



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TEMA:

Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria
en tratamiento con metrotexato.

AUTORES:

Dongarrá Travecedo, Camilo José
Constantine Morla, Paolo

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

MÉDICO

TUTOR:

Zúñiga Vera, Andrés Eduardo

Guayaquil, Ecuador

01 de mayo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Dongarra Travededo Camilo José y Constantine Morla Paolo**, como requerimiento para la obtención del título de **médico**.

TUTOR



firmado y certificado por:
ANDRES EDUARDO
ZUNIGA VERA

f. _____
Zúñiga Vera, Andrés Eduardo

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Aguirre Martínez Juan Luis

Guayaquil, al 01 de mayo del 2023



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, Dongarra Travededo Camilo José y Constantine Morla Paolo

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación: **Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato**, previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

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

Guayaquil, al 01 de mayo del 2023

LOS AUTORES

f. 
Dongarra Travededo Camilo José

f. 
Constantine Morla Paolo



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

AUTORIZACIÓN

Yo, Dongarra Travecedo Camilo José

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 01 de mayo del 2023

EL AUTOR:

f. _____
Dongarra Travecedo Camilo José



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, Constantine Morla Paolo

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 01 de mayo del 2023

EL AUTOR:

f. 

Constantine Morla Paolo

REPORTE DE URKUND



Document Information

Analyzed document	Trabajo Titulacion_ Dongarrá Constantine OK.docx (D164003542)
Submitted	2023-04-15 01:59:00
Submitted by	
Submitter email	andreszunigavera@gmail.com
Similarity	0%
Analysis address	andres.zuniga.ucsg@analysis.orkund.com

TUTOR



ANDRES EDUARDO
ZUNIGA VERA

f. _____
Zúñiga Vera, Andrés Eduardo

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos mutuamente a nuestro amigo, compañero de colegio, de universidad y de tesis. Todos estos años, en los cuales hemos trabajado juntos de excelente manera, nos han permitido llegar al final de nuestra etapa universitaria con este trabajo el cuál hemos realizado con mucha dedicación y esfuerzo.

Queremos agradecer a nuestro tutor, Dr. Andrés Zúñiga Vera, por ayudarnos y guiarnos en todo el proceso de elaboración del trabajo de titulación. Por abrirnos las puertas de su centro de salud para poder realizar nuestro trabajo con sus pacientes.

Queremos agradecer también al Dr. Jairo Quiñonez Caicedo, médico del IRHED, por ayudarnos en la recolección de los datos, la tabulación y la elaboración de la estadística para nuestro estudio.

Aprovechamos esta oportunidad para agradecer a todos los docentes que durante nuestra formación universitaria marcaron una diferencia aportando no solo sus conocimientos, sino sus motivaciones, experiencias y consejos.

Finalmente, agradecer a nuestra respectiva familia, por permitirnos estudiar esta carrera, siempre darnos el cariño, apoyarnos en cada decisión, demostrarnos el esfuerzo que se necesita para llevar a cabo las metas y objetivos planteados.

- ***Camilo y Paolo***

DEDICATORIA

Dedico mi trabajo a mis padres, Mario y Pilar por brindarme cariño, apoyarme siempre y motivarme a ser mejor cada día. A mis hermanos Pablo y Mario, por estar ahí cuando los necesitaba a pesar de la distancia. A mis abuelos Lázaro Travecedo y Pablo Dongarrá, que siempre soñaron con tener un médico en la familia y no están aquí para verlo. A mis amigas Wendy, Shiomara, Daniella, Liliana y Maylee que me regaló la universidad y que han hecho que la carrera sea más especial.

- **Camilo**

Dedico mi trabajo en primer a mi madre, a mi padre y a mi hermana que me regalaron su apoyo y motivación incondicional durante todo este largo camino. A mi familia que, a pesar no estar conmigo todo el tiempo, siempre sentí que podía contar con su ayuda cuando la necesitara. A mis amigos, ya que su apoyo, sus bromas y su empatía fueron esenciales para poder cargar con toda la responsabilidad y estudios. A mis profesores, quienes compartieron sus conocimientos, consejos y experiencias no solo de medicina, sino también de la vida.

- **Paolo**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____
Aguirre Martínez Juan Luis
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____
Diego Antonio Vásquez Cedeño
COORDINADOR DEL ÁREA

f. _____
OPONENTE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO	4
CAPÍTULO 1	4
OBJETIVOS.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos	9
Hipótesis	9
Metodología	9
Población de estudio.....	9
Criterios de inclusión:.....	9
Criterios de exclusión:.....	10
Método de recogida de datos.....	10
Estrategia de análisis estadístico.....	10
Variables	11
Declaración ética	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	27
RECOMENDACIONES.....	27
ANEXOS	28
BIBLIOGRAFIA	33

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Correlación enfermedad reumatológicas y controles post inicio de metrotexato	31
--	----

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Características demográficas.....	29
Tabla 2 Valores de transaminasas pre y post MTX	30
Tabla 3 Estadística descriptiva de los niveles de enzimas hepáticas	30
Tabla 4 Tabla de contingencia	31
Tabla 5 Correlación de Spearman	32
Tabla 6 ANOVA	32

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El metotrexato es un FARME utilizado para el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas, una de sus reacciones adversas más conocidas es la hepatitis. **METODOLOGÍA:** Estudio analítico longitudinal y retrospectivo. Bases de datos del IRHED y HTMC en periodo de 2009-2022. **OBJETIVOS:** Evaluar los factores asociados para elevación de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician metotrexato. **RESULTADOS:** De los 1908 pacientes del universo pacientes, solo 400 tuvieron enfermedades reumatológicas, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó una muestra de 100 pacientes consecutivos. Dentro de ellos, 46% eran pacientes con artritis reumatoidea, 45% con artritis psoriásica, 4% con Rhupus, 3% con espondilitis anquilosante. Con respecto a los valores alterados de transaminasas, la artritis psoriásica representó el 64.46%, seguido de artritis reumatoidea 28.10%, rhupus 4.96%, espondilitis anquilosante con 2.48%. La correlación de Spearman entre el valor absoluto de IMC y el primer control de ALT $p=0.001$. **CONCLUSIONES:** El IMC por encima de los rangos normales fue el mayor factor predictivo para la elevación de enzimas hepáticas en pacientes después de inicio de tratamiento con metotrexato. La artritis psoriásica estuvo asociada a la elevación de enzimas hepáticas en pacientes que comienzan metotrexato.

Palabras clave: Hepatitis, Transaminasas, Artritis Psoriásica, Artritis Reumatoidea, Metotrexato, Índice de Masa Corporal, Comorbilidades

ABSTRACT

INTRODUCTION: Methotrexate is a DMARD used for the treatment of different rheumatic diseases, one of its most remarkable adverse reactions is hepatitis. **METHODOLOGY:** Longitudinal and retrospective analytical study. IRHED and HTMC databases in the period 2009-2022. **OBJECTIVES:** To evaluate the factors associated with elevated liver enzymes in patients with inflammatory arthritis who initiate methotrexate. **RESULTS:** Of the 1908 patients in the universe of patients, only 400 had rheumatological diseases, after applying inclusion and exclusion criteria, a sample of 100 consecutive patients was selected. Among them, 46% were patients with rheumatoid arthritis, 45% with psoriatic arthritis, 4% with Rhupus, 3% with ankylosing spondylitis. Regarding the altered transaminase values, psoriatic arthritis accounted for 64.46%, followed by rheumatoid arthritis 28.10%, rhupus 4.96%, ankylosing spondylitis with 2.48%. Spearman's correlation between the absolute value of BMI and the first control of ALT $p = 0.001$. **CONCLUSIONS:** BMI above normal ranges was the major predictor for elevated liver enzymes in patients after initiation of methotrexate treatment. Psoriatic arthritis has a higher prevalence of altered transaminase values. Psoriatic arthritis was associated with elevated liver enzymes in patients starting methotrexate.

Keywords: Hepatitis, Liver Enzymes, Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Body Mass Index, Comorbidities

INTRODUCCIÓN

El metotrexato es una droga que pertenece al grupo de los FARME (fármacos modificadores de la enfermedad) que es utilizada para el tratamiento de varios tipos diferentes de enfermedades reumáticas (1). Este fármaco es un antagonista del ácido fólico que inhibe la dehidrofolato reductasa. (1)

Como todos los fármacos, este puede producir efectos adversos como alopecia, náuseas, vómitos y diarrea (2). Es importante mencionar otros efectos adversos como la toxicidad hepática que puede llegar a ser la causa de muerte en pacientes que usan este fármaco (2-4).

Con respecto a sus indicaciones, unas de las más relevantes son la artritis reumatoide y artritis psoriásica, en la que este fármaco se considera la piedra elemental en su tratamiento. Su uso se ha mantenido durante años debido a su eficacia, bajo costo y aceptación del tratamiento por parte del paciente. (2, 3, 5, 6)

En nuestro país, las hepatitis crónicas son relativamente frecuentes (7). El alcoholismo, las hepatitis B y C tienen un riesgo para el desarrollo de hepatitis crónica (7). Sin embargo, la esteatohepatitis no alcohólica tiene un índice mayor al resto (15-20%) para el desarrollo de una hepatitis crónica (6-8). Esto se debe al elevado número pacientes diabéticos, con esteatosis hepáticas y síndrome metabólico en nuestro país y en países latinoamericanos(7).

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias tienen mayor resistencia a la insulina que la población general (9), esto favorece el aumento de grasa visceral y por ende desarrollo de hígado graso(6,10).

Durante décadas se atribuyó la aparición de hepatitis en paciente con enfermedades reumáticas inflamatorias en tratamiento con metotrexato, al fármaco (11,12) pero estudios recientes lo asocian a otros factores de riesgo

como el IMC elevado, falta de suplementación con ácido fólico, entre otros.(11,12).

Por esta razón, se realizó este estudio en el cual se analizó una población que inició tratamiento con metotrexato para identificar y categorizar los posibles factores predisponentes para el desarrollo de hepatitis.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO 1

Clásicamente se ha considerado que el metotrexato suele dar hepatitis (5). Estudios relativamente recientes cuestionan esa creencia, y asocian el desarrollo de hepatitis en pacientes que consumen metotrexato a otras causas (2,13–15). A continuación, resumiremos algunos de estos artículos.

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Uppsala en Suecia, a pacientes con artritis reumatoidea que iniciaron terapia con metotrexato (MTX) en enero de 2005 hasta abril de 2013. Se estudió una muestra de 213 pacientes que comenzaron el tratamiento con MTX, para detectar la elevación de ALT durante el tratamiento.

Se analizaron las siguientes variables: sexo, edad al inicio del MTX, positividad de anticuerpos contra el péptido citrulinado cíclico, positividad del factor reumatoide, dosis máxima de MTX, IMC, elevación de ALT antes del tratamiento, unidades totales de alcohol por semana, tabaquismo, alcohol concomitante. Medicamentos al valor máximo de ALT (separados para hidroxicloroquina/fosfato de cloroquina, prednisolona, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, inhibidores de la bomba de protones, paracetamol, medicamentos antihipertensivos, Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos y comorbilidades durante el tratamiento con MTX (diabetes, psoriasis). Se analizaron como variables continuas la edad, el IMC, el consumo de alcohol y la dosis máxima de MTX.

A estos pacientes se le realizó pruebas de ALT cada 14 días en los primeros 3 meses del tratamiento, luego cada mes durante 3 meses, continuado por una prueba cada 3 meses si no se discontinuó el tratamiento con MTX. Se realizaron un total de 6288 pruebas de ALT. Se fijó el límite superior de valores normales (LSN) para ALT en 45 unidades/L en mujeres y 66 unidades/L en hombres. La dosis máxima de MTX media fue 17.35 mg semanales.

El 39 % de los pacientes presentaron valores superiores al límite normal de ALT por lo menos en una ocasión. Además, se observó valores de ALT por encima del LSN en el 7% de todas las pruebas de ALT realizadas durante el estudio. Con estos hallazgos, se encontró que el 21% fue mayor al 1.5x LSN, el 15% fue mayor al 2x del LSN, el 6% fue mayor al 3x del LSN y en el 3% se interrumpió el tratamiento con MTX por la elevación del ALT.

Luego del análisis de los datos se determinó que el predictor más fuerte para una elevación de ALT mayor a 1.5x LSN fue la elevación de ALT previa al inicio de la terapia con MTX (15–18). Adicionalmente, se encontró que un tratamiento continuo de estatinas, el sexo femenino y el IMC también son variables asociadas a la elevación sobre el LSN de ALT en el tratamiento con MTX. (12,13,15,16,19)

En el siguiente estudio se recolectó la información de pacientes con Artritis reumatoidea (AR) desde 1991 hasta 2002 que reciben MTX como tratamiento de su enfermedad. El objetivo del estudio fue analizar los potenciales factores de riesgo para la elevación de enzimas hepáticas.

Se tomaron en cuenta las siguientes variables: Sexo, edad, fecha de diagnóstico de AR, fecha de primer uso de MTX, número total de meses monitorizados, número de medidas de monitorización, dosis media de MTX, uso de ácido fólico, número de valores anormales de AST (definidos como valores superiores al límite normal 31 U/l), leucocitosis o leucopenia, y trombocitopenia o trombocitosis. Tabaquismo, presencia de factor reumatoide, antecedentes de hepatitis viral crónica, uso de FARME concomitante o fármaco antiinflamatorio no esteroideo, presencia de hiperlipidemia, uso de hipolipemiantes, presencia de diabetes mellitus, uso de insulina, consumo de alcohol (antes y durante el tratamiento con MTX), albúmina sérica media, creatinina sérica media y el índice de masa corporal (IMC).

Se analizó un total de 481 pacientes, de estos el 37% (177 pacientes) no tuvo elevaciones de AST y el restante (63% o 304 pacientes) si presentó. De los que presentaron alteraciones, 251 fueron hasta el doble del límite superior normal (LSN), 37 hasta el triple del LSN, 9 hasta 4 veces del LSN, 4 hasta 5 veces del LSN, 1 hasta 6 veces del LSN, 2 hasta 7 veces del LSN.

El IMC medio fue significativamente superior ($32,1 \pm 6,9$ kg/m²) en pacientes que se les suspendió el MTX en comparación con aquellos que no ($28,5 \pm 6,0$ kg/m²) (18).

La falta de suplementación con ácido fólico y la hiperlipidemia no tratada fueron un factor de riesgo para la elevación de AST (18), estos pacientes con hiperlipidemia también presentaron una media más alta del IMC (30.9, $p < 0.001$) (18). Obesidad y diabetes también son factores de riesgo para desarrollar una esteatohepatitis no alcohólica (18) y se encontró que en estas comorbilidades presentaron AST elevadas (18). El consumo de alcohol no se identificó como un factor de riesgo para resultados anormales de AST (18).

En conclusión, la falta de suplementación con ácido fólico, la presencia de hiperlipidemia no tratada pueden ser factores de riesgo para anomalías de AST en pacientes que reciben MTX (18). El IMC alto fue un factor de riesgo requiriendo la suspensión permanente de MTX debido a la elevación de transaminasas (18). Hiperlipidemia no tratada, obesidad y falta de suplementación con ácido fólico son factores de riesgo modificables, en los cuales se puede prevenir la elevación de transaminasas (18).

En otro estudio se evaluó a un grupo de 85 pacientes diagnosticados con artritis reumatoide y 50 pacientes diagnosticados con psoriasis con o sin artritis periférica seronegativa de un hospital en Iraq tratados con metotrexato [MTX] oral y suplementación ácido fólico.

Para el estudio se tomaron en cuenta variables como edad, sexo, dosis de MTX semanal, duración del tratamiento con MTX, dosis acumulada de MTX

(que se obtiene multiplicando la duración del tratamiento por la dosis semanal), reacciones adversas gastrointestinales (como náusea, vómitos, dolor abdominal y anorexia).

Al realizar el examen físico de rutina se valora si el paciente presenta ictericia, ascitis, organomegalia y su IMC. Con respecto a los estudios de laboratorios, se toma en cuenta enzimas hepáticas, glicemia al azar, colesterol, creatinina sérica y serología viral para HBSAg, anti HCV Ab.

En este estudio definió como toxicidad hepática a la elevación de las enzimas hepáticas es de 2 o 3 veces mayor al límite superior normal en dos ocasiones con separación de 3 meses (17).

A partir de los resultados se concluyó que el sexo, la edad y la aparición de síntomas digestivos (como náuseas y vómitos) no fueron estadísticamente significativos (17). Mientras que el IMC sí fue estadísticamente significativo y se considera como un factor de riesgo para la elevación de enzimas hepáticas durante el tratamiento con MTX (17).

En otro estudio se analizaron a 368 pacientes tratados en un hospital en Taiwán diagnosticados artritis reumatoide [RA], espondilitis anquilosante [AS] y psoriasis [PsO] o artritis psoriásica [PsA]. Estos pacientes pasaron por un periodo de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales como metotrexato [MTX] y luego recibieron otros fármacos como etanercept, adalimumab o golimumab. Se investigó la elevación de enzimas hepáticas (>40 U/L) tomando en cuenta otros factores como el estado de infección de virus de hepatitis B.

Al análisis de los resultados, se concluyó que los pacientes con infección activa de virus de hepatitis B tienen un mayor riesgo de presentar elevaciones de ALT al ser tratados con MTX solo o con ácido fólico (11). Adicionalmente también se encontró que un historial de elevaciones previas de ALT también representa un factor de riesgo para la elevación de ALT en pacientes tratados

con MTX solo o con ácido fólico (11). Por otro lado, pacientes con infecciones previas para el virus de hepatitis B, no presentan un aumento del riesgo para elevación de ALT (11).

En un ensayo multicéntrico aleatorizado controlado de 48 semanas, que comparó la influencia del placebo y el ácido fólico sobre la toxicidad y la eficacia del tratamiento con MTX. El objetivo primario del estudio fue observar el efecto de los folatos sobre el retiro del MTX debido a los eventos adversos.

Se incluyeron 411 pacientes con artritis reumatoide (AR). El MTX se inició en todos los pacientes con una dosis de 7,5 mg/semana, y se incrementó cada seis semanas en 2,5 mg hasta un máximo de 25 mg/semana en función de la respuesta al tratamiento.

Las variables que se analizaron fueron la suplementación con folatos, la edad, el sexo, el aclaramiento de creatinina, la duración de la enfermedad, el factor reumatoideo, la puntuación de actividad de la enfermedad (DAS), el índice de masa corporal, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, el uso de corticosteroides y los eventos gastrointestinales previos.

Se identificó que la falta de suplementación con folatos y un IMC alto llevó a la suspensión del MTX debido a la hepatotoxicidad (15). Esta ocurrió en 26% del grupo placebo y 4% del grupo que tomó ácido fólico. En pacientes con un IMC de 20-25 la hepatotoxicidad ocurrió en un 8%, en pacientes con un IMC de 30-35 esto ocurrió en un 20%. El MTX se retiró en 126 pacientes. En 91 pacientes esto se debió a la toxicidad (52 en el grupo placebo, 39 en el grupo de folato suplementado).

En conclusión, la ausencia suplementación con ácido fólico, los eventos gastrointestinales previos y el IMC elevado están relacionados con toxicidad hepática en el tratamiento con MTX (15).

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar los factores asociados para la elevación de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician metrotexato.

Objetivos específicos

1. Medir la prevalencia de que se presenten eventos de elevación de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician metrotexato.
2. Analizar la relación del IMC como posible factor predictivo de elevación de enzimas hepáticas en estos pacientes.
3. Reconocer otros posibles factores de riesgo para elevación de enzimas hepáticas en esta muestra.

HIPÓTESIS

El índice de masa corporal por encima del rango normal es un posible factor predictivo para elevación de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician ingesta de metrotexato.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo analítico, longitudinal y retrospectivo.

Población de estudio

La población para el estudio fueron pacientes mayores a 18 años con artritis inflamatoria que inician ingesta de metrotexato de junio de 2009 hasta octubre de 2022 en el IRHED y en el Hospital de especialidades Teodoro Maldonado.

Criterios de inclusión:

- Historia clínica completa
- Padeecer alguna artritis inflamatoria (de tipo autoinmune).
- Uso de metrotexato.

- Exámenes de AST y ALT antes y después de iniciar el metrotexato.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas
- Abandono espontáneo del tratamiento
- Menores de 18 años
- Artritis inflamatorias no filiadas o microcristalinas.

Método de recogida de datos

Para la recolección de datos se realizó una revisión sistemática de historias clínicas, exámenes de laboratorio de pacientes con artritis inflamatoria autoinmune del IRHED y del HTMC desde Junio de 2009 hasta octubre de 2022.

Estrategia de análisis estadístico

El programa estadístico que utilizamos es SPSS “Statistics for Windows, Versión 25.0 (2015; IBM). Este será un estudio de tipo analítico con un nivel de confianza de 95% y un margen de error del 5%.

Se analizó los datos para determinar los factores de riesgo implicados para el desarrollo de alteraciones de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician metrotexato.

VARIABLES

Variables	Indicador	Valor final	Tipo de variable
Edad	Edad	Edad en años cumplidos	Numérica discreta
Sexo	Sexo	Hombre/Mujer	Categórica, nominal, dicotómica
Índice de masa corporal	IMC	Bajo peso Normo peso Sobrepeso Obesidad	Categórica, ordinal, politómica
Enfermedad reumatológica	Enfermedad reumatológica	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Rhusus Lupus eritematoso sistémico Esclerosis sistémica	Categórica, nominal, politómica
Actividad de la enfermedad previo al uso de metotrexato por primera vez	Actividad de la enfermedad	Baja actividad de la enfermedad Moderada actividad de la enfermedad Alta actividad de la enfermedad No evaluada actividad de la enfermedad	Categórica ordinal politómica
Comorbilidades	Comorbilidades	Ninguna Hipertensión arterial Psoriasis Diabetes Mellitus	Categórica, nominal, politómica.

		Hígado graso no alcohólico Dislipidemia Osteoporosis Anemia Hipotiroidismo Gastritis Hepatitis B EPOC	
Tabaco	Tabaco	Fumador o exfumador Nunca fumador	Categórica, nominal, dicotómica
Alcohol	Alcohol	No Si (más de 3 ocasiones por semana)	Categórica, ordinal, dicotómica
Suplementación con ácido fólico	Suplementación con ácido fólico	Toma suplementación No toma suplementación	Categórica, nominal, dicotómica
Medicación intercurrente	Medicación intercurrente	No toma Otros FARMES Otra Medicación intercurrente que sea hepatotóxica	Categórica, nominal, politómica.
Uso de corticoide	Uso de corticoide	Nunca <1 mes Entre 1-3 meses >3 meses	Categórica, nominal, dicotómica
Otros FARMES	Otros FARMES	Leflunomida Sulfazalazina Hidroxiclorquina Micofenolato de mofetilo Colchicina Etanercept Infliximab Tocilizumab Otros	Categórica Nominal, dicotómica

Fecha inicio metotrexato	Fecha de inicio metotrexato	Inicio metotrexato	Categórica, ordinal
Fecha de exámenes de control de AST Y ALT	Fecha de exámenes de control de AST y ALT	Fecha de control de AST y ALT	Categórica, ordinal
Prueba hepatitis B	Hepatitis B	Positivo Negativo No tiene examen	Categórica, nominal, politómica
Prueba hepatitis C	Hepatitis C	Positivo negativo No tiene examen	Categórica, nominal, politómica
Inmunización contra VHB	Inmunización contra VHB	Inmunizado No inmunizado	Categórica, nominal, dicotómica.
Bioimpedancia	Grasa corporal total y visceral	Baja Normal Elevada No examen de bioimpedancia	Categórica, ordinal, politómica.

Los valores del rango normal de AST y ALT varían dependiendo del laboratorio, ciudad y país. Por eso se decidió fijar como límite máximo 35 U/L para realizar este estudio.

Variable de estudio	Indicador	Valor final	Tipo de variable
AST o TGO previo al uso de metotrexato por primera vez	AST previa	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve) Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada) Elevado al triple (Hepatitis moderada)	Categórica, ordinal, politómica.

ALT o TGP previo al uso de metotrexato por primera vez	ALT previa	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve) Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada) Elevado al triple (Hepatitis moderada)	Categórica, ordinal, politómica
Control 1: AST después de inicio de tratamiento con metotrexato	AST después del MTX	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve) Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada) Elevado al triple (Hepatitis moderada)	Categórica, nominal, politómica
Control 1: ALT después de inicio de tratamiento con metotrexato	ALT después del MTX	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve) Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada) Elevado al triple (Hepatitis moderada)	Categórica, nominal, politómica
Control 2: AST después de inicio de tratamiento con metotrexato	ALT después del MTX	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve) Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada) Elevado al triple (Hepatitis moderada)	Categórica, nominal, politómica
Control 2: ALT después de inicio de tratamiento con metotrexato	ALT después del MTX	Dentro del rango normal Sobre del límite (Hepatitis leve)	Categórica, nominal, politómica

		<p>Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada)</p> <p>Elevado al triple (Hepatitis moderada)</p>	
<p>Control 3: AST después de inicio de tratamiento con metotrexato</p>	<p>ALT después del MTX</p>	<p>Dentro del rango normal</p> <p>Sobre del límite (Hepatitis leve)</p> <p>Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada)</p> <p>Elevado al triple (Hepatitis moderada)</p>	<p>Categoría, nominal, politómica</p>
<p>Control 3: ALT después de inicio de tratamiento con metotrexato</p>	<p>ALT después del MTX</p>	<p>Dentro del rango normal</p> <p>Sobre del límite (Hepatitis leve)</p> <p>Elevado al doble (Hepatitis leve-moderada)</p> <p>Elevado al triple (Hepatitis moderada)</p>	<p>Categoría, nominal, politómica</p>

DECLARACIÓN ÉTICA

Declaramos que recolectamos nuestros datos de forma ética para realizar este estudio. Estos se recogieron revisando las historias clínicas y exámenes de laboratorios por el sistema AS400 (HTMC) y Orpheus (IRHED) de las dos entidades de la salud en las cuales hicimos nuestro estudio. Se mantuvo la confidencialidad de los participantes por parte de los investigadores, siguiendo las normas éticas así como las administrativas de cada centro asistencial. Al ser recolectados datos de tipo retrospectivo, sin uso de información confidencial, es un estudio de bajo riesgo que no necesita de consentimiento informado.

RESULTADOS

Enfermedad reumatológica: De los 1908 pacientes del universo pacientes, solo 400 tuvieron enfermedades reumatológicas, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó una muestra de 100 pacientes consecutivos. Dentro de ellos, 46% eran pacientes con artritis reumatoidea, el 45% con artritis psoriásica, 4% con Rhupus (Artritis reumatoidea + Lupus eritematosos sistémico), 3% con espondilitis anquilosante, por último, pacientes con lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica representan alrededor del 1% de los datos. **(Tabla 1)**

A continuación, se relatan las características demográficas de la muestra. **(Tabla 1)**

Sexo: El sexo el femenino (mujeres) representó el 81% de la población estudiada, mientras el masculino (hombres) el 19%.

Edad: Con respecto a la población estudiada, se tomó pacientes entre los 18 y 77 años de edad con una media de 51.87, mediana de 54.50, moda de 64 y desviación estándar de 17.988. **(Tabla 1)**

IMC: Al valorar el índice de masa corporal, se encontró que de los pacientes 43% tuvo sobrepeso, 36% se encontraban en normopeso, 17% obesidad y 4% tenían un IMC debajo de lo normal. Al analizar el IMC se encontró una mediana de 26.10 (23.25- 28.99), media de 26.54, moda de 20.20 y desviación estándar de 5.33. **(Tabla 1)**

Actividad de la enfermedad: Se valoró la actividad de la enfermedad con las herramientas CDAI y BASDAI previo al inicio del uso del MTX. La mitad de los 50% pacientes tenían alta actividad de la enfermedad, seguido de 35% con moderada actividad de la enfermedad, y finalmente 14% con baja actividad de la enfermedad.

Comorbilidades: La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial esencial (HTA) con 9%, luego diabetes mellitus, dislipidemia e hígado graso no alcohólico con 5%. En menor porcentaje, se encontró psoriasis y anemia 3%, gastritis y osteoporosis 2%, EPOC, vitíligo y hepatitis B 1%.

Tabaquismo y alcoholismo: Se registró que 14% de los pacientes analizados nunca fueron fumadores y 4% fueron fumadores o ex fumadores. **(Tabla 1)** Solo 10% que ingerían alcohol de forma cotidiana y 2% negó por completo el consumo de alcohol.

Suplementación con ácido fólico: El 93% de los pacientes estudiados tomaba suplementos de ácido fólico y el 1% no lo hacía.

Medicación intercurrente: Se tomó en cuenta la medicación que los pacientes tomaban otro tipo de durante su tratamiento con MTX y se encontró que 13% no tomaba ninguna otra medicación, 44% tomaban otros FARMES, 23% tomaban otra medicación intercurrente hepatotóxica y 16% tomaban otros FARMES adicional a medicación hepatotóxica.

Uso de corticoides: De los pacientes estudiados 27% nunca usó corticoides, 26% usó corticoides por más de 3 meses previo al inicio de la terapia con MTX, 2% de 1 a 3 meses previo al inicio del MTX y 9% utilizaron a menos de a 1 mes previo al inicio del MTX.

Otros FARMES: Se investigó los FARMES que se tomaban junto al MTX y se encontró que, 32% usaron adicionalmente sulfazalacina, 21% colchicina, 9% hidroxicloroquina, 4% leflunomida, 3% etanercept, y 1% tocilizumab, micofenolato de mofetilo e infliximab.

Prueba de hepatitis B y C: Dentro de los pacientes que contaban con prueba de hepatitis B (47% de los pacientes estudiados), se encontró que 44% no tuvo infección por hepatitis B, mientras que el 3% sí la tuvo. Por otro lado, en

ninguno de los pacientes que contaba con prueba de hepatitis C (43% de los pacientes estudiados) se encontró una infección.

Inmunización contra hepatitis B: De los pacientes que contaban con pruebas (25%), el 15% estaba vacunados contra hepatitis B y 10% no lo estaba.

Bioimpedancia: Algunos de los pacientes del IRHED tuvieron bioimpedancia. De este grupo (20%) de aquí el 15% tuvo un resultado elevado, 4% normal y 1% fue bajo.

A continuación, se relatan los valores de transaminasas antes y después del tratamiento con metrotexato de la muestra. **(Tabla 2)**

Valor absoluto de AST y ALT previo a MTX: Se tomó en cuenta las pruebas de AST y ALT de los pacientes previo al comienzo del MTX, de los cuales 90% de las pruebas de AST estuvieron dentro del rango normal y 10% sobre el límite normal. En cuanto a ALT, el 85% estuvo dentro del rango normal, 12% sobre el límite normal, 2% elevado al doble, 1% elevado al triple.

Control #1 de AST y ALT posterior a MTX: Luego del comienzo del MTX se valoraron los controles de AST y ALT. Se encontró que 86% de las pruebas de AST estuvo dentro del rango normal, 12% encima del rango normal, 1% elevado al doble y 1% elevado al triple. En el primer control de ALT, 74% estuvieron dentro del rango normal, 20% sobre el límite normal, 4% elevado al doble y 2% elevado al triple.

Control #2 de AST y ALT posterior a MTX: En el segundo control de AST, 76% estuvo dentro del rango normal, 13% encima del límite normal, 2% elevado al doble y 2% elevado al triple. En el de ALT, 64% estuvieron en rangos normales, 23% sobre el límite normal, 3% elevado al doble y 3% elevado al triple.

Control #3 de AST y ALT posterior a MTX: En el tercer control de AST, 39% estuvo dentro del rango normal, 12% encima del rango normal, 1% elevado al doble y 1% elevado al triple. En los controles de ALT, 32% fue dentro del rango normal, 14% encima del rango normal, 6% elevado al doble y 1% elevado al triple.

De todos los pacientes estudiados, el 2% abandonó el tratamiento debido a toxicidad del MTX.

A continuación, se relata la estadística descriptiva de los niveles de transaminasas de la muestra. **(Tabla 3)**

El valor absoluto de AST previo a MTX tuvo una media de 23.02 y mediana de 21.5 (17-26). El valor absoluto de ALT previo a MTX tuvo una media de 24.13 y mediana de 19.3 (14-30). En el primer control de AST posterior al uso de MTX tuvo una media de 25.98 y una mediana de 22 (18- 29.75). En el de ALT posterior al uso de MTX tuvo una media de 29.91 y una mediana de 22.5 (17- 37.88).

El segundo control de AST posterior al uso de MTX tuvo una media 30.21 y una mediana de 24 (18-32). En el de ALT, obtuvo una media de 37.63 y una mediana de 23 (17- 40.5). En el tercer control de AST tuvo una media de 31.93 y una mediana de 26 (20.5- 39). En el control de ALT, obtuvo una media 37.45 y una mediana de 35 (19- 49.5).

A continuación, se relatan la tabla de contingencia entre el IMC y los valores de las transaminasas antes y después del tratamiento con metrotexato. **(Tabla 4)**

En el control de AST previo al uso de MTX, se encontró que 10 pacientes tenían enzimas hepáticas elevadas, de los cuales 6 se encontraban sobre rango normal y tenían sobrepeso, es decir que los pacientes con sobrepeso representan el 60% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas

sobre el rango normal previo al uso de MTX. En el control de ALT previo al uso de MTX, se encontró a 15 pacientes con enzimas hepáticas elevadas, 8 de ellos se encontraban sobre rango normal y tenían sobrepeso, lo que significa que el 66.7% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal se encontraban en sobrepeso.

En el control #1 de AST posterior al uso de MTX, de los 14 pacientes que estaban con enzimas hepáticas elevadas, 5 fueron sobre rango normal y tenían sobrepeso representando el 41.7% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal. En el control #1 de ALT posterior al uso de MTX, de los 26 pacientes que estaban con enzimas hepáticas elevadas, 12 fueron sobre rango normal y tenían sobrepeso representando el 60% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal.

En el control #2 de AST posterior al uso de MTX, hubo 17 pacientes con enzimas hepáticas elevadas, de los cuales 6 fueron sobre rango normal y tenían sobrepeso lo que representa al 46.2% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal. En el control #2 de ALT posterior al uso de MTX, hubo 29 pacientes con enzimas hepáticas elevadas, de los cuales 13 se fueron sobre rango normal y tenían sobrepeso lo que representa al 56.5% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal.

En el control #3 de AST posterior al uso de MTX, 14 pacientes estuvieron con enzimas hepáticas elevadas, de 9 de ellos, su control de AST se encontraba sobre rango normal y tenían sobrepeso representando el 75% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal. En el control #3 de ALT posterior a MTX, 12 pacientes estuvieron con enzimas hepáticas elevadas, de 9 de ellos, su control ALT se encontraba por encima del rango normal y tenían sobrepeso representando el 64.3% de los pacientes con elevación de enzimas hepáticas por encima del valor normal.

También se correlacionó las enfermedades reumatológicas con los valores de los controles alterados después del inicio de metrotexato. La artritis psoriásica fue la enfermedad donde más se encontraron valores anormales con un número de 78 (64.46%), seguido de artritis reumatoidea 34 (28.10%), rhusus 6 (4.96%), espondilitis anquilosante con 3 (2.48%) y LES no obtuvo ninguna prueba alterada. **(Ilustración 1)**

Al realizar el análisis de SPEARMAN se encontró que el valor de AST previo a uso de MTX y el uso de corticoides guardan una relación significativa entre ellos ($p= 0.047$, $\rho= -0.249$). También se encontró una relación significativa entre el valor absoluto de IMC y el valor absoluto de ALT previo uso de MTX ($p=0.012$, $\rho= 0.251$), el primer control de ALT ($p=0.001$, $\rho=0.327$), el segundo control de ALT ($p=0.006$, $\rho= 0.285$) y el tercer control de AST ($p=0.011$, $\rho=0.345$) y ALT ($p=0.015$, $\rho= 0.334$). **(Tabla 5)**

Los hallazgos al realizar el análisis de ANOVA fueron que la enfermedad reumatológica guarda relación con el control 2 de AST posterior a MTX ($p=0.044$, $ETA=0.249$). La enfermedad reumatológica guarda relación con el control 3 de AST posterior a MTX ($p= < 0.001$, $ETA=0.606$). El sexo guarda relación con el valor de ALT previo al uso de MTX ($p=0.029$, $ETA=0.299$), y con el control 1 de ALT posterior al uso de MTX ($p=0.008$, $ETA=0.341$). La actividad de la enfermedad previo al uso de MTX guarda relación con el control 1 de AST posterior al inicio del tratamiento con MTX ($p= 0.05$, $ETA=0.280$). **(Tabla 6)**. Las comorbilidades guardan relación con el control 1 de AST posterior al uso de MTX ($p= < 0.001$, $ETA=0.421$) y con el de ALT posterior al uso de MTX ($p=0.008$, $ETA=0.339$). El alcoholismo guarda relación con el control 1 de ALT posterior al inicio de MTX ($p=0.004$, $ETA=0.837$). La medicación intercurrente guarda relación con el valor de AST previo al uso de MTX ($p= 0.018$, $ETA=0.241$). El uso de corticoides guarda relación con el valor de AST previo a uso de MTX por primera vez ($p=0.040$, $ETA=0.258$). El resultado positivo en la prueba de hepatitis guarda relación con el control 1 del valor de ALT posterior al inicio de MTX ($p= < 0.001$, $ETA=0.571$). **(Tabla 6)**

DISCUSIÓN

A continuación, comparamos los resultados obtenidos con otros estudios similares. Es importante mencionar que existen características que todos estudios analizados tienen en común, tales como la predominancia del género femenino, de la artritis psoriásica y artritis reumatoide en la población.

En un estudio realizado en Suecia por los autores Karlsson Eriksson et. al encontramos bastantes similitudes y algunas diferencias.

En las diferencias de ambos estudios, lo que más destaca es que solo analiza ALT y no analiza ambas transaminasas como en nuestro estudio. Al mismo tiempo que solo se incluyó pacientes con artritis reumatoidea y no con otras artritis inflamatorias autoinmunes como en el nuestro. También los límites normales de los valores de ALT son un poco más alto. (ALT 45 en hombres y 66 mujeres) Se realizaron más pruebas en un periodo de tiempo más corto que en nuestro estudio.

Con respecto a las comorbilidades, en ambos estudios la que tuvo mayor prevalencia fue la hipertensión arterial esencial, seguido por diabetes mellitus y luego psoriasis. Con respecto al IMC la mayoría de la muestra tenía un IMC mayor a 30 (21% vs 17%), la media y la desviación estándar de IMC fue muy pareja.

En las pruebas de ALT después de iniciar tratamiento con metrotexato, el 46% fueron sobre el rango normal comparado con el nuestro de 25.6%. En ambos estudios se asoció el IMC con la elevación de enzimas hepáticas sobre el rango normal. El sexo femenino también se demostró que se asocia a la elevación sobre el rango normal transaminasas en ambos estudios.

En el estudio de Kent et. al se analizó el valor de AST en pacientes con artritis reumatoidea, a diferencia del nuestro en el cual se analizaron AST y ALT en pacientes con otras artritis inflamatorias autoinmunes aparte de artritis reumatoidea. El límite del valor normal en este estudio fue de 31, un poco más abajo que el nuestro. En este se analizaron variables en común con nuestro estudio, de las cuales el IMC alto fue asociado como factor de riesgo para la

elevación de AST en pacientes que inician metotrexato al igual que en nuestro estudio. La falta de suplementación con ácido fólico fue también un factor de riesgo para la elevación de AST, en nuestro estudio no se pudo observar ya que la mayoría de pacientes se suplementaban con este.

En estudios similares resaltan ciertas similitudes y diferencias que valen la pena mencionar.

En nuestro estudio no se toma en cuenta la dosis acumulada de metotrexato (definida en el estudio por dosis semanal multiplicada por la duración del tratamiento) lo cual tiene relevancia al querer analizar los efectos adversos dependientes de la dosis del fármaco. Omran (17) excluye también a los pacientes con enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca y enfermedades hepáticas como hepatitis viral, hepatitis autoinmune, entre otras. Esto sugiere que, al excluir estas variables, el estudio de Omran se enfoca más en estudiar la relación entre la edad, el IMC, el sexo y la dosis acumulada de MTX a expensas de estudiar más factores que posiblemente guardan relación. En cambio, en nuestro estudio analizamos una mayor cantidad de factores con posible relación con la elevación de las enzimas hepáticas. En ambos estudios encontramos significancia entre el IMC y las alteraciones de las enzimas hepáticas y no significancia con la edad, pero a diferencia de nuestro estudio, en el estudio de Omran no se encuentra significativa la relación entre el sexo y las alteraciones hepáticas.

Por otro lado, en un estudio realizado por M. Hoekstra (15), et al., fue un estudio controlado multicéntrico que investiga factores como edad, IMC, suplementación con ácido fólico, entre otros y su asociación con hepatotoxicidad. En su estudio identifican a la falta de suplementación con folatos como factores asociados con elevación de ALT y hepatotoxicidad, definida como elevación de ALT por sobre el triple del límite normal superior. Además indican que existe una relación entre la hepatotoxicidad y el sexo femenino, así como el IMC y la hepatotoxicidad al igual que en nuestro

estudio. Adicionalmente menciona una posible relación entre el hígado graso no alcohólico y la hepatotoxicidad.

En nuestro estudio se observó que la artritis psoriásica es la enfermedad reumatológica en pacientes en tratamiento con metrotexato donde más se elevan las enzimas hepáticas. Este resultado es favorable, ya que hay estudios donde ya se correlaciona a los pacientes con psoriasis a tener una mayor probabilidad de fibrosis hepática que los pacientes sin psoriasis(20). Además, Prussick et. al menciona que los pacientes con psoriasis son más propensos a desarrollar una hepatotoxicidad por metrotexato comparado con los controles y los pacientes con artritis reumatoidea(19,20). Estos pacientes se predisponen a enfermedades como obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus(19,20). Esto puede deberse a la marcha psoriásica que hace referencia a la relación que existe entre la respuesta inflamatoria sistémica mediadas por citoquinas proinflamatorias, la inducción de la resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada y aumento del riesgo cardiovascular(19).

Con respecto a las fortalezas de nuestro estudio, se analizaron seis artritis inflamatorias autoinmunes a diferencia de la mayoría de los estudios similares en la que solo se analiza una. Esto permite diferenciar en cuál de las artritis se elevan los valores de transaminasas con mayor frecuencia. Otra fortaleza, es que fue realizado en dos diferentes instituciones de salud, permitiendo así, tener mayor variabilidad en la población estudiada.

La principal limitación de nuestro estudio fue el número reducido de la muestra, ya que en el centro privado (IRHED) pacientes podían no acudir a su cita por motivos económicos y en el hospital del seguro (HTMC) pacientes podían no conseguir cita de control en el tiempo adecuado por la gran demanda. A esto se suma la falta de información recolectada en las historias clínicas y como la inconstancia en las fechas de los controles de laboratorio luego del inicio del tratamiento. Otra limitación del estudio fue que las pruebas

de transaminasas no fueron tomadas por el mismo laboratorio, significando una posible variabilidad en sus resultados.

Con respecto a nuestra hipótesis, sí se cumple, ya que determinamos que el índice de masa corporal por encima del rango normal (sobrepeso y obesidad) sí fue un factor predictivo para la elevación de enzimas hepáticas después del tratamiento con metotrexato.

Otra limitación es que no se valoraron todas las pruebas anteriores de transaminasas, ya que se sugiere que el historial de elevaciones previas de ALT al tratamiento fue un factor predictivo para la elevación después del tratamiento

CONCLUSIONES

En este estudio se concluyó que:

- El IMC por encima de los rangos normales (sobrepeso y obesidad) fue el mayor factor predictivo para la elevación de enzimas hepáticas.
- La artritis psoriásica es la artritis inflamatoria autoinmune con mayor prevalencia de valores alterados de transaminasas en después del inicio del tratamiento con metrotexato, seguido de artritis reumatoidea y otras menos frecuentes como rhus y espondilitis anquilosante.
- La artritis psoriásica fue un factor asociado a la elevación de enzimas hepáticas en pacientes que comienzan metrotexato.

RECOMENDACIONES

Una vez concluido nuestro estudio y considerando nuestras limitaciones, recomendamos que se continúe con un estudio con una muestra de mayor tamaño, y con un diseño prospectivo en el cual se puedan comparar las diferentes artritis inflamatorias autoinmunes para verificar si dan los mismos resultados que el presente estudio. Así mismo realizar otro estudio netamente de artritis psoriásica comparado con artritis reumatoidea, donde se enfoque un poco más a detalle en las comorbilidades como esteatosis hepática no alcohólica, obesidad, diabetes, síndrome metabólico y su relación con la elevación de enzimas hepáticas en pacientes que toman metrotexato.

ANEXOS

ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA	
Artritis Psoriásica	45 (45%)
Artritis Reumatoidea	46 (46%)
Esclerosis Sistémica	1 (1%)
Espondilitis Anquilosante	3 (3%)
Lupus Eritematoso sistémico	1 (1%)
Rhupus	4 (4%)
SEXO	
Hombres	19 (19%)
Mujeres	81 (81%)
EDAD	
Mínimo	18
Máximo	77
Mediana (P25 y P75)	54.50 (32.25-67.75)
Media	51.87
Moda	64
Desviación estándar	17.99
IMC	
Bajo peso	4 (4%)
Normopeso	36 (36%)
Sobrepeso	43 (43%)
Obesidad	17 (17%)
Mediana (P25 y P75)	26.10 (23,25-28.99)
Media	26.54
Moda	20.20
Desviación estándar	5.33
ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD	
Baja Actividad	14 (14%)
Moderada Actividad	35 (35%)
Alta actividad	50 (50%)
COMORBILIDADES	
Ninguna	54 (54%)
Anemia	3 (3%)
Diabetes Mellitus	5 (5%)
Dislipidemia	5 (5%)
Gastritis	2 (2%)
Higado graso no alcoholico	5 (5%)
Hipertensión arterial esencial	9 (9%)
Osteoporosis	2 (2%)
Psoriasis	3 (3%)
Epoc, vitiligo, Hepatitis B	1 (1%)
Hipertensión arterial esencial, Anemia, Hipotiroidismo	1 (1)
Hipertensión arterial esencial, Diabetes Mellitus	5 (5%)
Hipertensión arterial esencial, Dislipidemia	4 (4%)
Hipertensión arterial esencial, Higado graso no alcohólico, Dislipidemia	1 (1%)
TABAQUISMO	
Nunca fumador	14 (14%)
Fumador o Ex fumador	4 (4%)
ALCOHOLISMO	
Ingesta	10 (10%)
No ingesta	2 (2%)
SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO	
Si toma	93 (93%)
No toma	1 (1%)
MEDICACIÓN INTERCORRENTE	
No toma	13 (13%)
Otra medicacion intercorrente (hepatotóxica)	23 (23%)
Otros FARMES	44 (44%)

Otra medicacion intercurrente (hepatotoxica) + Otros FARMES	16 (16%)
USO DE CORTICOIDES	
Nunca corticoides	27 (27%)
< 1 mes	9 (9%)
a 3 meses	2 (2%)
> 3 meses	26 (26%)
OTROS FARMES	
Colchicina	21 (21%)
Etanercept	3 (3%)
Hidroxicloroquina	9 (9%)
Infliximab	1 (1%)
Leflunomida	4 (4%)
Micofenolato	1 (1%)
Sulfazalacina	32 (32%)
Tocilizumab	1 (1%)
PRUEBA DE HEPATITIS B	
No infección	44 (44%)
Si infeccion	3 (3%)
PRUEBA DE HEPATITIS C	
No infección	43(43%)
Si infeccion	0 (0%)
INMUNIZACIÓN CONTRA HEPATITIS B	
No inmunizado	10 (10%)
Si inmunizado	15 (15%)
RESULTADO DE BIOIMPEDANCIA	
Baja	1 (1%)
Normal	4 (4%)
Elevada	15 (15%)

Tabla 1 Características demográficas

VALOR ABSOLUTO AST PREVIO A MTX	
Dentro del rango normal	90 (90%)
Sobre el límite normal	10 (10%)
VALOR ABSOLUTO ALT PREVIO A MTX	
Dentro del rango normal	85 (85%)
Sobre el límite normal	12 (12%)
Elevado x 2	2 (2%)
Elevado x 3	1 (1%)
CONTROL 1: VALOR ABSOLUTO AST POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	86 (86%)
Sobre el límite normal	12 (12%)
Elevado x 2	1 (1%)
Elevado x 3	1 (1%)
CONTROL 1: VALOR ABSOLUTO ALT POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	74 (74%)
Sobre el límite normal	20 (20%)
Elevado x 2	4 (4%)
Elevado x 3	2 (2%)
CONTROL 2: VALOR ABSOLUTO AST POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	76 (76%)
Sobre el límite normal	13(13%)
Elevado x 2	2 (2%)
Elevado x 3	2 (2%)
CONTROL 2: VALOR ABSOLUTO ALT POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	64 (64%)
Sobre el límite normal	23 (23%)
Elevado x 2	3 (3%)
Elevado x 3	3 (3%)
CONTROL 3: VALOR ABSOLUTO AST POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	39 (39%)

Sobre el límite normal	12 (12%)
Elevado x 2	1 (1%)
Elevado x 3	1 (1%)
CONTROL 3: VALOR ABSOLUTO ALT POSTERIOR A MTX	
Dentro del rango normal	32 (32%)
Sobre el límite normal	14 (14%)
Elevado x 2	6 (6%)
Elevado x 3	1 (1%)

Tabla 2 Valores de transaminasas pre y post MTX

	Valor absoluto AST previo a MTX	Valor absoluto ALT previo a MTX	Control # 1: AST posterior a MTX	Control # 1: ALT posterior a MTX	Control # 2: AST posterior a MTX	Control # 2: ALT posterior a MTX	Control # 3: AST posterior a MTX	Control # 3: ALT posterior a MTX
Mediana (P25 y P75)	21.5 (17- 26)	19.3 (14-30)	22 (18-29.75)	22.5 (17-37.88)	24 (18-32)	23 (17-40.5)	26 (20.5-39)	35 (19-49.5)
Media	23.02	24.13	25.98	29.91	30.21	37.63	31.93	37.45
Moda	23	14	17	22	18	18	22	13
Desv	8.47	14.67	13.73	21.06	26.96	49.64	17.92	21.92

Tabla 3 Estadística descriptiva de los niveles de enzimas hepáticas

		CATEGORÍAS IMC			
		Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
AST previo al uso de MTX	Dentro del rango Normal	4 (100%)	33 (91.7%)	37 (86%)	16 (94.1%)
	Sobre el rango normal	0	3 (30%)	6 (60%)	1 (10%)
	Elevado al doble	0	0	0	0
	Elevado al triple	0	0	0	0
ALT previo al uso de MTX	Dentro del rango Normal	4 (100%)	34 (94.4%)	33 (76.7%)	14 (82.4%)
	Sobre el rango normal	0	2 (16.7%)	8 (66.7%)	2 (16.7%)
	Elevado al doble	0	0	2 (100%)	0
	Elevado al triple	0	0	0	1 (100%)
Control 1: Valor de AST posterior a MTX	Dentro del rango Normal	4 (100%)	31 (86.1%)	36 (83.7%)	15 (88.2%)
	Sobre el rango normal	0	5 (41.7%)	5 (41.7%)	2 (16.7%)
	Elevado al doble	0	0	1 (100%)	0
	Elevado al triple	0	0	1 (100%)	0
Control 1: Valor de ALT posterior a MTX	Dentro del rango Normal	4 (100%)	32 (88.9%)	27 (68%)	11 (64.7%)
	Sobre el rango normal	0	3 (15%)	12 (60%)	5 (25%)
	Elevado al doble	0	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)
	Elevado al triple	0	0	2 (100%)	0
Control 2: Valor de AST posterior a MTX	Dentro del rango Normal	3 (100%)	29 (82.9%)	32 (84.2%)	12 (70.6%)
	Sobre el rango normal	0	3 (23.1%)	6 (46.2%)	4 (30.8%)
	Elevado al doble	0	2 (100%)	0	0
	Elevado al triple	0	1 (50%)	0	1 (50%)
Control 2: Valor de ALT posterior a MTX	Dentro del rango Normal	3 (100%)	28 (80%)	24 (63.2%)	9 (52.9%)
	Sobre el rango normal	0	4 (17.4%)	13 (56.5%)	6 (21%)
	Elevado al doble	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
	Elevado al triple	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)
Control 3: Valor de AST	Dentro del rango Normal	2 (100%)	15 (83.3%)	13 (59.1%)	9 (81.8%)

posterior a MTX	Sobre el rango normal	0	2 (16.7%)	9 (75%)	1 (8.3%)
	Elevado al doble	0	0	0	1 (100%)
	Elevado al triple	0	1 (100%)	0	0
Control 3: Valor de ALT posterior a MTX	Dentro del rango Normal	2 (100%)	13 (72.2%)	10 (45.5%)	7 (63.6%)
	Sobre el rango normal	0	3 (21.4%)	9 (64.3%)	2 (14.3%)
	Elevado al doble	0	2 (33%)	3 (50%)	1 (16.7%)
	Elevado al triple	0	0	0	1 (100%)

Tabla 4 Tabla de contingencia

Tabla de contingencia: Los porcentajes del rango de normalidad fueron tomados dentro de las categorías del IMC y aquellos con valores sobre el rango normal, elevado al doble, elevado al triple del grupo de enzimas hepáticas.

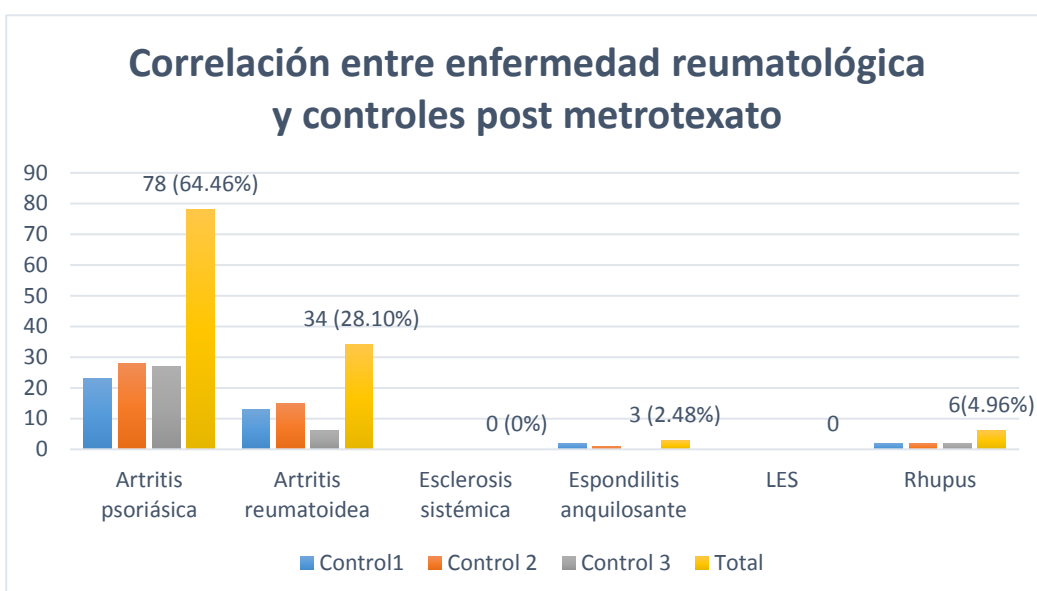


Ilustración 1 Correlación enfermedad reumatológicas y controles post inicio de metrotexato

Ilustración 1: En total se realizaron 492 pruebas de determinación de enzimas hepáticas. 121 de estos resultados fueron anormales.

CORRELACIÓN DE SPEARMAN			
Variable #1	Variable #2	RHO	Valor P
Uso de corticoides	Valor AST previo a MTX	-0.249	0.043
Valor absoluto IMC	Valor ALT previo a MTX	0.251	0.012
Valor absoluto IMC	Control 1 ALT posterior a MTX	0.327	0.001
Valor absoluto IMC	Control 2 ALT posterior a MTX	0.285	0.006

Valor absoluto IMC	Control 3 AST posterior a MTX	0.345	0.011
Valor absoluto IMC	Control 3 AST posterior a MTX	0.334	0.015

Tabla 5 Correlación de Spearman

ANOVA			
Variable #1	Variable #2	ETA	Valor P
Enfermedad reumatológica	Control 2 de AST posterior a MTX	0.294	0.044
Enfermedad reumatológica	Control 3 de AST posterior a MTX	0.606	< 0.001
Sexo	Valor de ALT previo a MTX	0.299	0.029
Sexo	Control 1 de ALT posterior MTX	0.341	0.008
Actividad de la enfermedad previo a MTX	Control 1 de AST posterior MTX	0.280	0.05
Comorbilidades	Control 1 de AST posterior MTX	0.421	< 0.001
Comorbilidades	Control 1 de ALT posterior MTX	0.339	0.008
Alcoholismo	Control 1 de ALT posterior MTX	0.837	0.004
Medicación intercurrente	Valor de AST previo a MTX	0.241	0.018
Uso de corticoides	Valor de AST previo a MTX	0.258	0.040
Prueba de Hepatitis B	Control 1 de ALT posterior MTX	0.571	< 0.001

Tabla 6 ANOVA

BIBLIOGRAFIA

1. Hernandez-Baldizon S. ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin*. 2012 Jan; 8(1):42–5.
2. Igualada J, Romero G, Cifuentes T. Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista Clínica de Medicina de Familia [Internet]*. 2016 [cited 2023 Apr 18]; 9(3):159–66. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v9n3/especial 1.pdf>
3. Álvarez-Femayor KDJ, Aray-Álvarez JA, Fuentes-Silva YJ. Adverse effects of methotrexate in a rheumatology outpatient clinic. *Revista Paraguaya de Reumatología [Internet]*. 2022 Dec 30; 8(2):72–6. Available from: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2413-43412022000200072&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar 25;7(3):139–50.
5. Clary DD, Reid AT, Kiani R, Fanciullo J. Methotrexate Hepatotoxicity Monitoring Guidelines in Psoriasis and Rheumatoid Arthritis: Is There a Consensus? *S D Med [Internet]*. 2021 Aug; 74(8):363–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34461001>
6. Cheng H, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis: Targets and Therapy [Internet]*. 2018 May; 8:21–9. Available from: <https://www.dovepress.com/monitoring-methotrexate-induced-liver-fibrosis-in-patients-with-psoria-peer-reviewed-article-PTT>
7. Coronel E, Coronel M. Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). *Rev Gastroenterol Perú [Internet]*. 2016 [cited 2023 Apr 18]; 36(1):58–65. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v36n1/a08v36n1.pdf>
8. Cheema HI, Haselow D, Dranoff JA. Review of existing evidence demonstrates that methotrexate does not cause liver fibrosis. *Journal of*

- Investigative Medicine [Internet]. 2022 Oct 5; 70(7):1452–60. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1136/jim-2021-002206>
9. Nicolau J, Lequerré T, Bacquet H, Vittecoq O. Rheumatoid arthritis, insulin resistance, and diabetes. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2017 Jul; 84(4):411–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X16301531>
 10. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* [Internet]. 2002 Feb; 35(2):373–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1053/jhep.2002.30692>
 11. Chiu YM, Lai MS, Chan KA. Assessing risk of liver enzyme elevation in patients with immune-mediated diseases and different hepatitis B virus serostatus receiving anti-TNF agents: a nested case-control study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 1; 19(1):214. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1413-y>
 12. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, Boscardin WJ, Daikh DI, Steinman MA. Identification of Risk Factors for Elevated Transaminases in Methotrexate Users Through an Electronic Health Record. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2014 Aug; 66(8):1159–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22294>
 13. Anvari B. Methotrexate Hepatotoxicity in Rheumatoid Arthritis: An Analysis of the Physicians' Policy. *Curr Rheumatol Rev* [Internet]. 2020 Mar 5; 16(1):67–73. Available from: <http://www.eurekaselect.com/172730/article>
 14. Sundbaum JK, Baecklund E, Eriksson N, Kohnke H, Wallenberg M, Cavalli M, et al. Genome-wide association study of liver enzyme elevation in rheumatoid arthritis patients starting methotrexate. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2021 Oct; 22(15):973–82. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2021-0064>

15. Hoekstra M. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2003 May 1; 62(5):423–6. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ard.62.5.423>
16. Karlsson Sundbaum J, Eriksson N, Hallberg P, Lehto N, Wadelius M, Baecklund E. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis and elevated liver enzymes: A long-term follow-up of predictors, surveillance, and outcome in clinical practice. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2019 Jul 22; 22(7):1226–32. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1756-185X.13576>
17. Omran H, Mohammed B. Hepatic Toxicity in Patients with Rheumatoid Arthritis and Psoriasis Taking Methotrexate Therapy. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020 Apr; 14(2).
18. Kent P, Luthra H, Michet CJ. Risk factors for methotrexate-induced abnormal laboratory monitoring results in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2004 Sep 31 [cited 2023 Apr 6]; 31(9):1727–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15338491/>
19. Taylor WJ, Korendowych E, Nash P, Helliwell PS, Choy E, Krueger GG, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheumatol* [Internet]. 2008 Jul; 35(7):1454–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609744>
20. Prussick R, Prussick L, Nussbaum D. Nonalcoholic Fatty liver disease and psoriasis: what a dermatologist needs to know. *J Clin Aesthet Dermatol* [Internet]. 2015 Mar; 8(3):43–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25852814>

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Dongarra Travededo Camilo José**, con **C.C: # 0922426507** autor del trabajo de titulación: **Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato**, previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

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

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

Guayaquil, **01 de mayo del 2023**

f. _____



Nombre: **Dongarra Travededo Camilo José**

C.C: **0922426507**



Presidencia
de la República
del Ecuador



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT

Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Constantine Morla Paolo**, con **C.C: # 0930890124** autor del trabajo de titulación: **Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato** previo a la obtención del título de **médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

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

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

Guayaquil, **01 de mayo del 2023**

f. 

Nombre: **Constantine Morla Paolo**

C.C: **0930890124**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores asociados para hepatitis en pacientes con artritis inflamatoria en tratamiento con metrotexato.		
AUTOR(ES)	Dongarra Travededo Camilo José, Constantine Morla Paolo		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Andrés Zúñiga Vera		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD	CIENCIAS MÉDICAS		
CARRERA	MEDICINA		
TÍTULO OBTENIDO	MÉDICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	01 de mayo de 2023	No. DE PÁGINAS:	35
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina Interna, Reumatología, Epidemiología, Farmacología.		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	hepatitis, Transaminasas, Artritis Psoriásica, Artritis Reumatoidea, Metotrexato, Índice de Masa Corporal, Comorbilidades		
RESUMEN:	<p>INTRODUCCIÓN: El metotrexato es un FARME utilizado para el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas, una de sus reacciones adversas más conocidas es la hepatitis.</p> <p>METODOLOGÍA: Estudio analítico longitudinal y retrospectivo. Bases de datos del IRHED y HTMC en periodo de 2009-2022. OBJETIVOS: Evaluar los factores asociados para elevación de enzimas hepáticas en pacientes con artritis inflamatoria que inician metotrexato.</p> <p>RESULTADOS: De los 1908 pacientes del universo pacientes, solo 400 tuvieron enfermedades reumatológicas, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionó una muestra de 100 pacientes consecutivos. Dentro de ellos, 46% eran pacientes con artritis reumatoidea, 45% con artritis psoriásica, 4% con Rhupus, 3% con espondilitis anquilosante. Con respecto a los valores alterados de transaminasas, la artritis psoriásica representó el 64.46%, seguido de artritis reumatoidea 28.10%, rhupus 4.96%, espondilitis anquilosante con 2.48%. La correlación de Spearman entre el valor absoluto de IMC y el primer control de ALT $p=0.001$.</p> <p>CONCLUSIONES: El IMC por encima de los rangos normales fue el mayor factor predictivo para la elevación de enzimas hepáticas en pacientes después de inicio de tratamiento con metotrexato. La artritis psoriásica tiene mayor prevalencia de valores alterados de transaminasas. La artritis psoriásica fue un factor asociado a la elevación de enzimas hepáticas en pacientes que comienzan metotrexato.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono:59398357920 7- +593988787519	E-mail:paolo.constantine@cu.ucsg.edu.ec camilo.dongarra@cu.ucsg.edu.ec	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE):	Nombre: Diego Antonio Vásquez Cedeño Teléfono: +593-982-742-221 E-mail: diego.vasquez@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			