



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

Uso de la talidomida en el tratamiento de la artritis reumatoide

Use of thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
REUMATOLOGÍA

AUTOR

JOSE ALFREDO BERNAL LOPEZ

ASESOR

ARMANDO AUGUSTO CALVO QUIROZ

LIMA –PERÚ

2025



DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N ^o	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	BERNAL LOPEZ JOSE ALFREDO
2.	

Pertencientes al programa de **SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN REUMATOLOGIA**, autor del proyecto de investigación titulado: **Uso de la talidomida en el tratamiento de la artritis reumatoide**, el cual ha sido elaborado y aprobado, para optar por el **TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN REUMATOLOGIA**, bajo la modalidad de **Proyecto de investigación**.

En calidad de docente (s) asesor (es) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N ^o	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CALVO QUIROZ ARMANDO AUGUSTO	MEDICINA	ASESOR
2.			

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **20%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: 3423756798; fecha de entrega: **24/11/25**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 26 de noviembre de 2025**

Firma del asesor
N° DNI: **09578669**.....

ORCID:
0009-004-5625-8309.....

Firma del Co-asesor
N° DNI:
.....

ORCID:
.....

1. Resumen:

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica que en el Perú constituye una causa importante de discapacidad y de pérdida de años de vida saludable. A pesar de que se cuenta con varios tratamientos para la artritis reumatoide, como los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, los agentes biológicos y las moléculas dirigidas, en nuestro país el acceso a la terapia biológica y a los remisivos blancos específicos continúa siendo limitado. **Objetivo:** Caracterizar el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida y describir los eventos adversos registrados, en la consulta externa del Servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2024–2025. **Diseño de estudio:** Observacional, descriptivo, retrospectivo. **Población y muestra:** Estará conformada por pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron tratamiento con talidomida durante el periodo de estudio que tengan registros accesibles y completos. **Análisis estadístico:** Se recopilarán variables sociodemográficas, clínicas, de laboratorio, radiológicas y terapéuticas mediante revisión de historias clínicas electrónicas y físicas. Los datos se analizarán con el software Stata 18, utilizando frecuencias, medidas de tendencia central y se representará con gráficos. El proyecto caracterizará el perfil clínico y eventos adversos registrados con el uso de la talidomida en pacientes con artritis reumatoide, siendo utilizada como una alternativa terapéutica en el contexto de las restricciones de acceso a tratamientos avanzados.

Palabras clave: talidomida; artritis reumatoide; tratamiento inmunomodulador

2. Introducción

La artritis reumatoide (AR) se define como una patología autoinmune, sistémica y crónica, caracterizada por un proceso inflamatorio que puede dañar las articulaciones y distintos órganos, como el corazón, los riñones, los pulmones, el sistema digestivo, los ojos, la piel y el sistema nervioso (1).

Según un estudio epidemiológico, Gamboa et al. (2009) examinaron la frecuencia de enfermedades reumatológicas y la presencia de discapacidad en una zona urbano marginal de Lima, en Tambo Viejo de Cieneguilla, utilizando el modelo COPCORD, en una muestra aleatoria de 1965 sujetos (50.6% mujeres), con una edad promedio de 39.5 años, encontrando una prevalencia de artritis reumatoide del 0.51 % (I.C 95%: 0.2-0.8%) y de espondiloartropatía seronegativa del 0.3% (I.C 95%: 0.0-0.5%) (2).

En el estudio realizado por Vega Hinojoza et al. en 2018, también utilizando la metodología COPCORD y el índice HAQ, se evaluó una población urbana de gran altitud, en Juliaca, Puno. De las 614 mujeres evaluadas (56.1% del total), el 44% pertenecían a la comunidad quechua y el 5.1% a la comunidad aymara. Los resultados mostraron una prevalencia de artritis reumatoide del 1.27%, gota del 0.64%, osteoartritis de manos del 2.83%, osteoartritis de rodillas del 1.55%, osteoartritis de cadera del 0.37% y fibromialgia del 1.09% (3).

El Ministerio de Salud del Perú publicó en el 2019 un informe sobre la carga de enfermedad en el país, destacando que las enfermedades osteomusculares y del tejido conectivo ocuparon el cuarto lugar en años de vida saludable perdidos (AVISA). Estas fueron la principal causa de AVISA en mujeres, con 20,2 años

perdidos por cada mil mujeres. Según dicho informe, la artritis reumatoide se ubicó en el puesto 14 como causa de carga de enfermedad (4).

Como observamos, los datos publicados sobre la prevalencia de artritis reumatoide en la población peruana son limitados, pero su impacto en la salud es mayor.

La evolución de la artritis reumatoide es variable, con episodios de exacerbación; especialmente cuando el tratamiento es inadecuado, los síntomas tienden a empeorar, generando daño irreversible en las articulaciones y afectando el funcionamiento físico y psicológico. Además, las complicaciones y comorbilidades asociadas a la artritis reumatoide reducen la expectativa de vida de los pacientes (1).

Actualmente, para la terapia de la AR se cuenta con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales, productos biológicos y moléculas dirigidas, que permiten alcanzar una baja actividad y remisión de la enfermedad. Sin embargo, todavía hay muchos pacientes con artritis reumatoide que continúan presentando signos y síntomas sugestivos de actividad de la enfermedad inflamatoria, a pesar de recibir múltiples tratamientos, lo cual convierte a los pacientes con artritis reumatoide difícil de tratar en un desafío clínico (5).

Además, existe un abanico extenso de situaciones que podrían complicar el manejo terapéutico de la artritis reumatoide; entre ellas, la falta de acceso, la resistencia o intolerancia a los FARME, las reacciones adversas, la falta de adherencia al tratamiento, las comorbilidades asociadas, entre otras.

También existen factores no directamente relacionados a la AR, como síndromes dolorosos de etiología diferente a la inflamatoria, como la fibromialgia, los

problemas psicológicos como depresión o la catastrofización, dificultades de afrontamiento y el deterioro social y ocupacional, por lo que se requiere un enfoque de tratamiento personalizado (6).

La talidomida, conocida por producir defectos de nacimiento, también exhibe características antiangiogénicas, antiinflamatorias y regula la actividad de las citoquinas (como el factor de necrosis tumoral alfa) (7). Por ello, se han desarrollado estudios que demuestran su capacidad para inducir remisiones completas o parciales en pacientes con artritis reumatoide.

Gutiérrez-Rodríguez et al. (1988) trataron a 17 pacientes con artritis reumatoide refractaria con talidomida durante 18 semanas, logrando remisión completa en 7 pacientes y parcial en 5 pacientes (8). Keesel N et al. (1999), en un ensayo clínico combinando metotrexato y talidomida por 4 meses, observaron una respuesta favorable en 5 de 10 pacientes (9). Lehman TJ et al. (2002) reportaron casos de niños con artritis reumatoide juvenil sistémica, dependientes de esteroides, que no respondieron a múltiples fármacos antiinflamatorios no esteroides, metotrexato, azatioprina, ciclosporina y etanercept, y que mostraron mejora significativa con talidomida (10). Sathe y Khubchandani (2013) reforzaron su utilidad en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil refractaria (11). Más recientemente, Rahman et al. (2023) documentaron una disminución del uso de corticoides y una mejora en la calidad de vida en pacientes tratados con talidomida como terapia complementaria (12).

Zhao et al. (2018) informaron que la combinación de leflunomida y talidomida produjo mejoría clínica significativa, además redujo de forma considerable la

expresión de dímero D ($p < 0,05$), lo que apunta un efecto inmunorregulador y antitrombótico (13).

En el Perú, el acceso a la terapia biológica y a los FARME blanco específicos está limitado por su alto costo. Por lo tanto, se debe lograr el máximo control de la enfermedad utilizando la terapia remisiva clásica. Por esta razón, se vuelve necesario ampliar las alternativas terapéuticas disponibles.

La talidomida es un fármaco con potencial inmunomodulador, cuyo uso ha sido documentado en estudios en pacientes con artritis reumatoide y tiene un acceso asegurado por existir disponibilidad institucional, ya que está incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (14). Ambas características convierten a la talidomida en un fármaco de interés clínico en nuestro medio para la terapia de la artritis reumatoide (15), sin embargo, se deben cumplir con las regulaciones sanitarias establecidas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) que establecen los criterios para su prescripción, uso, farmacovigilancia y seguridad correspondientes (16), que permitan su inclusión en las guías de práctica clínica y su mayor utilización en beneficio de los pacientes.

En este trabajo se buscará responder la siguiente interrogante: ¿Cuál es el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida y los eventos adversos registrados en la consulta externa del Servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el periodo 2024- 2025?

El proyecto aportará evidencia local y caracterizará el uso documentado de la talidomida en artritis reumatoide incluyendo los eventos adversos de la talidomida como alternativa terapéutica, en un contexto de acceso restringido a terapias avanzadas.

3. Objetivos:

Objetivo General:

- Caracterizar el perfil sociodemográfico, clínico y terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida y describir los eventos adversos registrados, en la consulta externa del Servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2024–2025.

Objetivos Específicos:

- Determinar el número total de pacientes con artritis reumatoide que recibieron talidomida durante el periodo 2024-2025.
- Describir las características sociodemográficas, clínicas y comorbilidades de los pacientes tratados con talidomida.
- Identificar las razones clínicas que justificaron la prescripción de la talidomida.
- Estimar la duración de la terapia con talidomida y las causas consignadas de su interrupción.
- Describir la mejoría clínica documentada mediante CDAI y el tiempo transcurrido hasta que ocurrió la mejoría.

- Clasificar y describir los eventos adversos registrados, según tipo, severidad, tiempo de aparición y medidas adoptadas.

4. Materiales y Métodos:

a.-Diseño del estudio:

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

b.-Población:

Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibieron tratamiento con talidomida, atendidos en el consultorio externo del Servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el periodo 2024-2025.

c.-Muestra:

Dado el carácter retrospectivo del proyecto, no se realizará una estimación previa del tamaño muestral ni se aplicarán fórmulas estadísticas convencionales para su cálculo. En su lugar, se empleará un muestreo censal que incluirá todos los pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida durante el periodo 2024-2025, según los registros clínicos históricos completos y accesibles. Esta estrategia se justifica porque la población es limitada y accesible en su totalidad, lo que permitirá caracterizar exhaustivamente los casos documentados sin intervención directa.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide según criterios ACR/EULAR 2010 o ACR 1987.

- Pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida en la consulta externa de reumatología, independientemente de la duración o continuidad del tratamiento, siempre que existan un registro clínico documentado y accesible.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, psoriasis, enfermedad mixta del tejido conectivo), con excepción de los pacientes que adicionalmente presenten enfermedad de Sjögren.
- Pacientes cuyas historias clínicas no contengan registros clínicos suficientes para documentar adecuadamente la exposición y los eventos adversos asociados a la talidomida.
- Pacientes mujeres en etapa fértil, incluidas aquellas en etapa premenopáusica, conforme normativa DIGEMID, por riesgo teratogénico.

d.- Definición Operacional de las Variables:

Matriz de operacionalización de las variables (Anexo: 7.3)

e.- Procedimiento y Técnicas:

Pacientes:

La selección de los pacientes se realizará a partir de los registros obtenidos de la Oficina de Estadística y Epidemiología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, utilizando las palabras clave y códigos CIE-10: 'Artritis Reumatoide, CIE: M06 y M05'', registrados en el HIS MINSA. (instrumento, que recopila registros diarios

de atención médica y otras actividades de salud) (17) correspondiente al periodo 2024 -2025.

Luego se procederá a revisar la historia clínica electrónica de estos pacientes, para identificar aquellos con diagnóstico definido de artritis reumatoide según los criterios de ACR/EULAR 2010 o ACR 1987, que hayan recibido talidomida en el servicio de Inmuno-Reumatología. Los pacientes seleccionados deberán cumplir con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, independientemente de la duración o continuidad del tratamiento, siempre que exista un registro clínico documentado en historias clínicas electrónicas y físicas.

Esta revisión permitirá caracterizar integralmente el perfil clínico y terapéutico de los pacientes tratados con talidomida, considerando aspectos como la indicación clínica, la dosis prescrita, la duración del tratamiento, el registro de la mejoría clínica, los eventos adversos reportados y las razones para la interrupción del esquema farmacológico. Asimismo, se documentará la causa de la prescripción de la talidomida.

Recolección de datos:

La recopilación de variables se llevará a cabo mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas correspondientes a las atenciones en la consulta externa del Servicio de Inmuno-reumatología, desde la primera consulta registrada en el periodo 2024-2025.

Se empleará un instrumento estandarizado, diseñado y validado por expertos (Anexo7.4), que recopilará variables sociodemográficas (sexo, edad, procedencia, ocupación, nivel educativo), clínicas (tipo de AR, comorbilidades, CDAI, VSG,

PCR, erosiones óseas), farmacológicas (motivo de indicación, dosis, frecuencia, duración en terapia, motivo de suspensión de la talidomida y eventos adversos, además de la medicación FARME administrada previamente o en combinación con la talidomida y dosis de glucocorticoides). Este instrumento facilitará caracterizar el perfil clínico de los pacientes, el esquema terapéutico utilizado y los eventos adversos registrados.

Respecto a la actividad inflamatoria, se extraerán de los registros clínicos los valores documentados del índice de actividad de la enfermedad (CDAI), la velocidad de eritrosedimentación (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), desde el inicio del tratamiento con la talidomida hasta el último seguimiento, o hasta la interrupción por ausencia de respuesta clínica o aparición de evento adverso. En los casos en donde no se encuentren registrados estos valores, se considerarán los datos disponibles de visitas anteriores a la prescripción o posteriores a la suspensión del tratamiento, respetando la secuencia cronológica.

La mejoría clínica se registrará exclusivamente a partir de los valores documentados en la historia clínica, utilizando el índice de CDAI. Se considerará mejoría clínica una reducción del CDAI mayor a 12 puntos en casos de alta actividad (CDAI >22), mayor a 6 puntos en actividad moderada (CDAI 10–22), o igual o mayor a 1 punto en actividad baja (CDAI ≤10). Esta variable se registrará desde el inicio del tratamiento con la talidomida hasta el último seguimiento o hasta la interrupción del tratamiento. Esta definición permite una clasificación descriptiva y objetiva de los registros clínicos, sin atribuir causalidad al tratamiento ni realizar análisis inferencial.

Los estudios imagenológicos (radiografía y ecografías) no serán utilizados para evaluar progresión estructural, ya que no se aplicará ninguna escala radiológica. Su revisión tendrá únicamente fines de caracterización clínica. Las imágenes radiográficas de manos y pies serán consultadas en el sistema Oviyam 2 DICOM Web Workstation (versión 2.7.4), un software que permite la visualización de imágenes digitalizadas en navegadores compatibles con HTML5. Dichas imágenes son generadas por el equipo de rayos X AGFA DX-500. En los casos en que no se disponga de las imágenes radiográficas, se incorporará la información proveniente de los informes ecográficos realizados con el ecógrafo Philips PureWave, con transductor lineal de 8-18 MHz, el cual emplea una escala de grises (GSUS) y Power Doppler (PDUS).

La clasificación de los eventos adversos registrados (ver Anexo 7.1 y 7.2) se realizará conforme a los criterios de temporalidad y severidad documentada, establecidos de la Norma Técnica de Salud N° 539-2016/MINSA (16), adaptados al contexto clínico y a la información disponible en los registros médicos. Esta sistematización permitirá organizar los datos de forma estandarizada, sin implicar evaluación de casualidad ni análisis inferencial ni imputabilidad.

f.-Aspectos éticos del estudio:

El protocolo de investigación presente será sometido a la evaluación por parte del comité de ética del Hospital Nacional Cayetano Heredia y la Universidad Peruana Cayetano Heredia, se cumplirá con todas las directrices y recomendaciones emitidas por dichas entidades. Solo tras obtener su aprobación, se procederá con la implementación del protocolo.

Para garantizar la confidencialidad de los participantes, las identificaciones de los pacientes se mantendrán en anonimato mediante un proceso de codificación y encriptación de la base de datos, a la cual únicamente los investigadores autorizados tendrán acceso.

No será necesaria la firma de consentimiento informado debido a que la información será obtenida de las historias clínicas

g.-Plan de análisis de los datos:

Los datos recopilados serán clasificados, organizados y analizados mediante el software Stata 18, versión lanzada en abril del 2023.

Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y relativas, se presentarán en tablas y gráficos de barra o circulares.

Las variables cuantitativas se describirán mediante medidas de tendencia central (media aritmética y mediana) y dispersión (rango, desviación estándar) según su distribución.

En relación con la actividad de la enfermedad, se documentarán los valores del índice de actividad clínica (CDAI), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva registrados (PCR) antes del inicio del tratamiento con talidomida hasta el último registro disponible, utilizando medidas de tendencia central y gráficos de evolución individual y promedio. Se describirá, en proporción la mejoría clínica documentada de los pacientes que alcanzaron un cambio significativo en el CDAI.

Los eventos adversos registrados serán clasificados por tipos, severidad, tiempo de aparición promedio y medidas adoptadas, se calcularán las frecuencias absolutas y relativas de cada evento, así como la incidencia acumulada expresada en porcentajes utilizando la fórmula:

$$\text{Incidencia} = (\text{Número de casos de efectos adversos} / \text{Número total de pacientes} \times 100)$$

Todos los análisis serán descriptivos y exploratorios, respetando las limitaciones del diseño retrospectivo.

5. Referencias Bibliográficas:

1. Radu A-F, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. <http://doi.org/10.3390/cells10112857>.
2. Gamboa R, Medina M, Acevedo E. Prevalencia de enfermedades reumatológicas y discapacidad en una comunidad urbano-marginal: resultados del primer estudio COPCORD en el Perú. *Rev. Perú Reumatología* 2009;15(1):40-46.
3. Vega-Hinojosa O, Cardiel MH, Ochoa-Miranda P. Prevalence of musculoskeletal manifestations and related disabilities in a Peruvian urban population living at high altitude. *COPCORD Rheumatol Clín (Engl Ed)*. 2018; 14(5): 278–284. <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.01.011>
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Compendio Estadístico 2023. Lima: INEI;2023. [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2025]. Disponible en: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/5547449/4932612-tomo-1compendio-estadistico-peru-2023.pdf>.
5. De Hair M, Jacobs J, Schoneveld J, van Laar J. Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: an area of unmet clinical need. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1135-1144. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/kex349>.
6. Roodenrijs N, de Hair M, van der Goes Mc, Jacobs J, Welsing P, van der Heijde D, et al. Characteristics of difficult-to-treat rheumatoid arthritis: results of an international survey. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1705-1709. <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213687>.
7. Rossi G. The return of thalidomide. *Recenti Prog Med. Italian*. 2001;92(3):213–6. PMID: 11320855.

8. Gutiérrez-Rodríguez O, Starusta-Bacal P, Gutiérrez-Montes O. Thalidomide-induced neuropathy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(1):145-6. <http://doi.org/10.1002/art.1780310123>.
9. Keesel N, Wasserman M, Bookman A, Lapp V, Weber D, Keystone E., et al. Thalidomide in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatology.* 1999;26(11):2344–7. PMID: 10555888
10. Lehman TJA, Striegel KH, Onel KB. Thalidomide therapy for recalcitrant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 2002;140(1):125–7. <http://doi.org/10.1067/mpd.2002.120835>.
11. Sathe K, Khubchandani RP. Thalidomide for systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2013; 50(2): 237-239. <http://doi.org/10.1007/s13312-013-0041-0>.
12. Rahman MT. Thalidomide is an adjunct therapy for the refractory systemic juvenile idiopathic arthritis patients in a tertiary hospital study. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Dis.* 2023; Vol.13(02):51–63. <http://doi.org/10.4236/ojra.2023.132005>
13. Zhao J. Zhang Y. Thalidomide plus leflunomide for rheumatoid arthritis and its impacts on D-dimer expression. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(9):9835-9842. Disponible en: <https://e-century.us/files/ijcem/11/9/ijcem0077261.pdf>
14. Ministerio de salud. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales. Perú: 2012. [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2025]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/PortalWeb/Informativo/ Acceso/Semts/Normas/02_PNUME_2012.pdf
15. Scoville CD, Reading JC. Open trial of thalidomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatology.* 1999 ;5(5):261-7. <http://doi.org/10.1097/00124743-199910000-00005>.
16. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud que Regula las Actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios, aprobada con resolución ministerial N° 539.2016/MINSA. Perú. [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2025]. Disponible: <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/193341/192066>.
17. Ministerio de Salud del Perú. Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica, aprobada con resolución ministerial N° 214.2018/MINSA. Perú. [Internet]. [citado el 18 de agosto de 2025]. Disponible en : <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/187875/187373>.
18. Ministerio de Salud del Perú. Uso de Fármacos en la Terapia de la Artritis Reumatoide, del Servicio de Inmuno-Reumatología del Departamento de

Medicina del Hospital Nacional Cayetano Heredia, aprobada con resolución directorial N° 267-2025/HNCH. Lima- Perú. [Internet]. [Citado el 5 de noviembre de 2025]. Disponible : <https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/8210187/6862017-RD-N-267-2025-HNCH-DG.pdf> 1749823508

19. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. J Support Oncol. 2003 Sep-Oct ;1(3) :194-205.
20. Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R. Manual SER de enfermedades reumáticas - Sociedad Española de Reumatología. sexta ed. Madrid: Elsevier España, S.L;2014.
21. Capote AC, del Toro ME, Gutiérrez E, Rojas Á. Valoración de un método de evaluación de la actividad en la artritis reumatoide para la práctica clínica. Acta Medica. 2019. Vol. 20 Núm. 1 Disponible en: <https://revactamedica.sld.cu/index.php/act/article/view/10>
22. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):3-18. <http://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.

6. Presupuesto y cronogramas: El presupuesto será autofinanciado.

Actividad	Tarea	Gasto	Unidad de Medida	Cantidad	Número de Veces/Meses	Costo Unitario	Costo Total
Elaboración , Registros de Datos de Proyecto	Visita almacén de historia clínicas.	Movilidad local.	Movilidad local.	1	4	0.00	0.00
	Servicio de impresiones.	Servicios.	Impresión .	1	1	30.00	30.00
	Adquisición de equipo de cómputo.	Bienes y servicio.		1	1	0.00	0.00
Elaboración de la estadística del proyecto	Asesoría de estadística	Servicio	Persona	1	1	1000.00	1000.0
	Adquisición de memoria portátil de 16GB.	Material de escritorio.	Equipo.	1	1	30.00	30.00

	Bolígrafos BP-S Fine.	Materiales de escritorio.	Caja de 12 unid.	1	1	27.00	27.00
	Adquisición de papel bond a4 x75g.	Materiales de escritorio.	Paquete de 1000 hojas.	1	1	45.00	45.00

Cronograma:

Actividad	Octubre 2025	Noviembre 2025	Diciembre 2025	Enero 2026	Febrero 2026
Elaboración y Aprobación del Proyecto de Investigación.	X	X			
Socialización del Proyecto al Servicio de Reumatología.		X			
Aprobación por el Comité de Ética del HNCH.		X			
Recolección y Análisis de Datos.		X	X	X	
Elaboración y Publicación del Informe Final.					X

7. Anexos:

Anexo 7.1: Efectos adversos reportados de la talidomida (19).

Sistema afectado	Evento adverso reportado
Neurológico	Neuropatía periférica, somnolencia, cefalea, mareos.
Gastrointestinal	Náusea, estreñimiento, xerostomía.
Dermatológico	Erupciones eritematosas o pápulo-vesiculares transitorias, uñas quebradizas, palmas rojas, prurito, necrólisis epidérmica tóxica.
Hematológicas e Inmunológicas	Leucopenia, púrpura trombocitopénica, vasculitis alérgica, trombosis venosa profunda.
Endocrino-Metabólicas	Hiper glucemia, aumento de peso, mixedema, amenorrea secundaria transitoria.
Cardiovasculares	Bradicardia sinusal.
Psiquiátrico	Cambios de humor.
Reproductivo	Teratogenicidad (focomelia).
Otros	Edema periférico, disminución de la libido.

Anexo 7.2: Efectos adversos reportados clasificados de acuerdo a su severidad (19).

Severidad	Efectos adversos reportados
Leve	Somnolencia, cefalea, náuseas, estreñimiento, xerostomía, mareos, cambios de humor, disminución de la libido, aumento de peso, uñas quebradizas, palmas rojas, prurito.
Moderado	Edema de tobillo, edema periférico, erupciones eritematosas o pápulo-vesiculares transitorias, bradicardia sinusal, amenorrea secundaria transitoria, vasculitis alérgica, púrpura trombocitopénica, hiperglucemia, leucopenia.
Grave	Neuropatía periférica, trombosis venosa profunda, mixedema, necrólisis epidérmica tóxica, teratogenicidad (focomelia).

Criterios de clasificación:

- *Leve*: no requiere intervención médica, reversible espontáneamente.
- *Moderada*: requiere ajustes terapéuticos y vigilancia clínica.
- *Severo*: requiere suspensión del tratamiento, intervención especializada (produjo o prolongó su hospitalización) produjo discapacidad o incapacidad, o representa riesgo vital.

Anexo 7.3: Matriz de operacionalización de las variables

Variable	Definición Conceptual	Dimensión	Indicador	Tipo De Variable
Sexo	Sexo registrado en la historia clínica.	Sociodemográfico	Masculino/Femeni no	Cualitativa nominal.
Edad	Es un dato temporal basado en la cantidad de meses o años desde su nacimiento.	Sociodemográfico	Edad	Cuantitativa continua.

Procedencia	Lugar de residencia del paciente registrado en la historia clínica.	Sociodemográfico	Departamento/ Provincia	Cualitativa nominal
Ocupación	Actividad laboral principal registrada.	Sociodemográfico	Tipo de trabajo manual, técnico, profesional	Cualitativa nominal
Nivel de educación	Se trata de nivel de educación registrado en la historia clínica.	Sociodemográfico	-Inicial -Primaria -Secundaria -Superior	Cualitativa ordinal
Comorbilidades	Son las que no guardan un vínculo directo, aunque podrían estar vinculado con el trastorno inflamatorio (20).	Clínico	Cardiovasculares, infecciones, cáncer, osteoporosis o depresión	Cualitativa nominal
Tipo de artritis reumatoide	Clasificación clínica basada en la presencia o ausencia de marcadores serológicos (16). Pero dentro del cumplimiento con el diagnóstico de artritis reumatoide que cumplan con los criterios ACR/EULAR 2010/1987.	Estado clínico	Artritis reumatoide seropositiva: Presencia de Anti-CCP/ FR Artritis reumatoide seronegativa: ausencia de Anti-CCP/ FR	Cualitativa nominal
Reactantes de fase aguda	Son un conjunto de proteínas plasmáticas que incrementan durante el proceso inflamación (20).	Actividad inflamatoria	VSG: 0- 15 mm/h PCR: mg/L	Cuantitativas continuas
Erosiones óseas	Son afecciones óseas que se distinguen por pérdida de hueso en un área determinada (20).	Estudios Radiológicos	Si/No	Cualitativas nominal

Manifestaciones extraarticulares	Complicaciones que están directamente vinculados con la afectación sistémica de AR (20).	Manifestaciones clínicas documentadas	Piel, ocular, pulmonar, cardiovascular, SNC, renal, hematológicos	Cualitativa nominal
Clinimetría	Son herramientas que utiliza el reumatólogo para el seguimiento y manejo de la actividad inflamatoria en las enfermedades autoinmunes. Para calcular actividad inflamatoria utilizará la escala CDAI, que se calcula mediante una suma aritmética del número de articulaciones dolorosas e inflamadas, utilizando índices de conteo de 28 articulaciones y la evaluación global de la actividad por el paciente (EGP) y por el médico (EGM) medida entre 0 y 10 por escala del dolor (EVA) (21).	Actividad inflamatoria	CDAI: -Remisión ≤ 2 -Baja: ≤ 10 -Moderada: 10-22 -Alta: ≥ 22	Cualitativa ordinal
Mejoría clínica observada	definida por la reducción de los valores clinimétricos: según CDAI (17).	Evolución clínica documentada.	-Reducción >12 puntos si CDAI inicial >22 (alta actividad) - >6 puntos si CDAI inicial entre 10–22 (moderada) - ≥ 1 punto si CDAI inicial ≤ 10 (baja actividad)	Cualitativa ordinal

Motivo de prescripción	Justificación clínica documentada para el uso de la talidomida.	Indicación terapéutica	Refractariedad Intolerancia Comorbilidad Acceso limitado Otros	Cualitativa nominal
Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)	Son los medicamentos diseñados para retrasar y modificar la progresión de la inflamación en la artritis crónica, en particular con la artritis reumatoide (22). Son aquellos que se utilizaron antes y con el uso de la talidomida.	Esquema terapéutico	- FARME convencionales: metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxicloroquina. -FARME sintéticos dirigidos: baricitinib, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib. FARME de origen biológico: TNF: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab; IL-6Ri: sarilumab, tocilizumab; co-estimulantes: abatacept; anti-células B (CD20): rituximab. -FARME biosimilares: adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab.	Cualitativo nominal
Duración FARME	Duración del FARME (antes y con el uso de la talidomida).	Esquema terapéutico	Días, meses y años	Cuantitativa continua
FARME combinado con talidomida.	Uso simultáneo con la talidomida.	Esquema terapéutico	Si/No	Cualitativa nominal
Dosis de la talidomida	Dosis de uso diario.	Esquema terapéutico	mg/día	Cuantitativa discreta

Frecuencia de la talidomida	Intervalo de uso diario.	Esquema terapéutico	Horas	Cualitativa nominal
Duración del tratamiento de la talidomida	Tiempo registradas del uso de la talidomida.	Esquema terapéutico	Días, semanas, años	Cuantitativa discreta
Motivo de suspensión de la talidomida	Razón clínica para interrupción del tratamiento.	Esquema terapéutico	-Eventos adversos -Ausencia de mejoría clínica -otras	Cualitativa nominal
Eventos adversos	Es una respuesta desfavorable y no intencionada que surge después de la administración de la talidomida, a dosis usualmente utilizadas (19).	Tratamiento farmacológico	Tipo de evento adverso: neuropatía periférica, somnolencia, cefalea, mareos, etc. (ver Anexo 7.1)	Cualitativa nominal
Severidad del evento adverso	Es el grado de afectación. (ver Anexo 7.2).	Tratamiento farmacológico	Leve Moderado Grave	Cualitativa nominal
Tiempo de aparición de los eventos adversos.	Tiempo desde el inicio de la talidomida.	Tratamiento farmacológico	Minutos, horas, días, semanas, meses	Cualitativa ordinal
Tipo de ajuste de los eventos adversos	Modificación del tratamiento.	Tratamiento farmacológico	Reducir la dosis, suspensión temporal, suspensión permanente, cambio de FARME	Cualitativa nominal
Medidas de intervención de los eventos adversos	Acciones tomadas ante los eventos adversos.	Tratamiento farmacológico	Monitoreo neurológico, evaluación hematológica, educación al paciente, tratamiento sintomático	Cualitativa nominal
Glucocorticoides sintéticos	Son medicamentos sintéticos con una mayor capacidad antiinflamatoria que el cortisol y poca o ninguna actividad en el metabolismo mineral (20).	Tratamiento farmacológico	Se caracterizan por su uso regular: prednisona, prednisolona, deflazacort, metilprednisona, dexametasona,	

			betametasona, triamcinolona	
Dosis de Glucocorticoide s sintéticos	Dosis diarias registradas.	Tratamiento farmacológico	-Dosis bajas: <7,5mg. -Dosis medias >7,5mg a <30mg. -Dosis altas: >30mg. Según la dosis diaria registrada	Cualitativa ordinal

Anexo 7.4: Instrumento de Recolección de Datos

Título del proyecto: Uso de la talidomida en pacientes con artritis reumatoide del Hospital Nacional Cayetano Heredia periodo 2024 -2025

Código del paciente: _____
(el cual será asignado por un código alfanumérico)

Información general

Sexo: masculino femenino

Edad: _____ años

Procedencia: Distrito _____ Departamento _____

Ocupación: _____

Nivel educativo: _____

Información clínica

Fecha de diagnóstico de artritis reumatoide: ___/___/___

Valores serológicos:

- Anti-CCP (UI/ml): _____
- Factor reumatoideo (UI/ml): _____

Compromiso extraarticular: No Sí, especificar: pulmonar, ocular, etc.

Comorbilidades presentes: Ninguna Sí (especificar) _____

Relacionados con los trastornos autoinmunes (si/no) _____

Evaluación radiológica documentada

Tipo de estudio: (radiográfico/ecográfico) _____

Región anatómica evaluada: (pies, manos o ambas) _____

Hallazgos relevantes: (erosiones) _____

Observaciones adicionales: _____

Tratamiento farmacológico previo

FARME convencionales utilizados: _____

Duración del FARME utilizado previo (semanas/meses/años): _____

Motivo de suspensión (si aplica): _____

Tratamiento con talidomida

Fecha de inicio de la talidomida: ___/___/___

Motivo de la prescripción: (refractariedad, intolerancia, otros) _____

Duración del tratamiento: (años, meses, días): _____

Dosis y frecuencia utilizada: _____ (mg/día)

Corticoides usados en combinación: No Sí (especificar tipo y dosis)

FARME en combinación: _____

Motivo de suspensión: (decisión médica, falta de eficacia, evento adverso)

Seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide tratados con talidomida

Me s	Dosis Talidomi da (mg/día)	CDA I inici al	CD AI fin al	Interpretación CDAI ¹	VSG (mm/ h)	PCR (mg/ L)	Efectos Advers os ²	Severida d ³	Tipo de Ajust e ⁴	Medidas de Intervenci ón ⁵
1										
2										
3										
...										

Leyenda de la tabla

- **CDAI:** Clinical Disease Activity Index. Interpretación: Remisión (≤ 2.8), Baja ($>2.8-10$), Moderada ($>10-22$), Alta (>22).
- **VSG:** Velocidad de sedimentación globular.
- **PCR:** Proteína C reactiva.
- ¹ **Interpretación CDAI** según rangos establecidos.
- ² **Efectos adversos registrados** según historia clínica (neurológicos, dermatológicos, gastrointestinales, etc.).
- ³ **Severidad:** Leve (no requiere intervención), Moderado (requiere ajuste), Grave (requiere suspensión).
- ⁴ **Tipo de ajuste terapéutico:** reducción de dosis, suspensión temporal, cambio de FARME.
- ⁵ **Medidas de intervención:** monitoreo neurológico, evaluación hematológica, educación al paciente, tratamiento sintomático.

Consideraciones éticas

- El presente documento no contiene datos identificables
- Cada ficha será registrada con un código confidencial conservando el anonimato