

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

Frecuencia de alteración de las transaminasas en pacientes controlados en la consulta de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con Metotrexato que acudieron a la Unidad de Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2011.

Autor:

DRA GLADYS ADRIANA ORTEGA LOBO

Tutor:

Dr. IVÁN DAVID RIVAS.

Mérida, 2012

Frecuencia de alteración de las transaminasas en pacientes controlados en la consulta de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con Metotrexato que acudieron a la Unidad de Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2011.

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO CIRUJANO GLADYS ADRIANA ORTEGA LOBO, CI: 10.191.782, ANTE EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE MÉDICO INTERNISTA

Autor:

Dra. Gladys Adriana Ortega Lobo

Médico Cirujano.

Residente de III año. Postgrado de Medicina Interna. IAHULA.

Tutor:

Dr. Iván David Rivas.

Especialista en Medicina Interna. Especialista en Gastroenterología.

Profesor asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes.

Médico Adjunto de la Unidad de Medicina Interna del IAHULA.

Asesor Metodológico:

Dra. Mariflor Vera.

Especialista en Medicina Interna.

Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes.

Laboratorio Multidisciplinario de Investigaciones Clínico Epidemiológica (lab-MICE)

ÍNDICE DE CONTENIDO

	pág.
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPITULO I	
INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	3
CAPÍTULO II	
ANTECEDENTES.....	4
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS.....	6
MARCO TEORICO.....	7
CAPITULO III	
MARCO METODOLÓGICO.....	12
Diseño del Estudio	12
Población.....	12
Muestra.....	12
Criterios de Inclusión/Exclusión.....	12
Instrumento.....	13
Recolección de datos.....	13
Instituciones que apoyan el estudio.....	13
SISTEMA DE VARIABLES.....	14
ANALISIS DE RESULTADOS.....	15

CAPITULO IV	
RESULTADOS	16
CAPITULO V	
DISCUSION.....	35
CAPITULO VI	
CONCLUSIONES.....	37
RECOMENDACIONES.....	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
ANEXOS.....	43

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
1-Antecedentes.....	4
2- Comparación entre los niveles de ALT y los años de inicio de tratamiento en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 –2011.....	29
3-Comparación entre niveles de AST y Año Actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.....	30
4-Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide, Colegio Americano de Reumatología, 2010	47
5-Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología, 1987.....	48

ÍNDICE DE GRÁFICOS

pág

1 –Distribución por año de inicio en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento conMetrotexatoque acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005–2011.....	16
2 – Distribución por género en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 –2011.....	17
3 – Distribución por grupo de edad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005-2011	18
4 – Otros medicamentos utilizados en los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 –2011	19
5 –Alamina Aminotransferasa (ALT) al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	20
6 – Aspartatoaminotransferasa (AST) al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	21
7 – Bilirrubina Total al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	22

8 –Bilirrubina Directa al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	23
9 – Bilirrubina Indirecta al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	24
10- Leucocitos al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.....	25
11 - Niveles de Hemoglobina al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	26
12 – Plaquetas al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.....	27
13 –Marcadores Virales en frecuencia y porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.....	28
14 –Comparación entre niveles de ALT y género actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	31
15 – Comparación entre niveles de AST y género en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011	32

16 –Comparación entre los niveles de ALT y grupo de edad en porcentaje de los
pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a
la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005- 201133

17-Comparación entre los niveles de AST y grupo de edad en porcentaje de los
pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a
la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 201134

www.bdigital.ula.ve

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO, a ti Padre eterno y misericordioso te dedico este logro, Tú que iluminas cada día de nuestra existencia. Tú mi Señor y redentor, recibe de mi todo el agradecimiento por tu amor y tú bondad, gracias por mi vida y la de mi familia.

A mis hijos, Iván Felipe y Jorge Eduardo, quienes son los artífices de mi vida, los mejores motivos para levantarse cada día y seguir adelante, para ustedes este título amados hijos, quienes iluminan mis días.

A Jorge Iván Osorio Ospina, mi amado esposo, compañero de ilusiones, quien es el cómplice de este sueño, quien con su ayuda y sus sabios consejos me fortaleció en los momentos más duros que tuve que soportar y hemos compartido esta aventura juntos de crear una familia.

A mis padres, Rafael Bernardo Ortega y Gladys Marina Lobo, quienes fueron desde el día que nací mis protectores, guías y maestros, y me dieron las herramientas para alcanzar este sueño. Gracias papas por su amor y por sus consejos en momentos difíciles.

A mis hermanas, Martha Liliana, Sandra Carolina, Karin Johana, con quienes compartí mis primeros años de vida, aprendimos de nuestros padres lo que hoy somos y quienes con sus consejos, sirvieron de soporte en este duro camino.

A cada uno de mis sobrinos, tíos, a mi suegra, y amigos a quienes dedico también este logro. A mi querido suegro Eduardo Osorio, quien partió a la presencia de DIOS y desde allí cuida cada día de nosotros.

Gracias.

Gladys Adriana Ortega Lobo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. María Cristina Carrasco, por creer y confiar en mí, por darme su mano en momento tan decisivo en mi vida, y por sus consejos, los cuales fueron de fundamental importante en mi formación como internista.

Al Dr. Iván Rivas, quien más que un coordinador, fue un amigo quien supo ser guía en este camino tan duro, que es un postgrado. Gracias Dr. Iván, porque su ayuda en los momentos más difíciles de mi carrera permitieron que terminara con satisfacción esta meta.

Al Dr. Caltagirone, a la Dra. Magaly, al Dr. Angulo, quienes mostraron que por encima de ser profesores, fueron amigos sinceros.

A la Ilustre Casa de la Universidad de los Andes por permitirme la realización de este postgrado, con el que culmina un gran sueño de mi vida.

A todo el personal Académico, Técnico, Empleados y Servicio del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por apoyo durante mi estadía en el mismo.

A todos los Profesores de Postgrado de Medicina Interna por todas las enseñanzas recibidas, que guiaron mi formación sin egoísmo alguno y con agrado.

A Todos mis Compañeros del Postgrado de todos los años y carreras, con quienes compartí momentos de alegría y tristeza.

Al personal de historias médicas, por su gentil ayuda en la consecución de las historias que facilitaron esta tesis.

A los pacientes que hicieron parte de este trabajo de investigación.

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**FRECUENCIA DE ALTERACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS EN PACIENTES
CONTROLADOS EN LA CONSULTA DE REUMATOLOGÍA CON
DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN TRATAMIENTO
CON METOTREXATO QUE ACUDIERON A LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA
DEL INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO 2005 Y DICIEMBRE 2011.**

AUTOR: Dr. Dra. Gladys Adriana Ortega Lobo

TUTOR: Dr. Iván Rivas

RESUMEN

La artritis reumatoide es una de las enfermedades más frecuentemente diagnosticadas en el servicio de Reumatología. El Metotrexato es un fármaco de segunda línea que puede producir alteraciones hepáticas en estos pacientes. Es por ello que se determinó la frecuencia de alteración de las transaminasas en esta población particular. Se realizó un estudio de tipo Serie Prospectiva. Se obtuvo un total de 287 historias clínicas de pacientes ingresados en el servicio de reumatología del Hospital Universitario de los Andes de Mérida, estado Mérida, Venezuela, con artritis reumatoide entre Enero del 2005 y Diciembre del 2011. Resultados: Del total de las historias, 77 cumplieron los criterios de inclusión, del total de la población estudiada; se nota un predominio del sexo femenino (85,7%).

Las alteraciones enzimáticas (Aspartatoaminotransferasa, Alaninaaminotransferasa) fueron más frecuentes en el grupo mayor de 60 años (sexta década de la vida), con una ingesta del medicamento mayor a 6 años. No hubo predominio de un tipo de transaminasa sobre el otro. Conclusiones: La frecuencia en la alteración en las transaminasas es mayor en pacientes femeninos, con edades superiores a 60 años, y con ingesta de más de 5 años del medicamento no siendo esto definitivo. Por ello se recomienda vigilar o determinar los niveles de enzimas hepáticas (Transaminasas) en especial en mujeres mayores de 60 años, con tratamiento mayor a 5 años.

PALABRAS CLAVES: Alteraciones en las Transaminasas, Artritis Reumatoide, Metotrexato, Toxicidad Hepática.

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA
FREQUENCY TRANSAMINASE ELEVATION IN PATIENTS
CONTROLLED IN CONSULTATION WITH RHEUMATOLOGY DIAGNOSED
WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WHO ARE TREATED WITH
METHOTREXATE WHO ATTENDED THE RHEUMATOLOGY UNIT OF THE
UNIVERSITY HOSPITAL OF THE ANDES IN THE PERIOD
BETWEEN JANUARY 2005 AND DECEMBER 2011.**

AUTOR: Dra. Gladys Adriana Ortega Lobo

TUTOR: Dr. Iván Rivas

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a disease most often diagnosed in the Rheumatology service. Methotrexate is a second-line drug that can cause liver abnormalities in these patients. That is why we determined the frequency of transaminase elevation in this particular population. We performed a prospective series study type. There were a total of 287 medical records of patients admitted to the rheumatology department at the University Hospital of the Andes, Mérida, Venezuela, with rheumatoid arthritis between January 2005 and December 2011. Results: A total of medical records 77 met the inclusion criteria, the total study population, it shows a predominance of females (85.7%). Alterations in enzyme (Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase) were more frequent in the group over 60 years (sixth decade of life), with an intake of medication over 5 years. There was no predominance of one transaminase type over the other. Conclusions: The frequency of alterations in transaminases is greater in female patients, aged over 60 years, and with intake of more than five years of this drug is not being definitive.

It is therefore recommended to monitor or determine levels of liver enzymes (transaminases) especially in women over sixty years with more than five years of treatment.

KEYWORDS: Alterations in transaminases, Rheumatoid Arthritis, Methotrexate, liver toxicity

CAPÍTULO I

INTRODUCCION

La Artritis Reumatoide (AR), es una enfermedad articular crónica inflamatoria frecuente, afectando alrededor del 1% de la población mundial. Predomina en el sexo femenino en una relación (3:1) con una máxima incidencia entre los 40-60 años de edad. En la población caucásica de los Estados Unidos, la prevalencia de la Artritis Reumatoide ha sido estimada en 1%, mientras que en Europa Continental la prevalencia de la enfermedad es inferior a 0.5% (1). En Venezuela la Artritis Reumatoide representa el 19.61%, de las consultas de enfermedades reumáticas, hasta el año 2010, según el Registro Epidemiológico del Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas.

La Artritis Reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica. Los pacientes presentan afectación principalmente de las articulaciones que tienen movimiento (diartrodiales). Se caracteriza por la hipertrofia de la membrana sinovial, la destrucción osteocartilaginosa y la deformidad articular. Sin embargo, puede cursar con compromiso extraarticular en cerca del 40% de los pacientes (1). Las enfermedades del tejido conectivo como la Artritis Reumatoide son patologías con base autoinmune. El compromiso hepático en estas enfermedades ha sido bien documentado pero generalmente considerado poco frecuente (2).

El Metotrexato (MTX), se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento como antirreumático de segunda línea. Se absorbe por vía oral, intramuscular, endovenosa y subcutánea. Circula en sangre unido a proteínas plasmáticas. En el hígado se transforma en su metabolito activo, el 7-Hidroximetotrexato (3), el cual se difunde a través de las membranas con gran facilidad. Su vida media es corta entre 7 y 10 horas, y tiene la capacidad de acumularse en los tejidos; su eliminación es renal (filtración glomerular y secreción en el túbulo proximal). Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima Dihidrofólato Reductasa (4).

En 1982, Spooner y colaboradores publican que, entre el 25 al 50% de los pacientes que padecen de artritis reumatoide tratada con Metotrexato, presentan alteraciones de las

enzimas hepáticas en algún momento de la evolución de su enfermedad. Estas alteraciones se manifiestan como un aumento de las transaminasas y de las fosfatasa alcalina(5).En 1986, Kremer y colaboradores demostraron un déficit de la cantidad de folatos y un aumento de poliglutamatosdeMetotrexato en las biopsias hepáticas de pacientes con Artritis Reumatoide (6).En 1991, Ahern y colaboradores estudiaron las biopsias hepáticas de 16 pacientes afectos de artritis reumatoide en tratamiento conMetotrexato, observaron que los tres pacientes que tenían un mayor grado de fibrosis hepática en sus biopsias, presentaban un marcado nivel de Metotrexatoy de sus poliglutamatos. Esto afirma, como mecanismo de hepatotoxicidad, la acumulación del medicamento y la disminución de los niveles de ácido fólico (7).

Se realizó un estudio observacional descriptivo con la finalidad de conocer la frecuencia de alteración de las pruebas de función hepática (transaminasas) en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexatoque acudieron al servicio de reumatología del IAHULA entre Enero del 2005 a Diciembre 2011.

www.bdigital.ula.ve

JUSTIFICACIÓN

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica, de etiología desconocida, que afecta, generalmente de forma simétrica, a las articulaciones diartrodiales. Alrededor del 40% su comportamiento es extraarticular, afectando diversos órganos y sistemas. El deterioro progresivo, articular o extraarticular, acaba provocando deformidad, incapacidad funcional y disminución de la expectativa de vida.

Los antiinflamatorios no esteroideos ofrecen principalmente alivio sintomático, y a menudo permiten preservar la función, con pocos efectos sobre la evolución destructiva sobre el hueso y cartílago. Es por ello, que el interés se ha centrado en el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad. Estos incluyen al Metotrexato el cual se considera el antirreumático modificador de la enfermedad de elección en el tratamiento de la AR, y se indica hasta en un 60% de los pacientes. Sin embargo la hepatotoxicidad es un problema significativo en el uso del Metotrexato y puede producir desde una discreta elevación de las cifras de transaminasas séricas hasta la cirrosis o la insuficiencia hepática. Dada la elevada incidencia y el alto porcentaje de pacientes que reciben Metotrexato en la consulta de Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAUHULA). Es importante determinar el porcentaje de elevación de las enzimas hepáticas, transaminasas en esta población.

CAPÍTULO II

ANTECEDENTES

La mayoría de estudios clínicos de pacientes con AR en tratamiento con Metotrexato, se han orientado a identificar la frecuencia de las alteraciones en las transaminasas.

TABLA 1. ANTECEDENTES.

AUTOR-TITULO-AÑO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO	CONCLUSION
Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW and cols: Methotrexate for rheumatoid arthritis, suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheumatology. 1994; 37: 316-328.	Estudio prospectivo.	637 pacientes con AR en tratamiento con Metotrexato durante más de 36 semanas, evaluó la elevación del nivel bioquímico a nivel hepáticos, su grado de severidad y la frecuencia de estas.	Se aprecia un aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina 31%, transaminasas en 12%. Frecuentes durante los dos primeros 2 años de inicio de tratamiento, se observaba mejoría en con disminuciones en la dosis de Metotrexato.
Kremer JM, Frust DE, Weinblatt ME, Blotner SD: Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Journal Rheumatology 1996;23: 459-461	Estudio prospectivo	94 pacientes con AR en tratamiento con Metotrexato y los cambios a nivel anatomopatológico, diagnosticados por biopsia hepática. El estudio evaluó los niveles plasmáticos de transaminasas, y cambios a nivel de tejidos observados.	Concluyen que realizar la determinación de forma regular de los niveles plasmáticos de las transaminasas es útil como marcador de la función hepática de los pacientes afectados de AR que en tratamiento con MTX.

AUTOR-TITULO-AÑO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADO	CONCLUSION
SalliotC,Heijde D Vander: Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid: a systematic literature research Ann Rheumatology 2009;68:1100-1104 (11).	Revisión sistemática de la Literatura.	Una búsqueda en Medline, Cochrane y EMBASE, en 88 estudios publicados en adultos con AR en monoterapia con MTX, mayor a dos años.	Se observó la elevación en estos pacientes de un 13% en los valores de enzimas hepáticas. Un 3,7% de estos pacientes suspendieron el MTX, debido a su toxicidad hepática.
Howard A, Arson Y: Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with MTX. Arthritis Rheum 2009;48:1107-1110 (12).	Retrospectivo.	Un total de 809 pacientes, 119 con diagnóstico de AR, 690 con psoriasis que habían usado al menos una dosis de MTX, con análisis de función hepática en el seguimiento.	Encontrándose en los dos grupos elevación de los niveles de enzimas hepáticas; como uno de los factores de riesgo; el mayor tiempo de tratamiento con MTX, y un predominio en el sexo femenino. Igual susceptibilidad para las dos enfermedades en presentar episodios de hepatotoxicidad.
Geilan A. Mustafa M: Characteristics of rheumatoid arthritis patients with concomitant hepatitis C virus infection. The Egyptian Rheumatologists 2011;33:139-145 (13).	Retrospectivo.	110 pacientes con AR, con infección concomitante por el virus de la hepatitis C.	Concluyeron que la infección concomitante con el virus de hepatitis C, en pacientes con AR, está asociada a una mayor alteración a nivel de la función hepática.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar frecuencia de alteración de las transaminasas en pacientes controlados en la consulta de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con Metotrexato que acudieron a la Unidad de Reumatología del IAUHLA en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2011.

Objetivos específicos

1. Determinar la presencia de alteración en las transaminasas en pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato.
2. Establecer la relación entre edad y género con la aparición de alteración en las transaminasas durante el tratamiento con Metotrexato.
3. Establecer la relación entre el tiempo de tratamiento con la aparición de alteración en las transaminasas.
4. Identificar otros efectos adversos en los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato.

MARCO TEÓRICO

La Artritis Reumatoide es una enfermedad de etiología desconocida, que afecta de forma simétrica, a las articulaciones diartrodiales con deterioro progresivo, articular o extraarticular, acaba provocando deformidad (14).

Sir Alfred Garrod genetista inglés, introdujo por primera vez el término Artritis Reumatoide en 1876 (15). Story y cols en 1994 publicaron una revisión histórica del tema y han buscado registros en hospitales del Reino Unido con descripciones de una artritis inflamatoria simétrica (16). Estudios paleopatológicos han identificado erosiones óseas compatibles con AR en numerosos esqueletos de nativos americanos de hasta hace 6.500 años en un área circunscrita de la cuenca del Misisipi. Si la AR se originó en la antigüedad, ello implica que el ser humano hace tiempo que tiene la capacidad de reaccionar frente a múltiples antígenos desarrollando una artritis inflamatoria crónica. Por el contrario si la AR ha afectado al ser humano desde hace solo 300 o 400 años, la consecuencia es que la enfermedad se ha desarrollado en respuesta a la aparición de un agente medioambiental relativamente específico, probablemente infeccioso.

Aunque la evolución natural de la AR apenas ha cambiado, lo que está cambiando es el conocimiento de la fisiopatología los nuevos tratamientos y el coste de estos (17).

La etiología de la AR es desconocida, se ha considerado la posibilidad de un agente infeccioso como desencadenante del proceso. Se deben considerar otros factores, como los genéticos, que contribuyen a la susceptibilidad para padecer AR. Los subtítulos de HLA-DR4, DR1, DRW10 Y DR6, podrían contribuir a la susceptibilidad del huésped para padecer la enfermedad. El mecanismo por el cual se perpetúa la AR puede relacionarse con la presencia de autoantígeno habitualmente no expuestos en la articulación. El colágeno tipo II, puede estar implicado por la presencia de anticuerpos anticolágeno tipo II.

Desde las fases iniciales, existen en la membrana sinovial un infiltrado de células mononucleares en áreas perivasculares. Los linfocitos TCD4 presentes en el infiltrado producen citoquinas, fundamentalmente interleuquina 2 (IL-2), IL-17 e interferón gamma, que activan macrófagos que producen citoquinas proinflamatorias.

El TNF-alfa, antagonista del receptor de IL-1, IL-10, IL-4 e IL-3, que contrarrestan el efecto proinflamatorio no es suficiente, hecho que perpetúa la enfermedad. El TNF-alfa y la IL-1, influyen en la revascularización, en el reclutamiento celular del infiltrado inflamatorio que constituye la sinovitis crónica característica (18). La membrana sinovial en la AR es un tejido hipertrófico con abundante neovascularización, con áreas ricas en linfocitos constituidas por linfocitos perivasculares, el 80% células TCD4, algunos linfocitos TCD8 dispersos en el infiltrado. En áreas transicionales, solo un tercio de los linfocitos son CD4, mientras que la producción de CD8 aumenta de forma considerable.

Las alteraciones en la biopsia sinovial reumatoide se tratan de una sinovitis crónica, constituyendo un tejido denominado pannus, que produce destrucción del cartílago, ligamentos y hueso subcondral(19).

En el comienzo predominan las manifestaciones articulares, pueden asociarse síntomas generales como astenia, anorexia, disminución de peso o febrícula, el comienzo es lento, se desarrolla en semanas con patrón de inflamación, añadiéndose nuevas articulaciones. La rigidez matutina puede ser el primer síntoma, incluso anterior al dolor. En un 8 – 15% de los casos el comienzo es agudo. Las articulaciones más afectadas son a nivel metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, y metatarso falángicas. El curso de la AR puede ser intermitente en un 15- 20 % con periodos de remisión en un 10%, progresiva en el 65-70% e incapacitante. El dolor, síntoma principal, no cede al reposo y se acompaña de rigidez matutina de las articulaciones afectadas, aumento de volumen, sensación de limitación del movimiento, debilidad muscular y atrofia, deformidad en fases avanzadas(20).

Los criterios diagnósticos de la artritis reumatoide se ilustran en la tabla 2, y tabla 3, los criterios para diagnóstico de AR temprana, una puntuación mayor o igual a 6 puntos de un máximo de 10 puntos, se requiere para realizar el diagnóstico (21).

Las diferentes funciones del hígado, incluye proporcionar a los tejidos energía, en la síntesis y regeneración sanguínea, formación de bilis, metabolismo de hormonas y vitaminas, síntesis de proteínas (fibrinógeno, protrombina, albúmina, globulinas) (22).

Las aminotransferasas o transaminasas son las enzimas más sensibles para diagnosticar necrosis de las células hepáticas, aunque pueden provenir, en menos proporción, del músculo estriado, pulmón, corazón, páncreas, riñón, cerebro. La alaninaaminotransferasa (ALT), presente en altas concentraciones en el hígado, es la más específica de la necrosis hepática o de cualquier alteración de la permeabilidad de la membrana hepatocelular que permite liberar esta enzima a la circulación.

La aspartatoaminotransferasa (AST), su elevación, además de la necrosis hepática, también ocurre en la necrosis del músculo cardíaco y esquelético, la magnitud de la elevación de las aminotransferasas ayuda a orientar la naturaleza de la hepatopatía; una elevación por encima de 1000U, se observa en la hepatitis viral aguda, daño hepático agudo por sustancias hepatotóxicas, toxinas, isquemia, en la mayoría de estos casos, retornan a la normalidad en semanas; elevación inferior a 1000U, se observa en la recuperación de una hepatitis viral, los primeros días de una obstrucción biliar aguda extrahepática y en la congestión hepática por insuficiencia cardíaca; elevaciones por debajo de 500U, en hepatitis alcohólica aguda, con reducción de la síntesis de ALT.

El ascenso leve de las aminotransferasas también se describen en enfermedades como la cirrosis hepática por el uso de medicamentos hepatotóxicos (23). Otras pruebas para establecer la etiología de la anomalía hepática, incluyen serología para virus de hepatitis, estudios del hierro y del cobre, niveles de ALFA-1 anti tripsina y auto anticuerpos (24).

El Metrotexato (MTX), es un fármaco de elección en el manejo actual de la enfermedad reumática y, en particular, de la AR, el MTX se introdujo hace, aproximadamente, 50 años para el tratamiento del cáncer. En los últimos 20 años, se ha convertido en el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad de elección en el tratamiento de la AR. El MTX es un análogo estructural del ácido fólico, con sustituciones en la estructura del grupo pteridino y del ácido para-aminobenzoico. El ácido fólico desempeña un papel central en diversas reacciones metabólicas en las que interviene la transferencia de unidades de carbono, y es esencial para la replicación celular. (25).

Como un análogo del ácido fólico, el MTX actúa como un antimetabolito, uniéndose y desactivando la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), provocando la supresión de la síntesis de timidilato, ácido inosínico y otros metabolitos de las purinas, inhibe la síntesis de proteínas, se metaboliza de un derivado monoglutamato a un derivado poliglutamato que permanece dentro de la célula, esta síntesis de poliglutamato se incrementa con la duración del tratamiento, inhiben otras enzimas dependientes de folatos(26).

El mecanismo por el cual ejerce su efecto terapéutico en la enfermedad reumática no se comprende completamente. Los efectos debidos a la actividad antifolato del MTX por la inhibición de la DHFR, sus propiedades inmunosupresoras, efectos antiinflamatorios, interfiere con la biosíntesis de purina, estimula la liberación de adenosina inhibidor de la función de los neutrófilos y sus propiedades antiinflamatorias.

El 70% del medicamento se absorbe después de la administración por vía oral, la vida media es de solo 6 a 9 horas, se excreta principalmente en la orina, hasta 30% por la bilis. La absorción no se reduce por la ingesta alimentaria, las características farmacocinéticas del MTX subcutáneo es igual a la intramuscular, la concentración sérica se alcanza 2 horas después de la inyección por ambas rutas, sufre metabolismo hepático transformándose en el metabolito 7-hidroxi metotrexato. Se une en un 50% a las proteínas plasmáticas. Dosis de inicio de 5 a 10mg semanal, administraciones más frecuente se asocia con incremento del riesgo de toxicidad hepática, para mejorar la tolerabilidad, puede dividirse cada 12 horas, la dosis puede ser escalada, cada 4 a 8 semanas, hasta 20 a 30 mg semanal para alcanzar la respuesta clínica deseada (27).

El entusiasmo inicial por la eficacia del MTX en la Artritis Reumatoide quedó moderado por el miedo potencial a su toxicidad. En particular, se desarrolló una gran preocupación sobre sus efectos, a nivel hepático. Algunas de las toxicidades del MTX (estomatitis, náuseas, depresión de la médula ósea) son dependientes de la dosis, parecen estar relacionadas con deficiencia de folatos y responden a la reposición de estos, otras toxicidades parecen ser idiosincrásicas o alérgicas y, en la mayoría de los casos, requieren de la suspensión.

Otros efectos como la fibrosis hepática y la cirrosis, la neumonitis parecen ser multifactoriales y pueden depender de la presencia de factores de riesgo concomitantes, de las dosis total y de la frecuencia de administración, el riesgo de toxicidad hepática clínicamente significativa y la opinión de que esta toxicidad solo puede evaluarse mediante frecuentes biopsias hepáticas, fueron los factores principales que enlentecieron la aceptación del MTX, como opción terapéutica de primera línea en la AR, este riesgo disminuye al administrarlo una sola vez por semana con monitorización cuidadosa.

La experiencia clínica acumulada que condujo a las directrices del subcomité del *American College of Rheumatology* (ACR) a incluir la monitorización de la toxicidad hepática del MTX, han contribuido de manera importante al uso de este fármaco en la AR. Este recomendó realizar control de transaminasas cada 4 a 8 semanas y suspender el MTX si estuvieran alteradas, durante un periodo de un año, con seguimiento de la albumina sérica. Solo se recomienda la biopsia en aquellos pacientes que persisten con alteraciones enzimáticas y en los que se contempla la continuación del tratamiento con MTX. La fisiopatología del daño hepático por MTX es aún desconocida, parece ser multifactorial. El consumo de alcohol, el déficit de alfa-1-antitripsina, la obesidad mórbida, la diabetes y la hepatitis crónica B o C se han implicado como factores de riesgo para la toxicidad (27).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Diseño del estudio.

Estudio observacional, retrospectivo, de tipo descriptivo.

Población.

La población de la presente investigación estuvo conformada por todos los pacientes que ingresaron al servicio de Reumatología del I.A.H.U.L.A. en el periodo 2005 al 2011 con el diagnóstico de Artritis Reumatoide. Durante este periodo se ingresaron con este diagnóstico 287 pacientes. Sin embargo de estos, solo se analizaron 77 historias.

Muestra.

La muestra estuvo contenida por 77 historias clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión para la realización del estudio.

www.bdigital.ula.ve

Criterios de Inclusión:

Se incluirá en el estudio a pacientes adultos con diagnóstico establecido de Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato, en control en la consulta de Reumatología del IAHULA.

Criterios de exclusión:

1. Existencia de hepatopatía previa y/o alteraciones analíticas de la función hepática.
2. Alteraciones en las pruebas de coagulación, previas al inicio de tratamiento con Metotrexato.
3. Mujeres gestantes.
4. Pacientes con AR con tratamiento médico diferente a Metotrexato.
5. Pacientes con historias clínicas incompletas, falta de datos sobre el tratamiento.
6. Pacientes menores de 18 años de edad.

Instrumento.

Constade una ficha de recolección de datos elaborada en base a los objetivos de la investigación, que contiene los datos personales, demográficos y paraclínicos que presentó cada paciente al momento de su ingreso y periodo de tratamiento en la institución.

Recolección de datos.

Se solicitó al Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del I.A.H.U.L.A., todas las historias de los pacientes que acudieron durante el periodo 2005 al 2011 con el diagnóstico artritis reumatoide. Se procedió a realizar la revisión de dichas historias clínicas para recolectar los datos demográficos, epidemiológicos y paraclínicos de dichos pacientes, los cuales fueron registrados en la ficha de recolección de datos elaborada para tal fin. Los datos recolectados de cada historia clínica fueron tabulados y procesados en una base de datos digitalizados en el programa estadístico (SPSS) 17ª edición.

Instituciones que apoya el estudio:

- 1-Universidad de los Andes.
- 3- División de Postgrado de la Universidad de los Andes.
- 4-Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- 5- Coordinación de la Unidad de Medicina interna del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- 6-Unidad de Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.
- 7-Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

SISTEMA DE VARIABLES

Principal

1. Alteración en las transaminasas.

Demográficas.

Edad.

Sexo.

Clínicas.

1. Dosis de Metotrexato al inicio de tratamiento.
2. Dosis de Metotrexato usada actualmente.
3. Tiempo de tratamiento con Metotrexato.
4. Valores de Hemoglobina.
5. Recuento de leucocitos.
6. Recuento de Plaquetas.
7. Niveles de Bilirrubina.
8. Marcadores Virales.

ANALISIS DE RESULTADOS

Con los datos obtenidos a través de la revisión de la historia clínica y registrados en la ficha de recolección de datos diseñada para tal fin (anexo 1). Se creó una base de datos, donde se tabularon, procesaron y se analizaron todos los datos a través del paquete de software SPSS versión 17.0, para Microsoft Windows. Se aplicaron análisis descriptivos, haciendo uso de las medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables cualitativas (demográficas); las variables categóricas (clínicas), fueron analizadas mediante la comparación de frecuencias absolutas y acumuladas, las cuales fueron presentadas en tablas y gráficos.

www.bdigital.ula.ve

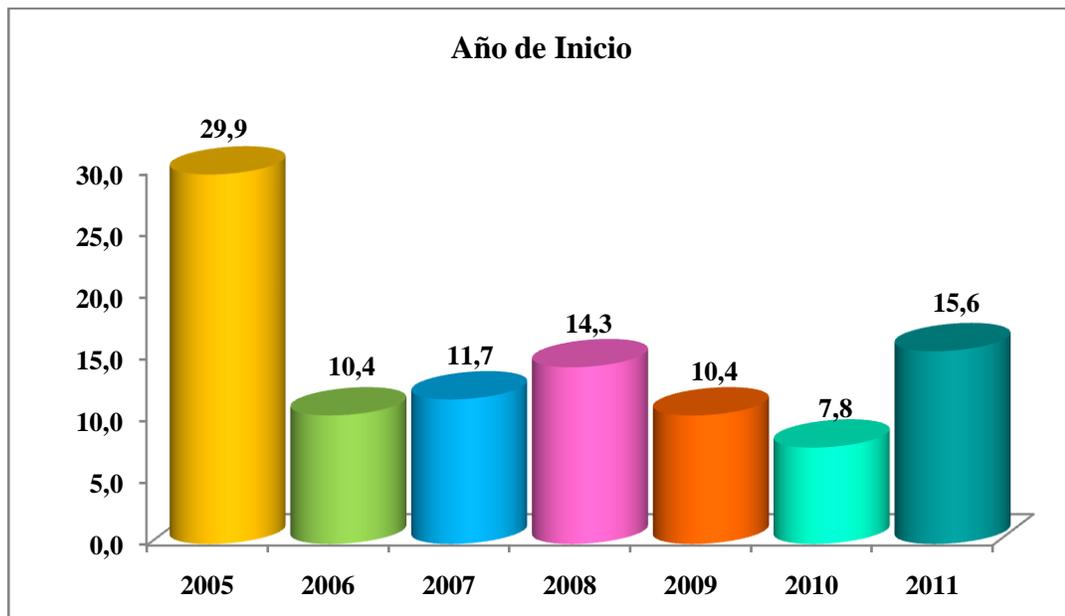
CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Se revisaron 287 historias clínicas de pacientes mayores de 18 años, quienes ingresaron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes de Mérida, con el diagnóstico de Artritis Reumatoide. De estas se procesaron las historias de los pacientes en tratamiento con Metotrexato. Una vez cumplida esta condición, se procedió a obtener la muestra sobre la cual se aplicaría el formato de recolección de datos diseñado para tal fin.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se aprecia que en el año 2005 el 29,9%, de los pacientes reciben terapia con Metotrexato, en comparación con un 15,6% en el año 2011, y un 14,0% en el año 2008. Ver gráfico N° 1.

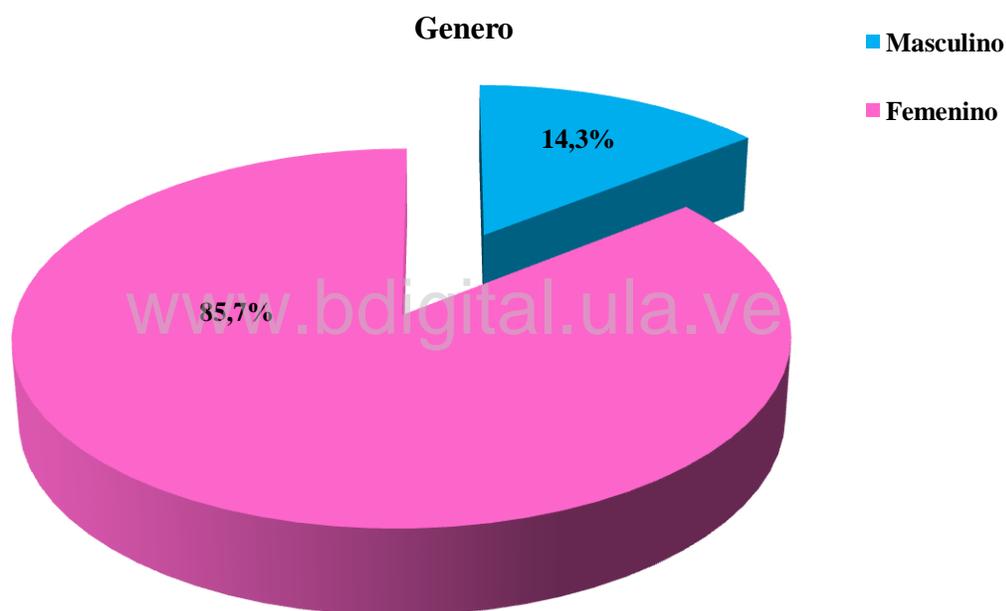
Gráfico N° 1: Distribución por año de inicio en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA, 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

La distribución de acuerdo al género reveló que la mayoría de los casos de Artritis Reumatoide se presentó en el sexo femenino, con 85.7% (66 pacientes) de los casos, y de 14,3% (11 pacientes) para el sexo masculino. Ver gráficoN° 2.

Gráfico N° 2: Distribución por género en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

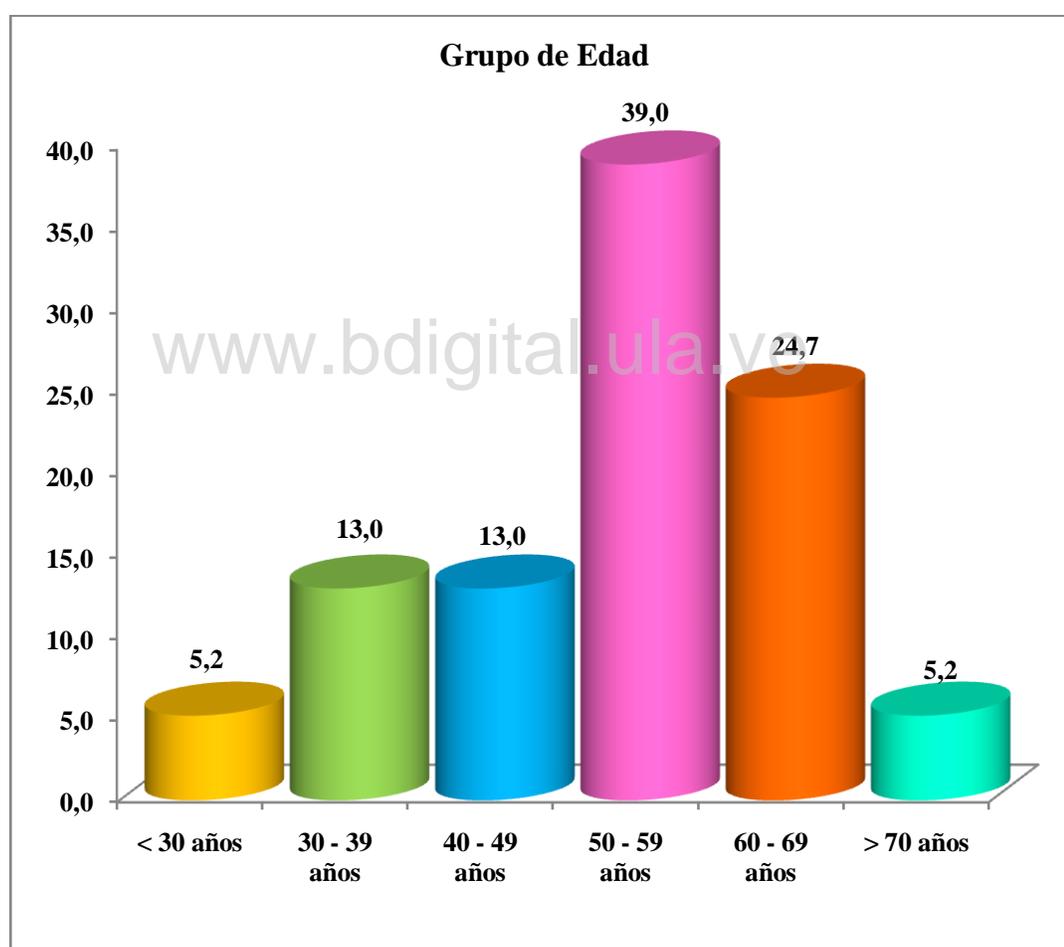


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Se agrupó a los individuos de acuerdo a la edad, observando como la mínima 19 años y la máxima de 82 años, estableciendo intervalos de 10 años que permitieran la agrupación de los pacientes. En el presente estudio, se aprecia que los decenios donde más se observó casos de pacientes afectados de Artritis Reumatoide en tratamiento con

Metotrexato, se encuentra entre los 50 y 59 años de edad, con el 39,0% (30 pacientes), seguido por los mayores de 60 años, con 24,7% (19 pacientes), con un promedio de edad de $52,6 \pm 13,13$ años, se puede decir que la mayoría de los pacientes de encuentran en el grupo mayor de 60 años. Ver gráficoNº3.

Gráfico N° 3: Distribución por grupo de edad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metotrexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

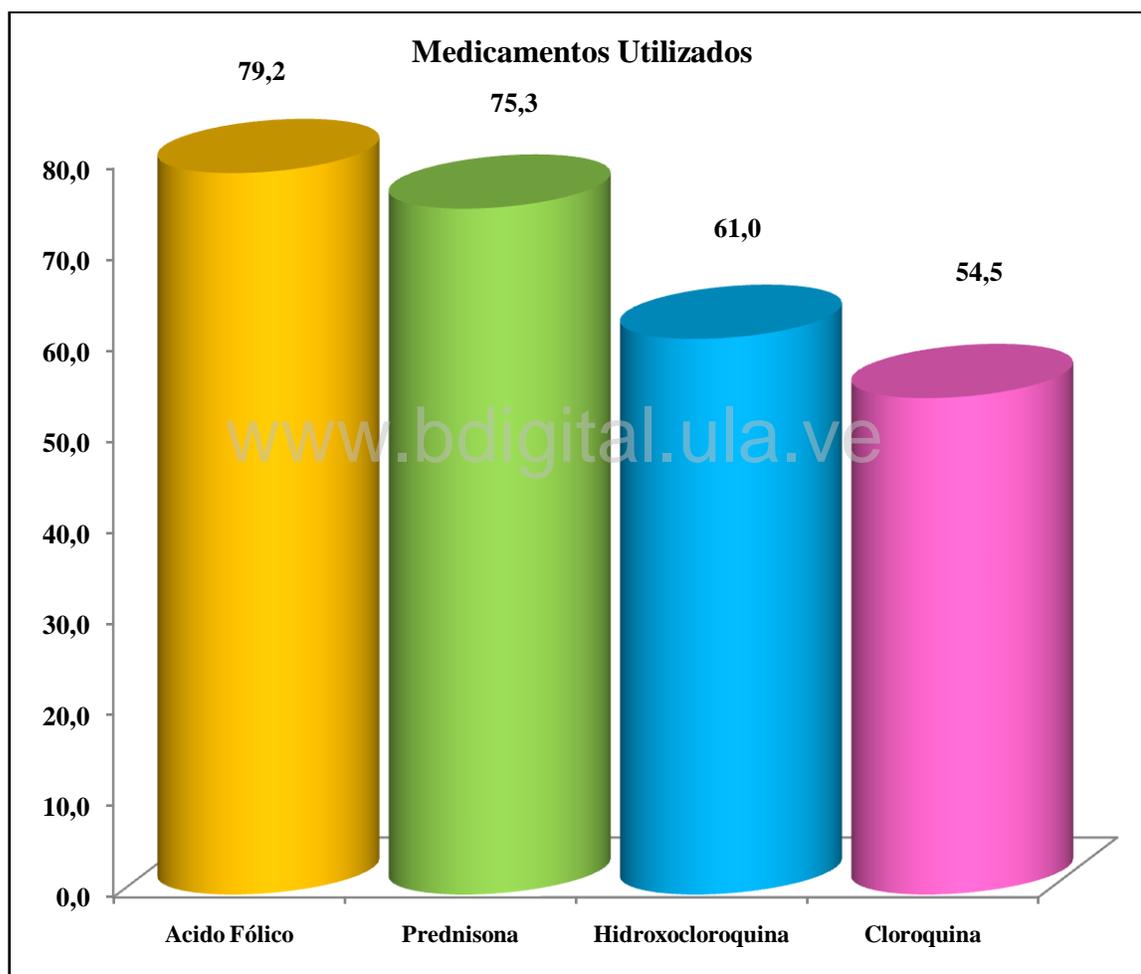


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al establecer el manejo médico asociado de la AR, se aprecia que el ácido fólico constituye el medicamento más utilizado en un 79,2% (61pacientes) seguido por la

prednisona en un 75.3% (58 pacientes), hidroxicloroquina 61,0% (47pacientes), cloroquina en el 54,5% (42pacientes). Ver gráficoNº4.

Gráfico N° 4: Otros medicamentos utilizados en los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

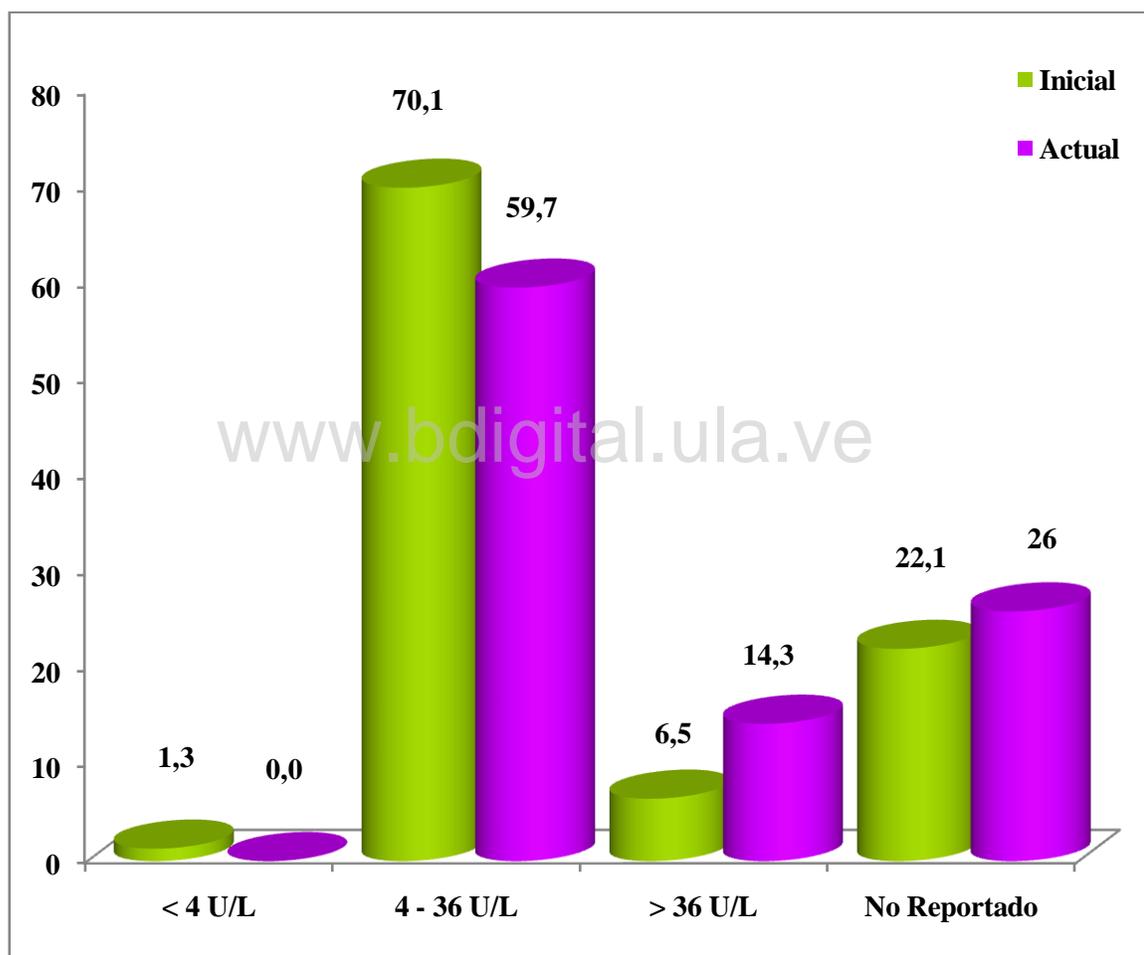


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al comparar los niveles al inicio de tratamiento y en la actualidad de AlaninaAminotransferasa (ALT) se observa que en el 6,5%, de los casos presentaban al inicio elevación en los niveles, y en la actualidad un 14,3%. Observándose que un 22,1% al

inicio y un 26% en la actualidad no presentan registro de controles de esta enzima en la historia clínica. Ver gráficoN° 5.

Gráfico N° 5: AlaninaAminotransferasa (ALT) al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

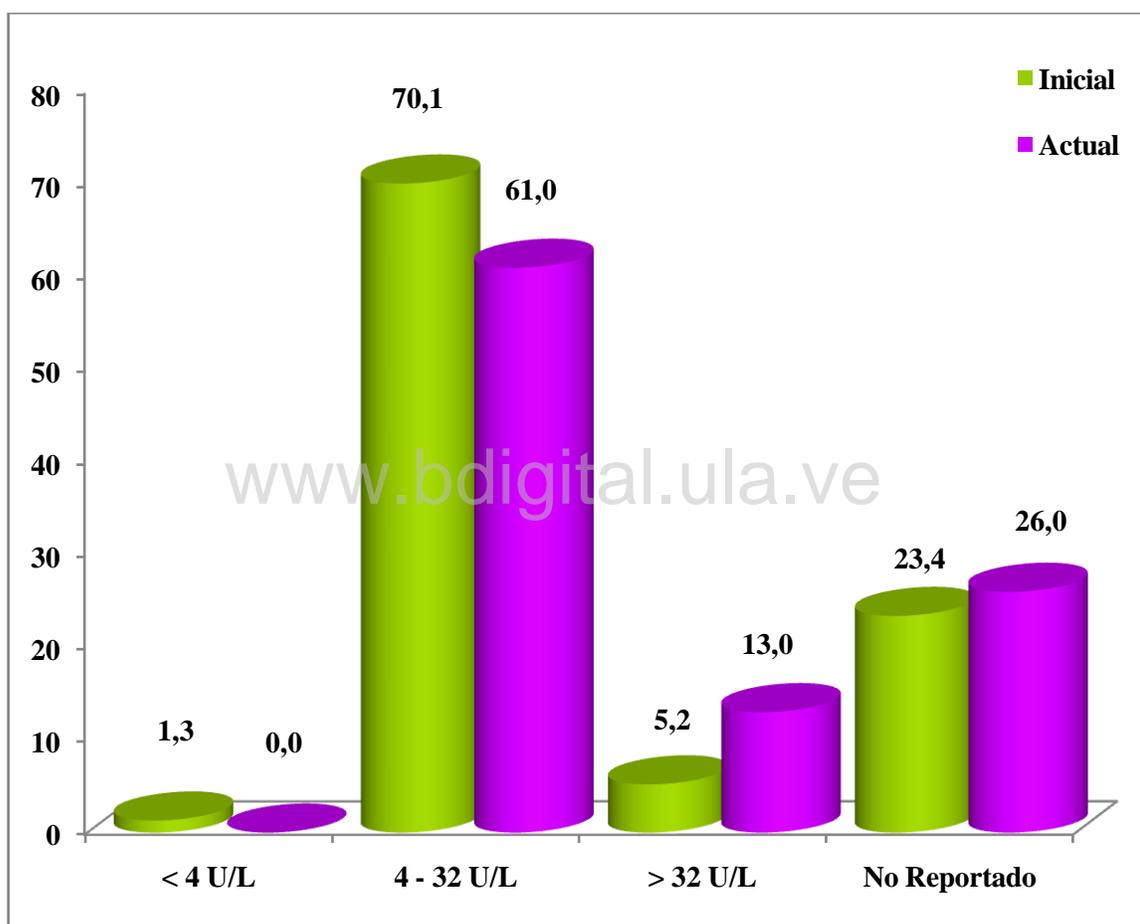


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

En cuanto a los resultados de laAspartatoAminotransferasa (AST), fueron muy similares a los encontrados en la ALT, se observó que en el 5,2%, de los casos presentaban al inicio elevación en los niveles, en la actualidad un 13,0% presentan alteración de esta

enzima. Observándose que un 23,4% al inicio y un 26% en la actualidad no se encontraron los registros de los controles de esta enzima en la historia clínica. Ver gráfico N° 6.

Gráfico N° 6: AspartatoAminotransferasa (AST) al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

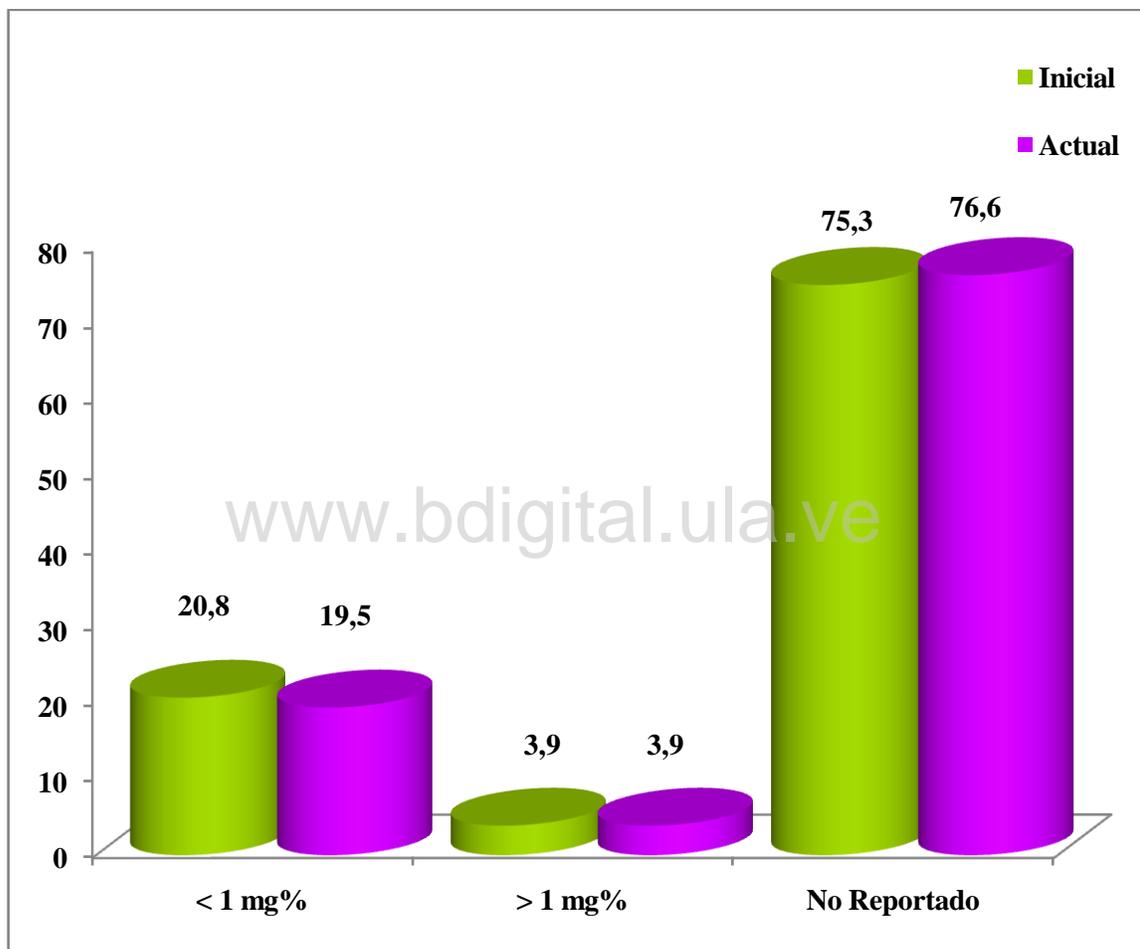


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al observar los resultados de las Bilirrubina Total, se encontraron elevados en el 3,9%, tanto al inicio como en la actualidad, encontrándose valores normales al inicio en un 20,8%, y un 19,5% en la actualidad. Observándose que un 75,3% al inicio y un 76,6% en la

actualidad no se encontró registros de controles de bilirrubinas en la historia clínica. Ver gráfico N° 7.

Gráfico N° 7: Bilirrubina Total al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

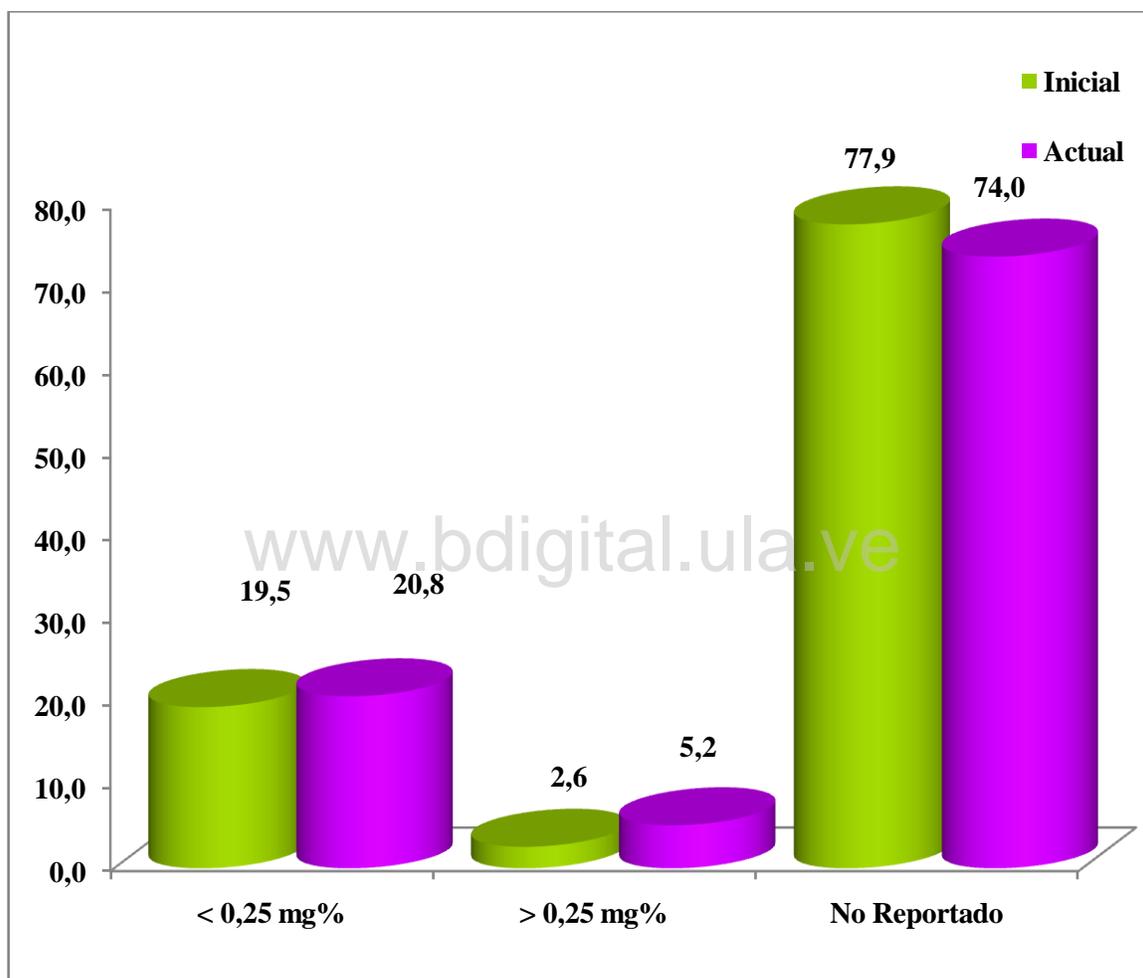


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al observar los resultados de las Bilirrubina Directa, se encontraron elevados en un 2,6%, al inicio, y un 5,2% en la actualidad, encontrándose valores normales al inicio en un 19,5%, y un 20,8% en la actualidad. Observándose que un 77,9% al inicio y un 74,0% en la

actualidad no encontrándose registros de controles realizados en la historia clínica. Ver gráficoN° 8.

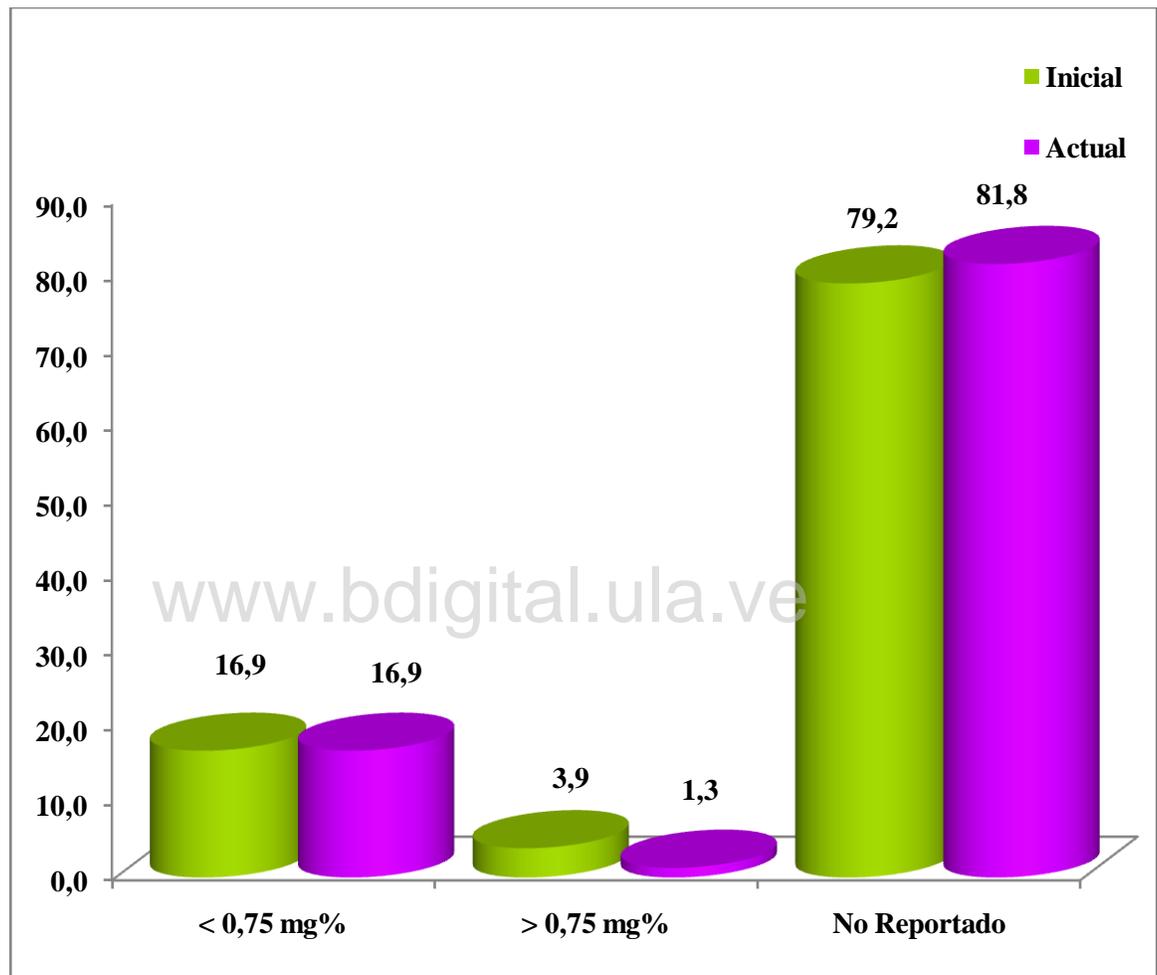
Gráfico N° 8: Bilirrubina Directa al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al observar los resultados de las Bilirrubina Indirecta, se encontraron elevados en un 3,9%, al inicio, y un 1,3% en la actualidad, encontrándose valores normales tanto al inicio como en la actualidad de 16,9%. Encontrándose que un 79,2% al inicio y un 81,8% en la actualidad no encontrándose registros de controles en la historia clínica. Ver gráficoN°9.

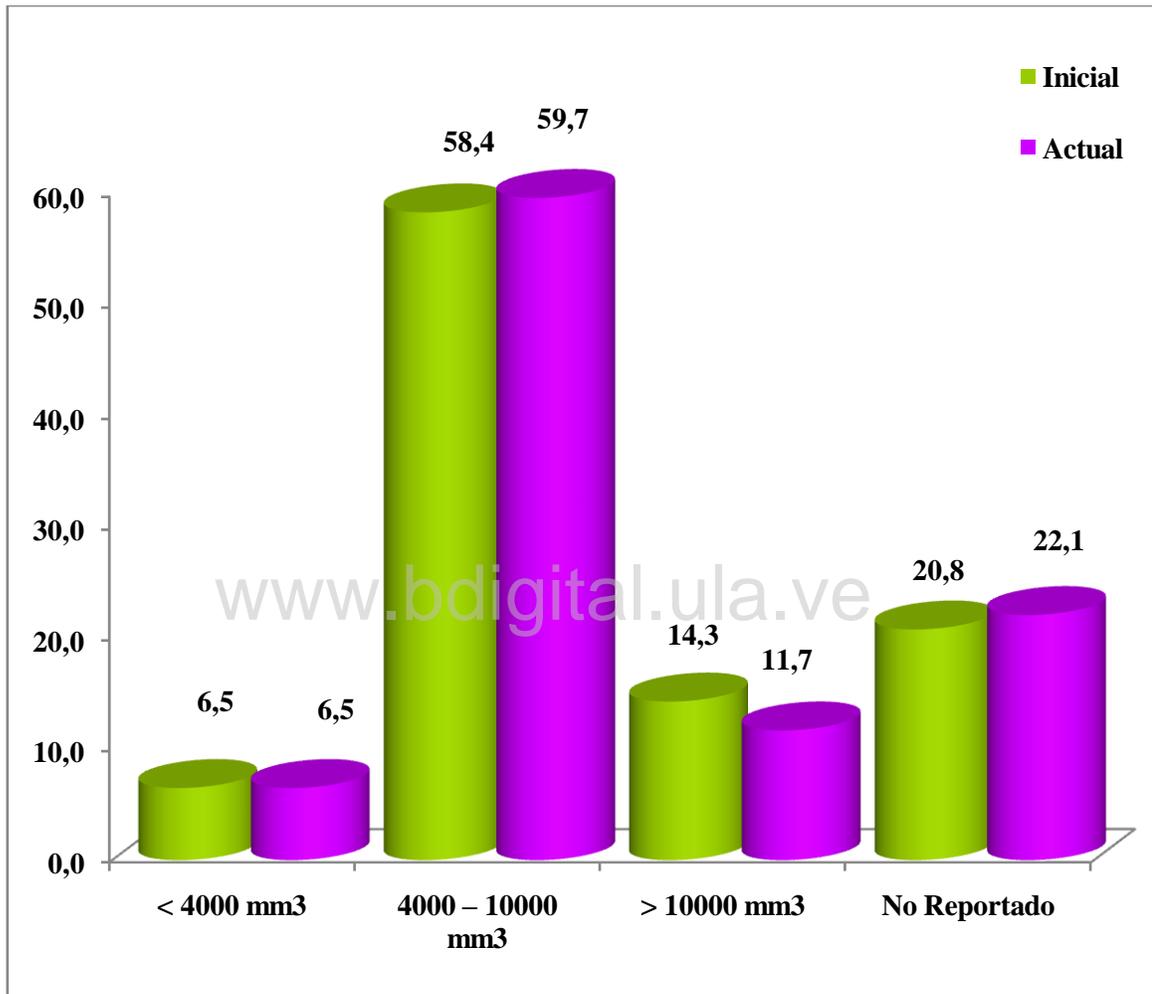
Gráfico N° 9: Bilirrubina Indirecta al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Se observó en un 14,3% elevación al inicio de los leucocitos, y en la actualidad un 11,7%, con un 6,5% de disminución tanto al inicio como en la actualidad. Hallándose valores normales al inicio en un 58,4% y en la actualidad un 59,7%, no encontrándose registros de controles en la historia clínica en un 20,8% al inicio y un 22,1% en la actualidad. Ver gráfico N°10.

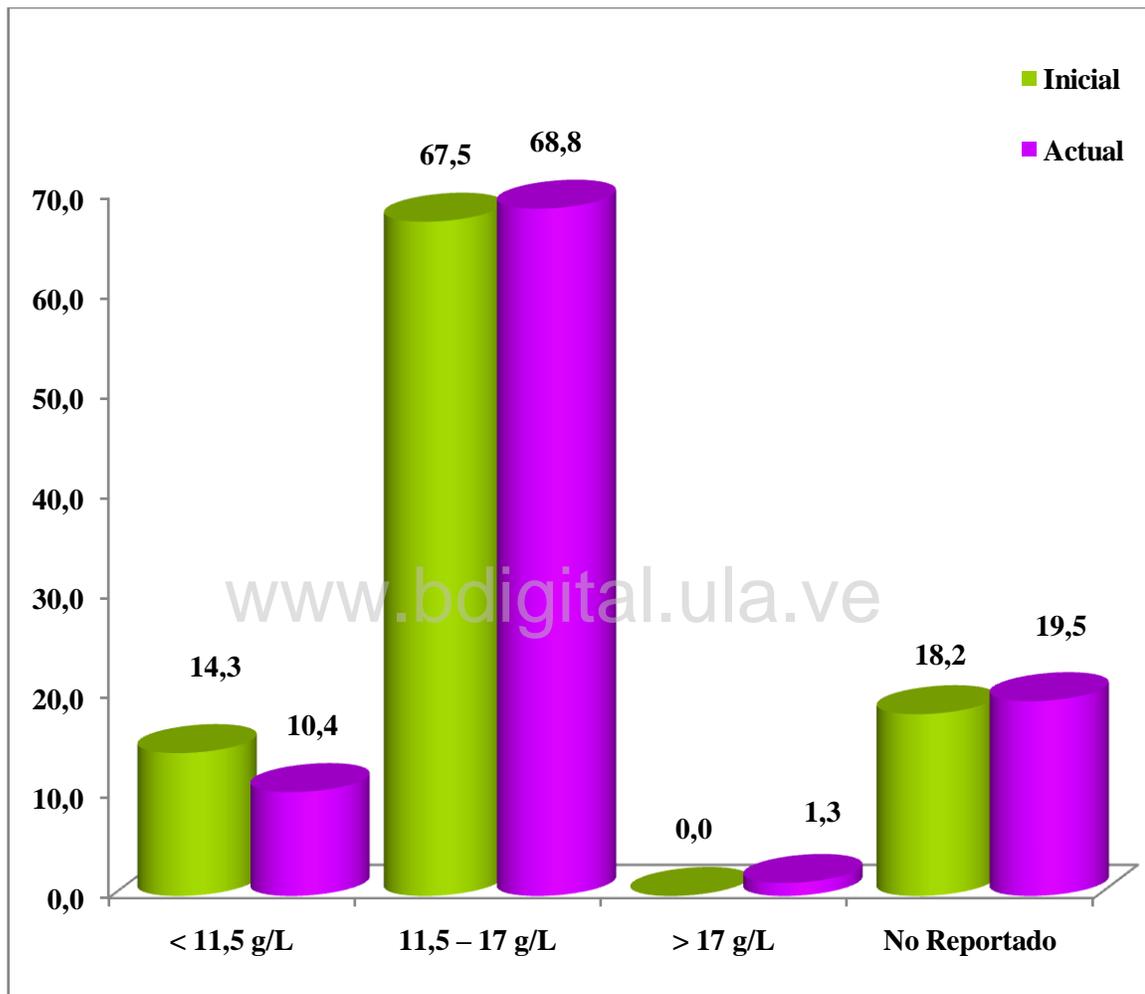
Gráfico N° 10: Leucocitos al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al analizar los hallazgos en los valores de la hemoglobina , la disminución reportada en un 10,4% en la actualidad, encontrándose cifras de hemoglobina disminuidas al inicio en un 14,3% del tratamiento, manteniéndose normales actualmente en un 68,8%, no encontrándose registro de controles en la historia clínica al inicio en un 18,2% al inicio y en la actualidad 19,5%. Ver gráficoN° 11.

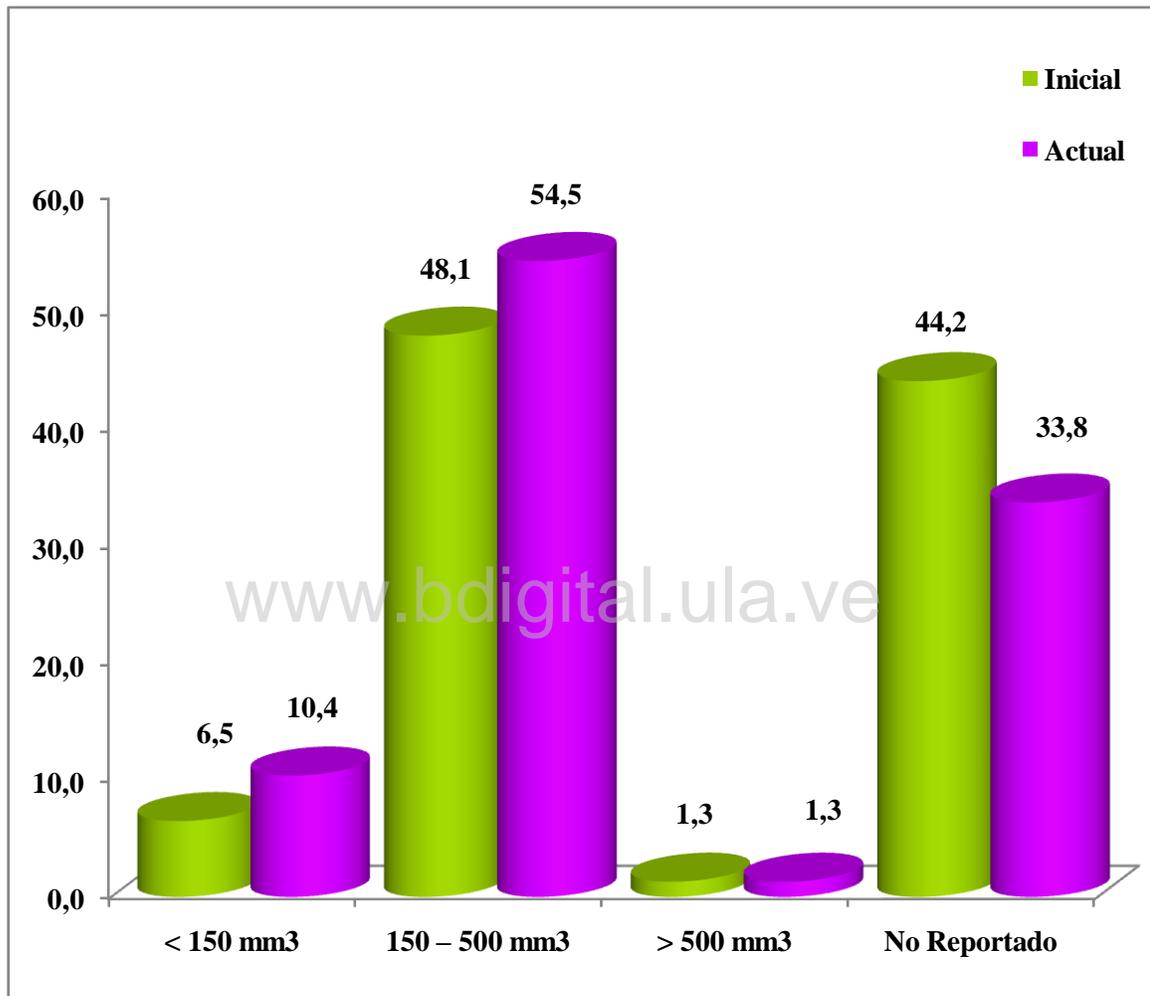
Gráfico N° 11: Niveles de Hemoglobina al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Se encontró que el recuento de plaquetas, presenta elevación tanto al inicio como en la actualidad un 1,3%, en la actualidad se mantienen normales el 54,5%, con valores disminuidos en un 10,4% actualmente, no encontrándose registro de controles realizados en la historia clínica al inicio 44,2% y en la actualidad 33,8%. Ver gráfico N°12.

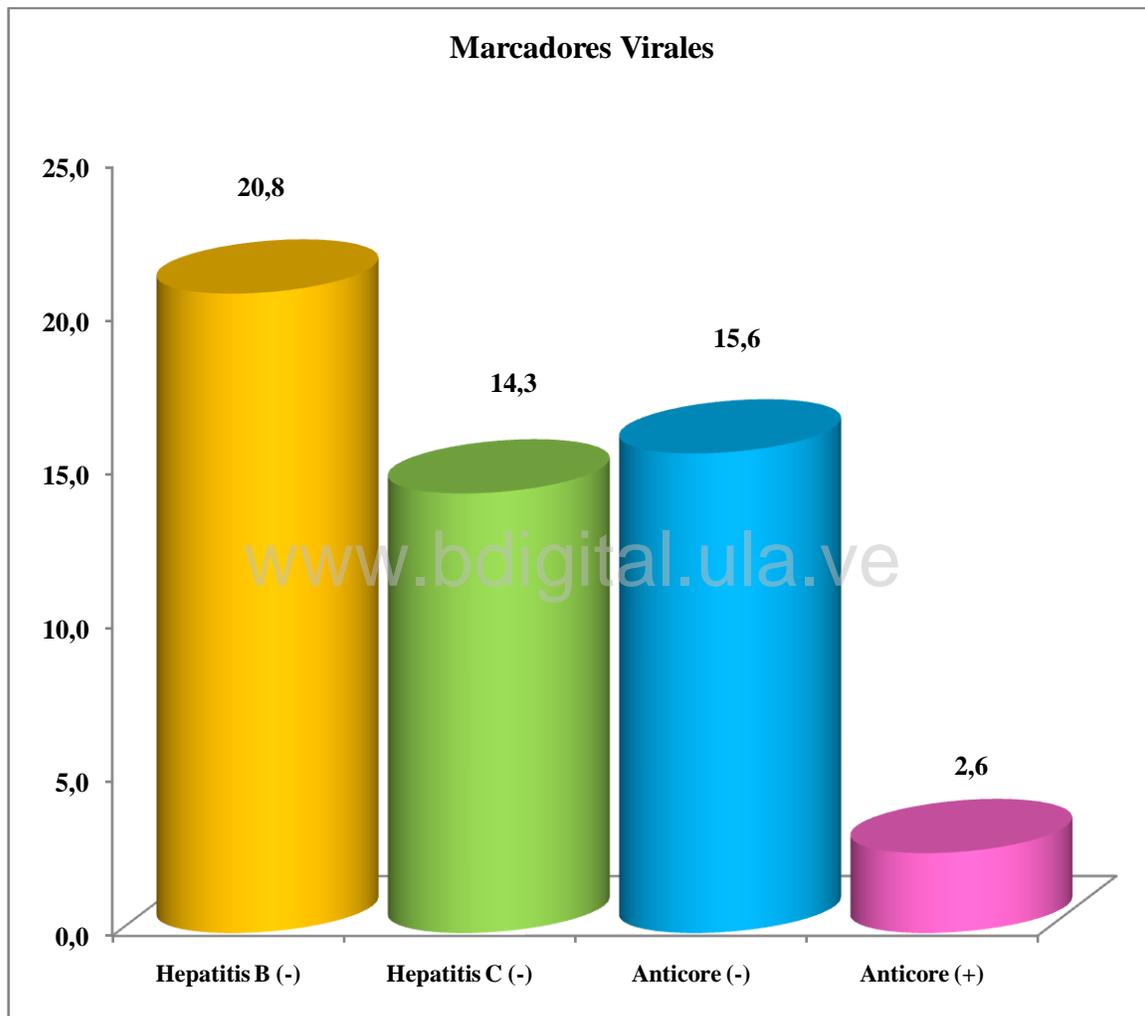
Gráfico N° 12: Plaquetas al inicio y en la actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Se puede evidenciar que solamente se reportaron como Negativos para Hepatitis B un 20,8% de los pacientes, al igual que para Hepatitis C se encontró negativo en un 14,3%, encontrándose positivo el Anticore en un 2,6% durante el transcurso del tratamiento. Ver gráfico N° 13.

GráficoN° 13: Marcadores Virales en frecuencia y porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al relacionar los años de inicio del tratamiento con los valores aumentados de ALT se puede observar que el año 2005 un 5.3% de los pacientes presentaron elevación, seguidos de el año 2006 y del 2008 un 3.5%, siendo esto no estadísticamente significativo con una

p= 0,828. Ver tabla N°2.

Tabla N° 2: Comparación entre los niveles de ALT y los años de inicio de tratamiento en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

Año de Ingreso	4 - 36 U/L		>36 U/L		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
2005	11	19,3	3	5,3	14	24,6
2006	5	8,8	2	3,5	7	12,3
2007	7	12,3	1	1,8	8	14,0
2008	7	12,3	2	3,5	9	15,8
2009	6	10,5	0	0,0	6	10,5
2010	4	7,0	1	1,8	5	8,8
2011	6	10,5	2	3,5	8	14,0
Total	46	80,7	11	19,3	57	100,0

Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Al relacionar los años de inicio del tratamiento con los valores aumentados de AST Se observa que, del total de los 10 pacientes con cifras alteradas, de ellos 3 que corresponda a un 5,3% del total de los pacientes con alteración de la AST, se presentaron en el año 2006, seguido del 3,5% en el año 2005, en relación a los años de tratamiento con Metrotexato. Siendo de igual manera este hallazgo no estadísticamente significativo con una p= 0.391. Ver tabla N°3.

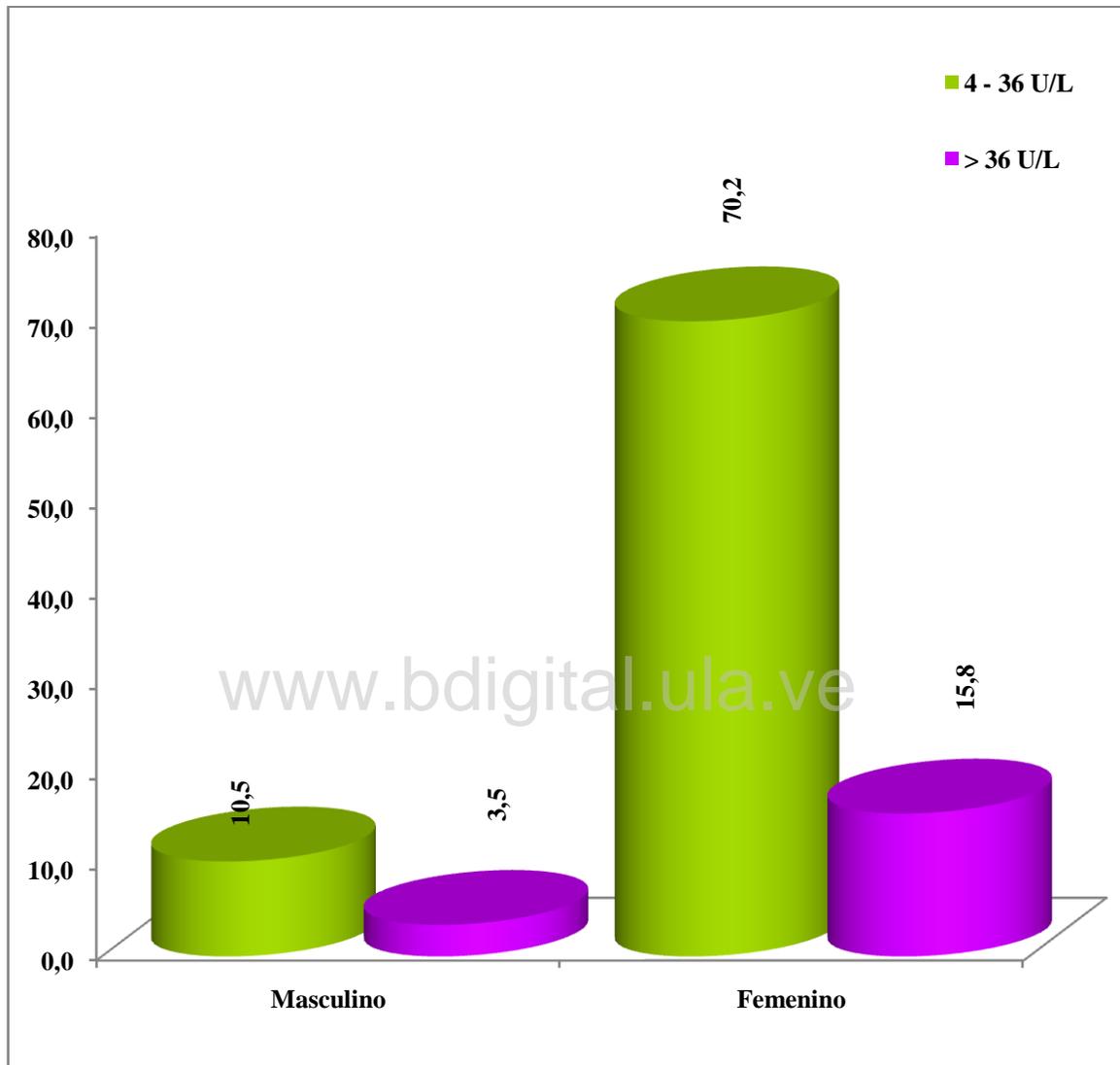
Tabla N° 3: Comparación entre niveles de AST y Año Actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.

Año de Ingreso	4 - 32 U/L		>32 U/L		Total	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
2005	13	22,8	2	3,5	15	26,3
2006	4	7,0	3	5,3	7	12,3
2007	7	12,3	1	1,8	8	14,0
2008	6	10,5	2	3,5	8	14,0
2009	5	8,8	1	1,8	6	10,5
2010	4	7,0	1	1,8	5	8,8
2011	8	14,0	0	0,0	8	14,0
Total	47	82,5	10	17,5	57	100,0

Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud.
p=0,391

Se observó, de acuerdo a la relación de los valores de ALT alterado y el género de los pacientes, un 15,8% de elevación para el género femenino, en el género masculino no hubo aumento significativo con un 3,5% de elevación. Siendo esto no estadísticamente significativo p= 0.487. Ver gráfico N°14.

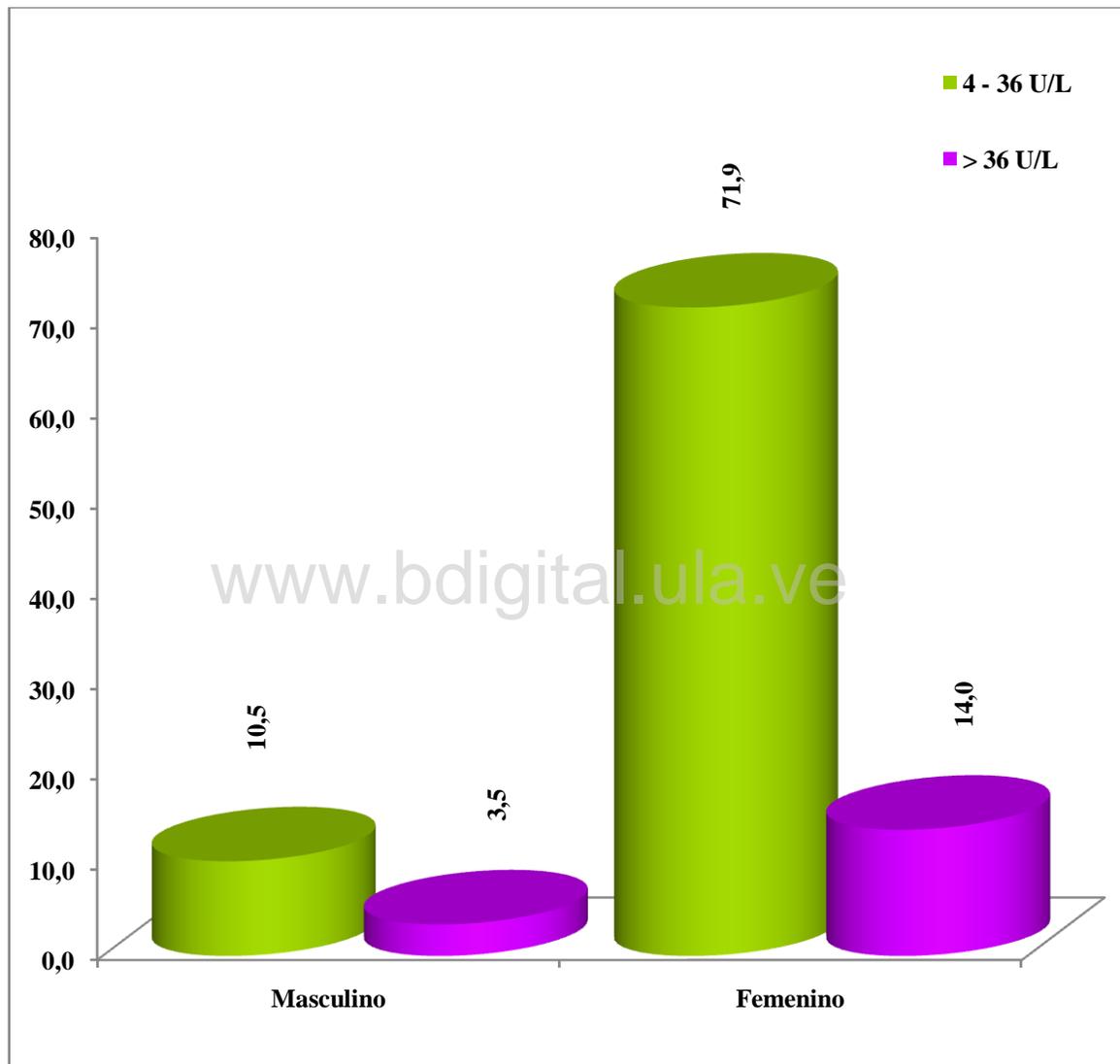
Gráfico N° 14: Comparación entre los niveles de ALT y género actualidad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

En cuanto a la relación de los niveles de AST y el género, se observó en el género femenino 14,0%, presento elevación, y en el masculino solo un 3,5%, no siendo estadísticamente significativo, con una $p= 0,429$. Ver gráfico N°15.

Gráfico N° 15: Comparación entre los niveles de AST y género en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011

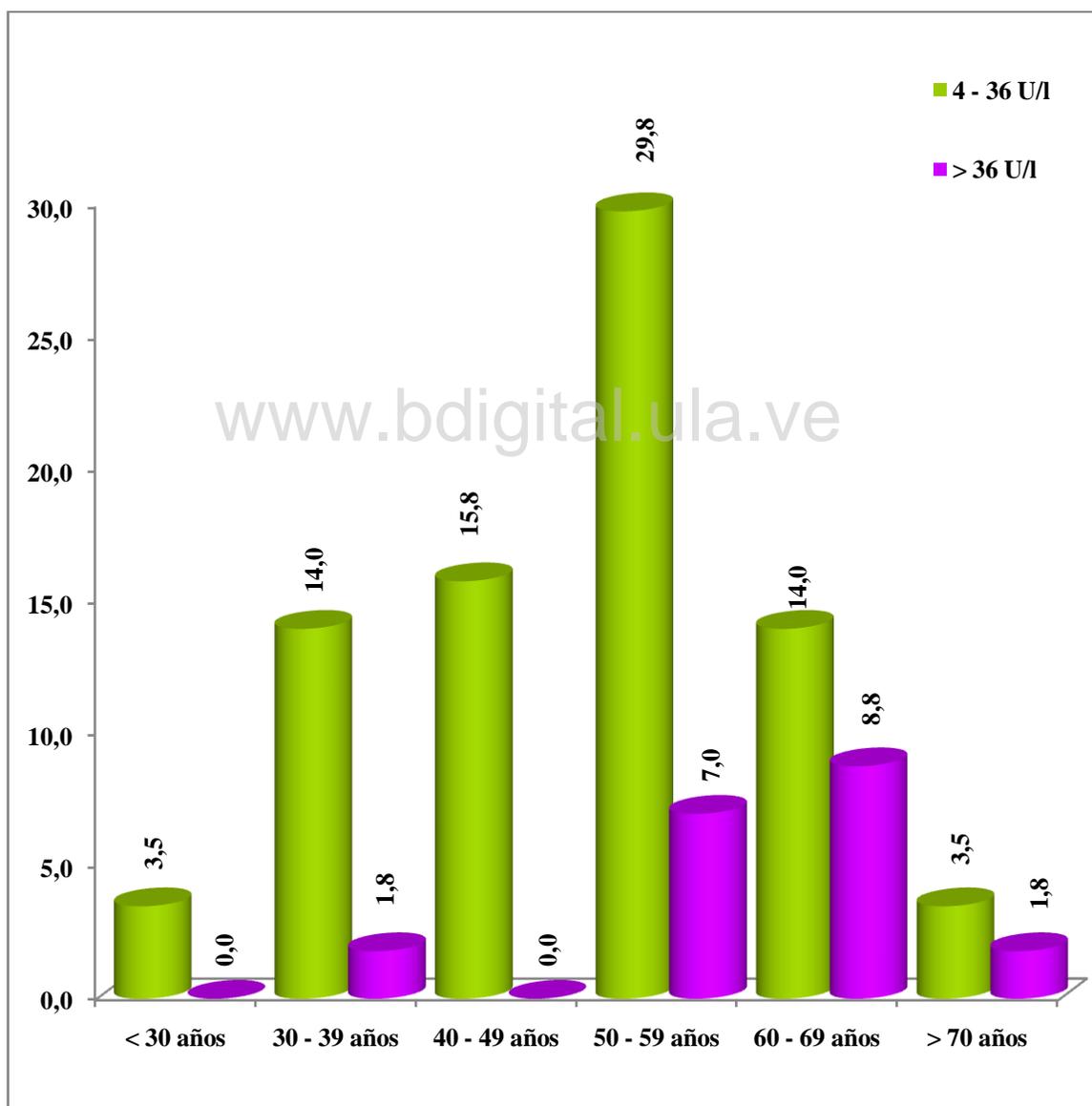


Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

En cuanto a la relación entre los valores de ALT versus grupo de edad, se observó que la edad con los mayores porcentajes fue en pacientes entre 60 a 69 años con un 8,8 % y en los pacientes entre de 50 a 59 en un 7,0%, destacando en un 1,8% mayores de 70 años,

no hubo un aumento en los menores de 30 años, siendo esto estadísticamente significativo $p=0.03$. Ver gráfico N°16.

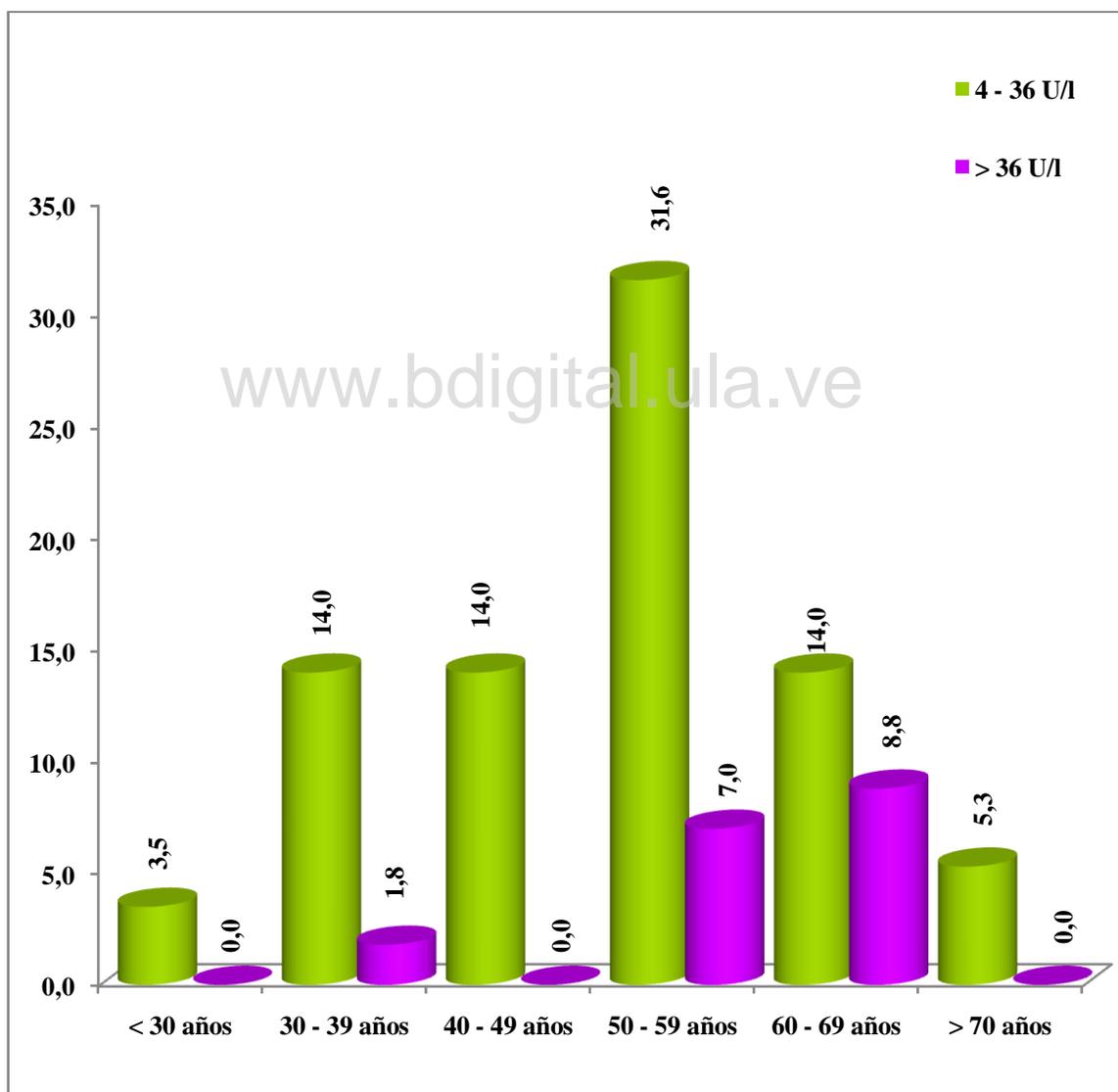
Gráfico N° 16: Comparación entre los niveles de ALT y grupo de edad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

Se observa que en la relación de los niveles de AST y grupo etario, sobresalió un aumento en las edades entre 60 a 69 años en un 8,8%, entre las edades 50 y 59 años un 7,0%. No siendo esto estadísticamente significativo $p= 0.133$. Ver gráfico N°17.

Gráfico N° 17: Comparación entre los niveles de AST y grupo de edad en porcentaje de los pacientes con Artritis Reumatoide en tratamiento con Metrotexato que acuden a la Unidad de Reumatología del IAHULA. 2005 – 2011.



Fuente: Historias Clínicas. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud del IAHULA.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La Artritis Reumatoidees causa de un importante de consultas, en la unidad de Reumatología del IAHULA, requiriendo su manejo con fármacos antirreumáticos de segunda línea como es el Metrotexato, generando repercusiones médicas de consideración en la población afectada. El conocimiento del mecanismo de acción de este medicamento, permite comprender los mecanismos que facilitan que un individuo en particular con Artritis Reumatoide presente una alteración a nivel de las enzimas hepáticas.

Al revisar la estadística de pacientes que consultaron por AR entre los años 2005 y 2011, se obtuvieron 287 historias clínicas, de estas 77 determinan la muestra poblacional, que corresponde al 26,8% de la población, donde se estudió la presencia de alteración en las transaminasas. Los demás pacientes, presentaron diversas características, como tratamiento diferente al MTX, un grupo etario inferior a 18 años de edad, por lo que fueron excluidos del presente estudio.

Se aprecia en este análisis, que en el 2005 un mayor número de paciente iniciaron terapia con MTX, pero este número disminuyó en los años siguientes, para luego aumentar en el año 2008 y 2011. Esto puede deberse a que se temía por las complicaciones asociadas a este fármaco. Se observa el predominio de AR en el género femenino como se describe en la literatura¹, siendo la AR más frecuente en mujeres con una relación 3:1. Se presentó en la distribución en cuanto a la edad, un intervalo en particular con una mayor afectación de la AR, los decenios donde más se encontraron mayor número de casos se ubica entre los 50 y 59 años de edad, con el 39,0% y entre los 60 y 69 años, con 24,7% de los casos, que concuerda con la encontrado en la literatura (1).

Se aprecia que el fármaco coadyuvante asociado en el manejo médico de la AR, con mayor porcentaje fue el ácido fólico en un 79,2%, junto con la prednisona 75,3%. Es llamativo que en el estudios de Salliot C y colaboradores (11), ubican la alteración de las transaminasas con una frecuencia del 13%, lo que concuerda con los resultados de este trabajo de investigación, donde se encontró en un 14,3% la elevación en los niveles de

ALT, y un 12,9% en los niveles de AST de pacientes en tratamiento con Metrotexato, no siendo estadísticamente significativo.

El único marcador viral encontrado como positivo, fue el Anticore, que se asoció a alteraciones de la función hepática, en el estudio realizado por Geilan y colaboradores (13).

Al comparar los niveles de ALT con los años de tratamiento, siendo mayor el riesgo de elevación a mayor tiempo de tratamiento, encontrándose no estadísticamente significativo, se observó que la anormalidad enzimática fue más frecuente en los primeros 5 años de tratamiento, concuerdan con los hallazgos descritos en el estudio reportado por Kremer y colaboradores (9).

La relación entre los niveles de transaminasas elevados y el género del paciente fue mayor en el femenino en un 70,2% para la ALT, un 71,9% para AST, hallazgo que concuerda con lo encontrado por Howard y colaboradores.

En comparación con los niveles de transaminasas elevados y el grupo etario se encontró un mayor porcentaje en los mayores de 60 años en un 8,8%, esto difiere a lo encontrado en la literatura donde la edad no influían en la susceptibilidad al daño hepático(12).

Un dato interesante que se extrajo del presente estudio, fue que un alto porcentaje de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, iniciaron tratamiento con MTX sin controles de transaminasas en un 23,4%, ya que no se encontró registro de estos en la historia, y persisten en un 26,0% en la actualidad sin seguimiento de estas enzimas.

El aumento en los valores de Bilirrubina Total en un 3,9%, Bilirrubina Directa en un 5,2% y Bilirrubina Indirecta en un 1,3% de los pacientes. La frecuencia de disminución en los valores de Hemoglobina se presentó en un 10,4%, de Leucocitos en un 6,5% y plaquetas en un 6,5%, aunque no eran objetivo del trabajo, se describen como complemento de la información.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

- 1- Entre los años 2005 y 2011 ingresaron a la consulta del servicio de Reumatología del Hospital Universitario de los Andes, un total de 287 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide.
- 2- Se utilizó como tratamiento el Metrotexato en 77 pacientes, que corresponde al 26.8 % del total de ingresados con diagnóstico de Artritis Reumatoide, lo cual concuerda con la literatura mundial en cuanto a las pautas de manejo de la enfermedad.
- 3- El sexo femenino fue el más afectado con Artritis Reumatoide, en un 85.7 %, con respecto al sexo masculino.
- 4- Los grupos de edad más afectados de Artritis Reumatoide, se ubica en el decenio de los 50 y 59 años de edad, seguidos del grupo de los de 60 y 69 años.
- 5- Los fármacos coadyuvantes asociados en el manejo médico de la AR, más utilizados en los pacientes en tratamiento de monoterapia con MTX, son el ácido fólico, y la prednisona.
- 6- La frecuencia de alteración en las transaminasas, se encontró en un 14,3% en los niveles de TGP, con un 12,9% en los niveles de TGO en los pacientes afectados de AR, en tratamiento con Metrotexato.
- 7- El único marcador viral hallado como positivo, fue el Anticore, encontrándose en un 2.6 % de pacientes, a quienes se les realizaron esta prueba.
- 8- El riesgo de elevación de las transaminasas, se aumentó con un mayor tiempo de tratamiento, se observó que la anormalidad enzimática fue más frecuente en los primeros 5 años de tratamiento.
- 9- El grupo etario con un mayor porcentaje de elevación a nivel de transaminasas, fueron los mayores de 60 años.

- 10- Un alto porcentaje de pacientes iniciaron tratamiento con Metotrexato sin controles de transaminasas, no encontrándose registro de estos en la historia clínica, y en la actualidad no se les realiza seguimiento, de estas enzimas.
- 11- El aumento en los valores de bilirrubina en los pacientes, la disminución en los valores de hemoglobina, de leucocitos, y plaquetas se presentaron en un bajo porcentaje, con el uso de MTX.

www.bdigital.ula.ve

RECOMENDACIONES

- 1-Dado el índice de uso del Metotrexato en los pacientes con Artritis Reumatoide, se debe tener en cuenta los factores de riesgo, en aquellos pacientes que pueden presentar alteración en las transaminasas.
- 2 – En todo paciente femenino, mayor de 60 años afecto de Artritis Reumatoide, que esté en tratamiento con Metotrexato, debe realizársele periódicamente, mediciones de la función hepática para establecer la presencia de toxicidad y facilitar el abordaje diagnóstico y terapéutico.
- 3 – En los pacientes que tengan un periodo igual a 5 años de tratamiento con Metotrexato, se les debe realizar de forma estricta y periódica, los controles de las transaminasas.
- 4 – Se debe continuar con el uso de fármacos coadyuvante, no hepatotoxicos como el ácido fólico, en los pacientes en tratamiento con Metotrexato.
- 5 – Cumplir con la monitorización de la toxicidad hepática del Metotrexato, realizando las pruebas sanguíneas de transaminasas, cada 4 a 8 semanas, y suspender el tratamiento, en el caso de presentarse alteraciones.
- 6 – Realizar a todos los pacientes con Artritis Reumatoide, serología para infección por el virus de la Hepatitis, de forma obligatoria, ya que la presencia de esta entidad, empeora el pronóstico de la enfermedad y favorece la susceptibilidad de presentar toxicidad hepática con el uso del medicamento.
- 7 – Registrar de forma constante los controles realizados de las enzimas hepáticas, y otros parámetros de laboratorio, en las historias clínicas, de los pacientes con Artritis Reumatoide, en tratamiento con Metotrexato, para identificar las diferentes alteraciones hepáticas, de forma temprana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Borrero R. Jaime, Montero G. Orlando. *Fundamentos De Medicina, Reumatología*, cuarta edición. Corporación para la Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia. 2003.
- 2- Fernández. L, Sullivan S, McFarlane JG, et al. *Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 1979; 38:501-6.
- 3- Scott A. Waldeman Andrés, *Farmacología y Terapéutica principios para la práctica*, Manual Moderno. 2010:35;234- 252.
- 4- Bertram G Katzung. *Farmacología Básica y Clínica*. Manual Moderno, 10 edición. 2000: 145-167.
- 5- Spooner RJ, Smith DH, Bedford D, Beck PR: *Serum gammaglutamyltransferase and alkaline phosphatase in rheumatoid arthritis*. J ClinPathol 1982; 35: 638-641.
- 6- Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B: *Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid patients*. ArthritisRheum 1986; 29: 832-835.
- 7- Ahern MJ, Kevat S, Hill W, Hayball PJ, Harley H, Hall P de la M: *Hepatic Methotrexate content and progression of hepatic fibrosis: preliminary findings*. Ann RheumDis 1991; 50: 477- 480.
- 8- Novoa Montero D. XXXVII Curso de epidemiología clínica: *Modelos Básicos de Investigación Clínica con base Epidemiológica en medios hospitalarios*. Laboratorio Multidisciplinario de Investigación Clínico- Epidemiológico(Lab- MICE) Mérida, 2002.
- 9- Kremer JM. Alarcon GS, Lightfoot RW Jr et al: *Methotrexate for rheumatoid arthritis suggested guidelines for monitoring liver toxicity*. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1994; 37: 316-328.

- 10- Kremer JM, Frust DE, Weinblatt ME, Blotner SD: *Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis*. Journal Rheumatology 1996; 23: 459- 461.
- 11- Salliot C, D van der Heijde. *Long- term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research*. Ann Rheum Dis 2009; 68: 1100-1136.
- 12- .Howard Amital, Yoav Arnson. *Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid and psoriasis treated with methotrexate Rheumatology*. Arthritis Reum 2009; 48: 1107-1110.
- 13- Geilan A. Mostafa M: *Characteristics of rheumatoid arthritis patients with concomitant hepatitis C virus infection*. The Egyptian Rheumatology 2011; 33:139-145.
- 14- Blanco G. Javier, Carrero D. Patricia, *Manual SER de las enfermedades Reumáticas*. Editorial Médica Panamericana. 2004;35:169-179.
- 15- Harris Edward D, JR. Ralph C. Budd. Gary S. Firestein. *Kelley Tratado de Reumatología*. 7edición. Volume I. Elsevier Saunders 2000; 66:1053-1083.
- 16- Storey GO, Comer M, Scott DL: *Chronic before 1876: Early British cases suggesting rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis 1994; 53: 557.
- 17- Rothschild BM, Turner KR, De Luca MA: *Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late Archaic period of Alabama*. Science 1988; 241:1498.
- 18- Harris Edward D, JR. Ralph C, Ralph C. Budd. Gary S. Firestein. *Kelley Textbook of rheumatology*. WB Saunders Company, 2001; 64, 65 y 66.
- 19- O'Dell JR. *Rheumatoid Arthritis. Rheumatic disease clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.

- 20- Harris Edward D, JR. Ralph C. Budd. Gary S. Firestein. *Kelley Tratado de Reumatología* .7 edición. Volumen II. Elseiver Saunders. 65:1006-1046..
- 21- Aletah Daniel, TuhinaNeogi, Alan J. Silman: *Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: Arthritis y Rheumatism*.2010, Volumen 62;9: 2569- 2581.
- 22- Ganong William F. *Fisiología Médica*. 20 edición. Manual Moderno .2006, 50: 520-532.
- 23- Cediell A, Ricardo, *Medicina Interna Del Síntoma a la Enfermedad*. 6ta edición. Celsus 2005; 15: 396- 425.
- 24- Limdin JK, Hyde GM. *Evaluación de las pruebas de función Hepática Anormales*, Postgraduate Medical Journal, 2003; 79: 307-312.
- 25- Harris Edward D, JR. Ralph C. Budd. Gary S. Firestein. *Kelley Tratado de Reumatología*.7edición. Volumen I. Elseiver Saunders.2000;59:908-913.
- 26- Richard A. Harvey, Champre Pamela C. *Farmacología*, Editores de la colección, 4ta edición, 1999.
- 27- Betramm G. Katzung. *Farmacología Básica y Clínica*. Manual Moderno.10 edición 2006; 10;201-215.

ANEXOS
www.bdigital.ula.ve

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

www.bdigital.ula.ve

Frecuencia de alteración de las transaminasas en pacientes controlados en la consulta de Reumatología con diagnóstico de Artritis Reumatoide que reciben tratamiento con Metotrexato que acudieron a la Unidad de Reumatología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes en el periodo comprendido entre Enero 2005 y Diciembre 2011

Estudio Observacional Descriptivo

Identificación

Apellidos _____ **Nombres** _____

Procedencia _____ **Dirección** _____

1. Genero _____

2. Edad(años cumplidos) _____

3. Tiempo de tratamiento con Metotrexato _____

4. Dosis de Metotrexato al inicio de tratamiento _____

5. Dosis de Metotrexato utilizada actualmente _____

6. Otros Medicamentos Utilizados _____

7. Transaminasas **Inicio** **Reciente**

7.1 AlaninaAminotransferasa (ALT) U/L _____

7.2 AspartatoAminotransferasa (AST) U/L _____

8. Hemoglobina gr/lit _____

9. Leucocitos mm3 _____

10. Plaquetas mm3 _____

11. Bilirrubina Total _____

11.1Bilirrubinas Directa _____

11.2 Bilirrubina Indirecta _____

12. Marcadores Virales

12.1. HBsAg _____

12.2. VHC _____

12.3. Anticore _____

ANEXO
TABLA N° 2.
Criterios de clasificación de la Artritis Reumatoide temprana, Colegio
Americano de Reumatología 2010.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 2. Criterios de clasificación de Artritis Reumatoide, Colegio Americano de Reumatología 2010

Población quien debe hacerse la prueba : los pacientes que

1. Tienen al menos una articulación con sinovitis definida (hinchazón).
2. Sinovitis no explicada por otra enfermedad.

Criterios de clasificación para la AR (puntuación basada en el algoritmo: agregar puntuación de la categoría A y D, una puntuación de 6/10 es necesaria para la clasificación de un paciente como AR definida.

A. Conjunto de participación	
1 articulación grande	0
2 – 10 articulaciones grandes	1
1 -3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de las articulaciones grandes)	2
4-10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de las articulaciones grandes)	3
>10 articulaciones (por lo menos 1 articulación pequeña)	5
B. Serología (al menos 1 resultado de la prueba es necesaria para la clasificación)	
Factor Reumatoide negativo y ACPA negativo	0
Positivo bajo de FR o de ACPA	2
Alto positivo de RF O DE ACPA	3
C. Reactantes de fase aguda (al menos 1 resultado de la prueba es necesario para la clasificación)	
PCR normal y ESR normal	0
PCR anormal o ESR anormal	1
D. duración de los síntomas	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1

ANEXO

TABLA N° 3.

Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología 1987.

www.bdigital.ula.ve

TABLA N° 3. Criterios de clasificación de la artritis reumatoide del Colegio Americano de Reumatología 1987.

1. Rigidez matutina con duración mayor a una hora antes de la mejoría máxima.
2. Inflamación de tejidos blandos observada por el médico en tres o más articulaciones.
3. Inflamación de al menos una de las siguientes áreas: IFP, metacarpofalángicas o articulaciones del carpo.
4. Artritis simétrica. Se acepta inflamación de interfalángicas proximales, metacarpofalángicas y metatarsofalángicas sin absoluta simetría.
5. Nódulos subcutáneos observados por el médico.
6. Factor reumatoide sérico elevado.
7. Cambios radiográficos.

Se clasifica como AR si se presentan cuatro de estas manifestaciones. Los criterios 1 a 4 deben presentarse durante seis semanas.