

11244
9



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"PREVALENCIA DE GASTROPATIA SINTOMATICA POR ANTI-
INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES CON
ARTRITIS REUMATOIDE U OSTEOARTRITIS EN CONSULTA
EXTERNA DE REUMATOLOGIA.
ESTUDIO PILOTO EN POBLACION AMBULATORIA"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA
EN REUMATOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. YADHIRA MEJIA HOLGUIN

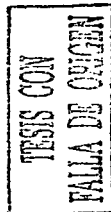
ASESOR DE TESIS:
DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON

MÉXICO D.F.

OCTUBRE 2003



Notifico a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico el siguiente
contenido de mi trabajo de tesis con el
NOMBRE: Yadhira Mejia
Holguin
FECHA: 01/10/03
FIRMA: [Firma]





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

HOJA DE AUTORIZACION



DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICAS DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"




DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMÓN

TITULAR DEL CURSO Y JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA YADHIRA MEJIA HOLGUIN
ALUMNO

Protocolo de investigación No. **2002-690-0188**



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resumen:

PREVALENCIA DE GASTROPATIA SINTOMATICA POR ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE U OSTEOARTRITIS EN CONSULTA EXTERNA DE REUMATOLOGIA. ESTUDIO PILOTO EN POBLACION AMBULATORIA

Objetivo: Investigar la prevalencia de gastropatía sintomática por consumo de AINES, en pacientes ambulatorios, con diagnóstico de artritis reumatoide u osteoartritis, en la consulta externa de reumatología y determinar los factores de riesgo para gastropatía en esta población.

Pacientes y métodos: Es un estudio transversal. Se lograron aplicar 116 encuestas para investigar la presencia de signos y síntomas de gastropatía y mediante análisis de riesgo, se estimaron los factores de riesgo que prevalecen en esta población para sintomatología gastrointestinal alta.

Resultados: 84.42% de los pacientes presentaba al menos un síntoma GI. La manifestación clínica más común fue dolor abdominal. 12 pacientes presentaron signos gastrointestinales graves (melena o hematemesis). En análisis univariado encontramos que los factores más importantes para la presencia de síntomas fueron el uso crónico de AINES para vómito (OR 3.62), combinación de AINES para dolor abdominal y náusea (OR 3.04 y 3.33 respectivamente), uso de prednisona para melena y hematemesis (OR 3.35 y 3.22 respectivamente) e historia de enfermedad GI para hematemesis (OR 5.00).

Conclusiones: la frecuencia de gastropatía sintomática por AINES en pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis es mayor en nuestra población que la reportada en otros estudios y los factores de riesgo descritos en la literatura mundial fueron los mismos a excepción de tabaquismo el cual al parecer no modifica el riesgo.

Palabras Clave: Gastropatía, AINES, factor de riesgo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Summary:

PREVALENCE OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS (NSAIDs) INDUCED SYMPTOMATIC GASTROPATHY IN PATIENT WITH ARTHRITIS REUMATOIDE OR OSTEOARTHRITIS IN EXTERNAL CONSULTATION OF REUMATHOLOGY. PILOT STUDY IN AMBULATORY POPULATION

Objective: To investigate the prevalence of dyspepsia or bleeds by consumption of NSAIDs, in ambulatory patients, with diagnostic of rheumatoid arthritis or osteoarthritis and to determine the risk factors for gastrointestinal (GI) toxicity in this population.

Patients and methods: it is a traverse study. They were possible to apply 116 surveys to investigate the presence of signs and gastrointestinal symptoms and by means of analysis of risk, they were considered the risk factors that prevail in this population for gastrointestinal toxicity.

Results: 84.42% presented a symptom at least GI. The most common clinical manifestation was abdominal pain. 12 patients presented serious gastrointestinal signs (bleeding). In analysis univariado we find that the most important factors for the presence of symptoms were the chronic use of NSAIDs for vomit (OR 3.62), combination of NSAIDs for abdominal pain and nausea (OR 3.04 and 3.33 respectively), prednisona use for bleeding and prior history GI disease for bleeding (OR 5.00).

Conclusions: the frequency of NSAIDs-related symptomatic gastrointestinal toxicity in patient with rheumatoid arthritis or osteoarthritis is bigger in our population than the reported in other studies and the risk factors described in the literature were same except to smoking habit, which apparently doesn't modify the risk.

Key Words: Gastrointestinal disease, NSAIDs, risk factor.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA

a DIOS

Por la vida para llegar a este momento

a MIS PADRES

Por su apoyo, su cariño y la herencia de mi educación, por ayudarme a llegar hasta el final.

a MIS HERMANOS

Por su cariño, solidaridad y compañía.

a MIS MAESTROS

Los de todos los días de mi educación por su paciencia y dedicación

a LOS PACIENTES

Que si de alguien he aprendido de enfermedades y de vida a sido de ellos.

A todas las personas que han estado conmigo en buenos y malos momentos. Fany, Caro y Juan, **gracias**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➔ ANTECEDENTES:

En 1764 Eduard Stone describió el efecto benéfico de la corteza de sauce en el tratamiento de la fiebre en malaria. Hace 100 años que Félix Hoffman reportó el éxito de la síntesis de ácido acetilsalicílico como la primera droga antiinflamatoria no esteroidea, por lo que desde un inicio se pensó en su utilidad en enfermedades reumatológicas, dolor menstrual y fiebre. Actualmente los AINES se encuentran entre las drogas más frecuentemente prescritas, en el año 2000 más de 69 millones de prescripciones por AINES fueron vendidas con un costo de 4.8 billones de dólares y se ha encontrado que más del 1% de la población estadounidense usa estas drogas diariamente.¹ Los AINES son usados principalmente para tratar la artritis y los problemas musculoesqueléticos relacionados. En Australia el 36% de los usuarios de AINES tienen osteoartritis y 4% tienen artritis reumatoide. Su uso en la población de personas de edad es aún mayor y se ha reportado que en Australia la prevalencia de prescripciones de AINES es superior al 20% en adultos mayores de los 65 años.^{1,2}

Aunque los AINES son generalmente bien tolerados, estos se asocian con un amplio espectro de toxicidades principalmente gastrointestinales (GI). La gastropatía asociada a AINES es un término amplio que incluye un rango de manifestaciones que va desde síntomas como pirosis y dispepsia, que pueden ceder luego de varias semanas de tratamiento, hasta complicaciones severas como sangrado y perforación que lleva a hospitalización y muerte de los pacientes. Los efectos indeseables clínicamente más importantes son dispepsia la cual se reporta en un 10-20%,³ úlcera péptica, hemorragia y perforación derivando a la muerte de algunos pacientes. Los síntomas más comunes son dolor epigástrico e indigestión. Sin embargo únicamente una minoría de los pacientes que tuvieron complicaciones gastrointestinales serias reportaron cualquier antecedente de dispepsia. Se ha encontrado que 81% de los pacientes se reportaron sin antecedentes de dispepsia y un 40% de los pacientes con evidencia endoscópica de gastritis erosiva son asintomáticos. Inversamente 50% de los pacientes con dispepsia tienen mucosa aparentemente normal.^{4, 13}

Numerosos estudios han mostrado que el incremento del riesgo de úlcera péptica es 3-5 veces mayor en la población que ingiere AINES. En diferentes poblaciones se ha estimado 15 a 35% de todos los cuadros de úlcera péptica complicada son debido a AINES.⁵ 13 de cada 1,000 pacientes con AR quienes toman AINES por un año tienen complicaciones gastrointestinales serias, en tanto el riesgo en pacientes con osteoartritis es más bajo (7.3 por 1,000 pacientes por año).¹ La administración crónica de AINES causa erosiones de la mucosa gastroduodenal en el 35-60% de los pacientes y provoca úlceras gástricas y/o duodenales en el 10-25% de los pacientes y las complicaciones severas tales como hemorragia o perforación, en menos de 1% de los pacientes.⁶ El rango de mortalidad entre los pacientes quienes son hospitalizados por sangrado gastrointestinal alto inducido por ingesta de AINES está entre el 5-10%. Un análisis de datos del

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Aging Medical Information System (ARAMIS) ha mostrado que el rango de mortalidad atribuido a efectos tóxicos gastrointestinales relacionados con AINES es de 0.22% por año con un riesgo relativo anual de 4.21 comparado con el riesgo para personas que no usan AINES.¹

Los mecanismos por los cuales los AINES inducen daño a la mucosa gástrica no se encuentran completamente dilucidados pero incluyen factores locales y sistémicos. La aspirina y otros AINES son ácidos orgánicos débiles que permiten un "atrapamiento iónico" dentro de la mucosa GI proximal. Este atrapamiento favorece el daño celular directo debido a altos niveles intracelulares de AINES, lo que lleva a un flujo iónico anormal en el epitelio, con el consecuente aumento de la difusión de H⁺. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas contribuye al daño agudo por AINES por la reducción del flujo sanguíneo. Los AINES también pueden causar obstrucción de la microcirculación secundaria a agregación plaquetaria y neutrófilos. Estos últimos generando radicales tóxicos de oxígeno y liberación de proteasas, generando mayor daño a la mucosa.⁷

Las diferencias en la exposición a los AINES (dosis y duración), el uso de otras drogas y la variación en los factores del paciente son todos importantes en determinar el rango de efectos secundarios gastrointestinales en pacientes individuales.⁸ Los AINES inhiben la producción de prostaglandinas a través de la ciclo-oxigenasa (COX), de la cual se han descrito 2 isoformas: una constitutiva (COX-1) la cual es responsable del mantenimiento de la función normal en el tracto gastrointestinal y renal y una inducible (COX-2) la cual se expresa en áreas de inflamación y en el cerebro. Se ha sugerido que la acción antiinflamatoria es debido a la inhibición de COX-2 mientras que sus efectos indeseables son debidos a la inhibición de COX-1. La gran mayoría de los AINES (llamados tradicionales) no son selectivos para COX-2 y por tanto pueden causar las reacciones adversas comúnmente vistas durante el tratamiento con AINES como gastropatía o nefropatía. Los AINES son utilizados como terapia de apoyo debido al lento inicio de acción de las drogas antirreumáticas.^{1,19}

Se han encontrado diversos factores que pueden incrementar el riesgo de desarrollar eventos GI relacionados con los AINES (tabla 1). La edad ha sido factor de riesgo consistente para eventos gastrointestinales adversos, el riesgo se incrementa linealmente después de los 65 años. La incidencia de hospitalización o muerte por eventos gastrointestinales agudos se incrementan de 3 por 1,000 personas/año de uso en aquellos con edad <63 años, a 19 por 1,000 en aquellos con edad de 63-75 años, y a 42 por 1,000 en aquellos > 75 años.¹ Existen varios meta-análisis que analizan el riesgo de complicaciones gastrointestinales en diferentes grupos de edad encontrando que el riesgo de presentar estas complicaciones en menores de 65 años es de 2.5 veces comparado con 4.7 veces para personas arriba de los 65 años.⁴

TESIS CON
FALLA DE OPIGEN

Tabla 1: Factores de riesgo para el desarrollo de úlceras asociadas con los AINES

Factores de riesgo establecidos	Posibles factores de riesgo
Edad avanzada	Infección con <i>H. pylori</i>
Historia de úlcera	Tabaquismo
Uso de esteroides	Consumo de alcohol
Dosis altas de AINES	Uso de paracetamol
Uso de dos o más AINES	
Anticoagulantes	
Enfermedad sistémica severa	

Diversos estudios demuestran que la historia de úlcera péptica eleva el riesgo de presentar complicaciones GI por AINES entre 14-17 veces en comparación con pacientes que no tienen este factor de riesgo. El daño a la mucosa estimula la secreción de factores de crecimiento en la mucosa adyacente y en el lecho ulceroso. La curación de la úlcera péptica es acompañada por invasión del defecto de la mucosa por células que migran de los márgenes de la úlcera y por el tejido conectivo, incluyendo formación de microvasculatura del tejido de granulación. La curación de la úlcera péptica es acelerada, en modelos animales y humano, por inhibidores de la acidez gástrica los cuales mejoran la migración celular y la maduración del tejido de granulación. En pacientes con historia de úlcera péptica, datos experimentales indican que el uso de AINES tradicionales retardan la curación de la úlcera péptica por interferencia con los factores de crecimiento celular, disminución de la proliferación celular en el margen la úlcera, disminución de la angiogénesis en el lecho ulceroso y retardo de la maduración del tejido de granulación.^{8,16}

Varios fármacos han sido implicados en el incremento de riesgo de gastropatía por AINES, especialmente corticosteroides y anticoagulantes. El uso concurrente de warfarina se ha relacionado a hemorragia GI en pacientes que consumen AINES. Por otro lado, de acuerdo al estudio ARAMIS los corticosteroides son considerados como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la úlcera péptica, aunque otros autores opinan que el riesgo depende de la combinación con los AINES.^{9, 17}

El riesgo de complicaciones gastrointestinales severas se incrementa linealmente con la dosis. Los usuarios de altas dosis de AINES tienen un riesgo 7 veces mayor de gastropatía que los que usan estos medicamentos a dosis terapéuticas. En estudios observacionales el riesgo disminuye rápidamente (aunque no a valores basales) entre personas que descontinúan los AINES por 30 días o más. El riesgo de hemorragia o perforación es mayor el primer mes de uso y posteriormente disminuye. Posteriormente el riesgo se incrementa firmemente al transcurrir la duración del uso.¹⁰ Distintos AINES se asocian con riesgo diferentes de complicaciones gastrointestinales en diversos estudios; el ibuprofeno se asocia con un riesgo menor, en tanto que el piroxicam y ketoprofeno con un riesgo mayor¹¹. El uso concomitante de dos

o más AINES se asocia con un mayor riesgo de presentar complicaciones GI.^{12, 16}

Otras condiciones asociadas con un incremento en el riesgo de presentar úlcera péptica, son antecedente de hospitalización reciente, nivel de discapacidad e historia de enfermedad cardiovascular.

Por otro lado existen factores implicados con el riesgo de presentar complicaciones GI por AINES, como el tabaquismo y el alcoholismo, cuya magnitud no ha sido establecida.¹³ Existe controversia del papel de la infección por *H. pylori* en la génesis de la gastropatía por AINES.⁶ La interacción entre *H. pylori* y los AINES es compleja, la cual puede ser independiente, sinérgica o antagónica de acuerdo a la literatura revisada. Por un lado se ha descrito que ambos factores ejercen un efecto dañino en la mucosa, y por lo tanto ocurre un efecto aditivo o aún sinérgico derivando en el agravamiento del daño a la mucosa. Por otro lado, existe un antagonismo, entre *H. pylori* y AINES que indica un papel de protección para el potencial de daño del otro por ejemplo se sabe que patológicamente, el mecanismo de daño a la mucosa de los 2 factores tienen importantes diferencias; por ejemplo: *H. pylori* incrementa la síntesis de prostaglandinas mientras que los AINES las inhiben. Además de acuerdo a estudios aleatorizados, multicéntricos el medicamento antisecretoario es más efectivo en pacientes con úlcera péptica positiva para *H. pylori* que toman AINES que en pacientes con úlcera péptica negativa para *H. pylori* que toman AINES.^{1, 4}

Los efectos gastrointestinales son una frecuente razón de abandono del tratamiento y de manejo con otros fármacos como antiulcerosos. En un estudio hecho en Alberta Canadá se estimó que el uso de AINES es responsable de 28% de todas las prescripciones de drogas antiulcerosas. En Estados Unidos se ha estimado 41,000 hospitalizaciones y 3,300 muertes cada año entre pacientes de edad que son asociadas con AINES. Sin embargo se ha notado una disminución de complicaciones gastrointestinales serias que requieren hospitalización en los últimos años. Esta disminución puede ser debido en parte, a las extensas campañas de educación médica para moderar el uso de AINES no selectivos o dar a conocer AINES selectivos, el empleo de analgésicos diferentes a los AINES en poblaciones de alto riesgo y a la disponibilidad de mejores recursos terapéuticos para el manejo de la gastropatía por AINES.⁵

Las complicaciones GI asociadas con el uso de AINES genera costos iatrogénicos cuya extensión no se ha definido aún en los diferentes sistemas de salud. En estudios realizados en Estados Unidos se ha encontrado que el costo médico relacionado con eventos gastrointestinales incrementa el costo de tratamiento de artritis reumatoide y osteoartritis hasta en 36-41%. En un estudio italiano publicado en el 2002, se concluyó que el costo iatrogénico adicionado a los servicios nacionales de salud fue de 58% tras el uso de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AINes; la mayor parte del costo es originado de la prescripción de medicamentos gastroprotectores y son mayores en pacientes de edad avanzada y en los que tienen historia previa de gastropatía, mientras que la hospitalización y los costos por procedimientos diagnósticos contribuyen en una proporción menor.¹⁴

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

➔ PACIENTES Y METODOS.

La población en estudio la integran pacientes ambulatorios que acuden a la consulta externa del departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza".

TIPO DE ESTUDIO.-

- Por el control de la maniobra experimental: observacional.
- Por la captación de la información: prospectivo.
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: transversal.
- Por la dirección del análisis: transversal.
- Por la ceguedad en la aplicación: abierto.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.-

A) Criterios de inclusión:

- ➔ Mayores de 16 años de edad
- ➔ Ambos géneros
- ➔ Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1987.
- ➔ Diagnóstico de osteoartritis de acuerdo a criterios del ACR.

B) Criterios de no inclusión:

- ➔ Presencia de úlcera gástrica o duodenal activa.
- ➔ Hernia hiatal demostrada endoscópicamente.
- ➔ Esófago de Barret.
- ➔ Cáncer gástrico.
- ➔ Hemorragia de tubo digestivo alto o bajo no atribuible a la ingesta de AINES.
- ➔ Insuficiencia hepática o renal.

C) Criterio de exclusión:

- ➔ Cuestionarios incompletos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.-

Dado que es un estudio piloto, se usará muestreo por conveniencia (no probabilístico) de los pacientes consecutivos que acudan a consulta externa de octubre 2002 a Julio 2003.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO:

Los datos se obtendrán en base al llenado de un cuestionario el cual incluye datos demográficos de los pacientes tales como: edad, género, escolaridad, ocupación; además se pregunta sobre factores de riesgo tales como tiempo transcurrido entre inicio de la enfermedad hasta la atención de un reumatólogo, tiempo de evolución de la enfermedad, combinación de AINES, ingesta de otros medicamentos tales como anticoagulantes orales, prednisona, inductores de remisión, infección por *H. pylori*, antecedente de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica, tabaquismo y etilismo.

La aplicación de cuestionarios se llevará a cabo por el médico residente responsable de la tesis durante la consulta y se complementa con datos provenientes del expediente clínico como realización de endoscopia, métodos radiológicos empleados para el diagnóstico de enfermedad ácido péptica, o descripción de hallazgos en la cirugía, en caso de que haya sido necesario procedimiento quirúrgico terapéutico o diagnóstico.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.-

A) Variables independientes

- **Antiinflamatorios No Esteroides (AINES):** Es un grupo de fármacos con actividad antipirética, analgésica y antiinflamatoria que incluyen diversos compuestos que casi nunca tienen relación química pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales.
- **Ingesta crónica de AINES:** Ingesta de AINES durante al menos 6 meses previos a la inclusión del estudio.
- **Ingesta de dosis altas de AINES:** La dosis alta para naproxen fue mayor o igual a 1.5 gr diario, para diclofenaco mayor o igual a 200 mg diarios, para piroxicam arriba de 20 mg diarios y para indometacina mayor o igual a 200 mg diarios.

B) Variables dependientes

Gastropatía sintomática, la cual comprende una o más de las siguientes:

- **Dolor epigástrico:** Dolor abdominal descrito como dolor quemante o lacerante, epigástrico. El dolor puede aparecer, cuando hay presencia de úlcera péptica, 90 minutos a tres horas antes de un alimento y se puede aliviar o no con alimento dependiendo de la presencia de perforación, puede despertar al paciente por la noche y estar acompañado por náusea, pérdida de peso, pirosis, distensión abdominal, trastornos del sueño y regurgitación ácida.
- **Pirosis:** sensación ardorosa a nivel epigástrico o en la parte inferior del tórax por flujo de líquido ácido del estómago hacia la boca.
- **Distensión abdominal:** sensación de plenitud y/o de inflamación del abdomen superior.
- **Vómito:** expulsión oral de contenido gástrico o gastrointestinal.
- **Náusea:** sensación inminente vomitar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- **Melena:** heces de mal olor y coloración negra.
- **Hematemesis:** vómito de sangre fresca.
- **Trastornos del sueño:** alteraciones del patrón del sueño asociado con dolor, incomodidad o ardor en el abdomen superior.

Sintomatología	Escala
Dolor abdominal	Leve: dolor ocasional epigástrico, no limita la actividad diaria Moderado: Dolor semanal o diario no continuo, sin limitar sus actividades diarias. Severo: Diario continuo, limita su actividad, intenso.
Pirosis	Leve: ocasional, relacionado con posición decúbito Moderado: semanal o diario, cede con antiulcerosos, Severo: no depende de posición, no cede con medicamentos.
Nausea	Leve: sensación ocasional Moderado: se presenta cada semana Severo: diaria, continua
Distensión abdominal	Leve: Ocasional Moderado: síntoma de presentación semanal Severo: síntoma frecuente, con dolor intenso, requiere medicamentos
Trastorno de sueño	Leve: ocasionalmente se despierta con molestias GI Moderada: en un mes 3-5 veces se despierta por las molestias Severo: molestias diarias nocturnas que no le permiten dormir
Vómito	Leve: presencia de este síntoma 1-2 en un mes Moderada: síntoma una 1-2 veces por semana Severo: diario o varias veces diarias.
Melena	Leve: presencia de una evacuación de color negro Moderado: dos evacuaciones melénicas en un episodio que cedió espontáneamente Severo: 2 o más episodios de evacuaciones melénicas
Hematemesis	Leve: presencia de un vómito en un episodio de vómito con sangre. Moderada: 2 vómitos con sangre en un episodio Severo: 2 o más episodios de vómito con sangre.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

- **Perforación gastrointestinal, úlcera gástrica y/o duodenal:** confirmada por endoscopia, métodos radiológicos o mediante procedimientos quirúrgicos.
- **Sangrado de tubo digestivo alto:** confirmada por un médico, se tomaron en cuenta signos específicos como melena, hematemesis franca y sangre oculta en heces (SOH).
- **Hallazgos de endoscopia (por historia):** Normal o anormal.

Las variables serán consideradas como cualitativas nominales con escala de medición dicotómica (si /no) o leve, moderada y severa.

c) Variables de confusión

➤ **Artritis reumatoide :**

Rigidez matutina, Artritis de tres o más áreas articulares, artritis de las articulaciones de las manos, artritis simétrica, nódulos reumatoides, factor reumatoide sérico, cambios radiológicos.

➤ **Osteoartritis :** De acuerdo algoritmos de clasificación para OA de rodilla, cadera y mano¹⁵

➤ **Tabaquismo:** historia de tabaquismo incluye número de cigarros, tiempo de consumo y estimación de paquetes año de tabaquismo, un paquete de 20 cigarros fumados por día por año = un paquete año.

Total de paquetes año = $\frac{\text{No. De cigarros fumados por día}}{\text{de 20}} \times \text{no. Años de tabaquismo}$

Se toma como leve índice de tabaquismo por debajo de 1, moderado de 1.1 a 10 puntos y grave por arriba de 10 puntos.

- **Etilismo:** Actualmente el diagnóstico de abuso de alcohol se hace en personas que muestran problemas repetidos asociados con el alcohol (como incapacidad para cumplir las obligaciones principales, consumo en situaciones peligrosas como conducción de vehículos, problemas legales o consumo a pesar de dificultades sociales o interpersonales que ello acarrea) y no en la cantidad o frecuencia de dicho consumo.
- **Otros medicamentos:** La ingesta de otros medicamentos con efectos tóxicos gastrointestinales como metotrexate, sulfazalacina, cloroquina, azatioprina y pentoxifilina. El uso de medicamentos que se ha comprobado que potencializan el efecto de los AINES en lo referente a efectos gastrointestinales como esteroides y anticoagulantes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO:

Se determinó incidencia de gastropatía por AINEs. Cálculo de la muestra por conveniencia. Para la magnitud de asociación entre factores de riesgo y gastropatía sintomática se empleará razón de momios. En variables cuantitativas tales como dosis y tiempo de ingesta de medicamentos se empleará coeficiente de correlación de Spearman y para variables cuantitativas el de Pearson.

Recursos financieros y físicos: el único gasto contemplado es el fotocopiado del cuestionario y será cubierto por el médico residente encargado del protocolo de investigación, el otro recurso físico, además del cuestionario, es el expediente clínico el cual se el cual se revisará después de la consulta y de no ser posible se obtendrá del archivo previa autorización de las autoridades correspondientes.

Recursos humanos: se aplicará cuestionario por médico residente encargado de la tesis a pacientes que acuden a la consulta externa del hospital de especialidades del centro médico nacional "La Raza".

Consideraciones éticas: Se cuenta con una carta de consentimiento informado con la cual el paciente firma que se encuentra al tanto de el contenido del cuestionario y acepta la aplicación del mismo, en este se asegura confidencialidad de los datos que el pacientes proporciona. Debido al tipo de estudio los pacientes no se someten a medicamentos diferentes a los que usan habitualmente ni se modifica el tratamiento establecido.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Resultados:

Se encuestaron 116 pacientes (105 con artritis reumatoide y 11 con osteoartritis) de los cuales 108 pacientes (93%) fueron mujeres y 8 (6.9%) fueron hombres, con un promedio de edad de 46.7 años (rangos entre 16 y 72 años) (tabla 2)

Tabla 2: Datos demográficos de los 116 pacientes del estudio

Datos demográficos	Frecuencia	%
Sexo		
-Femenino	108	93.1%
-Masculino	8	6.9%
Edad:		
-16 a 20	6	5.2%
-21 a 30	8	6.9%
-31 a 40	16	13.8%
-41 a 50	39	33.6%
-51 a 64	32	27.6%
-65 a 72	15	12.9%
Patología:		
-AR	105	90.5%
-OA	11	9.5%
Tiempo de evolución:		
-<de un año	11	9.5%
-1-5 años	32	27.6%
-5-10 años	26	22.4%
-> de 10 años	47	40.5%

El tiempo de derivación al servicio de reumatología tuvo una media de 47.9 meses, (rango de 1 y 312 meses). El tiempo de evolución de la enfermedad el promedio fue de 126.4 meses.

El AINE más utilizado fue el diclofenaco, 106 (91.38%) pacientes, seguido por naproxeno, 95 (81.9%) pacientes. El piroxicam y la indometacina tuvieron el mismo número de usuarios 32 (27.59%). El porcentaje sobrepasa el 100% debido a que los pacientes han tomado estos medicamentos en diferentes tiempos de su enfermedad. Estos medicamentos han sido utilizados en forma combinada por los pacientes en algún momento de la enfermedad en el 15.5% (18 pacientes) con un promedio de tiempo de 8.2 meses de uso. La combinación más frecuente fue diclofenaco y naproxeno en 14 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3: AINEs más frecuentemente utilizados, dosis diarias, porcentaje de pacientes con dosis altas y tiempo de administración

Medicamentos	Frecuencia (No.)	%
Naproxeno		
0.50 g/día	13	13.7%
0.75 g/día	1	1.1%
1.00 g/día	37	38.9%
1.50 g/día	41	43.2%
2.00 g/día	3	3.2%
Dosis altas:	44	46.4%
Total de pacientes: 95 (81.9%)		
Tiempo de administración		
Menos de 2 años	29	30.5%
2- 5 años	34	35.7%
5 o más	32	33.6%
Dictofenaco:		
100.0 mg/día	70	66.0%
200.0 mg/día	31	29.2%
250.0 mg/día	1	0.9%
300.0 mg/día	4	3.8%
Dosis altas	36	33.9%
Total de pacientes: 106 (91.28%)		
Tiempo de administración:		
Menos de 2 años	28	26.4%
2- 5 años	46	43.7%
5 o más años	32	30.1%
Piroxicam:		
20 mg/día	12	37.5%
40 mg/día	13	40.6%
60 mg/día	7	21.9%
Dosis altas:	20	62.6%
Total de pacientes: 32 (27.59%)		
Tiempo de administración:		
Menos de 2 años	21	65.6%
2 - 5 años	9	28.1%
5 o más años	2	6.25%
Indometacina:		
-25 mg/día	3	9.4%
-50 mg/día	7	21.9%
-75 mg/día	20	62.5%
-100 mg/día	0	0.0%
-200 mg/día	2	6.2%
Dosis altas:	2	6.2%
Total de pacientes: 32 (27.59%)		
Tiempo de administración:		
-Menos de 2 años	16	50.0%
-2- 5 años	13	40.6%
-5 o más años	3	9.38%

1. MS CON
FALLA DE ORIGEN

El 84.42% de los pacientes encuestados reportaron al menos un síntoma GI de los descritos. La manifestación clínica más común fue el dolor abdominal el cual se presentó en un 75% de los pacientes con una intensidad variable (gráfica 1). En 12 pacientes (10.34%) se identificó el antecedente de sangrado gastrointestinal proximal, en 8 de los cuáles se realizó endoscopia encontrando 1 con úlcera duodenal, 1 con úlcera esofágica, 3 con úlcera gástrica 2 con gastritis erosiva y 1 sin alteraciones. De tal forma que la incidencia de complicaciones graves (úlcera) se encontró del 4.3% de nuestra población.

En un análisis univariado, se encontraron diversos factores de riesgo asociados con el desarrollo de complicaciones por AINEs (tabla 4), entre los más importantes se encuentran la edad avanzada, uso de naproxeno, dosis alta de diclofenaco, combinación de AINEs, uso concomitante de prednisona e historia previa de enfermedad ácido-péptica. Se encontró que la edad por arriba de los 65 años de edad es un factor de riesgo importante para la presencia de melena en pacientes que consumen AINEs (OR 1.96, IC 0.00-0.09).

En cuanto a los medicamentos, el naproxeno administrado en forma continua por más de 6 meses resulta factor de riesgo para la presencia de dolor abdominal (OR 1.73), vómito (OR 3.62) y melena (OR 1.36) comparado con los que lo toman menos de 6 meses, con resultados similares para el diclofenaco. Las dosis altas de algunos AINEs también se identificaron como factores de riesgo para complicaciones GI.

La combinación de 2 o más AINEs resultó ser un factor de riesgo importante para la presencia de dolor abdominal (OR 3.04, $p=0.008$) (gráfica 2), para náusea (OR 3.33, $p=0.002$) y trastornos del sueño por molestias gastrointestinales.

El uso concomitante de prednisona aumenta el riesgo de presentar vómito (OR 2.61), melena (OR 3.35), y hematemesis (OR 3.22).

Si los pacientes tenían antecedente de historia de enfermedad ácido péptica hubo aumento en el riesgo para presentar pirosis (OR 1.87), náusea (OR 1.86), distensión abdominal (OR 2.68), trastornos del sueño (OR 2.18), melena (OR 2.06) y hematemesis (OR 5.0).

El etilismo resultó factor de riesgo para la presencia pirosis (OR 1.66), y en menor medida para náusea y distensión abdominal comparado con los pacientes que no tenían el hábito del consumo de alcohol. El tabaquismo no fue factor de riesgo para la presencia de algún síntoma gastrointestinal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4: Análisis univariado de los probables factores de riesgo para complicaciones gastrointestinales por AINEs.

Factor de riesgo	Signos y síntomas GI (OR, IC 95%)*							
	Dolor abdominal	Pirosis	Náusea	Distensión abdominal	Trastornos del sueño	Vómito	Melena	Hematemesis
Edad mayor de 65 años							1.96 (0.00-9.10)	
Uso crónico de naproxeno	1.73 (0.44-6.65)					3.62 (0.43-80.88)	1.36 (0.14-32.87)	
Dosis alta de naproxeno					1.63 (0.63-4.23)		1.03 (0.17-6.01)	1.39 (0.13-14.90)
Dosis alta de diclofenaco							2.67 (0.46-16.37)	1.91 (0.18-20.41)
Combinación de AINEs	3.04 (0.60-20.84)		3.33 (0.99-11.82)		1.81 (0.57-5.69)			
Uso de prednisona						2.61 (0.62-8.57)	3.35 (0.57-25.62)	3.22 (0.28-34.40)
Historia de enfermedad AP		1.87 (0.17-4.96)	1.86 (0.36-10.58)	2.68 (0.45-20.51)	2.18 (0.42-11.33)		2.06 (0.00-22.17)	5.00 (0.00-70.85)
Alcoholismo		1.66 (0.37-8.38)						
Uso crónico de diclofenaco							1.11 (0.11-26.71)	

*Los valores mostrados tienen un valor de $p < 0.05$

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Discusión

La gastropatía por AINES se encuentra entre las principales causas de morbilidad y mortalidad secundarias al uso crónico de los mismos. En nuestro estudio el 84.42% de los pacientes reportó al menos un síntoma gastrointestinal. La manifestación clínica más común fue el dolor abdominal, el cual se reportó en el 75% de los pacientes, siendo de diferente intensidad. Previamente se ha encontrado la presencia de dispepsia hasta en un 50% de los pacientes con ingesta crónica de AINES, aunque esto puede diferir en los diversos estudios debido a la definición empleada del término²¹. Otro síntoma frecuente fue la pirosis en el 65.72% de los casos.

Las complicaciones gastrointestinales severas fue consignadas menos frecuentemente, melena en el 6.8% y hematemesis el 3.4%, lo cual es mayor que lo reportado por Hawkey en el 2001 del 1% de los pacientes tratados con AINES¹⁰. Se realizó endoscopia en 8 pacientes, encontrándose la presencia de úlcera péptica en el 4.3% de los casos, sin embargo la realización de este estudio fue algo incidental para nosotros ya que no fue el objetivo de este estudio.

El análisis de los posibles factores de riesgo para gastropatía por AINES arrojó resultados similares a lo reportado previamente en la literatura¹, como son edad, tiempo de administración de AINES, dosis altas de AINES, combinación de AINES, uso concomitante de prednisona, historia de enfermedad ácido péptica, tabaquismo y etilismo para cada uno de los síntomas presentados.

El factor de riesgo que más se asoció a gastropatía sintomática (vómito y dolor abdominal) fue el uso crónico de naproxeno, seguido por el uso de diclofenaco a dosis altas, contrastando con lo reportado por Hawkey de que el diclofenaco es uno de los AINES que incrementa en menor grado el riesgo de efectos gastrointestinales²², sin embargo, la dosis alta del mismo también se asoció con melena y hematemesis a diferencia del naproxeno que se cataloga como de riesgo intermedio. Consideramos que esto se puede deber a que la dosis de diclofenaco se indica por los médicos de primer contacto e internistas a dosis iguales o por arriba de 200 mg en forma habitual y para naproxeno resulta menos prevalente el uso de dosis altas.

La combinación de AINES fue de los factores de riesgo más importantes para varios síntomas como dolor abdominal y náusea como se muestra en la gráfica 2, sin embargo, nuestros resultados difieren de lo reportado por otros autores^{4,19}, quienes lo encuentran como factor de riesgo para complicaciones como sangrado y úlcera péptica. Llama la atención también el hecho de que cerca del 40% de los pacientes toman dosis altas de AINES contribuyendo esto en forma importante al riesgo de sintomatología digestiva (gráfica 3).

El uso concomitante de AINES con prednisona fue contundente como factor de riesgo para síntomas graves como vómito, melena, hematemesis coincidiendo con lo encontrado por Piper desde 1991 para la presencia de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

úlceras pépticas²⁰. La historia de enfermedad ácido péptica incrementa el riesgo prácticamente de presentar cualquier síntoma, sin embargo, es importante resaltar el aumento de riesgo en síntomas graves como hematemesis y melena y hacer conciencia del seguimiento estrecho que deben llevar estos pacientes al iniciar la terapia con AINEs. En cuanto al antecedente de tabaquismo no se relacionó con mayor riesgo para la presencia de algún síntoma, por otro lado el etilismo incrementa levemente la náusea y distensión abdominal y un poco más la pirosis.

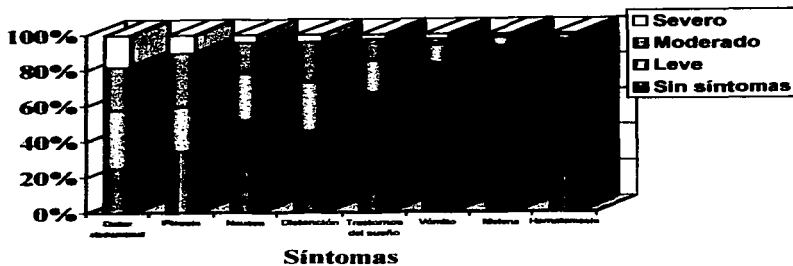
TRIPS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusión:

En conclusión la frecuencia de gastropatía sintomática por el uso de AINES en pacientes con artritis reumatoide es mayor en nuestra población que la reportada en otros estudios y los factores de riesgo descritos en la literatura mundial fueron los mismos a excepción de tabaquismo el cual al parecer no modifica el riesgo y el etilismo que únicamente aumenta el riesgo de pirosis, no se determinó el riesgo para uso concomitante de anticoagulante ya que solo un paciente en nuestra población lo usaba ni para H. pylori ya que no se determinó en ningún paciente.

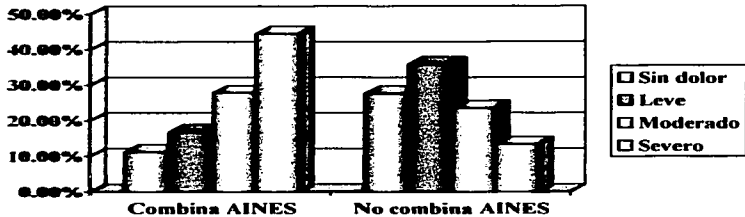
TESIS CON
FALLA DE CENSURAS

Gráfica 1: Grado de afección por síntomas gastrointestinales de los 116 pacientes



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Grafica 2: correlación entre síntomas (dolor abdominal) y el uso combinado de AINES

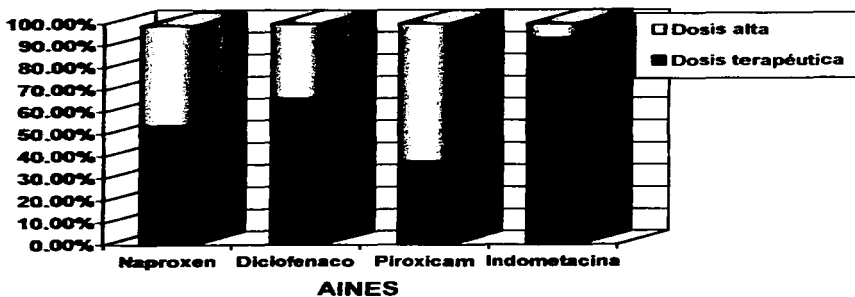


* ($p=0.008$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 3: Porcentaje de pacientes con dosis altas de los AINES más utilizados



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA:

- 1- Wolf MM, David R. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New Engl J Med* 1999; 340:1888-99
- 2- Brooks P. Use and benefits of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:9S-13S
- 3- Walter L, Straus, Joshua J, Ofman. Clinical implications of cyclooxygenase inhibition for gastrointestinal disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:895-920
- 4- Weil J, Langman MJ, Wainwright P, et al. Peptic ulcers bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31
- 5- Griffin MR. Epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal injury. *Am J Med* 1998;104:23S-29S.
- 6- Schmassmann A. Mechanisms of ulcer healing and effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:43S-51S.
- 7- Saavedra Salinas MA Mecanismos patogénicos y tratamiento de la gastropatía por AINES. *Revista Mexicana de Reumatología* 2002;17:387-396.
- 8- Malfertheiner P, Joachim L. Does helicobacter pylori status affect nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastroduodenal pathology?. *Am Journal Medicine*, 1998; 104:35S-40S
- 9- Lapeen KL, Spooner JJ, Mucha L, Et al: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long term care. *Am Journal of Medicine* 1998; 104:9S-13S.
- 10- Hawkey CJ, Laine L., Harper SE, et al: Influence of risk factors on endoscopic and clinical ulcers in patients taking rofecoxib or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 2001.
- 11- Barnum KR, Werthwimer AI, Morrison A, et al: Multiple NSAID prescriptions in a medicare managed care population. *J Pharm Technol*, 2001;17:44-48.
- 12- Dent J, Why proton pump inhibition should heal and protect against Nonsteroidal Anti-inflammatory drug ulcers. *Am J Med*.1998; 104 (3A):52S-55S
- 13- Hernandez-Díaz S, Rodríguez, LA, et al.: Asociación between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal bleeding/perforation; an overview epidemiologic studies published in the 1990's. *Arch Intern Med*. 2000 160:2093-2099.
- 14- Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase 2 inhibitor. *Clin Pharma*.2000 38:225-242
- 15- Miriam C.J.M. Sturkenboom, Romano F, Simon G, et al. The latrogenic cost of NSAID therapy: A population study. *Arthritis & Rehum*;2002, Vol 47,132-140.

TESIS CON
FALLA EN EL ORIGEN

46. Altman R.D. Classification of disease: Osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum, 1991;20 (suppl 2) 40-47.
47. Shing G, Triadafilopolus G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. J.Rheumatol 1999;26:suppl:18-24.
48. Hawkey C.J, MD. Practical management: A keypad-based interactive session. Am J Med 1998;104:89S-95S.
49. Stack W.A. Hawkey G.M. Atherton J.C. Logan R.F. Interactions of risk for peptic ulcer bleeding. Gastroenterology 1999;116:A97.
20. Piper J.M., Ray W.A. Daugerthy J.R., Griffin M.R. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;114:735-740
24. Strauss WL, Ofman JJ. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterol Clin North Am 2001;30:895-920
22. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenaco in osteoarthritis patients. Br J Rheumatol 1998;37:937-45

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anexos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**FORMATO DE REGISTRO
GASTROPATIA SINTOMATICA POR AINES**

**DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA CMR
Dra. Yadhira Mejia**

No. de folio: ____

- Nombre del paciente: _____
- No de Afiliación: _____
- Fecha: _____
- Edad: _____
- Sexo: F M
- Escolaridad _____
- Teléfono _____
- Ocupación _____
- Tiempo de diagnóstico Reumatológico hasta su atención en nuestra unidad: (Inicio de síntomas > Envío a tercer nivel) _____
- Tiempo de evolución de la enfermedad: _____
- Ingesta de AINES _____

Medicamento	Dosis	Tiempo de Ingesta (Señalar fechas)
Naproxeno		
Diclofenaco		
Piroxicam		
Meloxicam		
Indometacina		
Otros:		

- Combinación de AINES: (describir y anotar tiempo de co-administración) _____
- Inductores de remisión: _____

Medicamento	Dosis	Tiempo de Ingesta (Fechas)
Metroxate		
Cloroquina		
Sulfasalazina		
Azatioprina		
Otros:		

- Ingesta de medicamentos antilucerosos: Ranitidina, omeprazol, sales de Al y Mg y sucralfato.

Medicamento	Dosis	Tiempo
-------------	-------	--------

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Medicamentos concomitantes:

Medicamento	Si	Tiempo de ingesta		No
Anticoagulantes				
Prednisona			Dosis promedio en los últimos 3 meses:	
Otros: Diuréticos, sulfonilureas, IECAS, paracetamol, etc.				

- Infección por H. Pylori:** Positivo Negativo ND Tratamiento:
- Historia de EAP: (endoscopia/SGD/cirugia)**
- Úlcera gastroduodenal
- Sangrado gastrointestinal
- Tabaquismo: (L/M/S)** _____
- Etilismo (L/M/S)** _____

Sintomatología	Si (L/M/S)	no
Dolor abdominal		
Pirosis		
Nausea		
Distensión abdominal		
Trastornos del sueño		
Vómito		
Melena		
Hematemesis		

Complicaciones graves:

Perforación GI confirmada por:
 Endoscopia Radiología Cirugía

Úlcera Gástrica y/o duodenal, confirmada por:
 Endoscopia Radiología Cirugía

Sangrado de tubo digestivo confirmada por un médico:
 Melena Hematemesis SOH

Hallazgos de Endoscopia: _____

Datos de Serie esófago-gastro-duodenal. _____

Cirugía por EAP _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

- **Lugar:** México D.F. HECMN "La Raza" **Fecha:**
- Por medio de la presente **acepto participar en el proyecto de investigación titulado:** "Estudio de prevalencia de gastropatía sintomática por anti-inflamatorios no esteroideos en pacientes con artritis reumatoide u osteoartritis en consulta externa de reumatología. Estudio piloto en población ambulatoria."
- **Registro ante el comité Local de Investigación Médica con el número:** 0210177.
- **El objetivo de este estudio es :** Investigar la prevalencia de gastropatía sintomática secundaria al consumo de AINE's, en pacientes vistos en forma subsecuente, con diagnóstico de Artritis Reumatoide u Osteoartritis, en la Consulta Externa del Departamento de Reumatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Además estudiar los factores de riesgo que influyen en nuestra población para el desarrollo de gastropatía sintomática secundaria al consumo de AINE's.
- Se me ha explicado que **mi participación consistirá en:** contestar el cuestionario
- Declaro que **se me ha informado ampliamente** sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:
- El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.
- Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.
- El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque pudiera a hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, matrícula y firma del
investigador principal

Testigo

Testigo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN