



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

TEMA:

**“ INCIDENCIA DE LOS NIVELES ALTOS DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN
METOTREXATO EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA”**

**TESIS PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE BIOQUÍMICO
FARMACÉUTICO**

Autores:

Olga Esther Domínguez Vásquez

Gabriela Beatriz Piedra Lozano

Directora

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro Mgt.

Cuenca, Ecuador

2016



RESUMEN

La Artritis Reumatoide, es una enfermedad degenerativa cuya evolución conlleva a un deterioro en la vida del paciente y aunque no cause mortalidad a corto plazo, provoca una disminución de la calidad de vida; para controlar su proceso degenerativo se emplea Metotrexato como un fármaco antireumático modificador de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo de investigación fue determinar la incidencia de niveles elevados de transaminasas hepáticas por el uso prolongado de Metotrexato en pacientes de ambos sexos, en edades comprendidas entre 20 a 80 años, para lo cual fue indispensable la revisión de las historias clínicas del área de Reumatología en el Hospital José Carrasco Arteaga durante el transcurso de un año (Agosto de 2014 – Agosto de 2015) en la ciudad de Cuenca, se obtuvieron 78 pacientes que cumplieron con los parámetros establecidos para este estudio.

La incidencia de pacientes con niveles de Alanino amino transferasa por encima de 41 IU, valor considerado normal, fue de 34,6 %; resultando próxima al 58 % en los hombres y al 27 % en las mujeres con diferencias significativas en ambos grupos ($P = 0,0296$).

En cuanto a la enzima Aspartato amino transferasa con valores normales de 41 IU, se observaron niveles por encima del rango normal en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes, sin presentarse diferencias significativas según el sexo.

Mediante los resultados obtenidos en esta investigación, se comprobó la importancia del Metotrexato en el tratamiento de la Artritis Reumatoide debido a su administración prolongada, originando el aumento de transaminasas

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Metotrexato, Reacciones Adversas, Transaminasas, Hepatotoxicidad.



ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a degenerative disease whose evolution causes the patient's life deterioration. Though it does not cause short-term mortality, it decreases quality of life. In order to control the degenerative process, Methotrexate is used as a disease-modifying anti-rheumatic drug.

During this research, it has shown the incidence of elevated levels of liver transaminases due to the prolonged use of methotrexate in patients of both sexes, aged 20 to 80, so it was essential to review the medical records who came to the area of Rheumatology at Hospital José Carrasco Arteaga in the course of a year (August 2014 - August 2015) in the city of Cuenca. 78 patients who met the parameters established for this study were obtained.

The incidence of patients with levels of alanine amino transferase above 41 IU, considered normal value, was 34.6%, close to 58% in men and 27% in women with significant differences in both groups ($P = 0,0296$).

Regarding the enzyme aspartate amino transferase with normal values of 41 IU, it was observed levels above the normal range in approximately one of every four patients, and no significant differences according to sex.

According to the results obtained in this research, it was confirmed the importance of Methotrexate in rheumatoid arthritis treatment due to prolonged administration, by causing an increase of transaminases.

KEY WORDS: Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, Adverse Reactions, Transaminases, Hepatotoxicity.



CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN.....	13
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 Artritis Reumatoide.....	15
2.2 Epidemiología	15
2.3 Incidencia.....	16
2.4 Factores Relacionados	16
2.4.1 Edad y Sexo	16
2.4.2 Otros Factores Relacionados.....	17
2.5 Morbilidad y Mortalidad	17
2.6 Etiopatogenia	18
2.6.1 Patología Articular	19
2.7 Diagnóstico	20
2.8 Tratamiento.....	21
2.9 Protocolo Terapéutico en el Ecuador	22
2.9.1 Analgésicos Simples.....	22
2.9.2 Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES).....	23
2.9.3 Corticosteroides.....	23
2.9.4 Fármacos Modificadores de la Enfermedad.....	23
2.9.5 Agentes biológicos	24
2.10 Metotrexato	24
2.10.1 Mecanismo de Acción.....	25
2.10.2 Farmacocinética	26
2.10.2.1 Absorción	26
2.10.2.2 Distribución	27
2.10.2.3 Metabolismo.....	27
2.10.2.4 Eliminación.....	27
2.10.3 Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)	28
2.10.4 Interacciones	29



2.10.5 Toxicidad	29
2.10.6 Resistencia	29
2.11 Hepatotoxicidad y Transaminasas	30
3. METODOLOGÍA	32
3.1 Tipo de estudio	32
3.2 Variables	32
3.2.1 Variables Independientes	32
3.2.2 Variables dependientes	33
3.3 Universo de estudio	33
3.3.1 Criterios de inclusión	33
3.3.2 Criterios de exclusión	33
4. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO.....	34
5. RESULTADOS.....	35
5.1 Descripción general de la muestra de estudio.....	35
5.2 Incidencia de valores elevados para la actividad de enzimas transaminasas ALT y AST.	37
6. DISCUSIÓN	45
7. CONCLUSIONES.....	49
7.1 Recomendaciones	49
8. BIBLIOGRAFIA.....	51
9. ANEXOS	57



INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales reacciones adversas por el uso de metotrexato.	28
Tabla 2. Variables Independientes de la investigación.	32
Tabla 3. Variables Dependientes de la investigación.	33
Tabla 4. Comportamiento de las variables investigadas en la muestra de estudio.	35
Tabla 5. Comportamiento de la actividad de las enzimas ALT y AST según la dosis semanal de metotrexato.	37
Tabla 6. Coeficientes de correlación entre la actividad de las enzimas y el peso, las dosis y el tiempo de tratamiento.	42
Tabla 7. Comportamiento de los valores promedio del peso y las dosis aplicadas según el sexo.	43

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Patogenia de una articulación con artritis reumatoide, muestra acción de linfocitos, macrófagos, células dendríticas.	19
Figura 2. Ilustración esquemática de una articulación normal (izquierda) y una articulación reumatoide (derecha).	20
Figura 3. Protocolo terapéutico del Ecuador de la Artritis Reumatoide.	22
Figura 4. Estructura química del Metotrexato y Ácido Fólico.	25
Figura 5. Síntesis de timidilato y ciclo del folato.	26
Figura 6. Incidencia de enzimas AST y ALT según el sexo.	37
Figura 7. Incidencia de los valores de ALT en función a la edad.	38
Figura 8. Actividad ALT promedio según grupo etéreo.	39
Figura 9. Dispersión de los valores de la enzima ALT durante el estudio.	39
Figura 10. Actividad AST promedio según grupo etéreo.	40
Figura 11. Dispersión de los valores de la enzima AST durante el estudio.	40
Figura 12. Comportamiento de la actividad ALT promedio según el tiempo de tratamiento (P = 0,014, Test T de Student para muestras independientes).	44
Figura 13. Comportamiento de la actividad AST promedio según el tiempo de tratamiento (P = 0,012, Test T de Student para muestras independientes).	44



Universidad de Cuenca
Clausula de derechos de autor

Olga Esther Domínguez Vásquez, autora de la tesis "INCIDENCIA DE LOS NIVELES ALTOS DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN METOTREXATO EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA" reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora

Cuenca, 26 de febrero del 2016

Olga Esther Domínguez Vásquez

C.I: 1400872311



Universidad de Cuenca
Clausula de derechos de autor

Gabriela Beatriz Piedra Lozano, autora de la tesis "INCIDENCIA DE LOS NIVELES ALTOS DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN METOTREXATO EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA" reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de Bioquímico Farmacéutico. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autora

Cuenca, 26 de febrero del 2016

Gabriela Beatriz Piedra Lozano

C.I: 0104536636



Universidad de Cuenca
Clausula de propiedad intelectual

Olga Esther Domínguez Vásquez, autora de la tesis "INCIDENCIA DE LOS NIVELES ALTOS DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN METOTREXATO EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 26 de febrero del 2016

Olga Esther Domínguez Vásquez

C.I: 1400872311



Universidad de Cuenca
Clausula de propiedad intelectual

Gabriela Beatriz Piedra Lozano, autora de la tesis "INCIDENCIA DE LOS NIVELES ALTOS DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN METOTREXATO EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 26 de febrero del 2016

Gabriela Beatriz Piedra Lozano

C.I: 0104536636



ABREVIATURAS Y SIMBOLOGÍA

AR: Artritis Reumatoide

IC: Intervalo de Confianza

MTX: Metotrexato

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

AINES: Antiinflamatorio no Esteroidal

MRB: Modificadores de la Respuesta Biológica

THF: Tetrahidrofolato

DHRF: Dihidrofolato reductasa

AICAR: Aminoimidazol Carboxilasa

IL: Interleuquina

Th: Linfocitos T Helper

Ig: Inmunoglobulina

Cmax: Concentración Máxima

Tmax: Tiempo Máximo

VD: Volumen de Distribución

T_{1/2}: Tiempo de vida media

OMS: Organización Mundial de la Salud

HTX: Hepatotoxicidad

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

FAME: Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad

DMARDs: Disease Modifying Antirheumatic Drugs

FA: Fosfatasa Alcalina

ALT: Alanina Amino Transferasa

AST: Aspartato Amino Transferasa

IU: Unidades Internacionales



DEDICATORIAS

A Dios por guiarme y bendecirme en cada paso que doy además de brindarme sabiduría para culminar esta etapa importante de mi vida, a mis queridos padres Carlos y Esther por regalarme la confianza, el apoyo y las fuerzas necesarias para seguir adelante y no decaer en la batalla, a mis hermanos Carlos y Edith por los consejos apropiados además de su amor infinito, y de manera especial a mis tías y primos por el cariño, el tiempo y la paciencia que me concedieron a lo largo de mi camino universitario.

Este logro es por uds y para uds

Olga.

A Dios porque me brindó sabiduría, paciencia; y comprendí que la voluntad y el tiempo en él son perfectos. De igual manera a mis padres Rosa y Rafael, que son mi orgullo y mis mejores amigos, gracias por el amor y apoyo incondicional, a mis príncipes Rafael, David y Samuel que siempre estuvieron dándome una palabra de ánimo. A mi abue Mariana, mi padrastro Juan y a esas personas que siempre estuvieron a mi lado brindándome palabras de aliento y cariño; nunca me dejaron caer, no perdieron la fé.

Gabriela.



AGRDECIMIENTOS

Principalmente e incondicionalmente a Dios por la sabiduría, la fuerza y persistencia que nos ha brindado a lo largo de nuestras vidas.

A nuestra directora de tesis Dra. Maritza Ochoa por la paciencia, sus enseñanzas compartidas y consejos acertados para la culminación de este proyecto.

De igual manera al personal que labora en el Área de Investigación del Hospital José Carrasco Arteaga Cuenca por facilitarnos los medios necesarios para obtener la información adecuada para la elaboración de esta tesis.

OLGA Y GABRIELA.



1. INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide es una enfermedad crónica autoinmune, multisistémica, inflamatoria cuyo órgano blanco principal es la membrana sinovial. En general, esta enfermedad, primero afecta las articulaciones pequeñas de las manos y los pies, generando edemas, rigidez y cuadros dolorosos. En la actualidad no existe cura para la Artritis Reumatoide, de modo que los tratamientos procuran aliviar el dolor, la rigidez y mejorar la capacidad de movimiento (Colebatchet *al.*, 2011).

Según estudios realizados en la Ciudad de Cuenca se estima una prevalencia de Artritis Reumatoide de 0,8% (IC95%: 0,5 –1,2) tasa similar a la reportada por estudios epidemiológicos realizados en regiones que comparten condiciones geográficas parecidas (Cabrera Pulla *et al.*, 2014).

Uno de los fármacos usados más comúnmente para tratar a los pacientes con artritis reumatoide es el metotrexato. Este es un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad que puede tratar esta patología mediante la reducción de la actividad del sistema inmunitario (Colebatchet *al.*, 2011).

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que reduce los niveles de tetrahidrofolato en las células por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, responsables en la síntesis de ácidos nucleicos (Pérez Hernández *et al.*, 2012).

Según la Sociedad Española de Reumatología actualmente entre el 60 y 93% de pacientes tratados con metotrexato, presentan diferentes tipos de reacciones adversas medicamentosas como: náusea, vómito, diarrea, anorexia, mucositis, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, hemorragia gastrointestinal, insuficiencia hepática (Sáenz Abadet *al.*, 2008).

En los pacientes con artritis reumatoide, los niveles anormales de la función hepática son indicadores de daño hepático. Durante un tratamiento de la artritis con metotrexato se recomienda la determinación periódica de los indicadores de la



función hepática, discontinuando el tratamiento si estos indicadores se mantuvieran persistentemente anormales (Pérez Hernández *et al.*, 2012).

Con estos antecedentes los objetivos del presente trabajo son:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Determinar la incidencia de elevación de transaminasas hepáticas producidas por la administración de metotrexato en el tratamiento de la enfermedad en pacientes que acuden al servicio de reumatología del hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la distribución de los pacientes según variables de interés, edad, sexo, tiempo de tratamiento.

Identificar si existe relación entre los valores de transaminasas y la dosis administrada.



2. MARCO TEÓRICO

2.1 Artritis Reumatoide

Es conocida como una enfermedad articular crónica inflamatoria más frecuente, autoinmune, que afecta principalmente las articulaciones, en forma simétrica, y con manifestaciones sistémicas. También se la puede conocer como una enfermedad destructiva de etiología desconocida, multifactorial y poligénica. El compromiso progresivo articular y extra articular, acaba provocando deformidad, incapacidad funcional y afecta la calidad de vida, el órgano blanco es la membrana sinovial y a la larga produce destrucción de las articulaciones con pérdida del movimiento de las mismas (De Reumatología, S. A., 2011);(Escofet, 1991), (Ramirez Gomez *et al.*, 2004).

Se desconoce el antígeno que se activa para desencadenar el proceso inflamatorio que causa esta patología, pero el mecanismo de inflamación es conocido como inflamatorio multicompartimental, en un individuo genéticamente susceptible, en él se da la participación de factores humorales y celulares, provocando un proceso inflamatorio inmunológico (Ramirez Gomez *et al.*, 2004).

2.2 Epidemiología

La Artritis Reumatoide (AR) presenta una distribución universal, estimándose una prevalencia mundial en torno al 1% y una incidencia aproximada de 0.5 casos anuales por 1000 habitantes. La mayoría de los pacientes, un 80%, tienen el factor reumatoide en suero. En Ecuador, estudios realizados en hospitales de Quito y Guayaquil por Vargas y colaboradores (2014), se ha podido determinar que la Artritis Reumatoide afecta principalmente al sexo femenino, con una relación de 6,4 mujeres por cada hombre que padece la enfermedad. En cuanto a los grupos etarios, la edad promedio fue de 53.6 años, con una edad mínima temprana de 23 años. El promedio de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 2 años. El estudio realizado por Mestanza a 1500 pacientes mayores de 18 años, en una población rural de Quito, la prevalencia de AR fue de 0.9% (García *et al.*, 2004).



Según estudios realizados en la Ciudad de Cuenca se estima una prevalencia de Artritis Reumatoide de 0,8% (IC95%: 0,5 –1,2) tasa similar a la reportada por estudios epidemiológicos realizados en regiones que comparten condiciones geográficas parecidas (Cabrera Pulla *et al.*, 2014).

Existe una clasificación epidemiología de la artritis reumatoide, la cual está compuesta por tres grupos que son:

1. Pacientes evaluados en el primer nivel del atención, en los cuales el factor reumatoide es inusualmente negativo, con frecuentes y prolongados periodos de remisión y que por lo tanto podrían no requerir tratamiento a largo plazo.
2. Pacientes que entre un 60 a 90 % tienen factor reumatoide positivo, es el más frecuente, requieren tratamiento prolongado y la respuesta al mismo puede ser catalogada como buena.
3. Pacientes con enfermedad progresiva, factor reumatoide positivo, los cuales van hacia un deterioro con mala respuesta al tratamiento (Escofet, 1991);(Ramírez Gómez *et al.*, 2004).

2.3 Incidencia

Los estudios de incidencia son escasos y muy contradictorios para esta patología, no existe la información suficiente relacionada con la aparición de nuevos casos en una población con el tiempo establecido, por lo tanto los estudios de incidencia reportados son base de discusión (Escofet, 1991).

2.4 Factores Relacionados

2.4.1 Edad y Sexo

La distribución de la enfermedad de acuerdo a la edad es inumodal; el pico de la enfermedad se dará entre los 40 y 50 años. Aunque existe un tipo de artritis denominado artritis juvenil, la cual aún no se conoce factor que hace desencadenar esta enfermedad a una edad temprana, y otro tipo que se lo conoce como artritis tardía que se desarrolla en personas de 60 años o más. Las mujeres son las más propensas a desarrollar esta enfermedad, en relación a los hombres,



lo cual da una relación de 2 a 3 mujeres por cada hombre con factor reumatoide positivo. Uno de los factores estudiados es la acción de las hormonas sexuales en las mujeres debido a las alteraciones fisiológicas de este género en comparación al género masculino (Escofet, 1991);(Ramírez Gómez *et al.*, 2004).

2.4.2 Otros Factores Relacionados

Según la población estudiada existirán varios factores relacionados para desarrollar artritis reumatoide, el más importante es el factor genético, la artritis reumatoide se la conoce más como una enfermedad genética, la cual sigue en estudio porque aún no se dictamina cual es el factor que hace que esta se active en ciertos individuos. Factores como la educación, estatus marital, nivel socioeconómico, oportunidad de servicios de salud, diagnóstico temprano, seguimiento por el médico reumatólogo e inicio de una terapia en corto tiempo, luego de la iniciación de los síntomas, son factores que predisponen a un desarrollo crónico de la enfermedad. El tabaquismo también es un factor que se encuentra relacionado a la predisposición de la artritis reumatoide (Ramírez Gómez *et al.*, 2004).

2.5 Morbilidad y Mortalidad

Para hablar de la mortalidad hay que conocer primero el impacto de la artritis reumatoide tratando de incluir todos los problemas relacionados con esta patología, problemas anatómicos, problemas psicológicos, y hasta los problemas con el tratamiento. El compromiso extraarticular, la persistencia de múltiples articulaciones inflamadas, un deterioro progresivo de la capacidad funcional y de la calidad de vida, son varios de los factores que se debe relacionar al momento de hablar de mortalidad. El tratamiento farmacológico de esta patología hace que los pacientes padezcan efectos secundarios los cuales llevan a una molestia y calidad de vida reducida por su administración, efectos como sangrado gastrointestinal (AINES), la predisposición asociada con la inmunosupresión por el consumo de inmunosupresores y glucocorticoides determinaran la mortalidad en relación con la enfermedad (Tobón *et al.*, 2005).

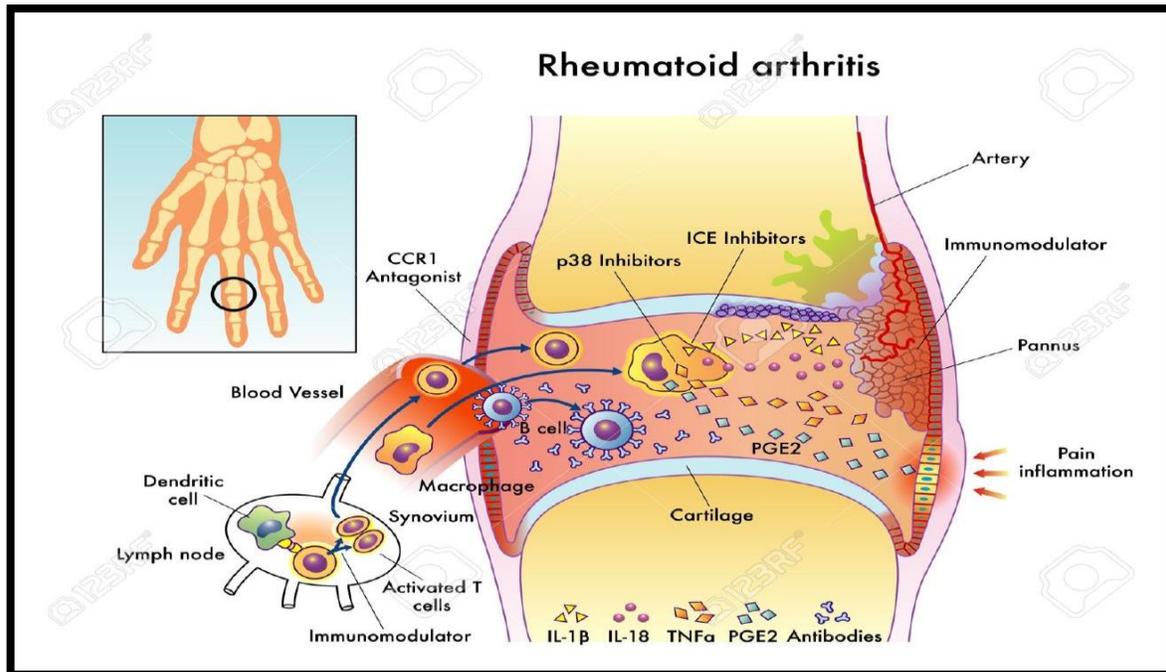


2.6 Etiopatogenia

La artritis reumatoide es el resultado de la acción de un antígeno en un sujeto que tiene una base genética predisponible. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida; podría tratarse de un antígeno exógeno o de un auto-antígeno. La base genética se pone en evidencia por la tendencia a la agregación familiar, la elevada concordancia para la artritis reumatoide son los gemelos monocigotos y la asociación significativa con el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR4. Como factor desencadenante se ha buscado un agente bacteriano o vírico, pero hasta el momento no se ha encontrado ninguna explicación para el desencadenante de la patología. El antígeno provocará una respuesta inmune en el huésped, la cual desencadenará una respuesta inflamatoria. Los macrófagos y las células dendríticas serán las que presentaran al antígeno a los linfocitos T, estos a su vez activaran los linfocitos B. Como respuesta a estas reacciones se desencadenaran una activación de células secretoras de anticuerpos. Entre los anticuerpos formados destaca el factor reumatoide. Al propio tiempo la activación de los linfocitos T motiva la producción de linfocinas (González *et al.*, 2004).

El proceso de inflamación se desencadena como una respuesta inmune en el medio sinovial se activaran numerosos procesos de inflamación. El hueso yuxtaarticular se reabsorbe por acción de los osteoclastos activados por las prostaglandinas o por productos solubles de las células mononucleadas. Los polinucleares atraídos por factores quimotacticos, atraviesan el endotelio y emigran hacia el líquido sinovial, donde fagocitan los complejos inmunes y se autodestruyen. Con ello se liberan enzimas lisozomicas que perpetúan la respuesta inflamatoria. Las prostaglandinas poseen una influencia marcada en el proceso inflamatorio de la enfermedad (Anaya *et al.*, 2006).

Figura 1. Patogenia de una articulación con artritis reumatoide, muestra acción de linfocitos, macrófagos, células dendríticas.



Fuente: (Barbero González, 2014)

2.6.1 Patología Articular

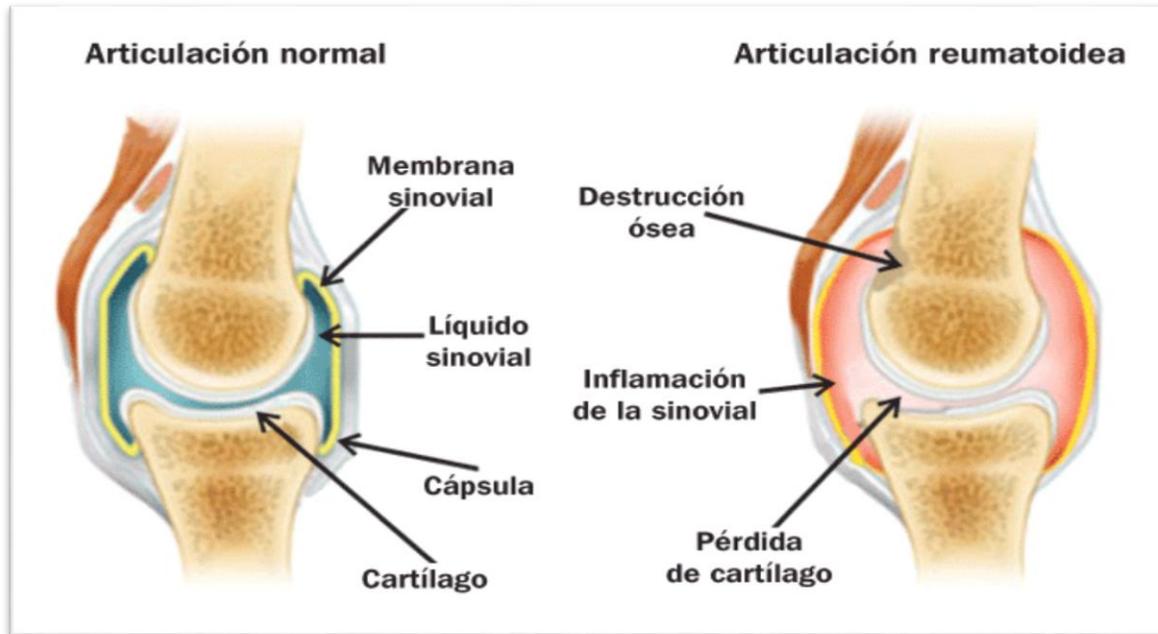
En la artritis reumatoide, el proceso inflamatorio se da a nivel sinovial sigue la pauta de la sinovitis en general, aunque con algunos rasgos particulares. Estos rasgos son:

- Hiperplasia de los sinoviocitos que se disponen en varias capas, en general más de tres.
- La infiltración se hace a expensas de los linfocitos y células plasmáticas. Los linfocitos se distribuyen de dos maneras: de forma difusa o en acumulo con aspecto de nódulos linfoides.
- Se observan focos de necrosis fibrinoide tanto en la superficie como en la profundidad de la sinovial.
- Es frecuente la presencia de fibrina adherida a la superficie.

En las zonas de contacto con el cartilago hialino la sinovial se diferencia insensiblemente en tejido de granulación o pannus, es decir tejido compuesto por

fibroblastos, proliferantes, vasos y células redondas. El cartílago se destruye progresivamente. El hueso subcondral se atrofia y en él aparecen erosiones, formaciones pseudoquisticas y, en fases avanzadas, destrucción epifisaria (González *et al.*, 2004).

Figura 2. Ilustración esquemática de una articulación normal (izquierda) y una articulación reumatoide (derecha).



Fuente: (Buena Forma, 2011).

2.7 Diagnóstico

Los criterios de diagnóstico aprobados por la “American Collage of Reumatology” son los siguientes:

1. Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima.
2. Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente hinchazón de tejidos blancos o líquidos sinovial (no solo crecimiento óseo). Las posibles 14 áreas articulares son las interfalángicas proximales, metacarporfalángicas, muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsfalángicas.



3. Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por hinchazón en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas o interfalángicas proximales.
4. Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (tal como se describe en el punto #2), en ambos lados del cuerpo. Se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas o metatarsfalángicas, aunque la simetría no sea absoluta.
5. Nódulos reumatoideos, subcutáneos sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico.
6. Demostración de cantidades anormales de factor reumatoide sérico por cualquier método que sea positivo en menos del 5% de los controles normales.
7. Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más marcada junto a las articulaciones afectada.

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos 4 de los 7 criterios (Escofet, 2010).

2.8 Tratamiento

La base del tratamiento para la artritis reumatoide son los fármacos. El daño articular se establece en los dos años de padecer la patología, es difícil saber qué individuo desarrollará complicaciones a lo largo de la enfermedad, por eso es recomendable el uso de fármacos modificadores de la enfermedad desde los primeros meses (Díaz Jouanen *et al.*, 2005).

El objetivo del tratamiento en la Artritis Reumatoide es conseguir la remisión de la enfermedad, evitar la pérdida de funcionalidad y el daño en las articulaciones, sin causar efectos adversos inaceptables. La clase y la dosificación de los fármacos

usados dependerán del tipo de agresividad de la artritis reumatoide o a su vez del avance de la enfermedad (Molina *et al.*, 2010).

2.9 Protocolo Terapéutico en el Ecuador

Según el protocolo terapéutico establecido en Ecuador existe la siguiente tabla en donde encontramos a los fármacos utilizados para la artritis reumatoide.

Figura 3. Protocolo terapéutico del Ecuador de la Artritis Reumatoide.

	Principios activos	Eficacia	Seguridad	Conveniencia	Niveles
1	Ibuprofeno	+++	+++	+++	1-2-3
2	Diclofenaco	+++	+++	+++	1-2-3
3	Prednisolona	+++	++	++	1-2-3
4	Metotrexato	++	++	++	2-3
5	Infliximab	++	++	++	3
6	Rituximab	++	++	++	3

Fuente: (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2014)

2.9.1 Analgésicos Simples

En la Artritis Reumatoide, los analgésicos alivian el dolor, pero no tienen efecto sobre la inflamación producida por el daño articular. Se los administra en conjunto con el resto de medicamentos para aliviar o mejorar los daños causados por la Artritis Reumatoide. Entre estos medicamentos se incluyen:

- Acetaminofen
- Tramadol

Los medicamentos narcóticos contra el dolor no suelen recomendarse para el tratamiento prolongado de la AR, porque a menudo tienen efectos secundarios



indeseables y pueden crear dependencia si se toman en exceso (Betés de Toro, 2008)

2.9.2 *Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES)*

Los AINES conocidos como fármacos antiinflamatorios no esteroideos se utilizan para ayudar a aliviar el dolor y a combatir la inflamación que acompaña a la Artritis Reumatoide. Algunos AINES incluyen, el ibuprofeno y diclofenaco, entre otros. Estos fármacos por si solos no suelen constituir un tratamiento adecuado para la AR. La mayoría de los pacientes con esta patología necesitan también de la administración de medicamentos modificadores de la enfermedad o agentes biológicos. Los AINES pueden causar efectos secundarios, como dolor de estómago e incluso hemorragias. También se asocian a problemas cardiacos y daño hepático y renal en personas susceptibles (Betés de Toro, 2008);(Lorenzo *et al.*, 2002).

2.9.3 *Corticosteroides*

Los corticosteroides (cortisona, prednisona) reducen la inflamación y la progresión de la enfermedad. Estos medicamentos están relacionados con el cortisol, una hormona natural que se encuentra en el cuerpo, por esta razón no deben usarse como tratamiento único en casos crónicos debido a sus efectos secundarios tales como aparición de rasgos cushingoides, cambios de personalidad, molestias gastrointestinales, y alteraciones del sueño. Se pueden utilizar corticosteroides en bajas dosis con AINEs, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) o agentes biológicos para controlar la inflamación articular (Betés de Toro, 2008).

2.9.4 *Fármacos Modificadores de la Enfermedad*

Los fármacos que alivian síntomas, además de tener la capacidad de modificar el proceso de la enfermedad de la AR, son conocidos como fármacos



antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME). Estos fármacos son una parte importante del tratamiento para pacientes con AR. Estos medicamentos pueden controlar la AR, así como también, prevenir la deformidad y la discapacidad (Barreto *et al.*, 2007).

Estos medicamentos son:

- Metotrexato
- Hidroxicloroquina
- Sulfasalazina
- D-penicilamina
- Azatioprina
- Ciclosporina

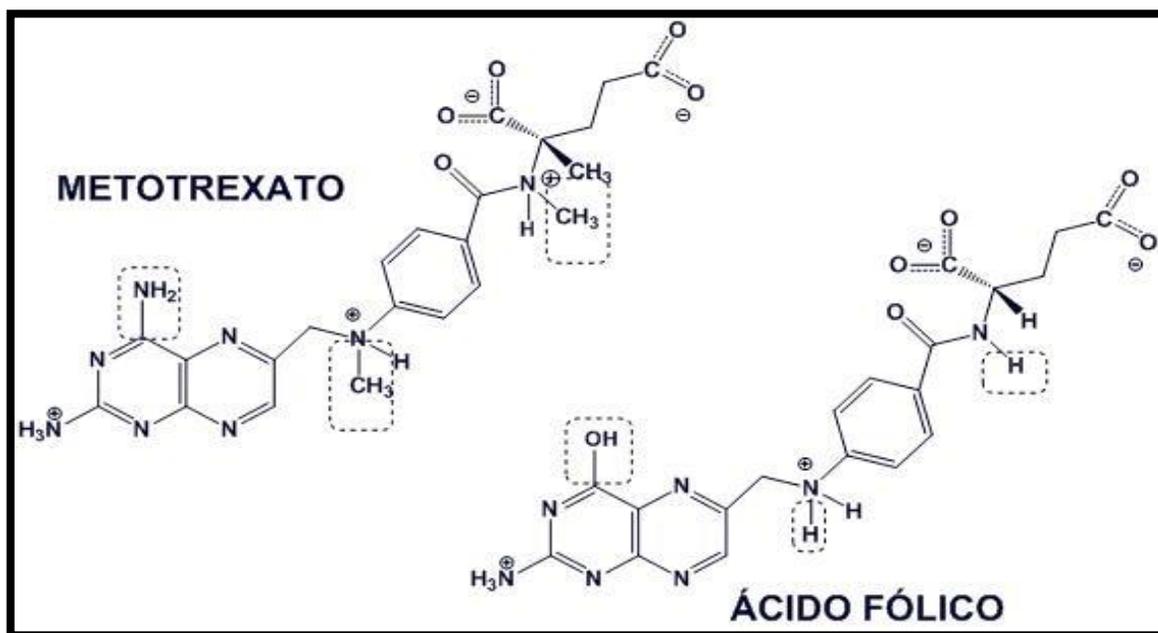
2.9.5 Agentes biológicos

El etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab y tocilizumab, también llamados modificadores de la respuesta biológica (MRB) atacan sustancias químicas específicas del sistema inmunológico involucradas en la AR (Acosta *et al.*, 2011).

2.10 Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico que se une con gran afinidad al sitio catalítico activo de la reductasa de dihidrofolato (DHFR, *dihydrofolatereductase*) (Katzung *et al.*, 2010).

Figura 4. Estructura química del Metotrexato y Ácido Fólico.



Metotrexato es una mezcla conteniendo 85% (calculado sobre una base anhidra) de ácido 4-amino-10-metilfólico; y pequeñas cantidades de compuestos estrechamente relacionados. Desde un punto de vista estructural, Metotrexato difiere del ácido fólico en la sustitución de un grupo amino (-NH₂) por un grupo hidroxilo (-OH) en el núcleo de pteridina; y la adición de un grupo metilo (-CH₃) sobre los nitrógenos amínicos de los grupos pterilo y benzoilo. Fuente (Lopez Tricas, 2011).

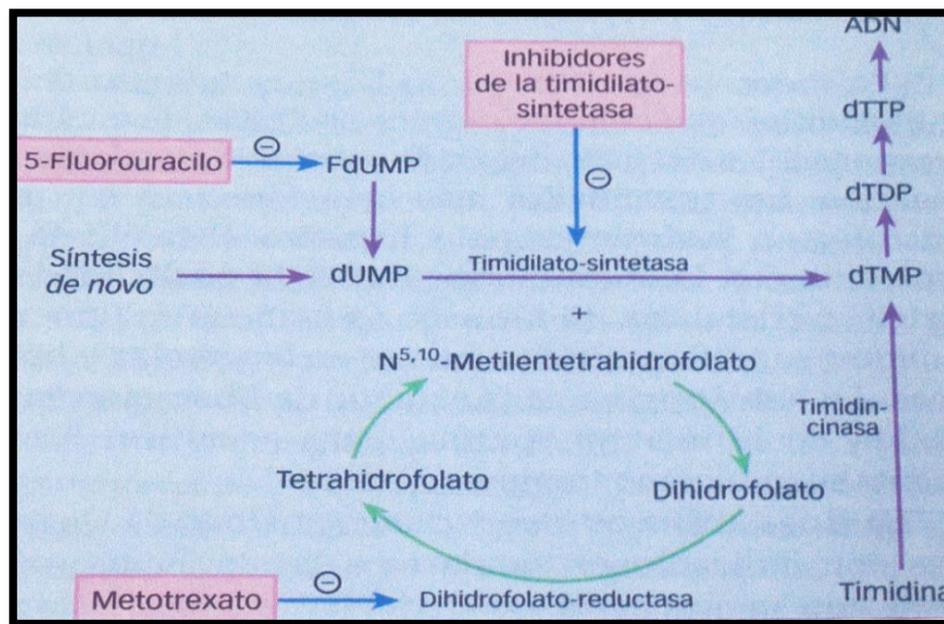
2.10.1 Mecanismo de Acción

El efecto terapéutico favorable del metotrexato en la artritis reumatoide es el resultado de múltiples acciones sobre sistemas enzimáticos, citoquinas y funciones celulares. El resultado es un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. Algunos de estos mecanismos explican la toxicidad y efectos adversos. Esto resulta en inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato (THF), el cual sirve de transportador de un carbono clave para los procesos enzimáticos que intervienen en la síntesis de *ново* del timidilato, nucleótidos de purina y los aminoácidos serina y metionina. De esta manera, la inhibición de estos diversos procesos metabólicos interfiere en la formación de DNA, RNA y proteínas celulares clave (Katzung *et al.*, 2010).

Posiblemente la eficacia del metotrexato es mediada por la inhibición de la enzima transformilasa de la aminoimidazol-carboxilasa o AICAR transformilasa y esto lleva a la liberación y acumulación de adenosina, la cual es antiinflamatoria e inmunosupresora. (Katzung *et al.*, 2010);(Lopez Tricas, 2011).

La adenosina inhibe la producción de varios citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral. Otros efectos del metotrexato son: incremento de las citoquinas TH2, como IL-10 e IL-4, las cuales son antiinflamatorias y disminución de las citoquinas TH1, proinflamatorias como la IL-2 y el interferón gamma. También se ha demostrado la disminución de leucotrieno B-4, prostaglandinas E2 y superóxidos. Otros efectos del metotrexato son la disminución del factor reumatoide IgM e IgA, de los niveles de la proteína C reactiva y de la eritrosedimentación (Uribe Uribe *et al.*, 2010).

Figura 5. Síntesis de timidilato y ciclo del folato.



Fuente: (Lorenzo *et al.*, 2010)

2.10.2 Farmacocinética

2.10.2.1 Absorción

El MTX se administra por vía intravenosa, intratecal u oral. La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg cada siete días en una sola dosis oral, pero alternativamente. Es variable y dosis-dependiente. La biodisponibilidad disminuye



con la dosis, haciendo pensar que la absorción se lleva a cabo por mecanismos saturables. La toma del Metotrexato junto con alimentos retrasa la absorción y disminuye la $CM_{\text{MÁX}}$, la cual tiene lugar al cabo de entre 1 hora y 2 horas ($TM_{\text{MÁX}} \approx 1 \leftrightarrow 2$ horas) (Ramírez Gómez *et al.*, 2004);(López Tricas, 2011).

2.10.2.2 *Distribución*

En pacientes tratados con Metotrexato para la artritis reumatoide, la relación de concentraciones “sinovial vs plasma” es [0,9:1,2]. Se distribuye en el “tercer espacio” (efusiones pleurales, líquido ascítico), prolongando la vida plasmática media ($T_{1/2}$), e incrementando la toxicidad cuando se administran dosis elevadas ($> 250\text{mg}/\text{m}^2$). Metotrexato se acumula durante varias semanas en los riñones; y durante varios meses en el hígado. El Volumen Aparente de Distribución (VD), siguiendo la administración intravenosa es de $0,18\text{L}/\text{Kg}$; y, una vez alcanzado el estado de equilibrio se halla en el rango $[0,4 \leftrightarrow 0,8 \text{L}/\text{Kg}]$.

Metotrexato atraviesa la barrera placentaria. Así mismo se distribuye en la leche materna. En el rango de concentraciones $[0,001 \leftrightarrow 0,1 \text{mcg}/\text{ml}]$, alrededor del 50% del fármaco está unido a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina (López Tricas, 2011

2.10.2.3 *Metabolismo*

Es metabolizado en el hígado a 7-hidroxi-metotrexato, el cual circula unido a la albumina en un 90%. Ambos son poliglutamados intracelularmente y de esta forma tienen una vida media de 6,5 días. El metotrexato poliglutámico tiene una retención celular más fuerte, permanece en la célula aún en ausencia de una droga extracelular y por su difusión pasiva a los líquidos intersticiales pueden acumularse en sitios extravasculares (Uribe Uribe *et al.*, 2011).

2.10.2.4 *Eliminación*

La eliminación del Metotrexato es fundamentalmente renal, por filtración glomerular y secreción tubular. El modelo cinético de excreción es bifásico: una



parte importante, pero variable, se excreta durante las primeras 24 horas; y el resto se excreta muy lentamente (López Tricas, 2011);(Uribe Uribe *et al.*, 2011).

2.10.3 Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM)

Según el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos y Registro terapéutico del Ecuador la clasificación de las reacciones adversas de este fármaco, son las siguientes:

Tabla 1. Principales reacciones adversas por el uso de metotrexato.

TIPO	EFEECTO
FRECUENTES	Alopecia, aracnoiditis por administración intratecal, toxicidad subaguda con la administración intratecal, parálisis de las extremidades, convulsiones o coma, enrojecimiento cutáneo, hiperuricemia, náusea, vómito, diarrea, anorexia, mucositis, leucopenia, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda.
POCO FRECUENTES	Fotosensibilidad, rash, dolor abdominal, fatiga, escalofríos, fiebre, disminución de la resistencia a infecciones, hemorragia gastrointestinal, mielosupresión, desordenes pulmonares, neumonía intersticial, hepatotoxicidad .
RAROS	Estomatitis ulcerativa severa, diarrea severas, neumonitis, inmunosupresión, infecciones oportunistas, neurotoxicidad, aracnoiditis, mieloma subagudo, leucoencefalopatía, encefalopatía, convulsiones, síndrome de Steven-Johnson, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica, reacción anafilactoidea, síndrome de lisis tumoral.

Fuente: (Lucio, 2011)



Las reacciones adversas que afectan al hígado son más difíciles de definir, por lo que dicho concepto ha sido establecido por reuniones de consenso e incluye, al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- 1) Aumento de alaninoamino transferasa superior a dos veces el valor normal.
- 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad.
- 3) Aumento de aspartatoamino transferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad. (Gómez *et al.*, 2005)

2.10.4 Interacciones

La interacción con otras drogas

- a. Absorción: disminuida por antibióticos no absorbibles (neomicina, nistatina, polimixina y vancomicina), pero la kanamicina puede incrementarla.
- b. Distribución: el metotrexato puede ser desplazado de la albumina por la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, aumentando la droga libre, pero no se ha establecido incremento de la toxicidad exceptuando probablemente los salicilatos (Uribe Uribe *et al.*, 2011).

2.10.5 Toxicidad

La suspensión de metotrexato se debe más a efectos adversos que a ineficacia, sin embargo, es el medicamento de acción lenta utilizado durante un tiempo más prolongado si se compara con otras drogas de acción lenta, lográndose una persistencia en el tratamiento hasta del 53% a los 12 años.

Los efectos secundarios ocurren especialmente en los primeros seis meses de tratamiento generalmente son transitorios y controlables con ácido fólico (Ramirez Gomez *et al.*, 2004);(Uribe Uribe *et al.*, 2011);(Gómez, 2005).

2.10.6 Resistencia

La resistencia al metotrexato (MTX) se ha atribuido a:



- 1) Una disminución del transporte de los fármacos a través del transportador de folato reducido a la proteína de receptor del folato.
- 2) Una menor formación de poliglutamatos de MTX citotóxicos,
- 3) Mayores concentraciones de la enzima DHFR a través de una amplificación genética y otros mecanismos genéticos.
- 4) Alteración de la proteína DHFR con una menor afinidad por el MTX (Katzung, 2010).

2.11 Hepatotoxicidad y Transaminasas

El daño hepático causado por medicamentos, se está convirtiendo en un importante problema de salud pública que afecta a los pacientes, médicos, industria farmacéutica y agencias reguladoras. El daño hepático inducido por drogas es la causa más común de muerte por fallo hepático y representa alrededor del 10% de casos a nivel mundial. La hepatotoxicidad por fármacos es la principal reacción adversa implicada en el abandono del desarrollo de futuros medicamentos. La mayor parte de la información se obtiene de los datos referidos a las agencias reguladoras a través del sistema de notificación voluntaria (tarjeta amarilla) y por la información obtenida a través de la evaluación clínica de las enzimas hepáticas. (Gómez, 2005)

Las transaminasas séricas son indicadores sensibles de lesión hepática. Los indicadores más frecuentemente utilizados de disfunción del hepatocito son la alaninaamino transferasa (ALT, conocida también como transaminasa glutámico-pirúvica sérica o SGPT) y la aspartatoamino transferasa (AST, conocida también como transaminasa glutámico-oxalacética sérica o SGOT). Estas enzimas catalizan la transferencia de los grupos alfaamino de la alanina y el ácido aspártico respectivamente, al grupo alfaceto del ácido cetoglutárico. Ambas requieren como cofactor el 5' -fosfato de piridoxal. En los tejidos, la ALT se encuentra en el citosol, mientras que la AST está en el citosol y en las mitocondrias. Ambas aminotransferasas están presentes normalmente en el suero en bajas concentraciones (menos de 30 a 40 IU/L). La aspartatoamino transferasa se



encuentra en: hígado, músculo cardíaco, músculo esquelético, riñones, cerebro, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. La alaninaamino transferasa está presente en su mayor concentración en el hígado y es una prueba más sensible y específica del daño hepatocelular agudo. (Reddy *et al.*, 2005).

Las transaminasas pueden aumentar por efecto de fármacos como AINE, sales de oro, azatioprina, ciclosporina A, sulfasalazina y, especialmente, leflunomida y metotrexato (8-60%). El aumento de transaminasas por metotrexato suele producirse entre el segundo y el sexto mes de administración del fármaco, y se consideran significativos los aumentos superiores a dos veces su valor normal en tres controles sucesivos. Disminuyen al suspender el tratamiento. (De Reumatología, S. A., 2011).

La elevación de las transaminasas en una analítica puede tener varias causas. En la hepatitis vírica suele haber cifras elevadas de transaminasas, con ictericia. Clave en el diagnóstico es el estudio para las serologías, incluyendo virus de hepatitis A, B, C. La hepatitis tóxica, producida por alcohol, heroína o fármacos como estrógenos e hipolipemiantes, puede tener los síntomas de la vírica. Otro motivo de elevación de las transaminasas puede ser la colestasis, obstrucción al paso del jugo biliar, a nivel hepático, con lo que las secreciones se acumulan en las regiones anteriores a la obstrucción, la bilirrubina pasa a la sangre y produce ictericia, la bilis se estanca en el hígado y se elevan dos enzimas, la GGT y la fosfatasa alcalina (Barril, 2004).



3. METODOLOGÍA

3.1 Tipo de estudio

La investigación es de tipo Observacional – Descriptivo Retrospectivo

3.2 Variables

3.2.1 Variables Independientes

Tabla 2. Variables Independientes de la investigación.

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años	Desde 18 años
Sexo/Género	Es el estado social y legal que nos identifica como niñas o niños, mujeres u hombres	Masculino Femenino	
Tiempo de tratamiento	Periodo transcurrido para que un medicamento actúe frente a un padecimiento, para tener efecto sobre el mismo.	Meses	
AST	Aspartato amino transferasa (AST)	41 IU	Hombres: Hasta 41 IU Mujeres Hasta 41 IU
ALT	Alanino amino transferasa (ALT)	41 IU	Hombres: Hasta 41IU Mujeres: Hasta 41 IU

Fuente: Las autoras



3.2.2 Variables dependientes

Tabla 3. Variables Dependientes de la investigación.

	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Metotrexato	Antagonista de ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa.	Dosis (Única)	mg/kg peso

Fuente: Las autoras

3.3 Universo de estudio

El estudio se realizó en 78 pacientes que fueron atendidos en el área de Reumatología en el Hospital José Carrasco Arteaga Cuenca en el periodo de 1 de agosto de 2014 al 1 de agosto de 2015 y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

3.3.1 Criterios de inclusión

Formarán parte del estudio pacientes de ambos sexos diagnosticados con Artritis Reumatoide que se administran Metotrexato y que tengan en sus historias clínicas al menos una medición de las enzimas transaminasas (AST y ALT) en el periodo del 1 de agosto del 2014 al 1 de agosto de 2015.

3.3.2 Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes con cuadros de Hepatitis, Cirrosis, Atrofia hepática, Hígado graso.
- ✓ Pacientes que tomen medicamentos hepatotóxicos tales como: Metiltestosterona, Nitrofurantoina, Rifampicina, Amoxicilina–Acido clavulánico, Oxacilina, Carbamazepina, Duloxetina, Mirtazapina, Antidepresivos tricíclicos, Amiodarona, Inhibidores de la proteasa, Asparaginasa, Paracetamol.



4. PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO.

Para realizar el procesamiento estadístico de los datos se emplearon los programas *SPSS v. 22.0* y *Epidat v. 3.0*. Para crear la base de datos se empleó *Microsoft Excel v. 2011* para *Windows*.

Los datos cuantitativos fueron previamente explorados para observar si se presentaban con una distribución normal. Esto fue importante para la selección de los test estadísticos paramétricos o no paramétricos en las pruebas de hipótesis.

En el caso de comparar dos muestras independientes con distribución normal, se empleó la prueba T de *Student*, mientras que para aquellas que no cumplían esta condición se empleó la prueba U de *Mann Whitney*. El análisis de varianza se realizó por *ANOVA* de una vía siempre que se cumplieran los supuestos del modelo. En su defecto se empleó el test de *Kruskal Wallis* como su análogo no paramétrico.

En el análisis de las tablas de contingencia se empleó el test Chi-cuadrado de *Pearson*. Mientras que para evaluar el grado de asociación entre dos variables cuantitativas se empleó el coeficiente de correlación lineal.

En todos los casos se empleó un nivel de significancia estadística para una probabilidad de error inferior al 5 %.

5. RESULTADOS.

5.1 Descripción general de la muestra de estudio.

En la muestra analizada 78 personas cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, con al menos una medición de las enzimas transaminasas (AST y ALT) en el tiempo de estudio.

En la tabla 4 se resumen las distintas variables analizadas sobre esta muestra. Se debe notar el amplio rango en la actividad de las enzimas analizadas lo que se evidencia en la ALT con un valor mínimo de 2 UI y uno máximo de 173 UI, mientras que en AST, con un valor mínimo de 10 UI y máximo de 111 UI.

Esto también queda apoyado por la elevada desviación estándar respecto a los valores promedios, las mismas que están en 30 para ALT y 21 para AST.

Tabla 4. Comportamiento de las variables investigadas en la muestra de estudio.

VARIABLES	N	SEXO		TOTAL	Variabilidad		
		F	M		Mín.	Máx.	S
		n=59	n=19				
EDAD (años)	78	51	49	51	20	80	13
PESO (kg)	78	63,03	73,30*	65,53	42,00	98,20	11
DOSIS SEMANAL/PESO (mg/kg)	78	0,24	0,22	0,24	0,11	0,43	0,06
DOSIS SEMANAL (mg/semana)	78	15,0	16,0	15,0	7,5	25,0	2,60
DOSIS TOTAL ACUMULATIVA (mg)	78	175,0	184,0	177,0	90,0	300,0	31
TIEMPO DE TRATAMIENTO (años)	78	7	8	7	2	25	5
ACTIVIDAD ALT (UI) PROMEDIO	78	30	36	32	2	173	30
ACTIVIDAD AST (UI) PROMEDIO	78	28	31	30	10	111	21

* Diferencias significativas para $p < 0,001$; F: Femenino; M: Masculino; Mín: Valor Mínimo; Máx.: Valor Máximo; S: desviación estándar.

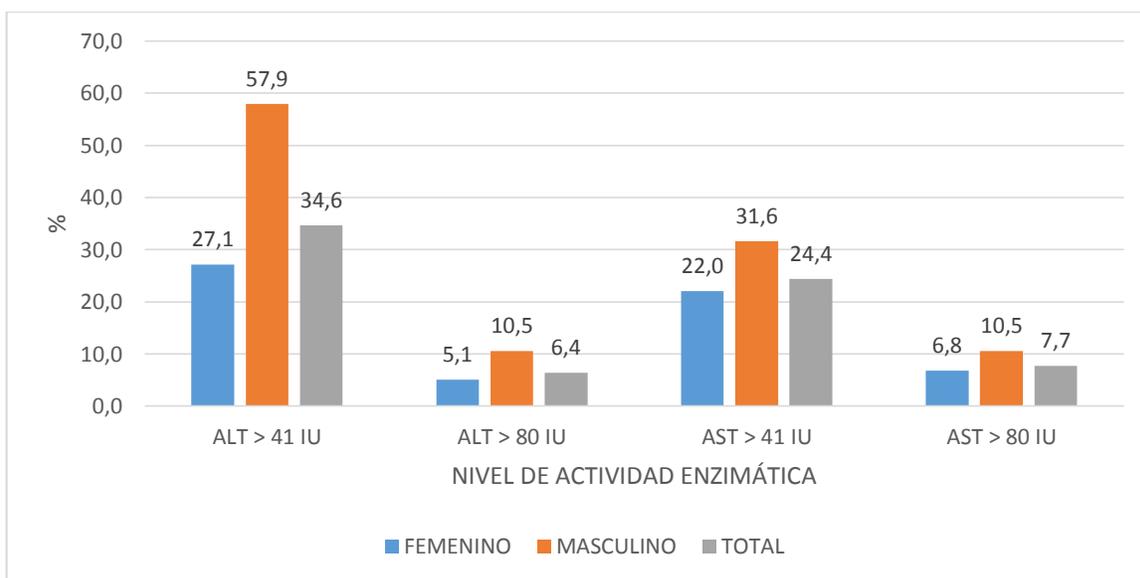


Entre los pacientes analizados predominaron los del género femenino. No hubo diferencias entre ambos sexos en cuanto a la edad, la dosis consumida semanalmente, la dosis semanal recibida según su peso, así como la dosis total y el tiempo de tratamiento. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la actividad promedio de las enzimas de interés. El rango de edad fue muy amplio, abarcando desde jóvenes de 20 años, hasta personas de 80 años, lo que puede afectar significativamente los resultados de la investigación.

La dosis semanal estuvo relacionada fundamentalmente con la gravedad de la condición y abarcó desde los 7,5 mg de metotrexato/semana hasta 25 mg/semana aportándose por vía oral en cápsulas de 2,5 mg por vez. Asimismo, las enzimas analizadas también mostraron una gran variabilidad, en especial en la ALT con valores en algunos casos que superan en cuatro veces el rango normal, lo que puede ser indicativo de alguna lesión tisular.

5.2 Incidencia de valores elevados para la actividad de enzimas transaminasas ALT y AST.

Figura 6. Incidencia de enzimas AST y ALT según el sexo.

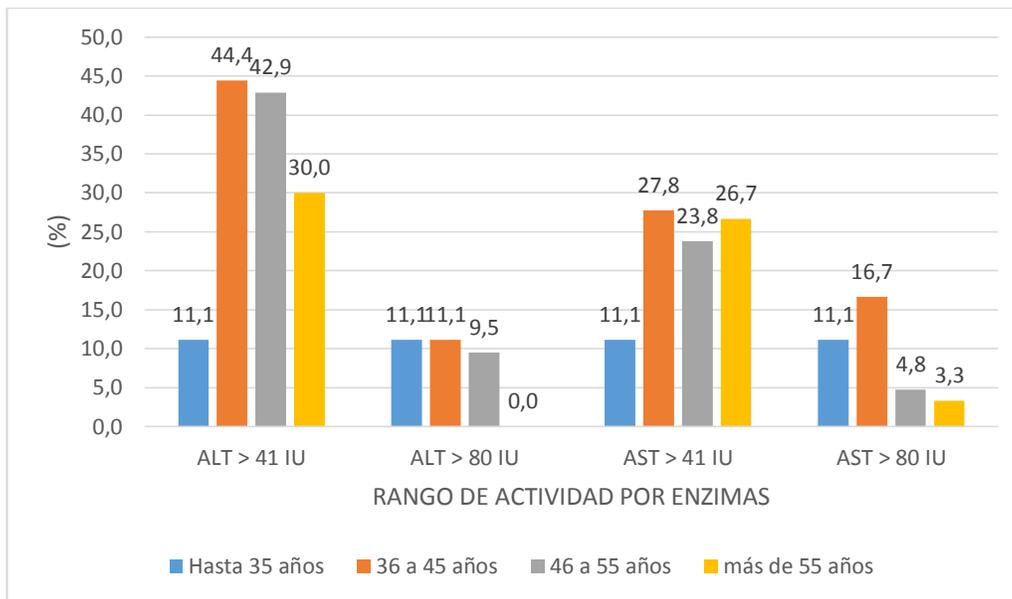


La incidencia de pacientes con niveles de ALT por encima de 41 IU valor considerado normal fue de 34,6 % y estuvo próxima al 58 % en los hombres y al 27 % de las mujeres con diferencias significativas en ambos grupos ($P = 0,0296$).

En todos los registros, los valores anormales superiores a dos veces el valor normal fue de un 6,4 % de los pacientes investigados sin diferencias entre géneros (figura 6).

En el caso de la enzima AST sus valores superaron el rango normal (más de 41 IU) en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes, sin presentarse diferencias significativas según el sexo. Por su parte tampoco hubo diferencias entre los niveles superiores de esta enzima (más de 80 IU) entre hombres y mujeres presentándose esta condición durante el tiempo de estudio en el 7,7 % de muestra analizada.

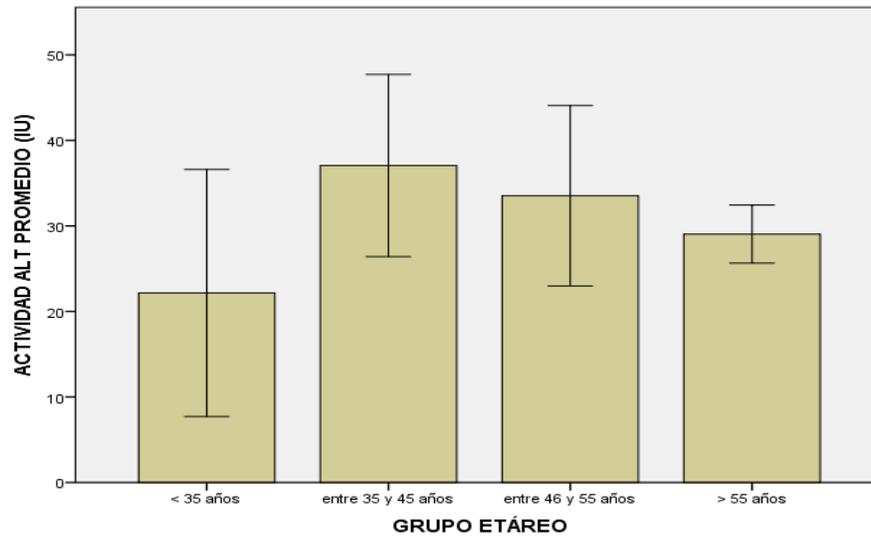
Figura 7. Incidencia de los valores de ALT en función a la edad.



Al observar el comportamiento de la actividad de la enzima ALT según los grupos de edad, se obtuvo la figura 7. Aunque la prueba Chi-cuadrado no arrojó una asociación significativa para dependencia entre la edad y la incidencia de valores elevados de esta enzima ($P = 0,270$), se nota que los grupos de edad más afectados con niveles de ALT superiores al rango normal son los comprendidos entre 36 a 55 años, observándose esta condición en más del 40% de los pacientes analizados. Los resultados de este gráfico también sugieren que los valores elevados de transaminasa pudieran tener una relación no lineal con la edad de los pacientes.

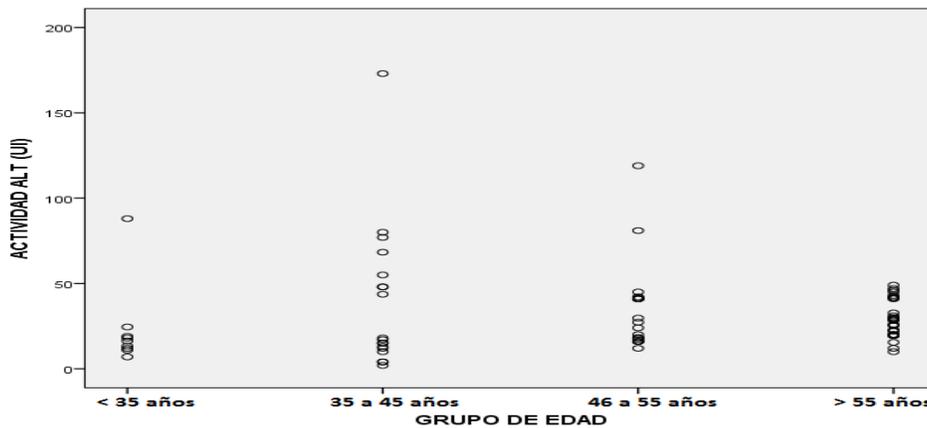
El planteamiento anterior queda apoyado por la observación de que el grupo etáreo que manifestó mayor actividad promedio de la enzima ALT durante el tiempo de estudio fue justamente el de 36 a 45 años, seguido por los de mayor edad y por último el grupo de los más jóvenes ($P = 0,050$; ANOVA no paramétrico de *Kruskal-Wallis*).

Figura 8. Actividad ALT promedio según grupo etáreo



Cabe mencionar que el grupo de menor edad fue también el que presentó una mayor variabilidad en sus resultados (Figura 8).

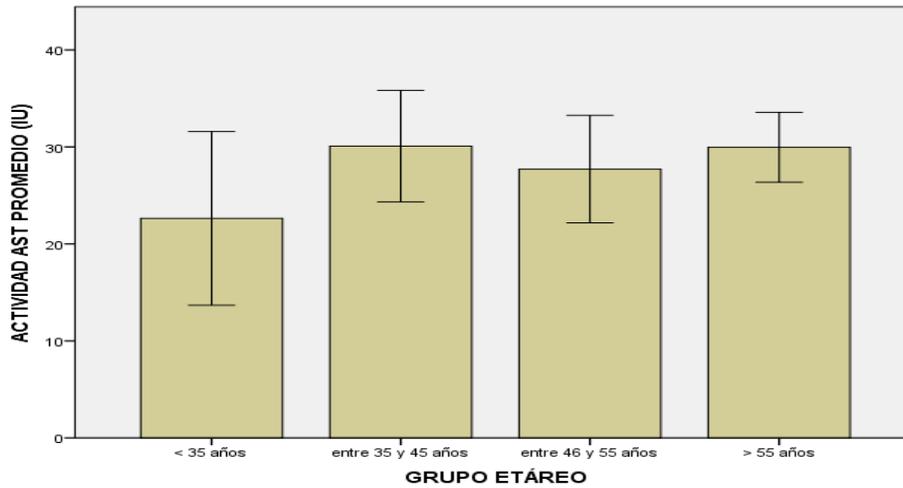
Figura 9. Dispersión de los valores de la enzima ALT durante el estudio



En la figura 9 se presenta más detallado el comportamiento disperso de los valores de esta enzima por cada grupo de edad. A excepción del grupo mayor de 55 años todos los demás mostraron una elevada dispersión como se indicó en la tabla 6 con valores mínimos y máximos entre 2 IU y 173 IU en toda la muestra.

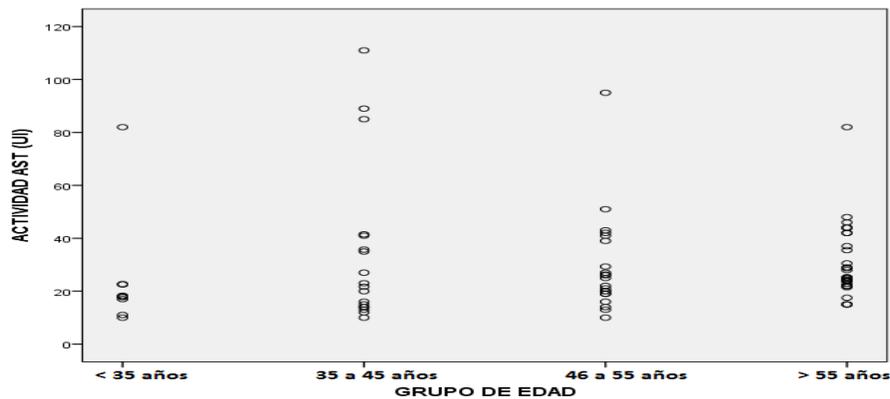


Figura 10. Actividad AST promedio según grupo etáreo.



De forma similar a lo que ocurrió con la enzima ALT los pacientes más afectados con valores de actividad AST superiores al rango normal tuvieron una edad mayor a 35 años, siendo además el que presentó mayor incidencia de casos con una actividad de la enzima superior a dos veces el rango normal. Nuevamente el grupo de mayor variabilidad fue el de una edad inferior a los 35 años, demostrándose además diferencias significativas por grupos de edad ($P = 0,036$; ANOVA no paramétrico *Kruskal-Wallis*). En la figura 10 se resumen estos resultados.

Figura 11. Dispersión de los valores de la enzima AST durante el estudio.



En el Figura 11 se presenta más detallado el comportamiento disperso de los valores de esta enzima por cada grupo de edad con valores mínimos y máximos entre 10 IU y 111IU como se presentó previamente en la tabla 4.



En este mismo sentido, cuando se analiza la incidencia de valores de las enzimas ALT y AST fuera del rango normal según la dosis aplicada semanalmente se obtiene la tabla 5. A pesar de no detectarse diferencias significativas entre las frecuencias de presentación de cada rango de actividad para las enzimas analizadas se debe notar en la tabla que solo las dosis de 15 mg o más por semana fueron las que presentaron niveles de la enzima superiores a 80 IU, lo que sugiere un posible efecto de esta variable no detectado por el pequeño tamaño muestral empleado.

Tabla 5 Comportamiento de la actividad de las enzimas ALT y AST según la dosis semanal de metotrexato.

ENZIMA	Nivel de actividad	DOSIS SEMANAL			
		< 15 mg		≥ 15 mg	
		N	%	N	%
AST	< 41IU	13	22,0	46	78,0
	41 IU a 80 IU	2	15,4	11	84,6
	> 80 IU	0	0,0	6	100,0
ALT	< 41 IU	10	19,6	41	80,4
	41 IU a 80 IU	5	22,7	17	77,3
	> 80 IU	0	0,0	5	100,0

Fuente: Las autoras



Tabla 6 Coeficientes de correlación entre la actividad de las enzimas y el peso, las dosis y el tiempo de tratamiento.

VARIABLES	ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS	
	ALT	AST
DOSIS ACUMULATIVA	0,042	0,081
DOSIS SEMANAL/kg DE PESO	-0,008	0,071
PESO	0,075	0,021
TIEMPO DE TRATAMIENTO	0,042	0,071

Fuente: Las autoras

Por otro lado, la actividad de las enzimas analizadas no guardó relación lineal con el peso corporal, la dosis acumulativa, la dosis semanal por kg peso corporal, ni con el tiempo de tratamiento al que han estado sometidos los individuos analizados como lo demuestra la tabla 6, donde los coeficientes de correlación lineal son muy bajos. Se debe recordar que mientras más cercano a 1 ó a -1 se encuentre el coeficiente de correlación, la relación lineal es más fuerte y mientras más cercano a cero este coeficiente es más débil, tal y como ocurre en la tabla 8.

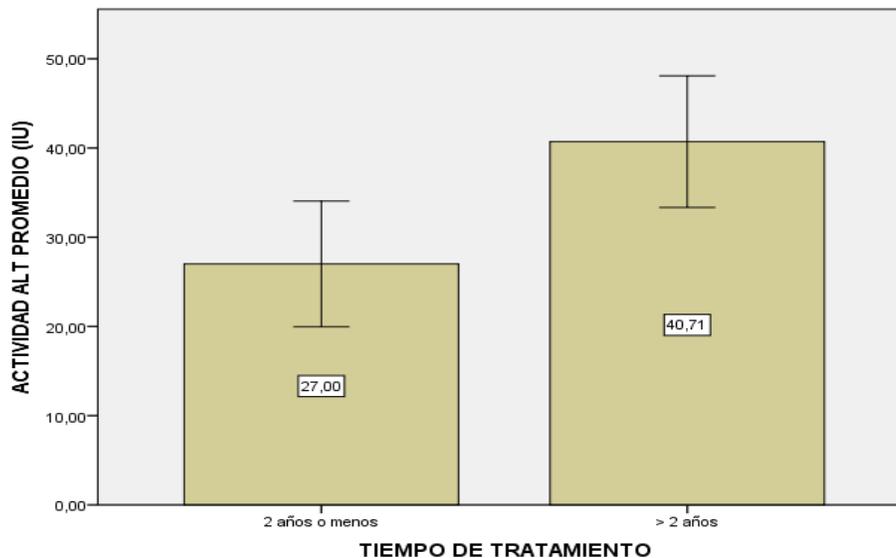
Tabla 7. Comportamiento de los valores promedio del peso y las dosis aplicadas según el sexo.

Sexo	Variable	Actividad	Media	Mín.	Máx.	P*
F	Peso (kg)	< 41 IU	63	44	89	0,742
		+ 41 IU	64	42	77	
		+ 80 IU	59	52	64	
	Dosis semanal/peso (mg/kg)	< 41 IU	0,24	0,14	0,43	0,312
		+ 41 IU	0,24	0,20	0,36	
		+ 80 IU	0,29	0,23	0,38	
	Dosis total (mg)	< 41 IU	173	90	240	0,297
		+ 41 IU	178	150	240	
		+ 80 IU	200	180	240	
M	Peso (kg)	< 41 IU	73	58	80	0,976
		+ 41 IU	74	55	98	
		+ 80 IU	73	72	73	
	Dosis semanal/peso (mg/kg)	< 41 IU	0,24	0,17	0,43	0,701
		+ 41 IU	0,21	0,11	0,31	
		+ 80 IU	0,21	0,21	0,21	
	Dosis total acumulativa (mg)	< 41 IU	203	150	300	0,151
		+ 41 IU	168	120	180	
		+ 80 IU	180	180	180	

*: Resultado de P obtenido por ANOVA unidireccional.

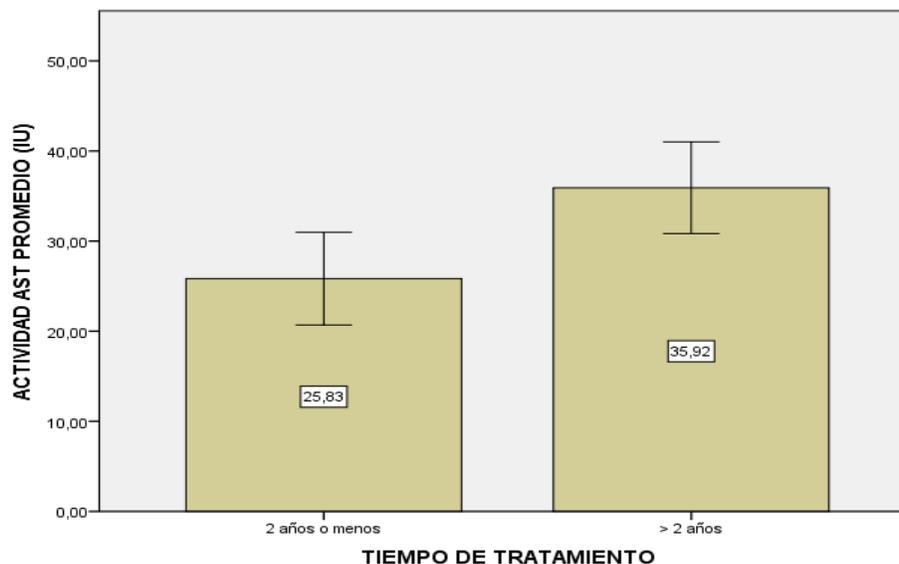
Considerando los resultados anteriores, se analizaron los valores promedios de las variables dosis total, dosis semanal/kg de peso y el peso según el nivel de ALT y AST. Los resultados promedios de cada variable y del análisis de varianza se muestran en la tabla 7 y corroboran el planteamiento del párrafo anterior referido a que estas variables no guardan relación con la actividad de las transaminasas en la muestra de estudio. En esto puede influir de manera importante la gran variabilidad en cuanto a la actividad de las enzimas analizadas en la muestra de estudio.

Figura 12. Comportamiento de la actividad ALT promedio según el tiempo de tratamiento ($P = 0,014$, Test T de Student para muestras independientes).



Fuente: Las autoras

Figura 13. Comportamiento de la actividad AST promedio según el tiempo de tratamiento ($P = 0,012$, Test T de Student para muestras independientes).



Fuente: Las autoras

Asimismo, cuando se segmentan los datos se observa que los pacientes que llevan más de dos años de tratamiento presentan un promedio mayor en la actividad de ambas enzimas (ver Figuras 12 y 13).



6. DISCUSIÓN

La incidencia de alteraciones en los niveles de transaminasas fue frecuente en la muestra estudiada, en especial en el género masculino (con 57,9 % del total de hombres respecto al 27,1 % de las mujeres). Algunos autores (Correa y Paredes, 2007); Sakthiswary *et al.* (2014) en trabajos previos también publicaron una elevada frecuencia de valores superiores al rango normal. En este sentido varios reportes indican que la dosis de metotrexato comúnmente empleada en el tratamiento de la artritis y otras enfermedades autoinmunes es predictora de lesión hepática de distintos grados (Ksouda *et al.*, 2014; Correa y Paredes, 2007). De similar modo Sakthiswary *et al.* (2014) también relacionan la dosis acumulativa como predictor de hígado graso no alcohólico y elevación de las transaminasas en pacientes con 10 años de tratamiento como promedio, aunque existen reportes previos que ubican estas alteraciones en un periodo de dos años de iniciado el uso de este medicamento (Expósito García *et al.*, 2000).

Por otro lado, con anterioridad ya se había mostrado en modelos animales que este fármaco puede generar estrés oxidativo en células hepáticas y por ende uno de los mecanismos por los que puede asociarse a hepatotoxicidad y elevación sérica de las transaminasas (Demiryilmaz *et al.*, 2012). A esto se suma la observación de que el empleo prolongado en seres humanos a dosis relativamente bajas se asocia con cambios morfológicos a nivel de los hepatocitos, tales como un aumento del retículo endoplasmático liso en más de un 50 %, del número de lisosomas en más del 95 %, de colágeno en aproximadamente el 50 %, esteatosis en más del 60 % y la fibrosis manifiesta en aproximadamente el 12 % de los pacientes (Ros Expósito, 2000.).

El empleo de las transaminasas AST y ALT como biomarcadores de lesión hepática es mundialmente aceptado. No obstante, se considera que la ALT es más específica en el estudio de daño hepático por su localización citosólica y porque la AST también se encuentra en otros órganos como el corazón, músculo esquelético, cerebro, etc. (García y Zurita, 2012). Se debe notar además, que un aumento de hasta dos veces por encima del valor normal de esta enzima debe



confirmarse en otra determinación ya que no siempre es indicativo de lesión hepática (Quintín *et al.*, 2010; García y Zurita, 2012).

Al respecto Hernández Baldizón (2011) hace referencia a que el aumento de la ALT es relativamente frecuente cuando se emplea el metotrexato como fármaco de elección, sin embargo, esta enzima suele tener una elevación transitoria, lo que puede explicar la significativa variabilidad observada en la muestra estudiada en este trabajo. Van Ede *et al.* (2001) por su parte indicaron que la ALT puede presentarse alterada en más del 50 % de los pacientes y de forma severa en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes que reciben tratamiento con metotrexato. Asimismo, Pieter *et al.* (2015) recientemente observaron que esta enzima está elevada en más del 60 % de los pacientes con un tratamiento prolongado con el fármaco mencionado. Los resultados en el presente trabajo indican que la frecuencia con la que se detectan niveles anormales de la enzima ALT es cercano al 34,6 % del total de pacientes, mientras que los niveles superiores a dos veces el nivel normal fue de un 6,4 %; en ambos casos, estas frecuencias son considerablemente inferiores a las indicadas por los autores anteriores.

La presencia de valores de elevados para AST también ha sido reportada con anterioridad. De forma similar a lo que ocurre con la ALT, la frecuencia de presentación de esta condición oscila entre un 4 % y un 63 % de los pacientes dependiendo de la población de estudio, la edad, el género, entre otros factores de riesgo (Pieter *et al.*, 2015; Expósito García *et al.*, 2000; Correa y Paredes, 2007; Becker *et al.*, 2010; Schmajuk *et al.*, 2014; Curtis *et al.*, 2010; Hoekstra *et al.*, 2003). Las observaciones realizadas en la presente investigación indican que la frecuencia de resultados anormales para la AST fue de un 24,4 %, valor que se encuentra en el rango detectado por los autores mencionados anteriormente.

Considerando la toxicidad potencial de este fármaco sobre el hígado y otros órganos, no debe extrañar entonces la relación entre las transaminasas, la dosis del fármaco consumida semanalmente y el tiempo de tratamiento (Hernández Baldizón, 2011; Becker *et al.*, 2010; Kasouda *et al.*, 2014). Respecto a esta última



variable, Expósito García et al. (2000) indicaron que un tratamiento superior a los dos años se relaciona con una mayor frecuencia de efectos adversos a este fármaco, entre los que se encuentran niveles elevados de enzimas marcadoras de daño hepático como la AST en un 13,7 % de los pacientes. No obstante, esta observación no siempre se presenta de forma explícita. Por ejemplo, Curtis *et al.* (2010) en un estudio sobre una cohorte de más de 2000 personas reportaron que el incremento de las enzimas AST y ALT no dependía de la dosis de metotrexato empleada, a no ser que se le mezclara con otros analgésicos. La muestra de pacientes en el estudio actual tampoco mostró una relación estadística evidente entre la dosis y la actividad de estas enzimas, no obstante, el 100 % de los pacientes con niveles de AST y ALT superiores a dos veces el valor normal se presentó entre los que consumían metotrexato a razón de 15 mg o más por semana.

Por otro lado, algunas investigaciones sugieren que la elevación de las transaminasas ALT y AST en personas con artritis reumatoide y tratados con el fármaco de interés, puede estar asociada a la presencia de obesidad y otras condiciones morbosas (Hernández Baldizón, 2011; Dessein *et al.*, 2007; Schmajuk *et al.*, 2014; Hoekstra *et al.*, 2003), no obstante, otros resultados no concuerdan con este planteamiento (Curtis *et al.*, 2010) lo que apoya la hipótesis de que tal vez las diferencias genéticas entre las poblaciones objeto de estudio pueden jugar un papel muy importante (Speletas *et al.*, 2005; Drozdik *et al.*, 2007). La presencia de obesidad puede estimarse fácilmente con el Índice de Masa Corporal, sin embargo en el presente estudio no se dispuso de la estatura en las fichas clínicas, lo que limitó el uso de esta variable para poder establecer la posible relación del exceso ponderal con la elevación de estas enzimas en los pacientes analizados.

A pesar de que los datos obtenidos en el presente trabajo concuerdan en su mayoría con lo reportado previamente en la literatura, se debe notar que el mismo tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, no se tuvo en cuenta la suplementación con ácido fólico o con ácido folínico. El uso de esta vitamina durante el tratamiento



con metotrexato reduce significativamente los niveles de ALT y AST (Van Ede *et al.*, 2001; Hoekstra *et al.*, 2003; Hernández Baldizón, 2011; Dhir *et al.*, 2015) y la discontinuidad de su suplemento suele asociarse con una elevación de estas enzimas (Schmajuk *et al.*, 2014).

Otra de las limitaciones es que se excluyó por historia clínica la presencia de pacientes con antecedentes de alcoholismo pero no de aquellos que consumían alcohol relativamente frecuente. Tampoco se controló el aclaramiento renal de creatinina como un indicador de la función renal, sistema por donde se excreta fundamentalmente el metotrexato, así como los antecedentes de diabetes mellitus, hígado graso, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, entre otros reconocidos factores de riesgo para el aumento de las transaminasas en sangre (Dessein *et al.*, 2007; Hernández Baldizón, 2011; Hoekstra *et al.*, 2003).



7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de alteraciones de las enzimas transaminasas ALT y AST fue frecuente en la muestra de estudio afectando al menos una vez a uno de cada tres pacientes. La enzima ALT se presentó elevada más frecuentemente que la AST.
2. La incidencia de valores elevados para ALT y AST durante el tiempo de estudio fue superior en las personas del género masculino y las de mayor edad.
3. No hubo una relación estadísticamente significativa entre los niveles de transaminasas séricas y la dosis administrada durante el tiempo de estudio. Esto pudo asociarse a una gran variabilidad en la muestra investigada y a las limitaciones propias del no control de algunas variables importantes.

7.1 Recomendaciones

Dada la investigación realizada se pudo observar la falta de una correcta farmacovigilancia en el área de reumatología por el escaso uso del sistema denominado " Tarjeta Amarilla", el cual sirve de ayuda para reconocer e informar sobre la existencia de una reacción adversa por el uso de un fármaco (metotrexato). Así mismo se recomienda que el médico tratante realice una valoración en cada consulta sobre la existencia de las reacciones adversas medicamentosas, en caso de existirlas comunicar a través de dicho sistema, con la finalidad de reducir efectos secundarios en el paciente.

A su vez se recomienda un correcto seguimiento farmacoterapéutico para los pacientes que acuden a consulta, también un control clínico de la función hepática al inicio del tratamiento y durante el mismo ya que estos son parámetros que se deben valorar por el uso de este medicamento hepatotóxico.

En cuanto a la información utilizada para este estudio, fichas médicas, se recomienda la actualización de las mismas, lo cual facilitaría la obtención de datos, los cuales ayudarían a establecer mejores resultados en los diferentes estudios



que se realicen con objetivos de investigación e información para el personal de salud.

Dada la relevancia del estudio, se recomienda realizar una investigación más exhaustiva al respecto en la que se considere la presencia de otros factores de riesgo en la elevación de las transaminasas. Asimismo, corroborar mediante otras técnicas (por ejemplo imagenológicas, biopsias, otros biomarcadores, etc.) en estudios de cohorte la relación entre el consumo de este medicamento y la actividad sérica de ALT y AST.



8. BIBLIOGRAFIA

1. Colebatch, A. N., Marks, J. L., & Edwards, C. J. (2011). Seguridad de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluida la aspirina y el paracetamol (acetaminofeno) en pacientes que reciben metotrexato para la artritis inflamatoria (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, otr.
2. Cabrera Pulla, J. P., Fajardo Morales, P. F., & Sánchez León, J. S. (2015). Prevalencia y factores de riesgo de artritis reumatoide utilizando cuestionario Copcord, en personas mayores de 18 años. Cuenca, Ecuador, 2014.
3. Pérez Hernández, J. C., & Ochoa, J. P. (2012). Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. A propósito de un caso. *Archivos de Medicina de Urgencia de México*, 4(3).
4. Sáenz Abad, D., Ruiz-Ruiz, F. J., Monón Ballarín, S., Mozota Duarte, J., & Marquina Barcos, A. (2008, January). Neumonitis secundaria a metotrexate. In *Anales de medicina interna* (Vol. 25, No. 1, pp. 27-30). Arán Ediciones, SL.
5. De Reumatología, S. A. (2011). Guías argentinas de práctica clínica en el tratamiento de la artritis reumatoide: Actualización. *Revista Argentina de Reumatología*. http://www.reumatologia.org.ar/userfiles/file/publicaciones/revista-reumatologia/SAR_GuiasTCZ.
6. Escofet, D. R. (1991). *Reumatología en la consulta diaria*.
7. Ramírez Gómez, L. A., & Anaya Cabrera, J. M. (2004). *Artritis Reumatoide*. Medellin, Colombia: Edimeco.
8. García, V. M., & MMS, Q. (2004). Artritis reumatoide fisiopatología y tratamiento. *Centro Nacional de Información de Medicamentos, Instituto de Investigaciones, Farmacéuticas, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica*.



9. Tobón, S., Cadena, J., San Pedro, E. M., Alpi, S. V., & Anaya, J. M. (2005). Evaluación de la calidad de vida en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. *International Journal of psychology and psychological therapy*, 5(1), 47-61.
10. Anaya, J., Tamayo, R., Gomez, L., Galarza, C., Rojas, A., & Martin, J. (2006). *Artritis Reumatoide Bases Moleculares, Clinicas y Terapeutica* (1a ed.). Medellin, Colombia: Macmillan.
11. González, M. F., Gil, J. G., Fernández, F. G., Sandoval, A. A., García, F. J. B., Sueiro, L. F., ... & Álvarez, A. S. M. (2004). Artritis reumatoide. *Guías Clínicas*, 4, 39.
12. Buena Forma. (2011). *Problemas Articulares*
13. Díaz-Jouanen, E., Abud-Mendoza, C., Garza-Elizondo, M. A., Medrano-Ramírez, G., Orozco-Alcalá, J. J., Pacheco-Tena, C. F., ... & Santana-Sahagúnim, E. J. (2005). Recomendaciones para el tratamiento médico de la artritis reumatoide. *Revista de investigación clínica*, 57(5), 735-755.
14. Molina, J. T., Sala, R. S., Valverde, V. R., Mola, E. M., de la Fuente, J. L. M., Álvaro, I. G., ... & Criado, A. B. (2010). Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*, 6(1), 23-36.
15. Barreto, N. P., Da Silva, C. A. C., & Primorac, E. M. C. (2007). Tratamiento de la artritis reumatoidea. *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. N.*
16. Acosta, M., Mora, E., Varea, A., Cifuentes, A., Rovayo, P., & López, P. (2011). Protocolos clínicos y terapéuticos para la atención de las enfermedades crónicas no transmisibles; MSP Ecuador.
17. Betés de Toro, M. (2008). *Farmacología para Fisioterapeutas*. Medica Panamericana.
18. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J., Moro, M., & Portolés, A. (2002). *Farmacología Basica y Clinica* (18a. ed.). Panamericana.



19. Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2010). *Farmacología Básica y Clínica* (12a ed.). Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA.
20. López Tricas, J. M. (2011). *Metotrexato para la Artritis Reumatoide*. Zaragoza, España.
21. Uribe Uribe, O., & De La Cruz, F. (2010). *Medicamentos de Acción Lenta en Artritis Reumatoide*. Colombiana.
22. Maggiolo Ambrogio, C. (2010). *Farmacología Básica* (2da ed., Vol. 2). Mexico, DF, Mexico: Panamericana.
23. Herrera Carranza, J. (2013). *Manual de Farmacología Clínica y Atención Farmacéutica*. Bogotá, Colombia: Colombiana.
24. Valverde i Garcia, J. (2002). . Es mejorable nuestro uso del metotrexato en el tratamiento de la artritis reumatoide?. *Revista española de reumatología*, 29(3), 99-101.
25. Lucio, R., Villacrés, N., & Henríquez, R. (2011). Sistema de salud de Ecuador. *salud pública de méxico*, 53, s177-s187.
26. Gómez, P. G., Lorenzo, A. A., & Fernández, M. G. (2005). Hepatotoxicidad por fármacos. *JANO*, 68(1.546), 29.
27. Reddy, R. K., & Long, W. B. (2005). *Los Requisitos en Gastroenterología*. Philadelphia: Elsevier.
28. Barril, G., González Parra, E., Alcázar, R., Arenas, D., Campistol, J., Caramelo, C., ... & Górriz, J. L. (2004). Guía sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. *Nefrología*, 24(2), 43-66.
29. Correa, H. y Paredes, N. (2007). Análisis del resultado de pruebas hepáticas en pacientes psoriáticos tratados con metotrexato: Estudio retrospectivo. *Rev Méd Chile*; 135: 1002-1008.
30. Sakthiswary, R., Yin Lai Chan, G., Tzun Koh, E., Pang Leong, K. and Yu Hor Thong, B. (2014). Methotrexate-Associated Nonalcoholic Fatty Liver Disease with Transaminitis in Rheumatoid Arthritis. *The Scientific World Journal*, Article ID 823763, 5 pages



31. Ksouda, K., Affes, H., Atheymen, R., Ezzeddine, M., Zeghal, K., and Hammami, S. (2014). Autoimmune hepatitis as an adverse effect of long-term methotrexate therapy. *Indian J Pharmacol.* Nov-Dec; 46(6): 649–650. doi: 10.4103/0253-7613.144940
32. Expósito García, E.D., Cruz Pérez, T., Barroso López, C.M., Rodríguez Martín, T. (2000). Efectos adversos tras el uso parenteral del Metotrexate. *Revista Cubana de Reumatología*, II(2):77-83.
33. Demiryilmaz, I., Sener, E., Cetin, E., Altuner, D., Suleyman, B, Albayrak, et al. (2012). Biochemically and histopathologically comparative review of thiamine's and thiamine pyrophosphate's oxidative stress effects generated with methotrexate in rat liver. *Med Sci Monit*, 18(12): BR475-481.
34. Ros Exposito, A. (2000). *Afeccion hepatica en la artritis reumatoide y hepatotoxicidad.* (tesis Doctoral).
35. García M, Zurita A. (2012). *Transaminasas: Valoración y significación clínica.* *Protocolos de la AEP.* Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición. Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, 2.^a ed. Madrid: Ergón; p. 267-75
36. Quintin, E., Scoazec, J.Y., Marotte, H., Miossec, P. (2010). Rare incidence of methotrexate-specific lesions in liver biopsy of patients with arthritis and elevated liver enzymes. *Arthritis Research & Therapy*, 12:R143.
37. Hernandez-Baldizon S. (2011) ¿Cómo hacer buen uso del metotrexato en artritis reumatoide? *Reumatol Clin.* doi:10.1016/j.reuma.2011.01.010
38. Van Ede, A.E., Laan, R., Rood, M.J., Huizinga, T., van de Laar, M., van Denderen, C. et al. (2001). Effect of Folic or Folinic Acid Supplementation on the Toxicity and Efficacy of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis A Forty-Eight-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 44 (7): 515–1524
39. Pieter van Dijkhuizen, E.H., Bulatović Čalasan, M., Pluijm, S., de Rotte, M., Vastert, S., Kamphuis, S. et al. (2015). Prediction of Methotrexate Intolerance in Juvenile Idiopathic Arthritis: a prospective, observational



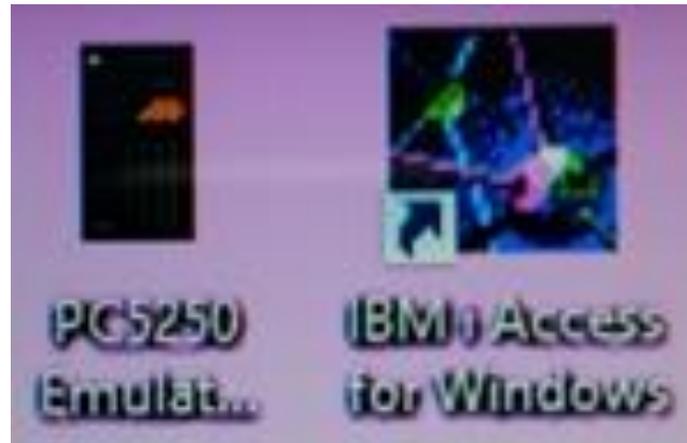
- cohort study. *Pediatric Rheumatology*, 13:5; DOI 10.1186/s12969-015-0002-3
40. Becker, M.I., Rosé, C.D., Cron, R.Q., Sherry, D., Bilker, W. and Lautenbach E. (2010). Effectiveness and Toxicity of Methotrexate in Juvenile Idiopathic Arthritis: Comparison of 2 Initial Dosing Regimens. *J Rheumatol.* April ; 37(4): 870–875. doi:10.3899/jrheum.090826.
41. Schmajuk, G., Miao, Y., Yazdany, J., Boscardin, W., Daikh, D., and Steinman, M.A. (2014). Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 66(8): 1159–1166. doi:10.1002/acr.22294
42. Curtis, J.R., Beukelman, T., Onofrei, A., Cassell, S., Greenberg, J.D., Kavanaugh, A. et al. (2010) Elevated Liver Enzyme Tests Among Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis Patients treated with Methotrexate and/or Leflunomide. *Ann Rheum Dis.* January ; 69(1): 43–47. doi:10.1136/ard.2008.101378
43. Hoekstra, M., van Ede, A.E., Haagsma, C.J., van de Laar, M., Huizinga, T., Kruijsen, M. et al. (2003). Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*; 62:423–426.
44. Dessen, P.H., Woodiwiss, A.J., Joffe, B.I. and Norton, G.R. (2007). Aminotransferases are associated with insulin resistance and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 7:31 doi:10.1186/1471-2261-7-31
45. Speletas, M., Papadopoulos, N., Daiou, C., Katodritou, E., Pavlitou-Tsiontsi, A., Galanopoulou, V. (2005). Relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and methotrexate related toxicity in patients with autoimmune diseases receiving folic acid supplementation. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1791–1792. doi: 10.1136/ard.2005.037218
46. Drozdziak, M., Rudas, T., Pawlik, A., Gornik, W., Kurzawski, M and Herczynska, M. (2007). Reduced folate carrier-1 80G4A polymorphism



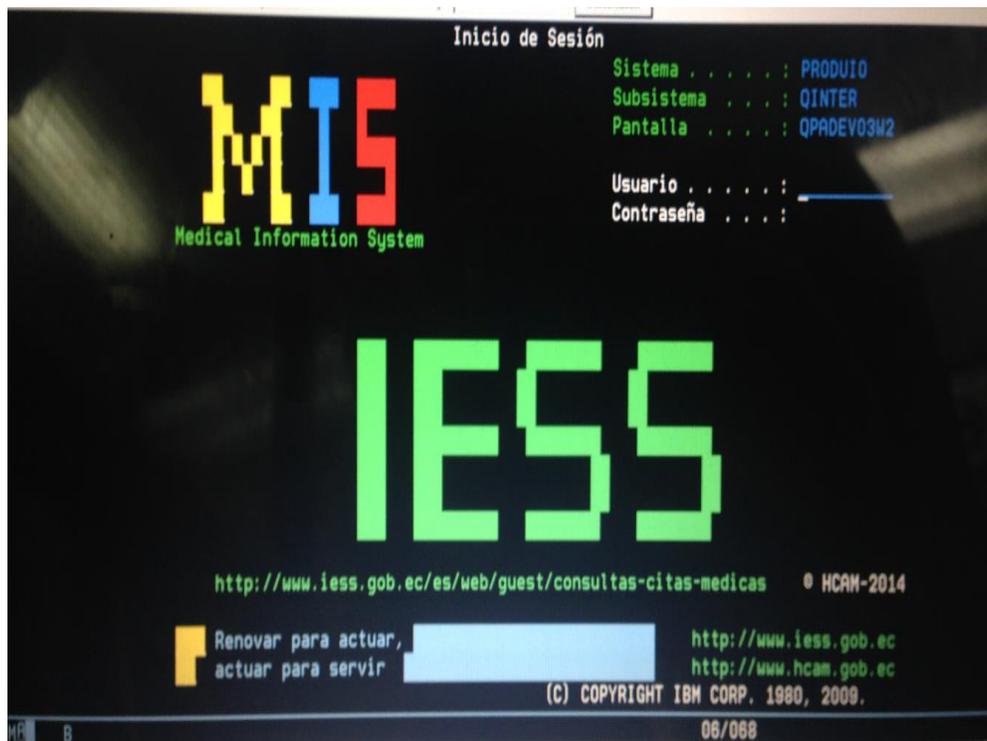
affects methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis. *The Pharmacogenomics Journal*. 7, 404–407.

47. Dhir, V., Sandhu, A., Kaur, J., Pinto, B., Kumar, P., Kaur, P. et al. (2015). Comparison of two different folic acid doses with methotrexate – a randomized controlled trial (FOLVARI Study). *Arthritis Research & Therapy* (2015) 17:156. DOI 10.1186/s13075-015-0668-4

9. ANEXOS



Programa PC5250 instalado para ingresar al sistema del IESS



SISTEMA DE INGRESO A LAS FICHAS CLINICAS



1

TABLA DE DATOS

HC	EDAD	SEXO (F/M)	PESO(Kg)	Frecuencia	TIEMPO TTO	ALTi	ASTi	ALMm	ASTm	ALT f	ASTf
695597	45	F	72	4cs x 12s	8	13	16	N	N	N	N
536709	29	M	73	6cs x 12s	10	22	20	148	111	65	40
519566	40	F	72	6cs x 12s	6	19	24	22	22	31	29
560069	80	M	72	6cs x 12s	9	15	19	N	n	16	24
88275	47	F	48	4 cs x 12 s	6	21	17	16	20	18	23
660097	60	M	73	6cs x 12s	4	N	N	49	48	49	48
192471	36	F	64	5cs x 12s	3	77	40	N	N	N	N
675641	62	F	68	6cs x 12s	6	32	24	N	N	N	N
682392	76	F	44	6cs x 12s	8	10	15	N	N	N	N
559296	45	M	98,2	5cs x 12s	3	61	30	71	39	73	38
518783	51	F	80	6cs x 12s	3	32	24	28	24	40	31
55642	48	F	60	6cs x 12s	23	16	18	13	16	31	41
47380	58	F	48	3cs x 12s	3	24	21	N	N	36	28
609911	28	F	66,5	7cs x 12s	3	18	20	21	22	18	26
3703	76	M	74	6cs x 12s	15	22	21	41	29	15	18
195654	46	F	56,5	6cs x 12s	3	23	21	31	28	28	40
52005	58	F	77	8cs x 12s	10	12	19	57	52	40	55
648233	31	M	72	5cs x 12s	6	17	17	N	N	19	24
196051	47	F	73	6cs x 12s	10	25	27	44	35	28	26
566790	61	F	70	6cs x 12s	5	43	44	N	N	N	N
524369	41	F	66,8	6cs x 12s	3	12	14	N	N	N	N
32854	58	F	70	6cs x 12s	5	14	16	23	25	21	25
13046	70	F	69	6cs x 12s	5	42	91	25	34	31	51
780446	68	M	75	8cs x 12s	2	N	N	N	N	N	N



556193	55	F	72	6cs x 12s	25	24	90	48	31	49	32
159169	62	M	55	6cs x 12s	7	21	37	45	62	20	33
626901	46	F	55	6cs x 12s	3	16	22	N	N	16	22
76270	61	F	42	6cs x 12s	6	43	27	56	46	25	35
29331	57	F	55	6cs x 12s	2	21	26	28	23	36	27
201529	58	F	68	8cs x 12s	12	N	N	N	N	N	N
26265	50	F	53	5cs x 12s	7	23	20	58	62	31	27
517902	70	F	68	6cs x 12s	6	53	35	39	30	49	46
130007	60	F	60	5cs x 12s	6	2	23	37	48	N	N
142725	65	F	50	6cs x 12s	5	24	26	17	19	27	26
620114	51	F	60	1qd x 90d	6	N	N	N	N	N	N
87880	72	F	65	6cs x 12s	10	29	23	30	25	34	27
566140	45	F	75	5cs x 12s	10	24	20	N	N	N	N
33587	62	F	67	4cs x 12s	12	22	25	N	N	N	N
791384	49	M	63,4	6cs x 12s	10	41	27	N	N	N	N
608582	54	F	53	7cs x 12s	12	24	22	21	22	39	29
87067	45	F	54	5cs x 12s	8	17	20	18	22	19	23
67091	51	F	60	6cs x 12s	10	16	10	N	N	N	N
669892	45	M	76	6 cs x 12s	11	N	N	48	27	N	N
643330	37	F	71	4 cs x12s	6	N	N	N	N	N	N
182373	32	F	57	6 cs x 12s	10	7	10	N	N	N	N
627830	68	F	68	7cs x 12s	2	24	24	N	N	27	37
166588	68	M	61	6 cs x 12s	N	N	N	N	N	N	N
204790	49	F	67	6 cs x 12s	N	N	N	N	N	N	N
173736	60	F	59	6 cs x 12s	12	37	32	42	30	47	39
586534	48	F	64	5 cs x 12s	6	26	29	42	27	48	22
632124	25	F	62	4 cs x 12s	3	N	N	11	17	N	N
692928	59	M	70	8 cs x 12s	6	N	N	N	N	29	29
492131	32	F	62	7 cs x 12s	3	24	20	13	16	12	19



195981	50	M	90	4 cs x 12s	4	24	16	43	26	22	15
205680	53	F	47	8cs x 12s	2	18	17	19	17	35	23
569917	74	F	38	6 cs x 12s	4	N	N	N	N	N	N
199487	44	M	70	6 cs x 12s	12	74	53	36	30	N	N
131532	45	M	65	8 cs x 8s	8	27	26	47	42	57	37
108342	56	F	72	6 cs x 12s	8	25	24	35	24	N	N
165424	73	F	77	6 cs x 12s	7	N	N	20	24	N	N
576754	45	F	52	8 cs x 12s	4	21	20	123	86	63	36
663073	79	M	81	6 cs x 12s	12	N	N	N	N	N	N
653030	48	F	70	8 cs x 12s	2	N	N	N	N	N	N
198883	44	M	78	6 cs x 12s	15	23	26	17	20	N	N
751033	39	F	85	6 cs x 10s	2	N	N	N	N	N	N
110323	45	F	64	6 cs x 12s	2	23	26	26	22	N	N
182032	53	F	64	6 cs x 12s	10	40	26	118	52	N	N
189599	63	M	78	6 cs x 12s	9	23	25	22	18	31	32
639869	48	F	60	6 cs x 12s	3	N	N	N	N	119	68
540286	57	F	64	6 cs x 12s	4	15	16	30	19	N	N
665534	40	F	44	6 cs x 12s	4	N	N	72	93	24	24
548470	20	M	80	7 cs x 12s	3	11	17	14	18	15	18
492714	28	M	58	10 cs x 12s	9	17	21	N	N	32	24
77706175	42	F	64	6 cs x 12s	3	N	N	N	N	N	N
807471	83	F	36	6 cs x 12s	8	N	N	N	N	N	N
185198	49	F	76	8 cs x 12s	6	N	N	16	20	N	N
242277	70	F	58	5 cs x 12s	2	18	24	26	20	N	N
173309	41	M	72	6 cs x 12s	4	15	20	18	20	173	94
696821	56	F	64	6 cs x 12s	6	36	38	N	N	N	N
523701	32	F	75	8 cs x 12s	11	N	N	N	N	N	N
572643	64	F	89	6 cs x 12s	16	27	20	22	26	40	40
759078	38	F	56	6 cs x 8s	4	N	N	22	25	N	N



753406	40	F	70	6 cs x 12s	7	N	N	N	N	N	N
98543	58	F	49	6cs x 12s	8	N	N	N	N	N	N
157164	57	F	65	6 cs x 12s	5	35	28	N	N	N	N
111366	64	M	75	6 cs x 12s	10	N	N	23	26	17	23
188411	51	F	50	6 cs x 12s	15	22	23	N	N	N	N
561481	54	F	37	8cs x 12s	11	N	N	N	N	N	N
176184	39	F	59	6 cs x 12s	10	N	N	15	23	N	N
77703906	22	F	56	6 cs x 12s	2	N	N	N	N	12	18
182255	40	F	71	6 cs x 12s	12	N	N	17	20	N	N
566223	48	F	75	6 cs x 12s	3	17	16	N	N	N	N
556433	58	F	65	8 cs x 12s	7	N	N	N	N	N	N
63226	49	F	78	6 cs x 10s	12	15	18	21	24	N	N
718465	55	F	72	6 cs x 12s	10	24	27	26	27	42	36



Medicamento expendido por el IESS