



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EFFECTOS ADVERSOS Y FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS PARA LA
NO ADHERENCIA TERAPÉUTICA AL TRATAMIENTO CON
METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

CANGAS RAMIREZ MAURICIO JOSE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EFFECTOS ADVERSOS Y FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS
PARA LA NO ADHERENCIA TERAPÉUTICA AL TRATAMIENTO
CON METOTREXATO EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE

CANGAS RAMIREZ MAURICIO JOSE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

EXAMEN COMPLEXIVO

EFFECTOS ADVERSOS Y FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS PARA LA NO
ADHERENCIA TERAPÉUTICA AL TRATAMIENTO CON METOTREXATO EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

CANGAS RAMIREZ MAURICIO JOSE
BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

MACKLIFF JARAMILLO CAROLINA GRACE

MACHALA, 22 DE AGOSTO DE 2022

MACHALA
22 de agosto de 2022

Efectos adversos y factores sociodemográficos para la no adherencia terapéutica al tratamiento con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide

por Mauricio Jose Cangas Ramirez

Fecha de entrega: 14-ago-2022 05:01p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1882457238

Nombre del archivo: miento_con_metotrexato_en_pacientes_con_artritis_reumatoide.docx (26.64K)

Total de palabras: 2854

Total de caracteres: 16126

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

El que suscribe, CANGAS RAMIREZ MAURICIO JOSE, en calidad de autor del siguiente trabajo escrito titulado Efectos adversos y factores sociodemográficos para la no adherencia terapéutica al tratamiento con metotrexato en pacientes con artritis reumatoide, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría **propia**, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

El autor declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

El autor como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 22 de agosto de 2022



CANGAS RAMIREZ MAURICIO JOSE
0704135276

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una enfermedad de origen autoinmune que afecta a muchas personas alrededor del mundo, al no tener una cura existen medicamentos que ayudan a una mejora de la calidad de vida del paciente pero que a su vez ocasionan efectos adversos a lo largo de su tratamiento , una de las piedras angulares del tratamiento es el metotrexato el cual está demostrado que es eficaz para el alivio de los síntomas inflamatorios y se lo puede combinar con fármacos biológicos o corticoides dependiendo el criterio del médico tratante.**Objetivo:** Determinar los efectos adversos y los factores sociodemográficos que inciden en la no adherencia terapéutica al tratamiento con metotrexato, mediante revisión bibliográfica de artículos científicos referentes al tema, para la educación al paciente con artritis reumatoide.**Metodología:** Esta investigación bibliográfica de tipo descriptivo se realizó de manera cualitativa.**Conclusión:** Los autores de los artículos describen al metotrexato como un fármaco que tiene varias reacciones adversas si no existe un correcto uso del mismo ya sea combinándolo con ácido fólico o un consumo mayor al necesario por parte del paciente es por eso que la correcta adherencia del paciente es de mucha importancia, además la mayoría recalca que el metotrexate es la piedra angular del tratamiento ya sea para combinarlo con fármacos biológicos o con corticoides.

PALABRAS CLAVE: *Artritis reumatoide, adherencia, factores adversos, metotrexato, sociodemográficos.*

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a disease of autoimmune origin that affects many people around the world, since there is no cure, there are medications that help improve the quality of life of the patient but that in turn cause adverse effects throughout the course of the disease. of your treatment, one of the cornerstones of treatment is methotrexate, which has been shown to be effective in relieving inflammatory symptoms and can be combined with biological drugs or corticosteroids depending on the criteria of the treating physician. **Objective:** To determine the adverse effects and sociodemographic factors that affect non-adherence to treatment with methotrexate, through a bibliographic review of scientific articles on the subject, for the education of patients with rheumatoid arthritis. **Methodology:** This descriptive bibliographical research was carried out qualitatively. **Conclusion:** The authors of the articles describe methotrexate as a drug that has several adverse reactions if there is not a correct use of it, either by combining it with folic acid or a greater consumption than necessary by the patient, that is why the correct adherence of the patient is of great importance. In addition, most emphasize that methotrexate is the cornerstone of treatment, whether combined with biological drugs or corticosteroids.

KEY WORDS: *Rheumatoid arthritis, adherence, adverse factors, methotrexate, sociodemographics.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Planteamiento del problema	6
1.2 Objetivo General	6
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1 Artritis reumatoide	7
2.1.1 Definición.	
2.1.2 Etiología .	7
2.1.3 Manifestaciones clínicas.	7
2.1.4 Clasificación.	8
2.1.6 Factores de riesgo.	
2.1.7 Tratamiento	8
2.1.7.1 Tratamiento Farmacológico .	8
2.1.7.2 Tratamiento Biológico .	9
2.1.8 Formas de prevención . 7	9
2.2 Metotrexato	9
2.2.1 Definición.	9
2.2.2 Acción terapéutica.	10
2.2.3 Mecanismo de acción.	10
2.3 Metodología	10
2.4 Fundamentación para esa metodología con el sustento bibliográfico	10
3. CONCLUSIÓN	14

1. INTRODUCCIÓN

La Artritis reumatoide está presente universalmente, con una afección mundial de entre el 0,2 y el 1,2%, de los cuales las mujeres presentan una mayor cantidad de afecciones a esta enfermedad a diferencia de los hombres, en el Ecuador el 75 % es el sexo femenino.^{1,2}

La artritis reumatoide es de origen autoinmune asociada con un proceso de inflamación crónico, con el tiempo puede dañar las articulaciones afectadas, además de algunos órganos como el corazón, sistema digestivo, piel, ojos, pulmones o el sistema nervioso al ser extraarticulares.³

Los primeros síntomas asociados a la artritis es poliarticular, también puede presentarse de una manera más aguda con síntomas como: cansancio, mialgias, limitación funcional, febrícula, pérdida de peso, cuadros de depresión. Las primeras manifestaciones son en las manos, pies y muñeca.⁴

Los tratamientos pueden ser de índole farmacológico y biológico, por lo general se utilizan fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) para prevenir un daño en las articulaciones, siendo uno de los más utilizados el metotrexato puesto que es eficaz y potencia a los demás tratamientos, cabe recalcar que en los últimos años existe medicamentos biológicos que son específicos para dianas que son capaces de modificar la evolución de la enfermedad.⁵

Uno de los problemas más comunes en el uso del medicamento es el abandono prematuro al tener diversos efectos adversos y al no sentir una mejoría durante las primeras semanas, esta problemática ocasiona la no asistencia al médico y empeora paulatinamente en el transcurso del tiempo con el avance de la enfermedad.

Los Bioquímicos Farmacéuticos tenemos la responsabilidad profesional de educar al paciente y explicarle el comportamiento del medicamento a nivel orgánico, la evolución de la enfermedad y la posibilidad de combinar el tratamiento farmacológico con el no

farmacológico, para lograr la correcta adherencia con el medicamento y el mejoramiento de la calidad de vida del paciente.

1.1 Planteamiento del problema

La Artritis Reumatoidea (AR) es una enfermedad reumática crónica de etiología desconocida caracterizada por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, con posible compromiso sistémico¹. El tratamiento con Metotrexato (MTX) se considera como parte del tratamiento de primera línea para pacientes con AR². Este fármaco pertenece al grupo de drogas modificadoras de la enfermedad convencionales (DMARc) y su uso es extenso dado su favorable perfil de eficacia y seguridad. Sin embargo, varios autores han cuestionado su éxito debido a la frecuente presencia de eventos adversos y la consiguiente falta de adherencia al tratamiento.

El desarrollo de éste estudio es de gran importancia ya que se pretende brindar conocimientos acerca de la artritis reumatoidea, los efectos adversos y factores sociodemográficos que inciden en la no adherencia al tratamiento con metotrexato y la inserción de terapias no farmacológicas como coadyuvante del tratamiento en la enfermedad.

1.2 Objetivo General

Determinar los efectos adversos y los factores sociodemográficos que inciden en la no adherencia terapéutica al tratamiento con metotrexato, mediante revisión bibliográfica de artículos científicos referentes al tema, para la educación al paciente con artritis reumatoide.

1.3 Objetivos Específicos

- Describir los efectos adversos del metotrexato.

- Determinar los factores sociodemográficos que influyen en la no adherencia al tratamiento con metotrexato.
- Elaborar un programa de educación al paciente con artritis reumatoide para el uso correcto del medicamento.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Artritis reumatoide

2.1.1 Definición. Es una enfermedad que se caracteriza por la inflamación en las articulaciones tanto de las extremidades inferiores y superiores , aunque al ser crónica puede manifestarse en cualquier articulación y un incremento de producción de anticuerpos debido al proceso inflamatorio.¹

2.1.2 Etiología . Las causas que predisponen la aparición de la artritis reumatoide aún no son conocidas completamente, pero las investigaciones indican que puede ser a causa de una patogenia inmunomediada en la cual influyen factores genéticos y ambientales, logrando afectar el sistema inmune con el apareamiento de fallas en el sistema inmunitario.²

2.1.3 Manifestaciones clínicas. La artritis reumatoide afecta la vida del paciente de forma gradual, en el ámbito físico y emocional perjudicando su ambiente laboral y familiar, presenta dolor crónico, trastornos psicológicos como depresión y ansiedad, pérdida de autoestima, resequedad en los ojos y boca, nódulos bajo la piel cuando la enfermedad ha avanzado.³

2.1.4 Clasificación. · Artritis clásica: Es el origen de la enfermedad y la evolución seropositiva a lo largo de la vida de la persona con esta patología

- Artritis relacionada con síndrome de Sjögren: Es un tipo de artritis que tiene mejor pronóstico y tratamiento se la puede identificar por la presencia de sinovitis
- Polimialgia reumática: Se lo identifica como poliartritis .⁴

2.1.5 Incidencia. La artritis tiene una afección mundial del 0.5 a 1 % , en Latino América representa un 0.4 %. Según el MSP del Ecuador aún no existen datos precisos de la incidencia y prevalencia de esta patología. La enfermedad afecta a las mujeres de 40 años con mayor frecuencia a nivel mundial, con respecto a Latinoamérica la proporción entre mujer y hombre es de un 8:1.⁵

2.1.6 Factores de riesgo. Se manifiestan a través de factores genéticos y ambientales teniendo mayor prevalencia en las mujeres. Uno de los hábitos que influyen es el tabaquismo o el café, estos factores los han asociado a la aparición de AR. En estudios de casos no han encontrado una relación directa entre los familiares de con los enfermos, pero sí existen casos de anticipación genética en los cuales los familiares cercanos presentan síntomas a temprana edad.³

2.1.7 Tratamiento

2.1.7.1 Tratamiento Farmacológico . El tratamiento se basa en la elección de FAME en la primera etapa, para la elección del mismo se debe analizar diversos factores como la etapa de la enfermedad, actividad y terapia previa además de conocer las comorbilidades del paciente. Antes de recetar el fármaco se debe realizar una analítica general, la función renal y hepática además de radiografías, todo esto es necesario para la elección del FAME teniendo en cuenta que habitualmente se lo acompaña con distintos antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides.²

2.1.7.2 Tratamiento Biológico . Actualmente la aparición de estas terapias biológicas ha supuesto una mejora importante en las personas afectadas con esta patología, los cuales se los agrupa según su diana biológica. Los anti-TNF, antagonistas del antígeno CD20 y los inhibidores de la activación de linfocitos T e inhibidores de la interleucina-6.⁶

2.1.8 Formas de prevención . Algunos estilos de vida pueden conllevar a padecer AR, como el tabaquismo y el sobrepeso, se estima que alrededor del 25% de la población con artritis reumatoide tiene el hábito de consumir tabaco, también se menciona que la lactancia de larga duración inversamente relacionada, además influye la menstruación irregular o a una temprana edad.⁷

2.2 Metotrexato

2.2.1 Definición. El metotrexato es parte del grupo de los fármacos modificadores de la enfermedad, estos tienen la particularidad de evitar un daño permanente en las articulaciones inflamadas, este medicamento se los puede combinar con otros fármacos modificadores de la enfermedad y biológicos en algunos tratamientos el profesional de la salud también puede recetar un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o glucocorticoides.⁸

2.2.2 Acción terapéutica. El metotrexato se clasifica como un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional porque es un agente químico sintético que inhibe los procesos patológicos que causan la artritis reumatoide.

2.2.3 Mecanismo de acción. El metotrexato actúa en el interior de las células adicionando glutamato activándose, además actúan otros folatos naturales este proceso

se los denomina como poliglutamacion. Esto ayuda a retener el medicamento en el interior de la célula y inhibe tres enzimas las cuales son timidilato sintetasa , la dihidrofolato reductasa y la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC).⁹

2.3 Metodología

La metodología es de enfoque cualitativo, de tipo descriptivo y la modalidad documental-bibliográfica.

2.4 Fundamentación para esa metodología con el sustento bibliográfico

¿Cuáles son los efectos adversos que se presentan en los pacientes a los cuales se les prescribe metotrexato como tratamiento en la artritis reumatoidea?

Según Araujo (2019) el metotrexato es un fármaco que puede ocasionar diferente tipos de síntomas adversos uno de ellos es la mucositis oral esto a causa de un desgaste en la mucosa oral por ende el crecimiento de microorganismos ocasionan lesiones al paciente.¹⁰

Gallegos (2020) sugiere que otro de los adversos más frecuentes son las afecciones gastrointestinales tales como náuseas, diarrea, vómito y molestias abdominales. A nivel hepático también existen afectaciones a causas de una elevación de transaminasas lo que ocasiona una hepatotoxicidad por lo tanto es importante los chequeos de rutina al paciente.⁸

En el artículo “Neumonitis por metotrexato en artritis reumatoidea : presentación de un caso” de Céspedes (2022) constituye que la neumonitis que puede ser causada por tomar más de 20 mg de metotrexato por semana además de una edad avanzada y ser un paciente con diabetes mellitus.¹¹

Según Gallmann (2020) Otro de los síntomas que puede experimentar el paciente cuando se receta metotrexato a dosis bajas sin combinación con el ácido fólico es caída de cabellos, fotosensibilidad, urticaria. Erosiones en la piel sana, vasculitis.¹²

Barral (2020) menciona que otro de los síntomas comunes son las molestias gastrointestinales incluso la aparición de úlceras y sangrados a causa de alteraciones hepáticas, eczemas, también la aparición de alteración neurológicas como visión borrosa y cefalea , por último las alteración hematológicas como la pancitopenia.¹³

Según Balaguer (2020) entre los síntomas adversos que se presentan con mayor frecuencia están las náuseas , inapetencia, dolores de cabeza y agotamiento tras la toma de cada dosis semanal del fármaco. Si estos síntomas son persistentes se recomienda tomar el fármaco en dos partes, no beber mucho líquido y evitar comidas copiosas.⁸

Gallargo.-Higueras menciona en su artículo “ Anafilaxia por metotrexato : a propósito de dos casos (2018) que el metotrexato entre sus efectos adversos más comunes destacan la mucositis, la insuficiencia renal y hepática, junto con la toxicidad neurológica y pulmonar. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad son muy infrecuentes, habiendo sido descritos solo casos aislados en la literatura.¹⁴

Ferrari (2018) sugiere que los efectos adversos que se manifiestan en la piel serían prurito, alopecia, urticaria, erosiones, necrosis, fototoxicidad, aunque estas alteraciones cutáneas a causa de la citotoxicidad por metotrexato son infrecuentes.¹⁵

¿Cuáles serían los factores sociodemográficos del paciente para la no adherencia terapéutica al tratamiento con metotrexato?

Según Balaguer (2020) las razones más importantes, desde el punto de vista del paciente, son el grado de reconocimiento de la enfermedad y el tratamiento indicado. En este sentido, una de las estrategias más eficaces para afrontar este problema es mejorar la comunicación, información y educación sanitaria que se proporciona a los pacientes. Sin embargo, la adherencia debe ser mediante una comunicación activa con el paciente y el profesional de la salud.⁸

La OMS (2020) describe que existen varios factores que influyen para una correcta adherencia como el tipo de sistema sanitario, el tratamiento que el médico receta al

paciente y el entendimiento del mismo por parte del paciente además de factores socioeconómicos

Rincón (2020) menciona que uno de los factores más comunes es la comunicación entre el paciente y el médico además de las enfermedades preexistentes que pueden perjudicar la adherencia al tratamiento . Incluso se ha observado que la falta de adherencia es más común en pequeñas parroquias alejadas de la ciudad debido a la falta de educación al paciente y el poco interés .¹⁶

Según Pagés (2018) las causas principales para la no adherencia de los fármacos pueden ser : tratamientos farmacológicos con precios elevados haciendo complicada su adquisición y no permitiendo una adecuada evolución en el paciente.¹⁷

Belmonte en su artículo “Papel del metotrexato en combinación con FAME biológicos e inhibidores de JAK “(2020) propone que el metotrexato de vía parenteral tiene una mejor adherencia en los pacientes además de evitar algunos síntomas que ocasiona el de vía oral además de ser más eficaz para el tratamiento.¹⁸

Pagés (2018) sugiere que el soporte familiar y social es importante para que el paciente tenga un buen apoyo emocional esto ayuda a una mejor adherencia al tratamiento, también influye el factor económico del paciente, una baja cobertura sanitaria, coste del tratamiento y tener problemas económicos.¹⁷

Según Pagés (2018) tratamientos con instrucciones que complican al paciente entender pueden afectar la adherencia terapéutica y los efectos adversos del mismo también influyen. Además de una baja comunicación entre el médico- paciente.¹⁷

Heckman en su artículo “Casos Clínicos de Residentes En Farmacias Hospitalaria “(2020) menciona que la adherencia al metotrexato es muy variable y depende de muchos factores. Cada paciente tiene una capacidad diferente para una adherencia óptima y diferentes barreras (edad, comorbilidades, esquemas de tratamiento complejos, etc.). Es importante identificarlos y personalizar las intervenciones para maximizar el cumplimiento en cada caso. Existen diferentes herramientas para evaluar el cumplimiento: entrevistas, cuestionarios, cuestionarios, diarios de pacientes.¹⁹

Según Mendoza (2019) El tema del mal cumplimiento es común en nuestra comunidad, los reportes indican un índice de incumplimiento en más del 50% de los casos, sin

embargo, se desconoce la causa exacta de esta decisión, pero las personas suponemos olvidos y altas dosis de medicamentos. presente en la mayoría de los pacientes.²⁰

Morales (2020) describe que desde los estadios iniciales de la enfermedad, como la artritis reumatoide, hasta los estadios más avanzados, los síntomas, incluidas las restricciones dietéticas y terapéuticas, afectan la vida de estos pacientes, y esto es una limitación para la vida del paciente.²¹

3. CONCLUSIÓN

Los autores de los artículos describen al metotrexato como un fármaco que tiene varias reacciones adversas si no existe un correcto uso del mismo ya sea combinándolo con ácido fólico o un consumo mayor al necesario por parte del paciente es por eso que la correcta adherencia del paciente es de mucha importancia, además la mayoría recalca que el metotrexate es la piedra angular del tratamiento ya sea para combinarlo con fármacos biológicos o con corticoides.

Se determinó los efectos adversos del metotrexato en paciente con artritis reumatoide y se analizó su no adherencia al tratamiento y de esta manera se concientiza a los pacientes a seguir los tratamientos dispuestos por el médico a cumplir sus tratamientos además de informarles los posibles efectos adversos que van a tener con el uso de este fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Reumatología, R. C. De; Dinorah, H. Revista Cubana de. *Bioseguridad En Estomatol.* **2014**, 48 (2), 508-518.
<https://doi.org/http://rcur/v16n1/rcur05114>.
- (2) Carmona, E. C. TESIS DOCTORAL. **2018**, 223.
- (3) Molina, J. T.; Jesús, M.; De Yébenes, G.; Loza, E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reum. Clin Supl* **2018**, 14 (2), 3-6.
- (4) Camacho, K.; Martínez, T.; Ortiz, L.; Urbina, K. Artritis reumatoide en el adulto mayor. *Rev. Cuba. Reum.* **2019**, 21 (3), 1-11.
- (5) Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Artritis_reumatoide Ministerio de Salud Pública del Ecuador. *Minist. Salud Pública del Ecuador* **2016**, 11.
<https://doi.org/https://doi.org/10.31790/inspilip.v1i1.15>.
- (6) Fernández Pérez, A.; Pérez Rodríguez, N.; Piñeiro Conde, S.; López Rodríguez, I.; López García, V. Terapias Biológicas en Artritis Reumatoide: Análisis coste-efectividad de las alternativas terapéuticas. *Galicia Clínica* **2012**, 73 (4), 143. <https://doi.org/10.22546/21/371>.
- (7) David, N.; Freire, D.; Elizabeth, P.; Fierro, A.; Estefania, G.; Santana, C. Artritis reumatoide . Una visión general Rheumatoid arthritis . A general visión. **2022**, 24 (2).

- (8) Gallego, G. I. L. D. E.; E, G. G.; M, L. B.; E, M. M.; N, M. A.; C, N. H.; Nombre, E. N.; Grupo, D. E. L.; Grupo, G.; La, D. E. E. D. E.; Valenciana, S. Recomendaciones para pacientes en tratamiento con metotrexato. **2020**, 21-24.
- (9) Taylor -Alejandro Balsa Criado -Anne-Barbara Mongey Jerome Avouac -Hubert Marotte -Rüdiger B Müller Mária Filková, P. C. Optimización del tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexato Guía práctica para profesionales sanitarios. **2020**, 96.
<https://doi.org/https://doi.org/10.4321/repisalud.5356>.
- (10) Araujo, M. I.; Piastra, P.; Colina, C. Mucositis oral como consecuencia del uso de Metotrexato. *Salud Mil.* **2019**, 38 (1), 60-66.
<https://doi.org/10.35954/sm2019.38.1.7>.
- (11) Pneumonitis, M.; Case, A. A.; Milena, O.; Morales, G. Neumonitis por metotrexato en artritis reumatoidea : presentación de un caso. **2022**, N.º 2.
- (12) A L, G.; S C, J.; J R, B.; M N, A.; A L, B.; R L, P.; G, S.; M B, P. Manifestación mucocutánea de toxicidad por dosis bajas de metotrexato, a propósito de un caso. *Methodo. Investig. Apl. a las Ciencias Biológicas* **2021**, 6 (2), 22529. [https://doi.org/10.22529/me.2021.6\(2\)08](https://doi.org/10.22529/me.2021.6(2)08).
- (13) Barral Mena, E.; García Cárdbaba, L. M.; Canet Tarrés, A.; Enríquez Merayo, E.; Cruz Utrilla, A.; de Inocencio Arocena, J. Metotrexato en artritis idiopática juvenil: efectos adversos y factores asociados. *An. Pediatria* **2020**, 92 (3), 124-131.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.010>.
- (14) Gallardo-Higueras, A., Sobrino-García, M., Moreno-Rodilla, E., Macías-Iglesias, E., Muñoz-Bellido, F. J., & Dávila, I. J. “ Anafilaxia por metotrexato : a propósito de dos casos .” Introducción Casos clínicos. *Serv. Alergol. Complejo Asist. Univ. Salamanca, España.* **2018**, 115-119.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3390/biomedicines10071535>.
- (15) Cuesta, M. G.; Díaz, P.; Rossi, M. V.; Aloise, Í.; Lewis, H. A.; Nemer, K. M.; Chibnall, R. J.; Musiek, A. C. MANIFESTACIONES

MUCOCUTÁNEAS DE INTOXICACIÓN POR METOTREXATO Casos clínicos Discusión. *JAAD Case Reports* **2017**, 3 (3), 236-239.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2017.02.002>.

- (16) Casagrande Campoverde, E. J. Universidad católica de santiago de guayaquil. **2020**, 1-125.
- (17) Pagès-puigdemont, N.; Valverde-merino, M. I. Adherencia terapéutica : factores modificadores y estrategias de mejora Medication Adherence : Modifiers and Improvement Strategies. **2018**, 59 (4), 251-258.
<https://doi.org/https://doi.org/10.30827/ars.v59i4.7357>.
- (18) Isabel, D. la M. B. Papel del metotrexato en combinación con FAME biológicos e inhibidores de JAK. *FactsResearch* **2020**, 6-9.
- (19) Heckman, J. J.; Pinto, R.; Savelyev, P. A. *Casos Clínicos De Residentes En Farmacias Hospitalaria*; 2020.
- (20) Lucia, K.; Mendoza, M.; María, D.; Del, R.; Llaque, P. Polifarmacia como factor asociado a la no adherencia al cirujano enfermedades no transmisibles Trujillo – Perú. **2019**.
- (21) Al, A.; Calidad, T. Y.; En, D. E. V.; Arteaga, C. Unidad académica de salud y bienestar. **2020**.