

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**Efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray**

---

**Línea de investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**AUTORA:**

Rosa Patricia Romero Zavaleta

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Chávez Rimarachín, Manuel Bertoni

**Secretario:** Vásquez Tirado, Gustavo Adolfo

**Vocal** : Tirado Silva, Alejandro

**ASESOR:**

Juan Eduardo Leiva Goicochea

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0009-0002-5577-2676>

**Trujillo - Perú**

**2023**

**Fecha de sustentación:** 12/12/2023

# EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LEFLUNOMIDA COMPARADA CON METOTREXATE EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN EL HOSPITAL LAZARTE ECHEGARAY

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	 Dr. Juan Eduardo Leiva Gonzalez MÉDICO INTERNISTA REUMATOLOGÍA CMB 1902 - 1961 1902 - 1902	4%
2	<a href="http://www.reumatologiaclinica.org">www.reumatologiaclinica.org</a> Fuente de Internet		2%
3	<a href="http://repositorio.upao.edu.pe">repositorio.upao.edu.pe</a> Fuente de Internet		1%
4	<a href="http://www.minsalud.gov.co">www.minsalud.gov.co</a> Fuente de Internet		1%
5	Submitted to Universidad Privada Antenor Orrego Trabajo del estudiante		1%
6	<a href="http://medworm.com">medworm.com</a> Fuente de Internet		1%
7	<a href="http://tvd.wiki">tvd.wiki</a> Fuente de Internet		1%
8	<a href="http://iramisitiospain.blogspot.com">iramisitiospain.blogspot.com</a> Fuente de Internet		1%

---

Excluir citas      Activo

Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias      < 1%



---

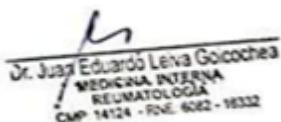
Dr. Juan Eduardo Leiva Goicochea  
MÉDICINA INTERNA  
REUMATOLOGÍA  
CMP: 14124 - RNE: 6082 - 16332

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Leiva Goicochea Juan Eduardo, docente del Programa de Estudio de Pregrado de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada “Efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray”, del autor Rosa Patricia Romero Zavaleta, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 11%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 13 de diciembre del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis “ Efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Ciudad y fecha: Trujillo, 13 diciembre del 2023



Jr. Juan Eduardo Leiva Goicochea  
MEDICINA INTERNA  
REUMATOLOGÍA  
CNP 14124 - RNE 6022 - 18332

---

Leiva Goicochea Juan Eduardo

*DNI: 17853854*

*ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5577-2676>*



---

Romero Zavaleta Rosa Patricia

*DNI: 74219617*

## **Dedicatoria**

A Dios en primer lugar.

A mis padres, Patricia y Edgar, por su apoyo incondicional en cada paso que di hasta llegar hasta aquí, por haberme inculcado valores y por enseñarme a nunca rendirme, por su cariño, comprensión, preocupación y entrega, por ser mi inspiración y ejemplo.

A mi hermana Claudia, por ser mi compañera de vida, y estar para mí en cada paso que doy, por alegrarme la vida y hacer que jamás me sienta sola.

A mi abuelita Auristela y mi tía Jessica, que velaron por mí desde muy niña cuando mis padres trabajaban, por haberme cuidado como si fuera su propia hija y preocuparse siempre por mi bienestar.

A mis primos, Luigi y Carlo, por estar siempre para mí y verme como una hermana más.

A mi asesor, el Dr. Leiva, por ser un maestro y padre para mí, por su paciencia, apoyo y enseñanzas.

A los amigos que me regalaron la carrera, que me acompañaron en este largo camino, por hacer que todo se vuelva más llevadero y alegre, en especial a Pedro, que estuvo conmigo en todo momento acompañándome y ayudándome a no rendirme.

## **Agradecimientos**

A Dios, por no dejar que decaiga nunca, ser mi camino y guía.

A mis padres, por su apoyo incondicional, ser mis guías y mi inspiración, y a mis demás familiares por haberme acompañado en este largo trayecto.

A mi asesor el Dr. Juan Leiva, por su paciencia, ayuda y enseñanzas y al Dr. Fredy Liñán por haber hecho posible esta investigación.

A mis amigos que me acompañaron en este largo camino de mi realización profesional.

## **INDICE**

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>5</b>
<b>Agradecimientos.....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>II. Material y método:.....</b>	<b>16</b>
<b>III.- RESULTADOS.....</b>	<b>23</b>
<b>IV.- DISCUSIÓN: .....</b>	<b>27</b>
<b>V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>30</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....</b>	<b>32</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>36</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si existen diferencias en la efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio analítico, de cohortes en el que se incluyeron a 128 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, según criterios de selección los cuales se dividieron en función del empleo de leflunomida o metotrexate, se calculó el chi cuadrado.

**Resultados:** No se apreciaron diferencias significativas respecto a las frecuencias de sexo, anemia, diabetes, hipoalbuminemia, plaquetopenia, leucopenia, proteína C reactiva elevada entre los pacientes con artritis reumatoide expuestos a uno u otro tratamiento ( $p>0.05$ ), no se apreciaron diferencias significativas respecto a la efectividad clínica con el empleo de leflunomida comparado con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide ( $p>0.05$ ); la leflunomida tiene mayor seguridad que el metotrexate en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide ( $p<0.05$ ).

**Conclusiones:** Existen diferencias en la seguridad, mas no en la efectividad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Palabras clave:** efectividad, seguridad, leflunomida, metotrexate, artritis reumatoide (Pubmed, términos Mesh).

## ABSTRACT

**Objective:** To determine if there are differences in the effectiveness and safety of leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis at the Víctor Lazarte Echeagaray Hospital.

**Material and methods:** An analytical cohort study was carried out in which 128 patients diagnosed with rheumatoid arthritis were included, according to selection criteria which were divided according to the use of leflunomide or methotrexate, the chi square were calculated.

**Results:** No significant differences were observed regarding the frequencies of sex, anemia, diabetes, hypoalbuminemia, thrombocytopenia, leukopenia, elevated C-reactive protein among patients with rheumatoid arthritis exposed to one or the other treatment ( $p>0.05$ ), no significant differences were observed regarding the clinical effectiveness with the use of leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis ( $p>0.05$ ); leflunomide is safer than methotrexate in the treatment of patients with rheumatoid arthritis ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** There are differences in the safety but not in effectiveness of leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis at the Víctor Lazarte Echeagaray Hospital.

**Keywords:** effectiveness, safety, leflunomide, methotrexate, rheumatoid arthritis (Pubmed, Mesh terms).

## I. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica que puede afectar a la sinovia de las articulaciones y a otros sistemas, es una de las más enfermedades crónicas con mayor prevalencia en todo el mundo; se distribuye en todo el mundo, aunque a nivel regional las variaciones en la prevalencia informada son significativas, en África las estimaciones reportadas varían de 0,6% a 0,9%; por otro lado se ha reportado una prevalencia del 0,33% para el sur de Europa, 0,50% para los países del norte de Europa, y 0,35% para los países en desarrollo fuera de África; en China, estas tasas rondan el 0,42%, con mayor prevalencia en países latinoamericanos con 1,25% y prevalencia más baja en países del sur de Europa y las Antillas Francesas<sup>1</sup>.

La AR se caracteriza por la inflamación de la sinovia articular y compromete además otros órganos o sistemas. La AR provoca hinchazón, dolor y rigidez, lo que puede provocar daño articular permanente, es una enfermedad crónica debilitante. Las personas con AR a menudo tienen un mayor riesgo de mortalidad debido a las comorbilidades asociadas, como la enfermedad cardiovascular, además pueden provocar daños en el cartílago y los huesos, así como discapacidad<sup>2</sup>.

En las últimas dos décadas, ha comenzado una revolución terapéutica en el tratamiento de la AR que incluye una estrategia de tratamiento dirigido que incluye el uso de tratamientos biológicos y no biológicos, control estricto y nuevos fármacos antirreumáticos biológicos y no biológicos, con el objetivo de prevenir el daño articular estructural, la pérdida de función y mantener la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>.

La AR es una enfermedad heterogénea que requiere el uso de múltiples terapias con diferente modo de acción, que tienen como objetivo: lograr la remisión de la enfermedad o al menos alcanzar una disminución de la

actividad de la enfermedad para mejorar la capacidad funcional del paciente, tal como recomiendan las guías internacionales y el tratamiento adecuado, no se ha descrito ningún biomarcador claro que nos permita decidir qué fármaco es mejor para cada paciente individual<sup>4</sup>.

Aun cuando no hay cura para la AR, el diagnóstico y el tratamiento tempranos pueden desempeñar un papel importante en la reducción de los síntomas, la prevención del daño articular duradero y la reducción del riesgo de desarrollar comorbilidades; el tratamiento temprano de la AR (p. ej., tan pronto como se diagnostica a un paciente) puede significar que la remisión es más probable, el objetivo es la reducción de la actividad de la enfermedad cuando la remisión no es posible<sup>5</sup>.

Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad se usan en el tratamiento de la AR porque retrasan la progresión de la enfermedad y brindan alivio de los síntomas; los más comunes incluyen metotrexate (MTX), leflunomida (LEF), sulfasalazina (SSZ) e hidroxicloroquina (HCQ); los biológicos incluyen inhibidores del factor de necrosis tumoral, los inhibidores de la cinasa de Janus (JAK), abatacept, adalimumab, etanercept, infliximab y rituximab, anakinra; son de aplicación en el tratamiento de la AR avanzada<sup>6</sup>.

Los glucocorticoides también se usan comúnmente a corto plazo pues tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, también son usados en la fase inicial de la enfermedad. La aplicación de estos fármacos ha demostrado ser eficaces para proporcionar alivio de los síntomas, sin embargo, hay una variedad de enfoques de tratamiento que se pueden usar para manejar la progresión de la enfermedad<sup>7</sup>.

La leflunomida (LEF) es un inmunomodulador de toxicidad relativamente baja con efectos antiproliferación celular e inmunosupresor<sup>8</sup>. LEF es una pirimidina inhibidora de la síntesis de novo de las pirimidinas<sup>9</sup>. El mecanismo de acción de LEF es inhibir la adhesión celular y la actividad de la tirosina quinasa, lo que afecta la conducción de la activación celular, su metabolito activo bloquea selectivamente la vía de síntesis de novo al inhibir la actividad de la

dihidrolactato deshidrogenasa en las mitocondrias, lo que interfiere con el metabolismo de las pirimidinas, bloquea la proliferación de células T y células B y por tanto reduce la producción de inmunoglobulina<sup>10</sup>. LEF también inhibe la producción de mediadores inflamatorios de macrófagos en el sinovio, al respecto se ha sugerido que la terapia combinada tiene mejor eficacia que LEF solo, pero con una respuesta gastrointestinal y toxicidad hepática más graves<sup>11</sup>.

El metotrexate (MTX) es actualmente el fármaco más utilizado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, se han probado varias combinaciones (metotrexate + hidroxicloroquina, metotrexate + leflunomida, metotrexate + inyecciones de oro, metotrexate + terapia biológica)<sup>12</sup>. En cuanto a la vía de administración de MTX hay alguna prueba de que la vía parenteral, frecuentemente realizado por vía subcutánea, tiene algunas ventajas adicionales sobre la vía oral<sup>13</sup>. En monoterapia con MTX, actualmente se utilizan dosis de hasta 30 mg/semana<sup>14</sup>.

En cuanto a la eficacia clínica, la monoterapia con metotrexate se ha desempeñado correspondientemente bien en correlación con la monoterapia biológica, habiendo descrito una tasa de remisión total de 60% para metotrexate y 72% para terapia biológica con etanercept; en cualquier caso, el daño básico generalmente se inhibe a un nivel esencialmente más prominente con los productos biológicos<sup>15</sup>. Regímenes estratégicos actuales en enfoques precisos tienen el objetivo de llevar a los pacientes a la reducción de todos los síntomas e incluyen al MTX como primera opción<sup>16</sup>.

Informes anteriores revelaron que el MTX está asociado con varios eventos adversos, no obstante, las recomendaciones existentes no abordan de manera uniforme todos los aspectos relacionados con la terapia con MTX y persisten los desacuerdos con respecto a su uso, dado que casi un tercio de los pacientes con AR tratados con MTX lo suspenden<sup>17,18</sup>.

Qi W, et al evaluaron el metotrexate y la leflunomida como tratamientos clásicos para la artritis reumatoide (AR). Para valorar cuál es la mejor opción

para los pacientes con AR, se realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane Library, Embase, SinoMed, China National Knowledge Infrastructure; la selección de literatura, la extracción de datos y la evaluación de calidad se realizaron de acuerdo con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. La eficacia clínica y la seguridad de leflunomida y metotrexate fueron evaluadas por el American College of Rheumatology (ACR), DAS28, tasa efectiva total, tasa de reacciones adversas, rigidez matutina, recuento de articulaciones inflamadas, recuento de articulaciones dolorosas, velocidad de sedimentación de eritrocitos, Proteína C reactiva y factor reumatoide, sin encontrar diferencias significativas entre la efectividad de ambos esquemas ( $p > 0.05$ ); se concluye que se necesitan más ensayos controlados aleatorios de alta calidad para proporcionar pruebas más fiables para el tratamiento de la AR<sup>19</sup>.

Alfaro R, et al evaluaron la eficacia y los efectos secundarios del metotrexate y la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide (AR) como primer fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; por medio de una revisión sistemática y un metanálisis de estudios clínicos que incluyeron pacientes que tomaron metotrexate, leflunomida, placebo u otro fármaco para el tratamiento de la AR, se incluyeron a 1971 artículos de bases de datos; una vez revisados por completo, se seleccionaron 73 ensayos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se incluyeron un total de 1984 pacientes: 986 tomaban leflunomida y 998 metotrexate. La probabilidad de lograr mejoría clínica tenía un cociente de probabilidades (OR) de 0,88 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,74; 1,06) con una tendencia a favorecer al metotrexate; la reducción del recuento de articulaciones inflamadas fue mayor para el metotrexate: diferencia de medias = 0,82 (IC del 95%: 0,24 a 1,39); el recuento de articulaciones dolorosas, la evaluación global del médico, el HAQ-Di y los niveles de PCR en suero no revelaron diferencias significativas entre los grupos. El aumento de las enzimas hepáticas fue más frecuente en el grupo de leflunomida, OR = 0,38 (IC del 95 %: 0,27 a 0,53), y las molestias gastrointestinales nuevas fueron más comunes con el metotrexate (OR = 1,44; IC del 95 %: 1,17 a 1,79), concluyendo que la leflunomida utilizada en la AR pareció ser tan eficaz como el metotrexate; sólo la reducción del

recuento de articulaciones inflamadas fue más marcada para el metotrexate y la leflunomida se relacionó con un mayor aumento de las enzimas hepáticas, pero hubo menos molestias gastrointestinales<sup>20</sup>.

Riaz S, et al compararon la hepatotoxicidad de leflunomida versus metotrexate en pacientes con artritis reumatoide en un estudio transversal, los criterios de inclusión fueron cualquier paciente con edad entre 18-70 años hombres y mujeres. Los pacientes que fueron diagnosticados con AR según criterios ACR 2010. El grupo A (MTX) de 150 pacientes recibió 20 mg/semana de MTX y el grupo B (LEF) de 150 pacientes recibieron 20 mg/día de LEF. La edad media de los pacientes del Grupo A (MTX) fue de 52,73±9,34 años y del Grupo B (LEF) fue 51,15 + 9,79 años. 44 pacientes (33,8%) del grupo A que recibieron MTX desarrollaron síntomas gastrointestinales mientras que 22 de los pacientes (16,9%) del grupo B que recibieron LEF desarrollaron síntomas gastrointestinales. De manera similar, se observó hepatotoxicidad en 15 pacientes. (11,5%) del grupo MTX mientras que 27 pacientes (20,8%) del grupo LEF desarrollaron hepatotoxicidad; diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p = 0,04$ ); concluyendo que la mayoría de LEF con un inicio de acción rápido es más rápido en la reducción de los síntomas de los pacientes con AR y está asociado con alto grado de hepatotoxicidad con baja fibrosis hepática en comparación con MTX<sup>21</sup>.

Ishaq M, et al compararon la eficacia y la toxicidad del metotrexate y la leflunomida para el tratamiento de la artritis reumatoide, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, el tamaño de la muestra fue de 240 pacientes y la duración del estudio fue de 1 año. Los pacientes incluidos se dividieron aleatoriamente en dos grupos (metotrexate y leflunomida). La actividad de la AR se evaluó clínicamente observando los cambios en los cuatro puntos finales de eficacia clínica primarios (recuento de articulaciones dolorosas, recuento de articulaciones inflamadas, puntuación de evaluación global del médico y del paciente) y tres secundarios (rigidez matutina, intensidad del dolor, HAQ). Un total de 368 sujetos se inscribieron en este estudio, de estos, 128 sujetos fueron retirados durante la fase de selección, de los 240 sujetos que fueron aleatorizados y tratados, 129 recibieron leflunomida y 111

metotrexate. La diferencia entre las mediciones del punto inicial y del punto final a los 12 meses de todos los puntos finales primarios de eficacia clínica fue significativamente mayor en los sujetos tratados con metotrexate que en los sujetos tratados con leflunomida ( $p < 0.05$ ); tanto la leflunomida como el metotrexate produjeron mejoras significativas en todos los criterios de valoración secundarios de eficacia clínica después de 1 año de tratamiento ( $p < 0.05$ ). En ambos grupos de tratamiento, la razón más común de retiro durante el tratamiento fueron los eventos adversos; concluyendo que tanto la leflunomida como el metotrexate son fármacos eficaces para el tratamiento a largo plazo de la AR<sup>22</sup>.

Esta investigación surge de la insuficiente evidencia que existe en nuestro medio de la comparación entre ambos fármacos en la efectividad y seguridad. Se ha documentado que entre la leflunomida y el metotrexate no existe diferencia en la efectividad, sin embargo, la leflunomida tiene menos efectos adversos que el metotrexate, por tanto, esta diferencia podría ayudar a los médicos a elaborar mejores planes de tratamiento según las características de los pacientes. Generalmente en los pacientes con AR que reciben tratamiento no se consideran sus características personales, exponiéndolos a recibir una medicación con menos eficacia y seguridad

### **1.1 Enunciado del problema:**

¿Tiene la leflunomida mayor efectividad y seguridad comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

### **1.2 Objetivos:**

#### **Objetivo general:**

Determinar si existen diferencias en la efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Objetivos específicos:**

Comparar la efectividad de leflunomida y metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

Comparar la seguridad de leflunomida y metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**1.3 Hipótesis:**

**- Ha:**

La leflunomida tiene mayor efectividad y seguridad comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**- Ho:**

La leflunomida no tiene mayor efectividad y seguridad comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**II. Material y método:**

**2.1 Tipo de investigación:** Cualitativo, observacional, retrospectivo y analítico.

**2.2 Diseño de estudio:** Cohorte retrospectivo.

**Diseño Específico:**

G	DESENLA CE
G1	X1, X2
G2	X1, X2

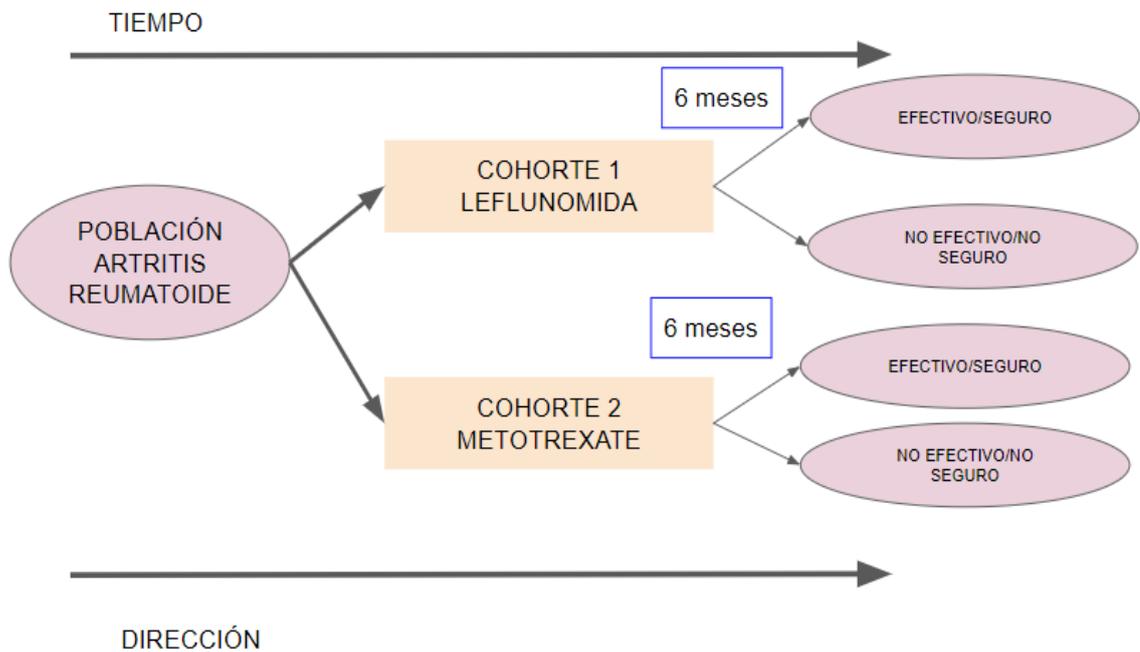
P: Población: artritis reumatoide

G1: Leflunomida

G2: Metotrexate

X1: Efectividad

X2: Seguridad



### 2.3 Población, muestra, muestreo:

#### Población:

##### Población de Estudio:

Pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo enero 2021 a diciembre del 2022.

#### Criterios de selección:

##### - Criterios de inclusión:

##### → Cohorte expuesta:

- Pacientes usuarios de leflunomida con diagnóstico de AR
- Pacientes mayores de 18 años

##### → Cohorte no expuesta:

- Pacientes usuarios de metotrexate con diagnóstico de AR
- Pacientes mayores de 18 años

**- Criterios de exclusión:**

- Pacientes con enfermedad renal crónica (estadio I, II, III y IV y V)
- Pacientes con enfermedad neoplásica
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva
- Pacientes con cirrosis hepática (Child Pugh grado A, B y C)
- Pacientes que suspendan el tratamiento
- Pacientes usuarios de tratamiento biológico
- Pacientes con diagnóstico de VIH.

**Muestra**

**Unidad de análisis:** Cada paciente con artritis reumatoide atendido en consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo enero 2021 - diciembre 2022.

**Unidad de Muestreo:** Historias clínicas de pacientes atendidos en el consultorio externo de reumatología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo enero 2021 - diciembre 2022, que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Tipo de muestreo:** Se utilizó el muestreo aleatorio simple.

**Tamaño muestral:**

Fórmula<sup>23</sup>:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1-P) (r+1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} =$$

$$d = p_1 - p_2$$

$$Z_{\alpha/2} = 1.65$$

$$Z_{\beta} = 0.84$$

$$P1 = 0.34 \text{ (Ref. 21)}$$

$$P2 = 0.16 \text{ (Ref. 21)}$$

$$R: 1$$

$$n = 64$$

**Cohorte 1 (Leflunomida):** 64 pacientes

**Cohorte 2 (Metotrexate):** 64 pacientes

#### 2.4 Definición operacional de variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	REGISTRO
<b>DEPENDIENTE</b>				
<b>Efectividad: Mejora clínica</b>	Cualitativa	Nominal	Corresponde a la disminución en el puntaje DAS 28 realizado en el control ambulatorio a los 6 meses de iniciado el tratamiento .	1: Mejora Clínica; <2,6. 0: No Mejora Clínica >2,6
<b>Seguridad</b>	Cualitativa	Nominal	Corresponde a la aparición de efectos adversos durante el periodo de tratamiento con cualquiera de los 2 fármacos, se considerarán las alteraciones	Si o No

			hematológicas, alteraciones gastrointestinales alteraciones hepáticas y pulmonares	
<b>INDEPENDIENTE</b> <b>Estrategia terapéutica</b>	Cualitativa	Nominal	Corresponde al tipo de tratamiento administrado por el médico reumatólogo tratante: metotrexate a 10-15 miligramos por semana o leflunomida a 20 miligramos por día	Leflunomida Metotrexate
<b>INTERVINIENTES</b> <b>Anemia</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de anemia registrado en la historia clínica	Si o No
<b>Diabetes</b>	Cualitativa	Nominal	Diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 registrado en la historia clínica	Si o No
<b>Hipoalbuminemia</b>	Cualitativa	Nominal	Albúmina plasmática menor de 3.6 g/dL	Si o No
<b>Plaquetopenia</b>	Cualitativa	Nominal	Valores de plaquetas menos de 150,000/mm <sup>3</sup>	Si o No
<b>Leucopenia</b>	Cualitativa	Nominal	Valores de leucocitos por debajo de 5000	Si o No
<b>PCR elevada</b>	Cualitativa	Nominal		Si o No

			Valores por encima de los 5 mg/L	
--	--	--	----------------------------------	--

## 2.5 Procedimientos de recolección de datos:

- 1) En primer lugar, se gestiona la autorización a la Unidad de Capacitación, Docencia e Investigación del “Hospital Victor Lazarte Echegaray” en Trujillo para llevar a cabo este estudio.
- 2) Tras la aprobación requerida se procede a revisar las historias y seleccionarlas en el grupo de expuestos o no expuestos según la estrategia terapéutica utilizada y prescrita por el médico reumatólogo tratante.
- 3) Recoger los datos necesarios para caracterizar los desenlaces correspondientes a seguridad y efectividad tomando como referencia los efectos adversos reportados en el expediente y el puntaje de la escala DAS 28, así como las de las variables intervinientes; en la hoja de recolección de datos. Continuar hasta completar la muestra requerida.

## 2.6 Elaboración, tabulación y presentación de datos:

Paquete estadístico IBM V SPSS 26.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias.

### **Estadística Analítica**

Prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ) considerando significancia si el azar es <5% ( $p < 0.05$ ).

## 2.7 Aspectos éticos:

La documentación que se obtuvo de la historia clínica, fue tratada de forma confidencial de acuerdo a los principios éticos tomando en cuenta la declaración de Helsinki II<sup>24</sup>, la ley general de salud<sup>25</sup>.

### III.- RESULTADOS

De los pacientes con artritis reumatoide tratados con leflunomida, la edad media fue de 41,1 años (D.E. = 7,54), además, un 73% fueron mujeres, un 17% padecía de anemia, un 9% tenía diabetes, un 33% tenía hipoalbuminemia, un 3% mostró plaquetopenia, un 5% evidenció leucopenia, un 91% mostró valores de PCR elevados. Por su parte, de los pacientes tratados con metotrexate, la edad media fue de 40,6 años (D.E. = 7,37), además, un 78% fueron mujeres, un 14% padecía de anemia, un 6% tenía diabetes, un 45% tenía hipoalbuminemia, un 2% mostró plaquetopenia, un 3% evidenció leucopenia, un 94% mostró valores de PCR elevados. Sumado a ello, se observó que, la leflunomida mostró mayor efectividad (89%) que el metotrexate (84%), sin embargo, no hubo diferencia significativa ( $p = 0,44$ ); por otro lado, también se evidenció que, la leflunomida mostró mayor seguridad (84%) que el metotrexate (66%) habiendo diferencia significativa ( $p = 0,01$ ) (Tabla 1).

Por su parte, de aquellos pacientes donde hubo efectividad, la edad media fue de 41,08 años (D.E. = 7,67), un 76% fue del sexo femenino, un 14% tuvo anemia, un 8% tuvo diabetes, un 36% mostró hipoalbuminemia, un 2% evidenció plaquetopenia, un 3% tuvo leucopenia, un 93% tuvo PCR elevada, un 51% fue tratado con leflunomida y un 49% fue tratado con metotrexate (Tabla 2). Asimismo, de los pacientes donde hubo seguridad, la edad media fue de 40,95 años (D.E. = 7,26), un 76% fue del sexo femenino, un 18% tuvo anemia, un 7% tuvo diabetes, un 37% mostró hipoalbuminemia, un 2% evidenció plaquetopenia, un 3% tuvo leucopenia, un 93% tuvo PCR elevada, un 56% fue tratado con leflunomida y un 44% fue tratado con metotrexate. Además, se observó que, hubo mayor seguridad de la leflunomida (56%) en relación al metotrexate (44%), siendo dicha diferencia significativa ( $p = 0,01$ ) (Tabla 3).

**Tabla 1: Características de pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray periodo 2021 – 2022**

<b>Característica</b>	<b>Leflunomida (n = 64)</b>	<b>Metotrexate (n = 64)</b>	<b>Chi-Cuadrado</b>	<b>p valor</b>
<b>Edad (años)</b>	41,1 ± 7,54	40,6 ± 7,37	-	0,66
<b>Sexo</b>				
<b>Masculino</b>	17 (27%)	14 (22%)	0,38	0,54
<b>Femenino</b>	47 (73%)	50 (78%)		
<b>Anemia</b>				
<b>Si</b>	11 (17%)	9 (14%)	0,24	0,63
<b>No</b>	53 (83%)	55 (86%)		
<b>Diabetes</b>				
<b>Si</b>	6 (9%)	4 (6%)	0,43	0,51
<b>No</b>	58 (91%)	60 (94%)		
<b>Hipoalbuminemia</b>				
<b>Si</b>	21 (33%)	29 (45%)	2,10	0,15
<b>No</b>	43 (67%)	35 (55%)		
<b>Plaquetopenia</b>				
<b>Si</b>	2 (3%)	1 (2%)	0,34	0,56
<b>No</b>	62 (97%)	63 (98%)		
<b>Leucopenia</b>				
<b>Si</b>	3 (5%)	2 (3%)	0,21	0,65
<b>No</b>	61 (95%)	62 (97%)		
<b>PCR elevada</b>				
<b>Si</b>	58 (91%)	60 (94%)	0,43	0,51
<b>No</b>	6 (9%)	4 (6%)		
<b>Efectividad</b>				
<b>Si</b>	57 (89%)	54 (84%)	0,61	0,44
<b>No</b>	7 (11%)	10 (16%)		
<b>Seguridad</b>				
<b>Si</b>	54 (84%)	42 (66%)	6,00	<b>0,01</b>
<b>No</b>	10 (16%)	22 (34%)		

**Tabla 2. Relación de las variables con la efectividad en pacientes con artritis reumatoide**

<b>Característica</b>	<b>No Efectividad (n=17)</b>	<b>Efectividad (n=111)</b>	<b>Chi-Cuadrado</b>	<b>p valor</b>
<b>Edad (años)</b>	39,71 ± 5,67	41,08 ± 7,67	-	0,48
<b>Sexo</b>				
<b>Femenino</b>	13 (77%)	84 (76%)	0,01	0,94
<b>Masculino</b>	4 (24%)	27 (24%)		
<b>Anemia</b>				
<b>No</b>	12 (71%)	96 (87%)	2,83	0,09
<b>Sí</b>	5 (29%)	15 (14%)		
<b>Diabetes</b>				
<b>No</b>	16 (94%)	102 (92%)	0,10	0,75
<b>Sí</b>	1 (6%)	9 (8%)		
<b>Hipoalbuminemia</b>				
<b>No</b>	7 (41%)	71 (64%)	3,22	0,07
<b>Sí</b>	10 (59%)	40 (36%)		
<b>Plaquetopenia</b>				
<b>No</b>	16 (94%)	109 (98%)	1,07	0,30
<b>Sí</b>	1 (6%)	2 (2%)		
<b>Leucopenia</b>				
<b>No</b>	15 (88%)	108 (97%)	3,23	0,07
<b>Sí</b>	2 (12%)	3 (3%)		
<b>PCR elevada</b>				
<b>No</b>	2 (12%)	8 (7%)	0,43	0,51
<b>Sí</b>	15 (88%)	103 (93%)		
<b>Tratamiento</b>				
<b>Leflunomida</b>	7 (41%)	57 (51%)	0,61	0,44
<b>Metotrexate</b>	10 (59%)	54 (49%)		

**Tabla 3. Relación de las variables con la seguridad en pacientes con artritis reumatoide**

<b>Característica</b>	<b>No Seguridad (n=32)</b>	<b>Seguridad (n=96)</b>	<b>Chi-Cuadrado</b>	<b>p valor</b>
<b>Edad (años)</b>	40,75 ± 8,05	40,95 ± 7,26	-	0,90
<b>Sexo</b>				
<b>Femenino</b>	24 (75%)	73 (76%)	0,01	0,91
<b>Masculino</b>	8 (25%)	23 (24%)		
<b>Anemia</b>				
<b>No</b>	29 (91%)	79 (82%)	1,26	0,26
<b>Sí</b>	3 (9%)	17 (18%)		
<b>Diabetes</b>				
<b>No</b>	29 (91%)	89 (93%)	0,15	0,70
<b>Sí</b>	3 (9%)	7 (7%)		
<b>Hipoalbuminemia</b>				
<b>No</b>	17 (53%)	61 (64%)	1,09	0,30
<b>Sí</b>	15 (47%)	35 (37%)		
<b>Plaquetopenia</b>				
<b>No</b>	31 (97%)	94 (98%)	0,11	0,74
<b>Sí</b>	1 (3%)	2 (2%)		
<b>Leucopenia</b>				
<b>No</b>	30 (94%)	93 (97%)	0,62	0,43
<b>Sí</b>	2 (6%)	3 (3%)		
<b>PCR elevada</b>				
<b>No</b>	3 (9%)	7 (7%)	0,15	0,70
<b>Sí</b>	29 (91%)	89 (93%)		
<b>Tratamiento</b>				
<b>Leflunomida</b>	10 (31%)	54 (56%)	6,00	<b>0,01</b>
<b>Metotrexate</b>	22 (69%)	42 (44%)		

#### IV.- DISCUSIÓN:

En las últimas décadas, se ha desarrollado una revolución terapéutica en el tratamiento de la AR que incluye una estrategia de tratamiento dirigido que incluye el uso de tratamientos biológicos y no biológicos, control estricto y nuevos fármacos antirreumáticos biológicos y no biológicos, con el objetivo de prevenir el daño articular estructural, la pérdida de función y mantener la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>. La leflunomida es un inmunomodulador de toxicidad relativamente baja con efectos antiproliferación celular e inmunosupresor, que inhibe la adhesión celular y la actividad de la tirosina quinasa, lo que afecta la conducción de la activación celular, su metabolito activo bloquea selectivamente la vía de síntesis de novo al inhibir la actividad de la dihidrolactato deshidrogenasa en las mitocondrias, lo que interfiere con el metabolismo de las pirimidinas, bloquea la proliferación de células T y células B y reduce la producción de inmunoglobulina<sup>10</sup>. El metotrexate (MTX) es actualmente el fármaco más utilizado en el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la monoterapia con metotrexate se ha desempeñado correspondientemente bien en correlación con la monoterapia biológica, regímenes estratégicos actuales en enfoques precisos tienen el objetivo de llevar a los pacientes a la reducción de todos los síntomas e incluyen al MTX como primera opción<sup>16</sup>.

Se comparan a las variables intervinientes como edad, sexo, anemia, diabetes mellitus, hipoalbuminemia, plaquetopenia, leucopenia, proteína C reactiva elevada, sin verificar diferencias significativas respecto a estas características; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por; Riaz S, et al en Pakistan en el 2022; quienes tampoco registran diferencias respecto a las comorbilidades crónicas entre los pacientes expuestos a una u otra estrategia terapéutica.

Se realiza el análisis entre el tipo de estrategia terapéutica y el desenlace valorado por el cuestionario DAS 28; vemos que esta comparación no resulta significativa, se observa que en el uso de Leflunomida este fue efectivo en el 51% de los pacientes y no lo fue en el 41%; y en el uso de Metotrexate fue efectivo en el 59% y en el 49% no lo fue, lo que permite afirmar que no existen

diferencias significativas entre el tipo de tratamiento utilizado y la mejoría clínica del paciente.

Estos hallazgos son concordantes con lo expuesto por Qi W, et al en China, en el 2021, quienes evaluaron el metotrexate y la leflunomida como tratamientos clásicos para la artritis reumatoide. Para valorar cuál es la mejor opción terapéutica, la eficacia clínica fue evaluada por el cuestionario DAS28, sin encontrar diferencias significativas entre la efectividad de ambos esquemas ( $p > 0.05$ )<sup>19</sup>.

También podemos verificar hallazgos similares a lo reportado por Ishaq M, et al en Arabia en el 2013 quienes compararon la eficacia y la toxicidad del metotrexate y la leflunomida para el tratamiento de la artritis reumatoide en 240 pacientes divididos en dos grupos (metotrexate y leflunomida): 129 recibieron leflunomida y 111 metotrexate; tanto la leflunomida como el metotrexate produjeron mejoras significativas en todos los criterios de valoración secundarios de eficacia clínica después de 1 año de tratamiento, siendo la razón más común de retiro durante el tratamiento los eventos adversos<sup>22</sup>.

Se realizó el análisis entre el tipo de estrategia terapéutica y el desenlace de aparición de efectos adversos, vemos que esta comparación resulta significativa, esto se puede observar que en el uso de Leflunomida fue seguro en un 56% de los pacientes y no lo fue en el 31%; y en el uso de Metotrexate fue seguro en el 44% de los pacientes y en el 69% no lo fue, lo que permite afirmar que la leflunomida ofrece mayor seguridad en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

Observamos hallazgos similares a los descritos en el estudio de Alfaro R, et al; en México, en el 2019, evaluaron la eficacia y los efectos secundarios del metotrexate y la leflunomida en pacientes con artritis reumatoide por medio de una revisión sistemática en la que se seleccionaron 73 ensayos incluyendo a 1984 pacientes: 986 tomaban leflunomida y 998 metotrexate; se encontró que

el recuento de articulaciones dolorosas no revelaron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ ); además se registró que las molestias gastrointestinales nuevas fueron más comunes con el metotrexate (OR = 1,44; IC del 95 %: 1,17 a 1,79;  $p < 0.05$ )<sup>20</sup>.

En este caso podemos registrar coincidencia con lo reportado por Riaz S, et al en Pakistán en el 2022, quienes compararon la hepatotoxicidad de leflunomida versus metotrexate en pacientes con artritis reumatoide en un estudio transversal, en 300 pacientes de entre 18-70 años, hombres y mujeres, encontrando que 44 pacientes (33,8%) del grupo A que recibieron metotrexate desarrollaron síntomas gastrointestinales, mientras que solo 22 de los pacientes (16,9%) del grupo que recibieron leflunomida desarrollaron síntomas gastrointestinales ( $p < 0.05$ )<sup>21</sup>.

## **V. CONCLUSIONES**

1.-No se apreciaron diferencias significativas respecto a la efectividad clínica con el empleo de leflunomida comparado con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide.

2.-La leflunomida tiene mayor seguridad que el metotrexate en el tratamiento de pacientes con artritis reumatoide.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1.- Es pertinente tomar en cuenta las tendencias registradas en nuestra investigación con el propósito de implementar y actualizar las guías y protocolos terapéuticos de pacientes con artritis reumatoide de nuestro entorno sanitario.

2.- Es conveniente llevar a cabo nuevas investigaciones prospectivas con la expectativa de valorar si los hallazgos encontrados en nuestra muestra pueden generalizarse a toda la población de pacientes con artritis reumatoide de nuestra realidad sanitaria.

3.- Se deben realizar nuevos estudios donde se incluya la adherencia al tratamiento y la severidad de la AR, para tenerlo en cuenta en el análisis de los resultados.

4.-Es necesario evaluar el impacto de las intervenciones terapéuticas disponibles en nuestro medio, en relación con otros desenlaces de interés como el índice costo beneficio, en pacientes con artritis reumatoide en el ámbito regional.

.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-Germano J. Prevalence of rheumatoid arthritis in South America: a systematic review and meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2021;26(suppl 3):5371-5382.
- 2.-Padjen I, Crnogaj MR, Anic B. Conventional disease-modifying agents in rheumatoid arthritis - a review of their current use and role in treatment algorithms. *Reumatologia.* 2020;58(6):390–400.
- 3.-Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):685–699.
- 4.-Lau CS, Chia F, Dans L, et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):357–375.
- 5.-Daien C, Hua C, Gaujoux-Viala C, et al. Update of French society for rheumatology recommendations for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019;86(2):135–150.
- 6.-Mota L, Kakehasi AM, Gomides APM, et al. 2017 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Advances in Rheumatology.* 2019;58(1):2.
- 7.-Ione P. Treatment with either leflunomide or adalimumab reduces anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 2019;(1): 2161-2166.
- 8.-Chen F, Wang Y, Wang L, Du H, He S. Combination of Methotrexate and Leflunomide Is Efficient and Safe for 60 Patients with Rheumatoid Arthritis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Oct 3;2022:6829358.

9.-Cheng L. Methotrexate combined with leflunomide reduces the serum levels of CRP and IL-18 in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Exp Med* 2020;13(5):3018-3026.

10.-Behrens F, Koehm M, Rossmannith T, Alten R, Aringer M, Backhaus M, Burmester GR, Feist E, Herrmann E, Kellner H, Krueger K, Lehn A, Müller-Ladner U, Rubbert-Roth A, Tony HP, Wassenberg S, Burkhardt H. Rituximab plus leflunomide in rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled, investigator-initiated clinical trial (AMARA study). *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5318-5328.

11.-Navarro F. Erupción fototóxica inducida por leflunomida en una paciente con lupus eritematoso sistémico. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112:939–941.

12.-Anupam S, Amar Deep A, Arti D, Mahindra Singh A. Different Analytical Method used for the Estimation of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Am J Drug Deliv Ther* 2021; 9:132.

13.-Curtis J. Development and validation of the Methotrexate Experience Questionnaire, a new methotrexate oral treatment adherence tool in rheumatoid arthritis. *J Patient Rep Outcomes* 2021; 5: 69.

14.-Majed A. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis Patients: Common Side Effects and Leading Cause of Discontinuation. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2019; 7(1): 116-121.

15.- Donahue KE, Schulman ER, Gartlehner G, Jonas BL, Coker-Schwimmer E, Patel SV, Weber RP, Bann CM, Viswanathan M. Comparative Effectiveness of Combining MTX with Biologic Drug Therapy Versus Either MTX or Biologics Alone for Early Rheumatoid Arthritis in Adults: a Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2020 Oct;34(10):2232-2245.

16.-Smolen J. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):685–699.

17.-Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Eur J Med Chem* 2019; 158:502–516.

18.-Bayrak E. Efficacy and gastrointestinal tolerability of methotrexate in late-onset rheumatoid arthritis patients: a prospective cohort study. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2023; 50: 8.

19.-Qi W, Xia Y, Li X, Cao J. Clinical efficacy and safety of methotrexate compared with leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28285.

20.-Alfaro R. PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019;15(3):133-139.

21.-Riaz S. Risk of Hepatotoxicity in Leflunomide Vs Methotrexate in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *P J M H S* 2022; 16 (5):715.

22.-Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, Mirza AI. Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2013;21(4):375-80.

23.-García J. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investigación en educación médica* 2013; 2(8): 217-224.

24.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. Revista Colombiana de Bioética 2015; 6 (1): 125-145.

25.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 2012.

## ANEXOS

### ANEXO Nº 01: HOJA DE REGISTRO

Efectividad y seguridad de leflunomida comparada con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

#### I.-VARIABLE DEPENDIENTE:

- Efectividad: Si ( ) No ( )
- Puntaje del DAS 28: \_\_\_\_\_
- Seguridad: Si ( ) No ( )
- Reacciones adversas:

#### Leflunomida

##### 1. Digestivos:

- diarrea: Si ( ) No ( )
- náuseas/ vómitos: Si ( ) No ( )
- anorexia: Si ( ) No ( )

##### 2. Hematológicos:

- leucopenia: Si ( ) No ( )
- trombocitopenia: Si ( ) No ( )
- anemia: Si ( ) No ( )

##### 3. Hepáticos:

- aumento de aspartato aminotransferasa (AST): Si ( ) No ( )
- alanina aminotransferasa (ALT): Si ( ) No ( )
- disminución de albúmina: Si ( ) No ( )

#### Metotrexate

##### 1. Digestivos:

- diarrea: Si ( ) No ( )
- náuseas/ vómitos: Si ( ) No ( )
- anorexia: Si ( ) No ( )
- úlceras orales: Si ( ) No ( )

##### 2. Hepático:

aumento de aspartato aminotransferasa (AST): Si ( ) No ( )

alanina aminotransferasa (ALT): Si ( ) No ( )

disminución de albúmina: Si ( ) No ( )

3. Hematológicos:

leucopenia: Si ( ) No ( )

trombocitopenia: Si ( ) No ( )

anemia: Si ( ) No ( )

4. Pulmonar: enfermedad intersticial pulmonar: Si ( ) No ( )

**II.-VARIABLE INDEPENDIENTE:**

- Tipo de tratamiento: Efectividad ( ) Seguridad ( )

**III.VARIABLES INTERVINIENTES:**

- Anemia: Si ( ) No ( )
- Diabetes: Si ( ) No ( )
- Hipoalbuminemia: Si ( ) No ( )
- Plaquetopenia: Si ( ) No ( )
- Leucopenia: Si ( ) No ( )
- PCR elevada: Si ( ) No ( )