis bajas. Concluyeron que en el grupo AIJ, el nivel de intolerancia al MTX fue mayor y se atribuyó más a síntomas anticipatorios, asociativos y de comportamiento que en el grupo LLA, por lo cual ayudó a descubrir si la intolerancia MTX está presente, y que aspectos se vieron afectados en el paciente individual, guiando así la intervención (32).

En un estudio realizado en el departamento de Reumatología, del instituto de Ciencias Médicas de Pakistán (PIMS) Islamabad, desde julio de 2011 hasta abril de 2012, pacientes menores de 16 años de edad, que visitaron la consulta externa de reumatología con AIJ se les recetó MTX en una dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal por semana durante tres meses. De acuerdo al último MISS con 4 ítems, que indaga sobre dolor abdominal, náuseas, vómitos y síntomas de comportamiento; de un total de 100 pacientes, con el MISS completado por sus padres, el 40% de los pacientes obtuvieron intolerancia al MTX. Se concluyó que el MISS es fácil de usar (6).

El estudio realizado por Maja Bulatović y Oscar FC van den Bosch, acogió pacientes con AP y AR que visitaban tres clínicas de reumatología ambulatoria en los Países Bajos. La intolerancia a MTX se midió utilizando el MISS, que evaluó, los efectos adversos. De los 291 pacientes, 32 pacientes (11%) tuvieron intolerancia de acuerdo al cuestionario, la prevalencia de intolerancia a MTX fue mayor en pacientes que usaron MTX parenteral, que en pacientes que usaron MTX oral (38).

OTRAS TRADUCCIONES DEL CUESTIONARIO MISS

El estudio llevado a cabo en México por Rangel Botello en el hospital centro “Doctor Ignacio Morones Prieto” tuvo como 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. Sus objetivos específicos consistieron en determinar las frecuencias de dolor abdominal, náuseas, vómitos, síntomas conductuales, además de los factores que pudieran influir en la intolerancia gastrointestinal y la frecuencia de efectos adversos gastrointestinales. El objetivo secundario de este estudio fue validar la escala MISS al español en pacientes mexicanos (8).

Para la validación del cuestionario se realizó traducción y retro traducción por parte de personas bilingües, además de un estudio piloto en 85 pacientes, con la mayoría obteniendo un puntaje <5 en la evaluación basal y los 5 días por parte de evaluadores. La consistencia interna evaluada a través del alfa de Cronbach fue de 0.7668, para la estabilidad del cuestionario se utilizó el coeficiente de correlación interclase obteniendo un valor de 0.95 (IC 95% de 0.92 a 0.97, valor $p < 0.0001$) (8).

Una vez validado el cuestionario, se aplicó a 440 pacientes con diagnóstico de AR, de los cuales solo 330 usaban MTX. La población fue de 362 (91.6%) mujeres, la media de edad fue 51.1 años con una desviación estándar de ± 12.4 , la dosis semanal media de MTX fue de 13.3 ± 4.0 mg. En el análisis de regresión logística no encontraron asociaciones significativas entre intolerancia y otras variables como sexo, vía de administración, comorbilidades, así como el uso de otros medicamentos, incluyendo AINES. El punto de corte para intolerancia usado en este estudio fue de ≥ 6 , resultando en 31 (9.4%) clasificados como intolerantes de acuerdo al cuestionario MISS. El estudio concluyó que, el cuestionario MISS permite evaluar la intolerancia gastrointestinal al MTX, demostrado una frecuencia de intolerancia menor en esta población con respecto a otros estudios realizados. Los síntomas gastrointestinales son comunes, además pueden ser una causa de suspensión del tratamiento (8).

Un estudio transversal en las clínicas ambulatorias de Reumatología de dos instituciones King Saud University Medical City (KSUMC) y el Hospital de las Fuerzas de Seguridad (SFH) en Riad, Arabia Saudita, fueron reclutados pacientes mayores o igual a 18 años con diagnóstico de AR, según el American College of Rheumatology 2010, que estaban recibiendo terapia de MTX de forma activa durante mayor o igual a 3 meses, entre los meses de junio y noviembre del 2017. La metodología de la traducción fue realizada de adelante hacia atrás del cuestionario por dos traductores árabes con fluidez y revisados por tres reumatólogos. La consistencia interna y la estabilidad de los ítems se evaluaron utilizando el alfa de Cronbach y el método test-retest consideraron que el MISS árabe tenía buena consistencia interna (alfa de Cronbach = 0.792) y análisis de prueba-prueba, y factorial (Kaiser – Meyer – Oklin = 0.745). Al final mostró validez y buena confiabilidad en la detección de intolerancia al MTX en pacientes con AR (56).

La versión francesa del cuestionario MISS se aplicó en familias de niños con AIJ que completaron el cuestionario dos veces en un intervalo de 2 semanas. Se calcularon las correlaciones de los ítems, el alfa de Cronbach y los coeficientes kappa para evaluar aceptabilidad, la consistencia interna y reproducibilidad. Se obtuvo una versión culturalmente aceptable para el francés. Incluyeron un total de 71 individuos desde mayo del 2015 hasta noviembre de 2015. Los resultados mostraron una buena aceptabilidad: buena tasa de respuesta (80%) pocos datos faltantes (menor 1%) y buena comprensión de padres e hijos. Concluyendo la versión francesa puede ayudar a estudiar la prevalencia y los factores de riesgo de intolerancia al MTX (57).

CAPITULO III: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Validar y adaptar el cuestionario MISS al idioma castellano, para su aplicación en la detección de intolerancia al MTX en pacientes ecuatorianos con AI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Traducir el cuestionario MISS del idioma ingles al castellano.
2. Adaptar la versión traducida del cuestionario EGIM.
3. Validar la versión traducida del cuestionario EGIM para medir intolerancia al MTX en pacientes con AI.
4. Determinar la prevalencia de intolerancia al MTX en pacientes con AI mediante el cuestionario EGIM.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existen estudios en el Ecuador de un cuestionario traducido y adaptado al castellano, que permita valorar intolerancia al MTX en pacientes con AI. El cuestionario EGIM permitirá poder diagnosticar con eficacia la intolerancia al MTX en pacientes con AI, tener resultados confiables que sirvan de herramienta para los profesionales de salud y evitar futuras limitaciones en la calidad de vida de los pacientes y su adherencia a la terapia

HIPÓTESIS

Aplicar el cuestionario EGIM traducido al castellano y adaptado a una versión ecuatoriana, es más confiable y preciso que la versión mexicana del MISS, para saber el nivel de intolerancia al MTX en pacientes ecuatorianos con AI.

CAPITULO IV: MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico.

ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en la ciudad de Guayaquil, y constó de dos fases, la primera fase incluyó a una población ecuatoriana y en la segunda fase a los pacientes ecuatorianos con AI que acudían a los consultorios privados del Dr. Andrés Zúñiga y la Dra. Claudia Vera.

POBLACIÓN

Se trabajó con dos muestras, 308 ecuatorianos que respondieron el pretest para saber el nivel de comprensión de las preguntas, y 110 pacientes ecuatorianos con AI, mayor de 18 años, atendidos en los consultorios privados del Dr. Andrés Zúñiga y la Dra. Claudia Vera en la ciudad de Guayaquil, a partir de agosto del 2019 hasta julio del 2020 que cumplieron criterios de inclusión. Mediante el acceso a su base de datos por medio de un usuario temporal, previa aceptación y consentimiento del profesional (Anexo 2), a partir de los cuales se recopilaban variables de estudio como: edad, sexo, tipo de artritis, uso de MTX, dosis, etc. Así mismo se entregó el cuestionario EGIM a los pacientes, para determinar el nivel de severidad de intolerancia al MTX.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos, mayor o igual a 18 años de edad, con diagnóstico de AI, confirmada por especialista en Reumatología, y atendidos en los consultorios del Dr. Andrés Zúñiga y la Dra. Claudia Vera.
2. Castellano como lengua nativa.
3. Disposición para completar el cuestionario.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con enfermedades psiquiátricas.
2. Pacientes con patología gastrointestinal primaria (como malignidad o enfermedad celiaca).

3. Pacientes que no pueden comprender el cuestionario (como analfabetismo o discapacidad verbal o auditiva).

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO	RESULTADOS
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento.	Numérica de Razón (Escala)	Años
Sexo	Característica biológica del paciente.	Nominal	Masculino Femenino
Nivel de Instrucción	Grado más elevado de estudios realizados o cursos validados por el Ministerio de Educación.	Ordinal	Primaria Secundaria Universitario Masterado, PhD
Tipo de Artritis	Enfermedades artríticas inflamatorias.	Nominal	Espondilitis Anquilosante Artritis Reumatoide Artritis Psoriásica Sjögren Lupus
Seropositividad	Factor Reumatoide (FR) y & Anticuerpos Antipéptido cíclico citrulinado (anti-CCP)	Nominal	Positivo Negativo
Comorbilidades	Enfermedades Intercurrentes	Nominal	Obesidad, HTA, DM2, ERC, ICC, etc.
Dosis de MTX	Cantidad de MTX por semana.	Continua	7,5 MG/S, 10 MG/S, 50 MG/2ml/S, 500mg/20ml/S, etc.
Vía de Administración	Medio por el cual se aplica el fármaco.	Nominal	VO, SC
Tiempo de uso de MTX	Número de meses cumplidos en terapia con MTX.	Aleatoria Discreta	> 3 meses - <5 meses > 6 meses - < 11 meses >1 año

Medicamentos	Fármacos usados junto con el MTX. Pueden ser medicamentos reumatológicos y otros.	Nominal	Inmunomoduladores, No Inmunomoduladores
EGIM	Es un cuestionario de 12 ítems, que evalúa el grado de intolerancia al MTX.	Ordinal	0: Sin molestias 1: Molestias leves 2: Molestias moderadas 3: Molestias graves
Gold standard	Es el criterio médico que evalúa el nivel de intolerancia al MTX.	Nominal	Intolerancia y No Intolerancia

RECOLECCIÓN DE DATOS

En la traducción y la validación se necesitó la autorización del autor del instrumento original (Anexo 3). Luego de obtener la autorización, se realizaron dos traducciones de manera independiente. Se buscó que los traductores sean bilingües y que dos de ellos (A. Zúñiga, M. Moreno) hayan tenido conocimientos del estudio. Una vez realizadas, las distintas versiones se compararon, se resolvieron las discrepancias y se sintetizaron en una sola construida por consenso de los traductores (Anexo 4). Luego se llevó a cabo una retro traducción al idioma original por una profesora de lengua inglesa (R. Vera) (Anexo5), que tuvo una similitud de 100% (Anexo 6). Luego el comité de expertos compuesto por los cuatro reumatólogos (J. Martínez, R. López, A. Zúñiga y M. Moreno), evaluaron las expresiones adecuadas con la conciliación de las posibles discrepancias entre la versión original y la versión retro traducida, obteniendo la versión pre-final del instrumento (Anexo 7).

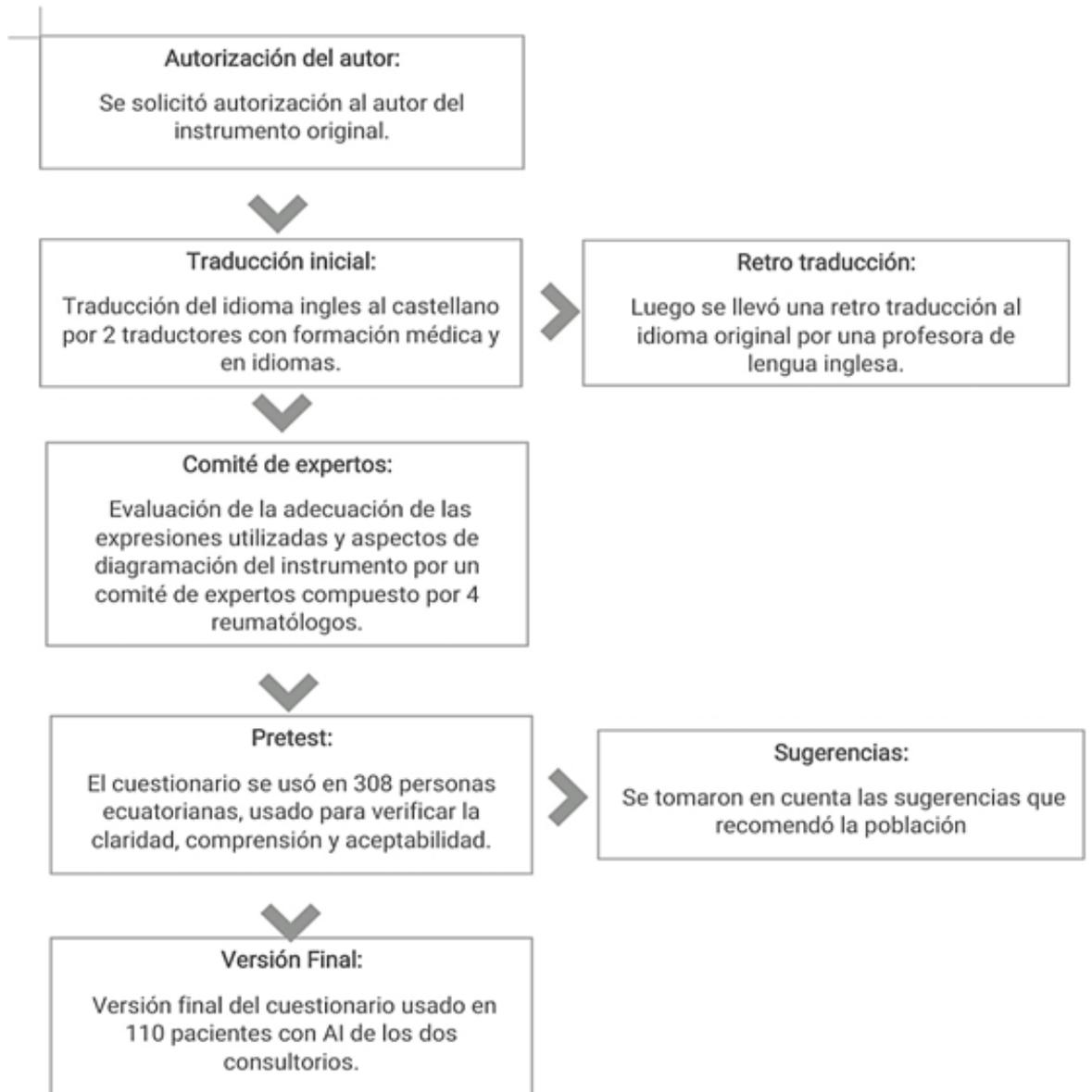
La versión obtenida de este proceso se sometió a un estudio con 308 participantes ecuatorianos, que no estuvieran relacionados de manera educativa o laboral a las áreas de la salud, el cuestionario fue diseñado de forma digital a través de la plataforma Google – formularios. Esta información se utilizó para resolver los aspectos que hayan dado dificultad en la claridad, y la comprensión de las puntuaciones que se obtuvieron con el cuestionario traducido al castellano para buscar aceptabilidad e idoneidad. En

cada ítem se usó una escala de 0 – 5, en donde 0 significó “nada confuso”, 1 “poco confuso”, 3 “más o menos confuso”, 4 “confuso” y 5 “muy confuso”, adecuando una opción para ubicar sugerencias después de cada pregunta.

Luego de obtener los resultados del pretest, se tomaron en cuenta las sugerencias que incluyeron la población para cada pregunta, y finalmente se realizó la revisión ortográfica y sintáctica de todos los aspectos del cuestionario (instrucciones, ítems, opciones de respuesta, agradecimientos, etc.). En la versión final del cuestionario (Anexo 8) participaron 110 pacientes de los consultorios privados, en los cuales se les realizó el cuestionario de manera direccional. Se tomó como gold standard el criterio del médico sobre la presencia o ausencia de intolerancia al MTX (según la metodología de Md. Maja Bulatovic). El médico estaba cegado a los resultados del cuestionario EGIM, como en la validación del cuestionario original. Posterior a eso se realizó la recopilación de datos en las historias clínicas de los pacientes, de la base de datos de cada consultorio, y se procedió a evaluar.

El resumen de la metodología empleada para la validación del cuestionario está descrito en la (Ilustración 1).

Ilustración 1. Algoritmo del proceso de Traducción y Adaptación del cuestionario.



**Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.**

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos para la evaluación de la confiabilidad, se utilizó el coeficiente alfa de Cronbach (consistencia interna) para cada factor. Se analizó la concordancia entre los resultados obtenidos tras la aplicación del cuestionario y el gold standard (criterio médico), en relación a la intolerancia a MTX a partir del cálculo del coeficiente Kappa de Cohen. También se realizó análisis factorial con rotación “Varimax”. Para establecer el mejor punto de corte para la intolerancia al MTX se construyó la curva de características operativas del receptor (ROC) considerando la sensibilidad y especificidad. El programa estadístico utilizado fue SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). Y el nivel de significancia fue adoptado al 5%.

DECLARACIÓN ÉTICA

Este estudio fue autorizado por la Comisión Científica de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil y el Instituto de Reumatología, Hematología, Endocrinología y Dermatología (IRHED). Durante la ejecución del presente estudio se trabajó con personas que voluntariamente aceptaron participar a través del llenado de cuestionarios. De la misma forma se preservó la confidencialidad de los nombres de los participantes y sus datos personales.

RESULTADOS

Resultados de Traducción:

La autorización para la traducción y validación del cuestionario MISS fue proporcionada por el autor del cuestionario original. Se hicieron adaptaciones al principio de las oraciones, eliminando el término “Mi hijo” e incluyendo el término “Yo”, por qué la versión original del cuestionario MISS fue desarrollada y validada para su uso en pacientes pediátricos con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ). La evaluación por parte del comité de especialistas determinó que la versión final del cuestionario traducido al idioma castellano alcanzó un nivel de comprensión equivalente. Durante la prueba preliminar todos los participantes informaron que el instrumento era sencillo de responder y comprender.

Con una mediana y moda de inteligibilidad de 1 en cada una de las preguntas realizadas, es decir, “poco confuso”, recordando que fue ejecutado en una población que no estaba relacionada a las áreas de la salud, esto con el fin de evitar sesgo. En el pretest la media de edad fue de 23 años, con un porcentaje de mujeres del 64,6 %, y un 97,4% de los de los encuestados con educación universitaria. Sugiriendo al final pequeños cambios como: No ubicar abreviaturas, corregir faltas ortográficas (signos de interrogación, tildes y comas), y que las preguntas sean coloquialmente formales, incluyendo el término “usted”.

Resultados de Validación:

Descripción de la Muestra

De los 110 pacientes evaluados en el estudio, las mujeres representaron el 95,5%, la edad promedio fue de 51 años. La enfermedad más común fue Artritis Psoriásica (AP) con 55 pacientes (50%), seguida por Artritis Reumatoide (AR) con 32 pacientes (29.09%), en esta patología los anticuerpos en suero (Factor reumatoide y/o Anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado) fueron positivos en el 28.18% de los pacientes, Lupus 10(9.09%), Espondilitis Anquilosante (EA) 7(6.36%), Síndrome de Sjögren (SS) 6(5.45%). Con respecto a las comorbilidades, la Deficiencia de Vitamina D fue la más frecuente con 34 pacientes (30.90%), seguido por Anemia Inflamatoria 19(17.27%), Reflujo Gastroesofágico 12(10.90%), Hígado Graso y Osteoporosis 10(9.09%), Dispepsia 8(7.27%). Lo referente a posología del MTX la dosis más

frecuente fue 25 mg por semana con 42(38.18%), seguido de 7,5 mg por semana 26(23.63%), 10mg y 15mg por semana 17(15.45%), 12mg por semana 8(7.27%). La vía más utilizada, fue la vía oral con 68(61.82%), vía subcutánea 42(38.18%). En cuanto a tiempo de uso del MTX, 68 pacientes (61.82%) lo habían usado por más de 1 año, 38(34.54%) por más de 6 meses, pero menos de 11 meses y 4(3.63%) por más de 3 meses, pero menos de 5 meses. También se evaluó la medicación concurrente, especialmente la medicación reumatológica, sulfasalazina fue el medicamento más prescrito 77(70%), seguida por la colchicina 52(47.7%), hidroxicloroquina 20(18.18%), leflunomida 18(16.36%). Entre los otros medicamentos, todos los pacientes consumían ácido fólico 110(100%), gabapentina e inhibidores de bomba de protones 38(34.54%), AINES selectivos 30(27.27%), prednisona 27(24.54%), AINES no selectivos 23(20.91%), antidepresivos 17(15.45%), antiácidos 11(10%), paracetamol y benzodiacepinas 8(7.27%), opioides 6(5.45%). En cuanto a nivel educativo, 49 pacientes (44.54%) tenían instrucción de tercer nivel (universitaria), 44(40%) secundaria, 9(8.18) primaria y 8(7.27%) cuarto nivel (masterado o especialidad) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de los 110 pacientes al momento de completar el cuestionario EGIM.

Características	Intolerancia según EGIM	No Intolerancia según EGIM	Total
Enfermedades Reumatológicas:	N (%)	N (%)	N (%)
Artritis Psoriásica	7(12.7%)	48(87.3%)	55(50%)
Artritis Reumatoide	6(18.75%)	26(78.78)	32(29.09%)
Lupus	2(20%)	8(80%)	10(9.09%)
Espondilitis Anquilosante	1(14.3%)	6(85.7%)	7(6.36%)
Síndrome de Sjögren	4(66.7%)	2(33.3%)	6(5.45%)
Total	20(18.19%)	90(81.81%)	110(100%)
Comorbilidades:			
Deficiencia de Vitamina D	7(20.6%)	27(79.4%)	34(30.90%)
Anemia inflamatoria	3(15.8%)	16(84.2%)	19(17.27%)
Reflujo Gastroesofágico	2(16.7%)	10(83.3%)	12(10.90%)
Osteoporosis	2(20%)	8(80%)	10(9.09%)
Hígado graso	1(10%)	9(90%)	10(9.09%)
Dispepsia	3(37.5%)	5(62.5%)	8(7.27%)
Posología:			
25mg/ semana	9(24.3%)	33(75.7%)	42(38.18%)

7.5mg/ semana	7(26.92%)	19(73.08%)	26(23.63%)
10mg/ semana	3(17.65%)	14(82.35%)	17(15.45%)
15mg/ semana	1(5.88%)	16(94.12%)	17(15.45%)
12mg/ semana	0(0.00%)	8(100%)	8(7.27%)
Total	20(18.81%)	90(81.81%)	110(100%)
Vía de administración:			
Oral	11(16.2%)	57(83.8%)	68(61.82%)
Subcutánea	9(21.4%)	33(78.6%)	42(38.18)
Total	20(18.19%)	90(81.81%)	110(100%)
Tiempo usando MTX:			
>1 año	10(14.7%)	58(85.3%)	68(61.82%)
<11 meses y >6 meses	10(26.3%)	28(73.7%)	38(34.54%)
<5 meses y >3 meses	0(0.0%)	4(100%)	4(3.63%)
Total	20(18.19%)	90(81.81%)	110(100%)
Fármacos reumatológicos:			
Sulfasalazina	13(16.9%)	64(83.1%)	77(70.00%)
Colchicina	8(15.40%)	44(84.60%)	52(47.27%)
Hidroxicloroquina	7(35%)	13(65%)	20(18.18%)
Leflunomida	3(16.7%)	15(83.3%)	18(16.36%)
Analgésicos:			
Coxibs	5(16.7%)	25(83.3%)	30(27.27%)
AINES no selectivos	4(17.4%)	19(82.6%)	23(20.91%)
Paracetamol	0(0.0%)	8(100%)	8(7.27%)
Opioides	0(0.0%)	6(100%)	6(5.45%)
Psicotrópicos/Estupefacientes			
Gabapentina	9(23.7%)	29(76.3%)	38(34.54%)
Antidepresivos	1(5.9%)	16(94.1%)	17(15.45%)
Benzodiazepinas	1(12.5%)	7(87.5%)	8(7.27%)
Corticoesteroides:			
Prednisona	5(18.5%)	22(81.5%)	27(24.54%)
Protectores Gástricos:			
Inhibidor de Bomba de Protones	7(18.4%)	31(81.6%)	38(34.54%)
Antiácidos	1(9.1%)	10(90.9%)	11(10.00%)
Escolaridad:			
Primaria	2(22.20%)	7(77.80%)	9(8.18%)
Secundaria	4(9.10%)	40(90.90%)	44(40.00%)
Tercer Nivel	11(22.44%)	38(77.55%)	49(44.54%)
Cuarto Nivel	3(37.50%)	5(62.50%)	8(7.27%)
Total	20(18.19%)	90(81.81%)	110(100%)

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Consistencia Interna

Para evaluar la consistencia interna, se utilizó el analítico Alfa de Cronbach, obteniéndose un resultado de 0.87, con un intervalo de confianza del 95% de 0.824 a 0.899, esto significa que la consistencia interna de la prueba es “muy buena”. También se sometió a validación cada una de las preguntas (Tabla 2), no existió diferencia significativa después de excluir cuestiones específicas de cada pregunta.

Tabla 2. Consistencia Interna del cuestionario EGIM (n=110).

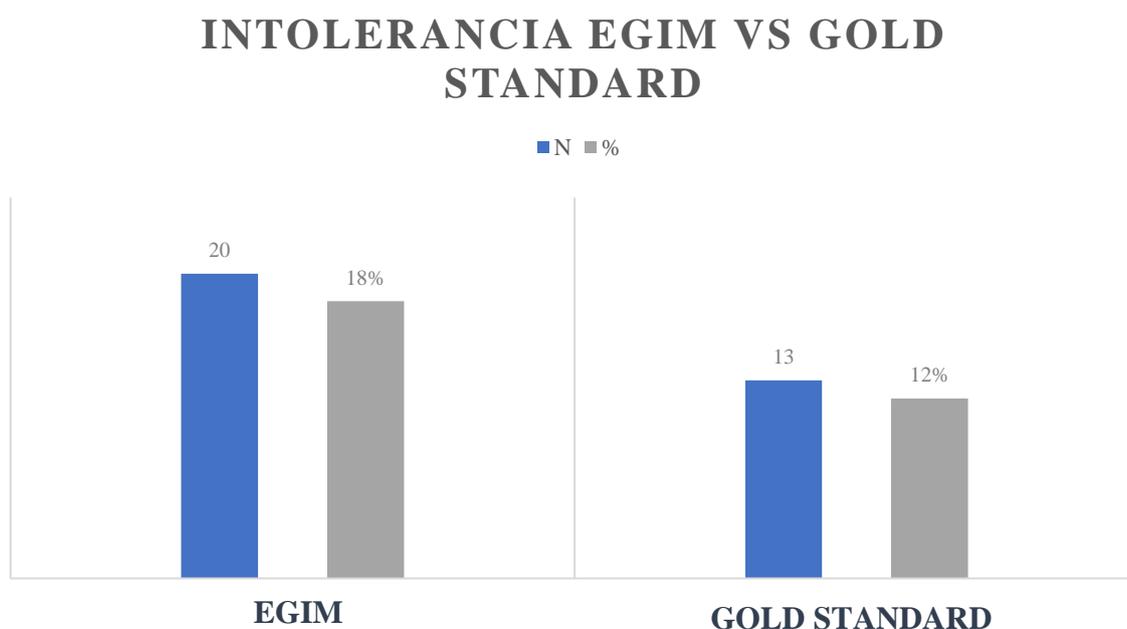
Alfa de Cronbach = 0.87			
Ítem	Media	DE	Alfa de Cronbach de cada Ítem
1. ¿Usted tiene dolor estomacal inmediatamente después de tomar el metotrexato?	0.2	0.6	0,64
2. ¿Usted tiene dolor estomacal varias horas o hasta un día antes de tomar el metotrexato?	0.3	0.8	0,77
3. ¿Usted tiene dolor estomacal cuando piensa en el metotrexato?	0.1	0.6	0,60
4. ¿Usted tiene náuseas inmediatamente o después de varias horas de tomar el metotrexato?	0.4	0.9	0,85
5. ¿Usted tiene náuseas varias horas o hasta un día antes de tomar el metotrexato?	0.3	0.8	0,75
6. ¿Usted tiene náuseas cuando piensa en el metotrexato?	0.2	0.7	0,72
7. ¿Usted vomita luego de tomar el metotrexato?	0.0	0.3	0,25
8. ¿Usted vomita varias horas o hasta un día antes de usar el metotrexato?	0.0	0.9	0,09
9. ¿Usted está inquieto cuando toma el metotrexato?	0.4	0.9	0,77
10. ¿Usted tiene ganas de llorar cuando toma el metotrexato?	0.4	0.8	0,81
11. ¿Usted se siente irritable cuando toma el metotrexato?	0.6	0.9	0,92
12. ¿Usted se rehúsa a tomar el metotrexato?	0.5	0.9	0,94

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Análisis del Cuestionario

De los 110 pacientes que respondieron el cuestionario EGIM, 13 (12 %) fueron considerados por su reumatólogo tratante como intolerantes (Gold standard), mientras que el EGIM obtuvo 20 (18%) pacientes que fueron intolerantes (Ilustración 2).

Ilustración 2. Intolerancia EGIM vs Intolerancia según criterio Médico.



Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

- En la pregunta uno encontramos que puntuaron 92 pacientes sin molestias (84%), 10 pacientes con molestias leves (9%), 6 con molestias moderadas (5%) y 2 con molestias graves (2%).
- En la pregunta dos, 90 pacientes puntuaron sin molestias (82%), 8 pacientes con molestias leves (7%), 8 con molestias moderadas (7%) y 4 con molestias graves (4%).
- En la pregunta tres, 103 pacientes puntuaron sin molestias (94%), 2 pacientes con molestias leves (1,1%), 1 con molestias moderadas (0,9%) y 4 con molestias graves (4%).
- En la pregunta cuatro, 82 pacientes puntuaron sin molestias (74%), 9 pacientes con molestias leves (8%), 15 con molestias moderadas (14%) y 4 con molestias graves (4%).

- En la pregunta cinco, 90 pacientes puntuaron sin molestias (82%), 9 pacientes con molestias leves (8%), 7 con molestias moderadas (6%) y 4 con molestias graves (4%).
- En la pregunta seis, 96 pacientes puntuaron sin molestias (87%), 6 pacientes con molestias leves (5%), 3 con molestias moderadas (3%) y 5 con molestias graves (5%).
- En la pregunta siete, 105 pacientes puntuaron sin molestias (95%), 3 pacientes con molestias leves (3%), 2 con molestias moderadas (2%) y 0 con molestias graves (0 %).
- En la pregunta ocho, 109 pacientes puntuaron sin molestias (99%), 1 pacientes con molestias leves (1%), 0 con molestias moderadas (0%) y 0 con molestias graves (0 %).
- En la pregunta nueve, 83 pacientes puntuaron sin molestias (75%), 15 pacientes con molestias leves (14%), 9 con molestias moderadas (8%) y 3 con molestias graves (3 %).
- En la pregunta diez, 89 pacientes puntuaron sin molestias (81%), 8 pacientes con molestias leves (7%), 8 con molestias moderadas (7%) y 5 con molestias graves (5 %).
- En la pregunta once, 71 pacientes puntuaron sin molestias (65%), 17 pacientes con molestias leves (15%), 17 con molestias moderadas (15%) y 5 con molestias graves (5 %).
- En la pregunta doce, 80 pacientes puntuaron sin molestias (73%), 12 pacientes con molestias leves (11%), 10 con molestias moderadas (9%) y 8 con molestias graves (7%).
- Valores resumidos en tabla 3.

Las 110 respuestas del cuestionario EGIM lograron un puntaje de 401 puntos, de estos, la categoría con mayor puntuación fue alteración del comportamiento con 205 puntos (Ilustración 3).

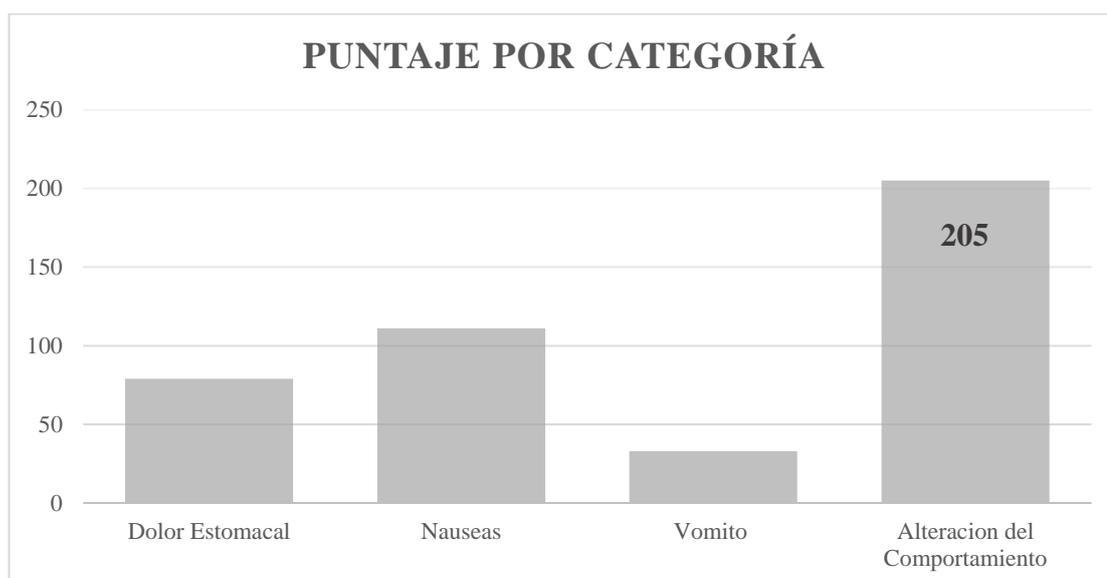
Tabla 3. Prevalencia del grado de intolerancia, según cuestionario EGIM (n=110).

n=110	0 “Sin molestias”	1 “Molestias leves”	2 “Molestias moderadas”	3 “Molestias graves”	Total
1. ¿Usted tiene dolor estomacal inmediatamente después de tomar el metotrexato?	92 (84%)	10 (9%)	6 (5%)	2 (2%)	18
2. ¿Usted tiene dolor estomacal varias horas o hasta un día antes de tomar el metotrexato?	90 (82%)	8 (7%)	8 (7%)	4 (4%)	20
3. ¿Usted tiene dolor estomacal cuando piensa en el metotrexato?	103 (94%)	2 (1,1%)	1 (0,9%)	4 (4%)	7
4. ¿Usted tiene náuseas inmediatamente o después de varias horas de tomar el metotrexato?	82 (74%)	9 (8%)	15 (14%)	4 (4%)	28
5. ¿Usted tiene náuseas varias horas o hasta un día antes de tomar el metotrexato?	90 (82%)	9 (8%)	7 (6%)	4 (4%)	20
6. ¿Usted tiene náuseas cuando piensa en el metotrexato?	96 (87%)	6 (5%)	3 (3%)	5 (5%)	14
7. ¿Usted vomita luego de tomar el metotrexato?	105 (95%)	3 (3%)	2 (2%)	0 (0%)	5
8. ¿Usted vomita varias horas o hasta un día antes de usar el metotrexato?	109 (99%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	1
9. ¿Usted está inquieto cuando toma el metotrexato?	83 (75%)	15 (14%)	9 (8%)	3 (3%)	27
10. ¿Usted tiene ganas de llorar cuando toma el metotrexato?	89 (81%)	8 (7%)	8 (7%)	5 (5%)	21
11. ¿Usted se siente irritable cuando toma el metotrexato?	71 (65%)	17 (15%)	17 (15%)	5 (5%)	39
12. ¿Usted se rehúsa a tomar el metotrexato?	80 (73%)	12 (11%)	10 (9%)	8 (7%)	30

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.

Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Ilustración 3. Puntaje por categoría según EGIM.



Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Concordancia de Resultados

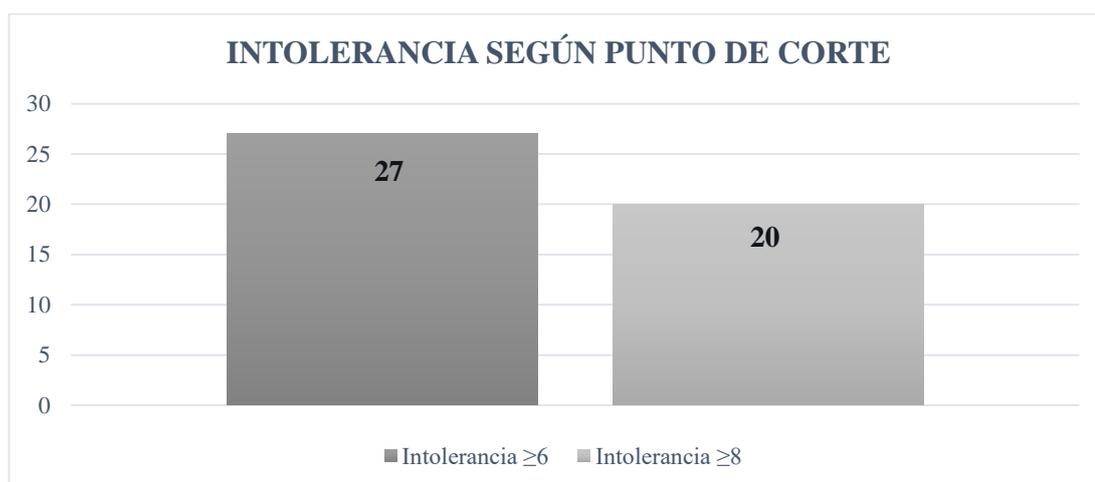
En relación con la concordancia entre el cuestionario EGIM y la prueba Gold standard (criterio del médico), la valoración se obtuvo a través del analítico Coeficiente Kappa de Cohen. En nuestro estudio, la concordancia entre los 2 resultados fue de 0.522 cuando el punto de corte para intolerancia en el cuestionario EGIM fue ≥ 6 , la cual fue expresada como “moderada”, al establecer el punto de corte para intolerancia como puntuación total ≥ 8 , el valor de Kappa aumentó a 0.752, el cual fue considerado “buena” (Tabla 4) (Ilustración 4).

Tabla 4. Concordancia de resultados entre Punto de Corte 6 y 8.

Concordancia de Resultados		
Punto de Corte	Coeficiente Kappa de Cohen	Intervalo de Confianza 95%
≥ 6	0.522	0.335 - 0.708
≥ 8	0.752	0.565 - 0.938

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Ilustración 4. Punto de Corte según Intolerancia de la versión castellano del cuestionario EGIM.



Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Área Bajo la Curva

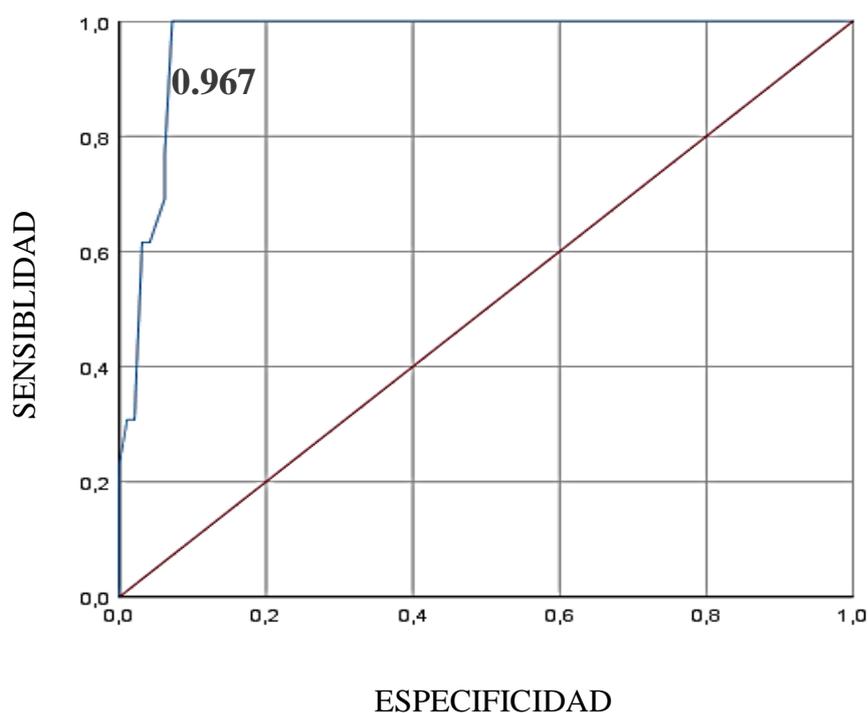
El valor del área bajo la curva fue de 0.967 (Ilustración 5) con un intervalo de confianza del 95% de 0.937 a 0.998. El resultado de la curva de ROC demostró su significancia, esto se infirió por razón que los valores por arriba de 0.5 son considerados significativos. También se tomó el punto de corte para evaluación de intolerancia a MTX para varios valores, con el punto de corte de 6 (Tabla 5) la sensibilidad 100%, especificidad 86%, valor predictivo positivo (VPP) 48%, valor predictivo negativo (VPN) 100% y una prevalencia del 12%.

Tabla 5. Sensibilidad, Especificidad, Prevalencia, VPP, VPN, para punto de corte 6 del cuestionario EGIM.

Sensibilidad, Especificidad, Prevalencia, VPP, VPN, para punto de corte 6 del cuestionario EGIM.							
Intolerancia	Gold standard		Sensibilidad	Especificidad	Prevalencia	VPP	VPN
	Si	No					
≥ 6	13	14	100%	86%	12%	48%	100%
< 6	0	83					

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Ilustración 5. Curva ROC



Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

El cálculo fue realizado una vez más, esta vez con un punto de corte para intolerancia según puntuación total de cuestionario EGIM de ≥ 8 , y se obtuvo los siguientes valores: sensibilidad 100%, especificidad 93% y prevalencia 12%, con un VPP 65% y el VPN 100% de la prueba (tabla 6).

Tabla 6. Sensibilidad, Especificidad, Prevalencia, VPP, VPN, para punto de corte 8 del cuestionario EGIM.

Sensibilidad, Especificidad, Prevalencia, VPP, VPN, para punto de corte del cuestionario EGIM.							
Intolerancia	Gold standard		Sensibilidad	Especificidad	Prevalencia	VPP	VPN
	Si	No					
≥ 8	13	7	100%	93%	12%	65%	100%
< 8	0	90					

Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.

Usando el punto de corte de intolerancia de ≥ 6 puntos, como se usó en el estudio original y que usaron también otros estudios), 27 (24.54%) resultarían ser intolerantes.

Mientras que en el estudio se aplicó un punto de corte establecido en ≥ 8 (tabla 4) (ilustración 4) (tabla 6), así que el número de pacientes intolerantes por cuestionario EGIM de nuestro estudio fue 20 (18.18%) (ilustración 2).

Análisis Factorial

Además de la validación de la consistencia interna y la concordancia del cuestionario, se realizó el análisis factorial con los siguientes hallazgos, 15 pacientes (78.9%) que puntuaron 3 (grave), en cualquier pregunta mostraron intolerancia según el cuestionario EGIM [OR 27.27 (IC 95% 7.657 – 97.14) $p=0.001$]. También se analizó la edad (en cortes de ≥ 53 años y <53 años), esto tomando en base a la curva de normalidad (anexo 9) y la menopausia que ocurre entre los 50 a 53 años (58), porque 95.5% de los pacientes son mujeres, junto con la vía de administración (oral vs subcutánea), con relación a intolerancia según el cuestionario EGIM, y con respecto algún síntoma particular (dolor estomacal, náuseas, vomito o comportamiento) que mostrase significancia. En el análisis se encontró correlación bilateral significativa negativa en ≥ 53 años para náuseas, y positiva en <53 años para náuseas anticipatorias, o al pensar también [(-OR 0.343 en ≥ 53 años vs OR 0.343 para <53 años) $p=0.001$ en ambos grupos], de igual modo, para vómito posterior a MTX [(OR 0.198 en ≥ 53 años vs OR -0.198 en <53 años) $p=0.05$ para ambos]. Por último, se llevaron a cabo las mediciones de frecuencia entre intolerancia por EGIM y las categorías mayores puntuadas en el cuestionario por parte de los grupos previamente mencionado (≥ 53 años vs <53 años; ruta oral vs subcutáneo) para medir las proporciones según cada grupo (Tabla 7).

En el análisis de regresión logístico binario no se encontraron aportaciones significativas para edad, sexo, dosis de MTX, vía de administración, tiempo de uso del fármaco y otros fármacos usados concurrentes. Sin embargo, para las comorbilidades, se encontró una correlación positiva entre intolerancia por método clínico y dispepsia [OR 1.2 (IC 95% 0.675 – 17.25) $p=0.05$], por otro lado, AP y SS mostraron correlación para intolerancia según EGIM, con correlación negativa para el primero [OR -0.878 (IC 95% de 0.150 – 1.14) $p=0.05$], y positiva [OR 1.54 (IC 95% de 0.72 – 30.13) $p=0.05$] para el segundo. También se analizó si el nivel educativo presenta relación con intolerancia a MTX evaluado a través del cuestionario EGIM, la única

diferencia significativa fue para educación secundaria [OR 0.634 IC 95% de 0.168 – 2.39) p=0.05].

Tabla 7. Análisis factorial del cuestionario EGIM con edad y vía de administración.

	MTX Oral	MTX Subcutáneo	≥53 años	<53 años
Intolerancia por EGIM	55% (11)	45% (9)	16.7% (9)	30.4% (17)
Dolor estomacal luego de tomar MTX	14.7% (10)	16.7% (7)	13.0% (7)	17.9% (10)
Dolor estomacal antes o al pensar en MTX	16.2% (11)	23.8% (10)	16.7% (9)	21.4% (12)
Náuseas luego de tomar MTX	20.6% (14)	31.0% (13)	16.7% (9)	32.1% (18)
Náuseas antes o al pensar en MTX	22.1% (15)	21.4% (9)	7.4% (4)	35.7% (20)
Vomito luego de MTX	4.4% (3)	2.4% (1)	7.4% (4)	0.0% (0)
Vomito antes de tomar MTX	2.9% (2)	2.4% (1)	5.6 (3)	0.0% (0)
Inquieto al tomar MTX	23.5% (16)	28.6% (12)	24.1% (13)	26.8% (15)
Lloro al tomar MTX	19.1% (13)	19.0% (8)	15.5% (10)	19.6% (11)
Irritable al tomar MTX	38.2% (26)	31.0% (13)	33.3% (18)	37.5% (21)
Rechazo tomar MTX	32.4% (22)	19.0% (8)	24.1% (13)	30.4% (17)

**Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.**

DISCUSIÓN

Hasta el momento no se han realizado estudios sobre intolerancia al MTX en pacientes con AI. Por lo tanto, podemos considerar que este es el primer estudio realizado para la validación del cuestionario MISS traducido del idioma inglés al castellano en Ecuador. El estudio se llevó a cabo en 2 centros médicos distintos, pero solo dos reumatólogos participaron en él, por lo tanto, la variabilidad del criterio médico para decidir si los pacientes eran intolerantes al MTX, era muy pequeña; además de que todos los pacientes tenían más de 3 meses tomando MTX.

La prevalencia de intolerancia al MTX fue del 12%, esto en comparación con el estudio original (7), que se llevó a cabo en Países Bajos, 2011, con una población pediátrica de 297 pacientes, obtuvo 50.5%, la versión portuguesa de Brasil (59), 2019 con una población de 120 pacientes obtuvo un 13.33%, la versión de Arabia Saudita (56), 2018 con una población de 185 pacientes obtuvo 39.5%, la versión castellana realizada en México con una población de 330 pacientes obtuvo 9.4% (8) y en un estudio llevado a cabo en Pakistán (60), 2016 con 150 pacientes obtuvo 33.3%. El estadístico alfa de Cronbach, arrojó un valor de 0.87 en comparación al 0.91 del estudio original (7), la versión portuguesa de 0.83 (59), versión árabe 0.79 (56), versión al castellano en México 0.76 (8), esto indica que el valor obtenido es de carácter significativo y similar a los encontrados en los otros estudios.

El área bajo la curva de ROC obtuvo 0.967 con un punto de corte entre 7 y 8, en comparación con el valor del estudio original que obtuvo un valor de área bajo la curva de 0.90 y puntos de corte de 5 a 6 (7), por lo que se asemeja al estudio original. La sensibilidad, especificidad y el VPN fue mayor al estudio original (100% vs 88%), especificidad del (93% vs 80%), con un VPP de (65% vs 65%) y un VPN de (100% vs 94%). Las diferencias en estos valores pueden explicarse por la diferencia en la muestra de los estudios y la cantidad de investigadores utilizados para clasificar a los pacientes intolerantes por criterio clínico.

El coeficiente de Kappa Cohen, el punto de corte utilizado fue ≥ 8 , se obtuvo un valor de 0.75, similar al 0.72(59) de la versión portuguesa, obteniendo “buena” concordancia entre los resultados.

En el análisis interno del cuestionario, la categoría con mayor puntaje fue alteraciones del comportamiento (47.89%) seguido por náuseas (25.93%), los hallazgos coinciden

con el estudio original (88.7% vs 91.3%) (7), la versión árabe (58.37% vs 37.84%)(56) y el realizado en Pakistán (44% vs 34%) (60), en la versión al castellano realizada en México, el mayor puntaje fue para alteraciones del comportamiento con 27.3% seguido por dolor abdominal con 23.6% (8). En nuestro estudio la vía subcutánea presentó mayor porcentaje de intolerancia en comparación a la ruta oral (21.4% vs 16.2%), estos datos son semejantes con el estudio original (67.5% parenteral vs 44.5% oral)(7), pero no con la versión árabe (75.40% oral vs 24.60% subcutánea)(56), la cual mostró mayor intolerancia en la vía oral.

La intolerancia a MTX tuvo asociación positiva con dispepsia y SS, mientras que para AP y educación secundaria la relación de asociación fue negativa; en el estudio original la única asociación significativa fue la ruta subcutánea (OR 1.9 [95% CI 1.01–3.58], $p=0.046$)(7), en los otros estudios no existieron correlaciones significativas para comorbilidades, dosis, otros fármacos y ruta de administración(8,36,56,60). En nuestro estudio se encontró relación significativa para edad, cuando se divide en ≥ 53 años vs < 53 años, esto tanto para intolerancia en general, así como en, “náuseas antes de tomar”, “pensar en MTX”, y “vomito luego de tomar MTX”.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La falta de estudios a nivel nacional, y la intolerancia al MTX definida en base a la evaluación médica a través de su criterio médico especializado, fueron una de las limitantes. Otra limitación fue el número reducido de pacientes, en donde la mayoría eran mujeres y tomaban MTX por vía oral. Este estudio no pudo evaluar los criterios de estabilidad (prueba y re prueba) debido a la dificultad de los pacientes que no regresan a los consultorios en el momento adecuado para la repetición de la prueba, como sugiere la literatura.

La muestra reducida, la poca variedad de enfermedades reumatológicas presentes y el escaso número de investigadores que aportaron para discernir que paciente tiene intolerancia fueron una de las limitaciones más relevantes.

CONCLUSIONES

- El cuestionario EGIM discrimina eficazmente entre pacientes tolerantes versus intolerantes al MTX, mostró validez, alta sensibilidad y especificidad y muy buena confiabilidad con un punto de corte ≥ 8 .
- La prevalencia de intolerancia en los 110 pacientes que respondieron el cuestionario EGIM fue del 18%, y en relación al gold standard (criterio médico) se encontró intolerancia en el 12% de los pacientes.
- Los pacientes <53 años, al igual que aquellos que usaban la vía subcutánea, presentaron mayor intolerancia en el cuestionario EGIM.
- La pregunta once (irritabilidad cuando toma el MTX), fue la más puntuada con molestias leves y moderadas, y la pregunta mayor puntuada en molestias graves, fue la pregunta doce, (rehusarse a tomar el MTX).
- Se encontró asociación negativa en pacientes ≥ 53 años con náuseas posterior a la ingesta de MTX, y asociación positiva en <53 años con náuseas anticipatorias, o al pensar en MTX. Para pacientes <53 años hubo asociación positiva con vómito posterior a MTX.
- AP mostró asociación negativa con intolerancia, y SS mostró asociación positiva con intolerancia, según el cuestionario EGIM.

RECOMENDACIONES

- Fomentar dentro de la comunidad médica el conocimiento de nuevas escalas de gravedad de intolerancia al MTX que se emplean a nivel internacional para su aplicación en nuestro Sistema de Salud y así poder contar con datos disponibles y fidedignos para la realización de estudios posteriores que permitan dar seguimiento en tiempo completo de los pacientes que usan MTX.
- Realizar un estudio multicéntrico, en conjunto con más médicos especialistas o centros hospitalarios especializados, para así obtener una base de datos más amplia y de esta forma disminuir los errores por muestras pequeñas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* [Internet]. junio de 2020 [citado 24 de agosto de 2020];79(6):700-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286048/>
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 24 de agosto de 2020];79(6):685-99. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/6/685>
3. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* (Hoboken, NJ). enero de 2016;68(1):1-26.
4. Bulatović Čalasan M, van den Bosch OF, Creemers MC, Custers M, Heurkens AH, van Woerkom J, et al. Prevalence of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013 [citado 13 de agosto de 2019];15(6):R217. Disponible en: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar4413>
5. Scheuern A, Tyrrell PN, Haas J-P, Hügle B. Countermeasures against methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis instituted by parents show no effect. *Rheumatology* (Oxford) [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 24 de agosto de 2020];56(6):901-6. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/6/901/2953038>
6. 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* [Internet]. mayo de 2016 [citado 13 de agosto de 2019];35(5):1341-5. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-016-3243-8>

7. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik 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.* julio de 2011;63(7):2007-13.
8. Botello R, Nallely A. Factores asociados a tolerancia gastrointestinal con dosis cotidiana de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. 1 de diciembre de 2016 [citado 10 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://nive.uaslp.mx/xmlui/handle/i/5835>
9. Sevillano Gutierrez JM, Capelusnik D, Schneeberger EE, Citera G. Tolerancia, sobrevida y adherencia al tratamiento con Metotrexato en pacientes con artritis reumatoidea. *Rev argent reumatol* [Internet]. 2019 [citado 24 de agosto de 2020];13-7. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2362-36752019000200003
10. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, Sylvester RF, Wolff JA. Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine* [Internet]. 3 de junio de 1948 [citado 18 de agosto de 2020];238(23):787-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM194806032382301>
11. Gubner R. EFFECT OF AMINOPTERIN ON EPITHELIAL TISSUES. *AMA Arch Derm Syphilol* [Internet]. 1 de diciembre de 1951 [citado 18 de agosto de 2020];64(6):688-99. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/523033>
12. Krenn V, Waldstein W, Najm A, Perino G, Gaulke R. [Histopathological classification principles of rheumatic joint diseases : Contribution of pathology to the diagnosis]. *Orthopade.* noviembre de 2018;47(11):941-8.
13. Bunim JJ, Black RL, Lutwak L, Peterson RE, Whedon GD. Studies on dexamethasone, a new synthetic steroid, in rheumatoid arthritis—a preliminary report. *Arthritis & Rheumatism* [Internet]. 1958 [citado 18 de agosto de 2020];1(4):313-31. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.1780010404>

14. Brown PM, Pratt AG, Isaacs JD. Mechanism of action of methotrexate in rheumatoid arthritis, and the search for biomarkers. *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 18 de agosto de 2020];12(12):731-42. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2016.175/>

15. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 de mayo de 2019 [citado 18 de agosto de 2020];86(3):301-7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X18301817>

16. Chan ESL, Cronstein BN. Methotrexate—how does it really work? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet]. marzo de 2010 [citado 18 de agosto de 2020];6(3):175-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrrheum.2010.5>

17. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 1998 [citado 18 de agosto de 2020];46(4):369-76. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2125.1998.t01-1-00790.x>

18. 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* [Internet]. 2015 [citado 24 de agosto de 2020];33(2):272-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4406815/>

19. Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee MC, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. enero de 2019 [citado 24 de agosto de 2020];20(20):5023. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/20/5023>

20. Favalli EG, BA Biggioggero M, Bertoldi I, Crotti C, Raimondo MG, Marchesoni A, Favalli EG. The role of concomitant methotrexate dosage and maintenance over time in the therapy of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab or etanercept retrospective analysis of a local registry. *Drug Design, Development and Therapy* [Internet]. 2018;Volume 12:1421-9. Disponible en: <https://doaj.org/article/40269ea0e95a40338f20c6a1ae3feb07>

21. Panja S, Khatua DK, Halder M. Simultaneous Binding of Folic Acid and Methotrexate to Human Serum Albumin: Insights into the Structural Changes of Protein and the Location and Competitive Displacement of Drugs. *ACS Omega* [Internet]. 9 de enero de 2018 [citado 24 de agosto de 2020];3(1):246-53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6045412/>
22. Hawwa AF, AlBawab A, Rooney M, Wedderburn LR, Beresford MW, McElnay JC. Methotrexate polyglutamates as a potential marker of adherence to long-term therapy in children with juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis: an observational, cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 22 de octubre de 2015 [citado 24 de agosto de 2020];17(1):295. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0814-z>
23. Chen Y, Shen Z. Gene polymorphisms in the folate metabolism and their association with MTX-related adverse events in the treatment of ALL. *Tumor Biol* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 24 de agosto de 2020];36(7):4913-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3602-0>
24. Chauhan K, Jandu JS, Goyal A, Bansal P, Al-Dhahir MA. Rheumatoid Arthritis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 20 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441999/>
25. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Med Princ Pract* [Internet]. marzo de 2019 [citado 20 de junio de 2020];27(6):501-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422329/>
26. Poudel P, Lappin SL. Inflammatory Arthritis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507704/>
27. Komatsu N, Takayanagi H. Autoimmune arthritis: the interface between the immune system and joints. *Adv Immunol*. 2012;115:45-71.

28. Momodu II, Savaliya V. Septic Arthritis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 19 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538176/>
29. Oliviero F, Bindoli S, Scanu A, Feist E, Doria A, Galozzi P, et al. Autoinflammatory Mechanisms in Crystal-Induced Arthritis. *Front Med* [Internet]. 2020 [citado 24 de agosto de 2020];7. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.00166/full>
30. Sparks JA. Rheumatoid Arthritis. *Ann Intern Med*. 01 de 2019;170(1):ITC1-16.
31. Hannoodee M, Mittal M. Methotrexate. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 21 de junio de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/>
32. Kyvsgaard NTSMT Mikael; Christensen, Anne Estmann; Wehner, Peder Skov; et al, Kyvsgaard Nini. Increased methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis compared to acute lymphoblastic leukaemia in children. Disponible en: <https://www21.ucsg.edu.ec:2080/docview/2256178851/903A7963C8184E9APQ/3?aaccountid=38660>
33. Shea B, Swinden MV, Ghogomu ET, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, et al. Folic Acid and Folinic Acid for Reducing Side Effects in Patients Receiving Methotrexate for Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 1 de junio de 2014 [citado 24 de agosto de 2020];41(6):1049-60. Disponible en: <https://www.jrheum.org/content/41/6/1049>
34. Ahmad M, Sofi F. Prevalence of MTX Intolerance in Rheumatoid Arthritis- A 3 Year Prospective Hospital Based Study. *Rheumatology (Sunnyvale)* [Internet]. 2016 [citado 13 de agosto de 2019];6(2). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/prevalence-of-mtx-intolerance-in-rheumatoid-arthritis-a-3-year-prospective-hospital-based-study-2161-1149-1000195.php?aid=76136>
35. Casper G. Schoemaker EHP van D Sebastiaan J Vastert, Casper G. Schoemaker. Contradictory and weak evidence on the effectiveness of antiemetics for MTXintolerance in JIApatients. *Pediatric Rheumatology Online Journal* [Internet].

2018;16(1):1-2.

Disponible

en:

<https://doaj.org/article/47204eab3ede43b1a4e8c23aacc70338>

36. Gilani STA, Khan DA, Khan FA, Ahmed M. Adverse effects of low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. febrero de 2012;22(2):101-4.

37. van Dijkhuizen EPW Nico M, van Dijkhuizen EH Pieter. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. Disponible en: <https://www21.ucsg.edu.ec:2080/docview/1636582381/903A7963C8184E9APQ/18?accountid=38660>

38. 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;15(6):R217.

39. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem*. 5 de octubre de 2018;158:502-16.

40. Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, Freireich EJ. Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer* [Internet]. 1966 [citado 24 de agosto de 2020];19(4):600-6. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1097-0142%28196604%2919%3A4%3C600%3A%3AAID-CNCR2820190420%3E3.0.CO%3B2-3>

41. Roenigk HH, Bergfeld WF, Jacques RS, Owens FJ, Hawk WA. Hepatotoxicity of Methotrexate the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* [Internet]. 1 de marzo de 1971 [citado 24 de agosto de 2020];103(3):250-61. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/532050>

42. Sotoudehmanesh R, Anvari B, Akhlaghi M, Shahraeeni S, Kolahdoozan S. Methotrexate Hepatotoxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Middle East J Dig Dis* [Internet]. septiembre de 2010 [citado 24 de agosto de 2020];2(2):104-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4154822/>

43. Kevat S, Ahern M, Hall P. Hepatotoxicity of Methotrexate in Rheumatic Diseases. *Medical Toxicology* [Internet]. 1 de junio de 1988 [citado 24 de agosto de 2020];3(3):197-208. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/BF03259882>
44. Kim Y-J, Song M, Ryu J-C. Mechanisms underlying methotrexate-induced pulmonary toxicity. *Expert Opinion on Drug Safety* [Internet]. 1 de julio de 2009 [citado 24 de agosto de 2020];8(4):451-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740330903066734>
45. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Larsen J, Korsten P, Conway R. Methotrexate-Associated Pneumonitis and Rheumatoid Arthritis-Interstitial Lung Disease: Current Concepts for the Diagnosis and Treatment. *Front Med* [Internet]. 2019 [citado 24 de agosto de 2020];6. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2019.00238/full>
46. Rajnics P, Kellner VS, Kellner A, Karadi E, Kollar B, Egyed M. The Hematologic Toxicity of Methotrexate in Patients with Autoimmune Disorders. *Journal of Neoplasms* [Internet]. 1 de marzo de 2017 [citado 24 de agosto de 2020];2(1). Disponible en: <https://neoplasms.imedpub.com/abstract/the-hematologic-toxicity-of-methotrexate-in-patients-with-autoimmune-disorders-18427.html>
47. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, et al. Factors Associated with Myelosuppression Related to Low-Dose Methotrexate Therapy for Inflammatory Rheumatic Diseases. *PLOS ONE* [Internet]. 29 de abril de 2016 [citado 24 de agosto de 2020];11(4):e0154744. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154744>
48. Ajmani S, Singh YP, Prasad S, Chowdhury A, Aggarwal A, Lawrence A, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *International Journal of Rheumatic Diseases* [Internet]. 2017 [citado 24 de agosto de 2020];20(7):846-51. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13004>
49. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 24 de agosto de 2020];21(12):1471-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5153332/>

50. Inui Y, Matsuoka H, Yakushijin K, Okamura A, Shimada T, Yano S, et al. Methotrexate-associated lymphoproliferative disorders: management by watchful waiting and observation of early lymphocyte recovery after methotrexate withdrawal. *Leukemia & Lymphoma* [Internet]. 2 de noviembre de 2015 [citado 24 de agosto de 2020];56(11):3045-51. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1022769>
51. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* [Internet]. 1 de febrero de 2014 [citado 24 de agosto de 2020];43(4):489-97. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017213001704>
52. Ibrahim A, Ahmed M, Conway R, Carey JJ. Risk of Infection with Methotrexate Therapy in Inflammatory Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. enero de 2019 [citado 24 de agosto de 2020];8(1):15. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/1/15>
53. Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, et al. Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* [Internet]. 2 de enero de 2019 [citado 24 de agosto de 2020];29(1):31-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1472358>
54. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, Wu GY. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *Journal of Digestive Diseases* [Internet]. 2014 [citado 24 de agosto de 2020];15(10):517-24. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1751-2980.12184>
55. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thielsen P, Grønbaek H, et al. Methotrexate Use and Monitoring in Patients with Psoriasis: A Consensus Report Based on a Danish Expert Meeting. *Acta Dermato-Venereologica*. 1 de abril de 2017;97(4):426-32.
56. Albaqami JA Rawan; Almalag, Haya; Dessougi, Maha; Amal Al Harthi; et al, Albaqami Jawza. Prevalence of methotrexate intolerance among patients with rheumatoid arthritis using the Arabic version of the methotrexate intolerance severity

score. Disponible en:
<https://www21.ucsg.edu.ec:2080/docview/2268450772/903A7963C8184E9APQ/5?accountid=38660>

57. Chausset AF Tiphaine; Pereira, Bruno; Echaubard, Stéphane; Duquesne, Agnès; et al, Chausset Aurélie. MISS questionnaire in French version: a good tool for children and parents to assess methotrexate intolerance. Disponible en: <https://www21.ucsg.edu.ec:2080/docview/1904774978/903A7963C8184E9APQ/11?accountid=38660>

58. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. marzo de 1996;23(2):137-45.

59. Amaral JM, Brito MJM, Kakehasi AM. Cultural Adaptation and Validation of the Methotrexate Intolerance Severity Score in Brazilian Portuguese for Adults With Rheumatoid Arthritis. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* [Internet]. 14 de agosto de 2020 [citado 19 de agosto de 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible en: https://journals.lww.com/jclinrheum/Abstract/publishahead/Cultural_Adaptation_and_Validation_of_the.98858.aspx

60. Fatimah NS Babur; Nasim, Amjad; Hussain, Kamran; Gul, Harris; et al, Fatimah Nibah. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). Disponible en: <https://www21.ucsg.edu.ec:2080/docview/1783932274/903A7963C8184E9APQ/1?accountid=38660>

GLOSARIO

MTX: Metotrexato

MISS: Methotrexate Intolerance Severity Score

AI: Artritis Inflamatoria

EGIM: Escala de gravedad de Intolerancia al Metotrexato

AR: Artritis Reumatoide

AP: Artritis Psoriásica

AIJ: Artritis Juvenil Idiopática

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

FR: Factor Reumatoide

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

AINES: Antinflamatorios no esteroideos

COXIB: Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2

ANEXO

Anexo 1. Cuestionario MISS.

	No complaints	Complaints (1-3 points)		
	0	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
Stomach ache				
My child has a stomach ache after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child has a stomach ache several hours to 1 day before taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child has a stomach ache when thinking of MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nausea				
My child is nauseous after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child is nauseous several hours to 1 day before taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child is nauseous when thinking of MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vomiting				
My child vomits after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child vomits hours to 1 day before taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Behavioral complaints				
My child is restless when taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child cries when taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child is irritable when taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
My child refuses to take MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 2. Solicitud para acceso de la base de datos en IRHED.

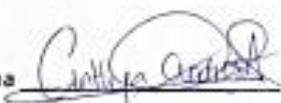
Guayaquil, 18 de Octubre del 2019

Dr. Brenner Sabando
Director del IRHED
Instituto de Reumatología, Hematología y Dermatología.
Ciudad de Guayaquil.

Nosotros, Cinthya Enedina Cuadros Arteaga, con CI 1312343609; y Jairo Manuel Quiñonez Caicedo, con CI 0997696385, estudiantes de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, de la carrera Medicina, solicitamos ante Ud nos conceda el permiso para realizar nuestro trabajo de titulación "Prevalencia de intolerancia al metotrexato en pacientes con Artritis Reumatoide que acuden a consulta externa de Reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 -2020, mediante el cuestionario de severidad de intolerancia al metotrexato tras su traducción, adaptación cultural y validación.", en las instalaciones del Instituto de Reumatología, Hematología y Dermatología.

Toda la información obtenida será con fines de nuestro trabajo de titulación y será almacenada con absoluta confidencialidad.

Saludos cordiales

Firma 

Cinthya Enedina Cuadros Arteaga
CI 1312343609

Firma 

Jairo Manuel Quiñonez Caicedo
CI 0997696385

Recibido
18/10/2019


Anexo 3. Solicitud de permiso al autor del cuestionario, para traducción del MISS.

13/9/2019

Correo: ANDRES EDUARDO ZUÑIGA VERA - Outlook

RE: Spanish version of methotrexate intolerance severity score

Wulffraat, N.M. <N.Wulffraat@umcutrecht.nl>

Vie 13/09/2019 3:23

Para: ANDRES EDUARDO ZUÑIGA VERA <andres.zuniga@cu.ucsg.edu.ec>

CC: Bulatovic-Calasan, M. <M.Bulatovic@umcutrecht.nl>; Heijstek, M.W. <M.W.Heijstek@umcutrecht.nl>

Of course you have my permission. The electronic version was added as a supplement in the Arth Rheum paper by Bulatovic and me. For future publications by you, please refer to this original publication

Met vriendelijke groet,

Nico Wulffraat



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Hoogleraar kindergeneeskunde | Divisie Kinderen, Immuno/reuma onderzoek 1

Wilhelmina Kinderziekenhuis (onderdeel van UMC Utrecht) | Kamernummer KC 03.068.1 | Huispostnummer KC 03.063. | Postbus 85500 | 3508 GA UTRECHT

T: +31 88 75 543 47 | M: +31 6 4635 71 32 | www.hetwzk.nl

De informatie opgenomen in dit bericht kan vertrouwelijk zijn en is uitsluitend bestemd voor de geadresseerde. Indien u dit bericht onterecht ontvangt, wordt u verzocht de inhoud niet te gebruiken en de afzender direct te informeren door het bericht te retourneren. Het Universitair Medisch Centrum Utrecht is een publiekrechtelijke rechtspersoon in de zin van de W.H.W. (Wet Hoger Onderwijs en Wetenschappelijk Onderzoek) en staat geregistreerd bij de Kamer van Koophandel voor Midden-Nederland onder nr. 30244197.



Denk s.v.p. aan het milieu voor u deze e-mail afrukt.

Van: ANDRES EDUARDO ZUÑIGA VERA [mailto:andres.zuniga@cu.ucsg.edu.ec]

Verzonden: vrijdag 13 september 2019 3:49

Aan: Wulffraat, N.M.

Onderwerp: Spanish version of methotrexate intolerance severity score

Dear Dr Wulffraat,

I'm Dr Zuniga-Vera, professor of Medicine, from Catholic University of Guayaquil, Ecuador.

We would appreciate it if we could have your permission to translate your "Methotrexate intolerance severity score", in order to asses methotrexate intolerance in Spanish speaking patients in Ecuador.

We would appreciate your reply at your earliest convenience.

Respectfully,

Dr. Andrés E. Zúñiga Vera MSc

Reumatólogo

Profesor titular Auxiliar 1

Carrera de Medicina

Facultad de Medicina

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

<https://outlook.office.com/mail/inbox/id/AAQkADgxZDIjOTVILTQwYTYtNGE5Zi1hNzJlLTZlMDYwMGU0MTk5ZQAQAH8IKAV051NoEs9hA44Tt8%...> 1/1

Anexo 4. Traducción del cuestionario MISS al castellano.

Edad: Género (sexo): Nombre y Apellido:

Escala de gravedad de intolerancia al Metotrexato (EGIM).

Puntúe las siguientes afirmaciones en una escala del 0 al 3 en cuanto a su tolerancia al MTX. Si está Sin Molestias, marque 0. Si tiene molestias: leves marque 1, moderadas marque 2, graves marque 3

	<i>Sin Molestias</i>	<i>Molestias (calificación de 1-3 puntos)</i>		
	0	Leve 1	Moderada 2	Grave 3
DOLOR ESTOMACAL				
- Tengo dolor estomacal luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo dolor estomacal varias horas después de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo dolor estomacal cuando pienso en el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NAUSEAS				
- Estoy con náuseas luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy con náuseas varias horas o hasta un día antes de usar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy con náuseas cuando pienso en el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VÓMITOS				
- Vomito luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vomito durante varias horas o hasta un día antes de usar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO				
- Estoy inquieto cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo ganas de llorar cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy irritable cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Me rehúso a tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 5. Retro traducción del cuestionario al idioma original.

Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS).				
	<i>No complaint</i>	<i>Complaints (ranked from 1-3 points)</i>		
	0	Mild 1	Moderate 2	Severe 3
ABDOMINAL PAIN				
- I have stomach ache after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I have stomach ache many hours after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I have stomach ache when thinking of MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NAUSEA				
- I have nausea after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I have nausea many hours or a day before using MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I have nausea when thinking of MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VOMITING				
- I vomit after taking MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I vomit many hours or a day before using MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEHAVIOURAL SYMPTOMS				
- I am restless when using MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I cry when using MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I am irritable when using MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- I refuse to take MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 6. Porcentaje de Similitud de los cuestionarios.



Document Information

Analyzed document	Retrotraduccion RVA.docx (D78010084)
Submitted	8/21/2020 6:08:00 AM
Submitted by	
Submitter email	andreszunigavera@gmail.com
Similarity	100%
Analysis address	andres.zuniga.ucsg@analysis.arkund.com

Sources included in the report

SA	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / adultos ingles.docx Document adultos ingles.docx (D78010041) Submitted by: andres.zuniga@cu.ucsg.edu.ec Receiver: andres.zuniga.ucsg@analysis.arkund.com	 1
-----------	--	--

Anexo 7. Versión pre-final del Cuestionario EGIM.

Edad:

Género (sexo):

Nombre y Apellido:

Escala de gravedad de intolerancia al Metotrexato (EGIM).

Puntúe las siguientes afirmaciones en una escala del 0 al 3 en cuanto a su tolerancia al MTX.

Si está Sin Molestias, marque 0. Si tiene molestias: leves marque 1, moderadas marque 2, graves marque 3

	<i>Sin</i>	<i>Molestias</i>		
	<i>Molestias</i>	<i>(calificación de 1-3 puntos)</i>		
	0	Leve 1	Moderada 2	Grave 3
DOLOR ESTOMACAL				
- Tengo dolor estomacal luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo dolor estomacal varias horas después de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo dolor estomacal cuando pienso en el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NÁUSEAS				
- Estoy con náuseas luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy con náuseas varias horas o hasta un día antes de usar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy con náuseas cuando pienso en el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VÓMITOS				
- Vomito luego de tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Vomito durante varias horas o hasta un día antes de usar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO				
- Estoy inquieto cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Tengo ganas de llorar cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Estoy irritable cuando uso el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Me rehúso a tomar el MTX	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 8. Versión final del cuestionario EGIM.

Edad: Género (sexo): Nombre y Apellido:

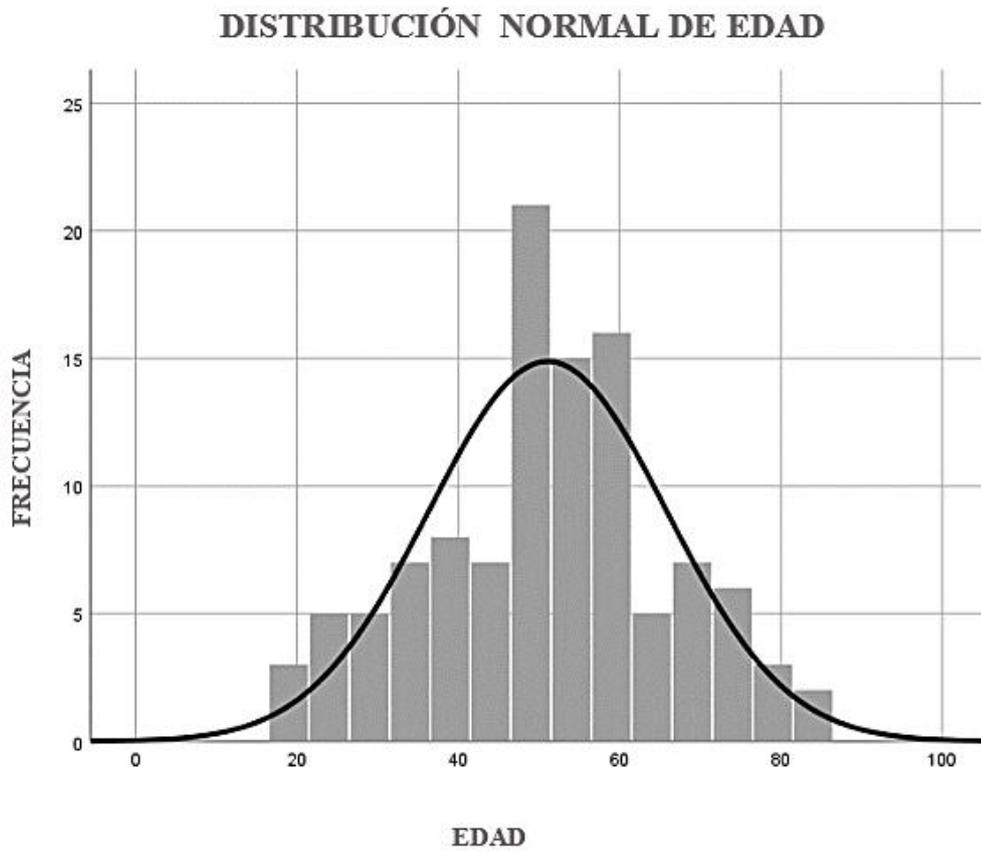
Edad: Género: Nombres y Apellidos:
Escala de gravedad de intolerancia al Metotrexato (EGIM).

Puntúe las siguientes afirmaciones en una escala del 0 al 3 en cuanto a su tolerancia al Metotrexato
Si está Sin Molestias, marque 0. Si tiene molestias: leves, marque 1, moderadas, marque 2 y graves, marque 3

	Sin Molestias		Molestias (calificación de 1-3 puntos)		
	0	1	Leve	Moderada	Grave
			2	3	
DOLOR ESTOMACAL					
- ¿Usted tiene dolor estomacal inmediatamente después de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted tiene dolor estomacal varias horas o hasta un día antes de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted tiene dolor estomacal cuando piensa en el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NÁUSEAS					
- ¿Usted tiene náuseas inmediatamente, o después de varias horas de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted tiene náuseas varias horas, o hasta un día antes de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted tiene náuseas cuando piensa en el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
VÓMITOS					
- ¿Usted vomita luego de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted vomita varias horas, o hasta un día antes de tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALTERACIONES DEL COMPORTAMIENTO					
- ¿Usted está inquieto cuando toma el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted tiene ganas de llorar cuando toma el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted se siente irritable cuando toma el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- ¿Usted se rehúsa a tomar el Metotrexato?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo 9

Ilustración 6. Distribución normal de Edad en el cuestionario EGIM (n=110).



Fuente: Cuestionario EGIM traducido al idioma castellano, en pacientes con AI.
Elaborado por Cuadros, C; Quiñónez, J.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Cuadros Arteaga Cinthya Enedina**, con C.C: #1312343609 y **Quiñónez Caicedo Jairo Manuel**, con C.C: #0803470905 autores del trabajo de titulación: **“Intolerancia al metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria que acuden a consulta externa de reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 - 2020, mediante el cuestionario de escala de gravedad de intolerancia al metotrexato, tras su traducción adaptación cultural y validación”**. previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **11 septiembre** de 2020

f. 

Cuadros Arteaga Cinthya Enedina

C.C: 1312343609

f. 

Quiñónez Caicedo Jairo Manuel

C.C: 0803470905



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TÍTULO Y SUBTÍTULO:	“Intolerancia al metotrexato en pacientes con artritis inflamatoria que acuden a consulta externa de reumatología en Guayaquil durante el periodo 2019 - 2020, mediante el cuestionario de escala de gravedad de intolerancia al metotrexato, tras su traducción adaptación cultural y validación “.		
AUTOR(ES)	Cuadros Arteaga Cinthya Enedina Quiñónez Caicedo Jairo Manuel		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Zúñiga Vera Andrés Eduardo		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Medicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TITULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	11 de septiembre del 2020	No. DE PÁGINAS:	59
ÁREAS TEMÁTICAS:	Reumatología, Terapéutica y Epidemiología		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Intolerancia, metotrexato, MISS, traducción, adaptación, validación.		
<p>Antecedentes: La intolerancia al metotrexato (MTX) constituye una de las causas que limitan el uso del medicamento. El cuestionario Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) es una herramienta de habla inglesa que sirve para identificar intolerancia relacionada con el uso del MTX. Objetivo: Validar y adaptar el cuestionario MISS al idioma castellano. Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico, en el cual se desarrolló la traducción de adelante hacia atrás del cuestionario MISS del idioma inglés al castellano. Se dividió en dos fases, la primera fase incluyó 308 ecuatorianos que respondieran el pretest de comprensión, y la segunda fase incluyó a 110 pacientes con Artritis Inflamatoria (AI) que respondieron al cuestionario final. Resultados: La mediana y moda de inteligibilidad fue 1 (poco confuso). El cuestionario discrimina eficazmente entre pacientes tolerantes versus intolerantes al MTX, el alfa de Cronbach fue 0.87, coeficiente Kappa de Cohen 0.752, el punto de corte ≥ 8 permitió sensibilidad (100%), especificidad (93%). De los 110 pacientes, el 12% mostró intolerancia según el cuestionario de Escala de Gravedad de Intolerancia al MTX (EGIM), la vía subcutánea fue la que presentó mayor intolerancia (21.4%), y en pacientes < 53 años [(30.4% intolerantes), $p=0.001$]. Conclusión: La versión castellana del cuestionario MISS es una herramienta válida y confiable para la detección de intolerancia al MTX.</p>			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-979-554-926 +593-997-696-385	E-mail: cinthya.cuadros@cu.ucsg.edu.ec – jairo.quinonez@cu.ucsg.edu.ec – cecuadrosarteaga@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593-997-572-784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			