

11227

81

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de estudios de postgrado.

Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

Instituto de seguridad y servicios sociales para los trabajadores del estado  
ISSSTE

TEMA:

ENZIMAS HEPATICAS EN PACIENTES CON ARTRITIS  
REUMATOIDE E INGESTA DE METOTREXATE.  
UTILIDAD PARA EL DIAGNOSTICO DE DAÑO  
HEPATICO.

Tesis de postgrado para obtener la especialidad en:

MEDICINA INTERNA.

Presenta:

Dra. Aída Angélica Téllez Girón Cobos.

Asesor de Tesis:

Dr. José Gpe. Flores Galicia

Jefe del servicio de Reumatología.

2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**Dr. Alberto Trejo González**  
Prof. Titular del curso de Medicina Interna  
UNAM - ISSSTE.

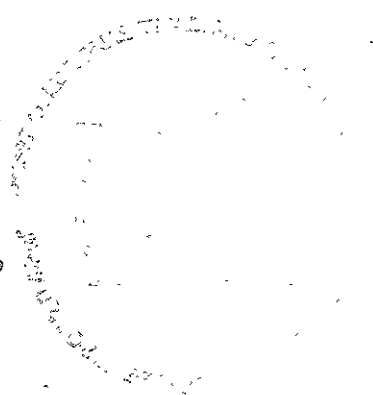
SECRETARÍA DE SALUD  
FEB. 14 2001  
Unidad de Salud de la Secretaría de Salud  
DF de México

**Dr. Héctor Arizmendi Garcia**  
Coordinador de Medicina Interna  
ISSSTE.

**Dr. José Guadalupe Flores Galicia**  
Servicio de Reumatología  
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"  
Asesor de tesis.



**Dr. René Garcia Sanchez**  
Jefe de Investigación y desarrollo  
Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"



**Dra. Irma del Toro Garcia**  
Coord. de capacitación, investigación y desarrollo  
del Hospital Regional "Gral Ignacio Zaragoza".

HOSPITAL REGIONAL  
GRAL. IGNACIO ZARAGOZA  
20 12 2000

## RESUMEN

El Metotrexate (MTX) introducido desde 1948 para el manejo de pacientes con leucemia aguda en niños, es efectivo en pacientes con Artritis Reumatoide (AR), disponible comercialmente hasta 1955, mismo que ha sido usado a dosis bajas para enfermedades no malignas caracterizadas principalmente por inflamación y proliferación celular; sin embargo esta bien documentada su hepatotoxicidad, siendo este el mayor efecto adverso a largo plazo de la terapia.

La fibrosis hepática se ha reportado en pacientes con tratamiento a dosis altas de tratamiento, las revisiones indican que el MTX posee gran potencial para desarrollar hepatotoxicidad en pacientes sin enfermedad maligna aún bajo tratamiento con dosis bajas.

En este estudio, nosotros reportamos los resultados obtenidos de pacientes con diagnóstico de AR bajo tratamiento con MTX a dosis de 7.5mgs por semana en la consulta externa de Reumatología del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" de enero de 1997 a marzo de 2000, se realizó la revisión de todos los perfiles enzimáticos hepáticos de cada paciente que reunió los criterios de inclusión y determinamos sus valores de por lo menos una vez cada año, las enzimas en estudio fueron: Transaminasa Glutámico Oxalacética (TGO), Transaminasa Glutámico Pirúvica (TGP), y Fosfatasa Alcalina (FA), analizamos los datos para determinar la frecuencia de su elevación y detectamos la enzima más sensible por su elevación más temprana durante el periodo de estudio, nuestra finalidad en el estudio es detectar si hay alguna enzima que se eleve más tempranamente para detectar daño hepático y evitar en lo posible realizar una biopsia hepática que genera mayor riesgo para el paciente.

Lo anterior muestra un tratamiento efectivo pero con efectos adversos que deberán evitarse en lo posible lo más tempranamente para ofrecer al paciente una terapia adecuada y una mejor calidad de vida.

Palabras clave: AR, MTX, TGO, TGP, FA.

## SUMMARY

The Methotrexate (MTX) introduced in 1948 for treatment of patient with leukemia acute in children, is effective in patient with Reumatoid Arthritis (RA), available commercially up to 1955, has been used in low doses for non malignant diseases characterized mainly by inflammation and cellular proliferation; however it is well documented their hepatotoxicity, being this the biggest long term adverse effect in the therapy.

Hepatic fibrosis has been reported in patient with treatment at high doses, the reviews indicate that the MTX possesses great potential to develop hepatotoxicity in patients without malignant diseases even with treatment at low doses.

In this study, we report the obtained results for patients with diagnosis of RA with treatment with MTX at doses of 7.5mgs per week in the external consultation of Reumatology of the Regional Hospital "Gral. Ignacio Zaragoza" from January 1997 to March 2000, it was carried out the review of each patient's hepatic enzymatic profiles that gathered the inclusion approaches and we determine their values for at least once every year, the enzymes in study were: Glutamic Oxalacetic Transaminase (GOT), Glutamic Pirivic Transaminase (GPT), and Alkaline Fosfatase (AF), we analyze the data to determine the frequency of their elevation and we detect the most sensitive enzyme for the earlier elevation during the period of study, our purpose in the study is to detect if there is some enzyme that earlier rises to detect hepatic damage and to avoid as much as possible to carry out a hepatic biopsy that generates bigger risk for the patient.

The above-mentioned shows an effective treatment but with adverse effects that will be avoided more earlier as much as possible to offer the patient an appropriate therapy and a better quality of life.

Key Word: MTX, RA,GPT ,GOT,AF.

## INTRODUCCION

La Artritis reumatoide (AR), es una enfermedad sistémica de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación crónica de articulaciones diartrodiales, produciendo destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional y en ocasiones su comportamiento es extraarticular y afecta a otros órganos y sistemas.

A pesar de los avances realizados los últimos años en el campo de la etiopatogenia y genética de la AR, no hay tratamiento específico, los fines de este son disminuir la actividad de la enfermedad, para minimizar la posibilidad de lesión articular, aliviar el dolor, mantener el mejor grado de funcionalidad y calidad de vida posibles y, finalmente conseguir una remisión completa.

Dentro de el manejo terapéutico efectivo de segunda línea se encuentra el Metotrexate (MTX), usado a dosis bajas tiene acción inmunorreguladora y antiinflamatoria. Es un antagonista de ácido fólico, inhibe la fase S del ciclo celular por la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, la cual es requerida para la formación de DNA, RNA y síntesis de proteínas, inhibiendo entonces la función de los neutrófilos, linfocitos, macrófagos, cininas y otras enzimas. Su rapidez de acción ( 3-4 semanas de iniciado el tratamiento y su máxima respuesta a los 2-4 meses), sin embargo es altamente hepatotóxico utilizado durante terapias largas produciendo cambios histológicos observados en biopsias hepáticas: esteatosis macrovesicular, variabilidad nuclear, infiltrado inflamatorio crónico en la vía portal, necrosis celular , fibrosis y cirrosis. En nuestro estudio tratamos de detectar la hepatotoxicidad mediante el método no invasivo atravez del monitoreo de las pruebas hepáticas TGO, TGP, y FA detectando si alguna de ellas es más sensible al daño evitando métodos invasivos como la biopsia hepática.

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 143 expedientes de pacientes de la Consulta Externa de Reumatología del Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza", con diagnóstico de Artritis Reumatoide bajo tratamiento con Metotrexate a dosis bajas (7.5mgs/semana), durante un periodo de 4 años (Enero de 1997 a Marzo de 2000). Los pacientes que reunieron los criterios de inclusión sumaron en total 30 (tabla 1), pacientes excluidos 53 ( tabla 2), pacientes eliminados 60 (tabla 3).

Se enlistaron a todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión y analizamos los perfiles enzimáticos hepáticos de las enzimas en estudio : TGO , TGP, y FA. Se concentraron los datos detectando la frecuencia del incremento de cada enzima y la más sensible a la presencia de hepatotoxicidad.

Finalmente exponemos la frecuencia de elevación de cada enzima por año de cada paciente mediante gráficas.

Gráfico 1: TGO

Gráfico 2: TGP

Gráfico 3: FA

## **Criterios de inclusión**

### **Tabla 1.**

1. Pacientes portadores de Artritis reumatoide.
2. Estar en tratamiento con metotrexate por lo menos durante 4 años previos.
3. Que cuenten con perfil enzimático hepático normal previo al inicio con metotrexate.
4. Cuenten con control de perfil enzimático hepático por lo menos una vez cada año del periodo de estudio.

## **Criterios de Exclusión**

### **Tabla 2.**

1. Daño hepático previo por Artritis reumatoide o cualquier otra causa.
2. Elevación enzimática previo al inicio con la terapia de metotrexate.
3. Pacientes que no tengan control previo al inicio con terapia de metotrexate con pruebas de función hepática (principalmente: TGO, TGP, FA. ).

## **Criterios de eliminación**

### **Tabla 3.**

1. Inicio reciente con terapia de metotrexate.
2. Reciente diagnóstico de Artritis reumatoide.
3. Pacientes que no toleren la terapia con metotrexate.
4. Pacientes que presenten elevación enzimática 3 veces arriba de valores normales, que no remita a la disminución de la dosis de metotrexate.



## RESULTADOS

TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO): valores normales de referencia ( 0-37 mg/dl).

En 1997 se observó que solamente un paciente elevó el valor de la enzima discretamente, los demás pacientes se mantuvieron durante todo el año en valores dentro de parámetros normales.

En 1998 Dos pacientes elevaron la enzima tres veces arriba de lo normal, mientras que uno de ellos lo elevó hasta cinco veces arriba de lo normal.

En 1999 Cuatro pacientes elevan la enzima tres valores arriba de lo normal.

En 2000 Tres pacientes elevan su valor enzimático tres veces arriba de lo normal.

TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP): valores normales de referencia (0-41 mg/dl).

En 1997 Un paciente elevó el valor enzimático discretamente.

En 1998 Dos pacientes elevaron el valor enzimático tres veces arriba de lo normal, mientras que uno lo elevó discretamente.

En 1999 Dos pacientes elevan el valor enzimático tres veces arriba de lo normal.

En 2000 Un paciente eleva la enzima tres veces arriba de lo normal, mientras que otros 3 la elevan discretamente.

FOSFATASA ALCALINA (FA): Valores normales de referencia (74-222mg/dl).

En 1997 Un paciente elevó el valor enzimático tres veces arriba de lo normal.

En 1998 Cuatro pacientes elevaron el valor enzimático tres veces arriba de lo normal.

En 1999 Seis pacientes elevaron el valor normal tres veces.

En 2000 16 pacientes elevaron la enzima tres veces arriba de lo normal.

## CONCLUSIONES

Durante el periodo de nuestro estudio notamos que la TGO y TGP, generalmente mantuvieron sus valores de referencia dentro de parámetros normales durante el primer año de tratamiento iniciando su elevación discreta hasta el segundo año de tratamiento y finalmente 12 pacientes presentaron alteración enzimática representada por su elevación tres veces arriba de lo normal en la primera, en tanto que la TGP mantuvo de igual manera esta elevación presentada por los mismos 10 pacientes con discreta elevación enzimática, mientras que solamente 5 pacientes presentaron incremento enzimático tres veces arriba de los valores normales de referencia, en comparación el comportamiento de la FA fué representada con elevación mas drástica en más de la mitad de nuestros pacientes de estudio desde el primer año de tratamiento con incremento hasta más de tres veces de valores normales.

Podemos concluir que la FA es la enzima más sensible a la hepatotoxicidad y la que más tempramente se eleva al inicio de tratamiento, ya que desde el primer año de tratamiento presenta incremento en sus valores, mientras que la TGO y TGP su elevación es muy discreta hasta el segundo año de tratamiento y en la mayoría de los pacientes no hubo alteraciones en cuanto a los valores, también notamos que el incremento enzimático lo presentaron en la mayoría los mismos pacientes durante todo el periodo de estudio en las enzimas TGO y TGP, mientras que la FA lo elevaron en la mayoría de todos los pacientes.

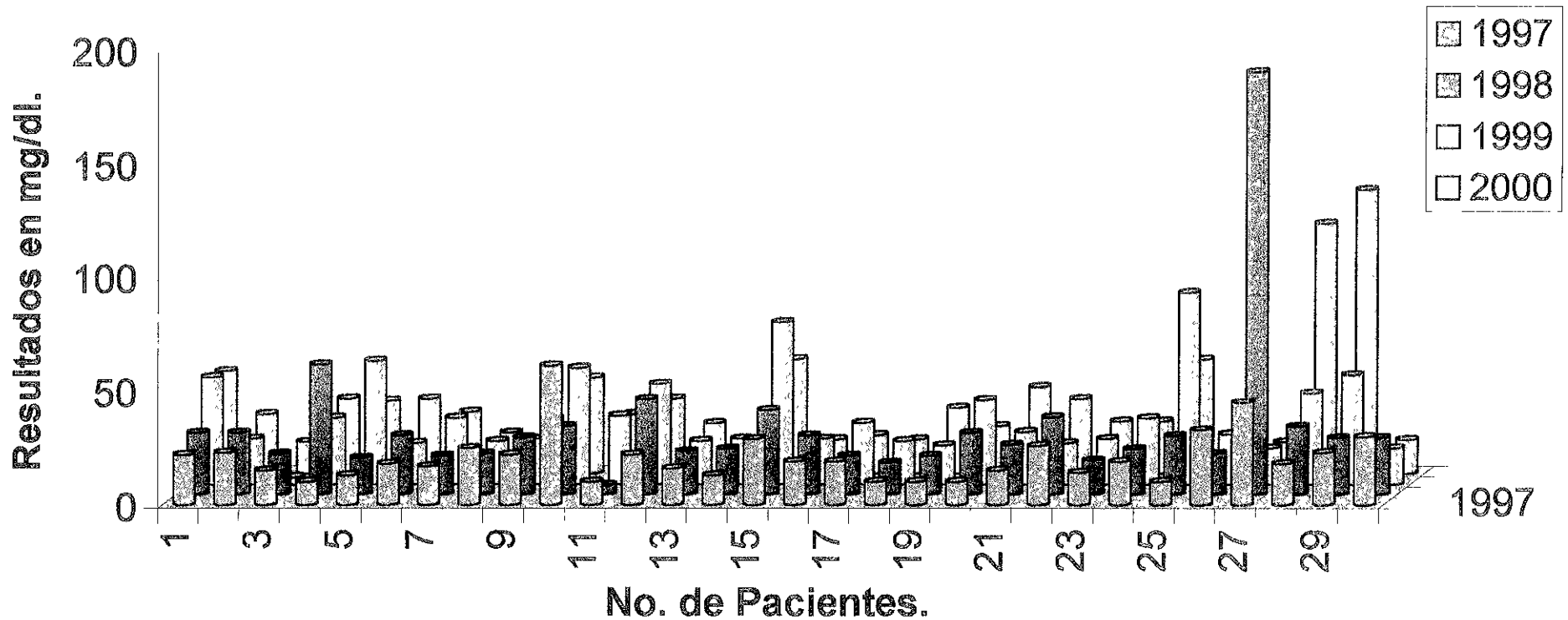
## DISCUSION

Los pacientes con diagnóstico de AR bajo tratamiento con MTX ha tenido una efectiva respuesta desde su introducción en la terapia , ya que ha sido útil como antiinflamatorio e inmunoregulador a dosis bajas, sin embargo su hepatotoxicidad es relevante en los pacientes en terapias a largo plazo, por esta razón es conveniente tener un control regular y efectivo para detectar daño hepático temprano.

Los métodos no invasivos y menos costosos en nuestro medio hospitalario es la monitorización del perfil hepático donde incluyen enzimas que determinan alteración hepática desde etapas tempranas de la terapia representado por su incremento a nivel sanguíneo. En nuestro estudio determinamos la frecuencia de elevación enzimática así como la enzima más sensible al daño hepático, sin embargo la literatura indica que se han presentado alteraciones hepáticas en un perfil enzimático totalmente normal demostrando cambios histológicos en biopsia hepática, pero este método invasivo es más costoso y con riesgo mayor para el paciente.

Finalmente en nuestro estudio consideramos útil la determinación del perfil enzimático (TGP, TGO, FA ) como factores para ajustar dosis o suspender tratamiento con MTX según sus valores de incremento sin someter al paciente a un riesgo mayor.

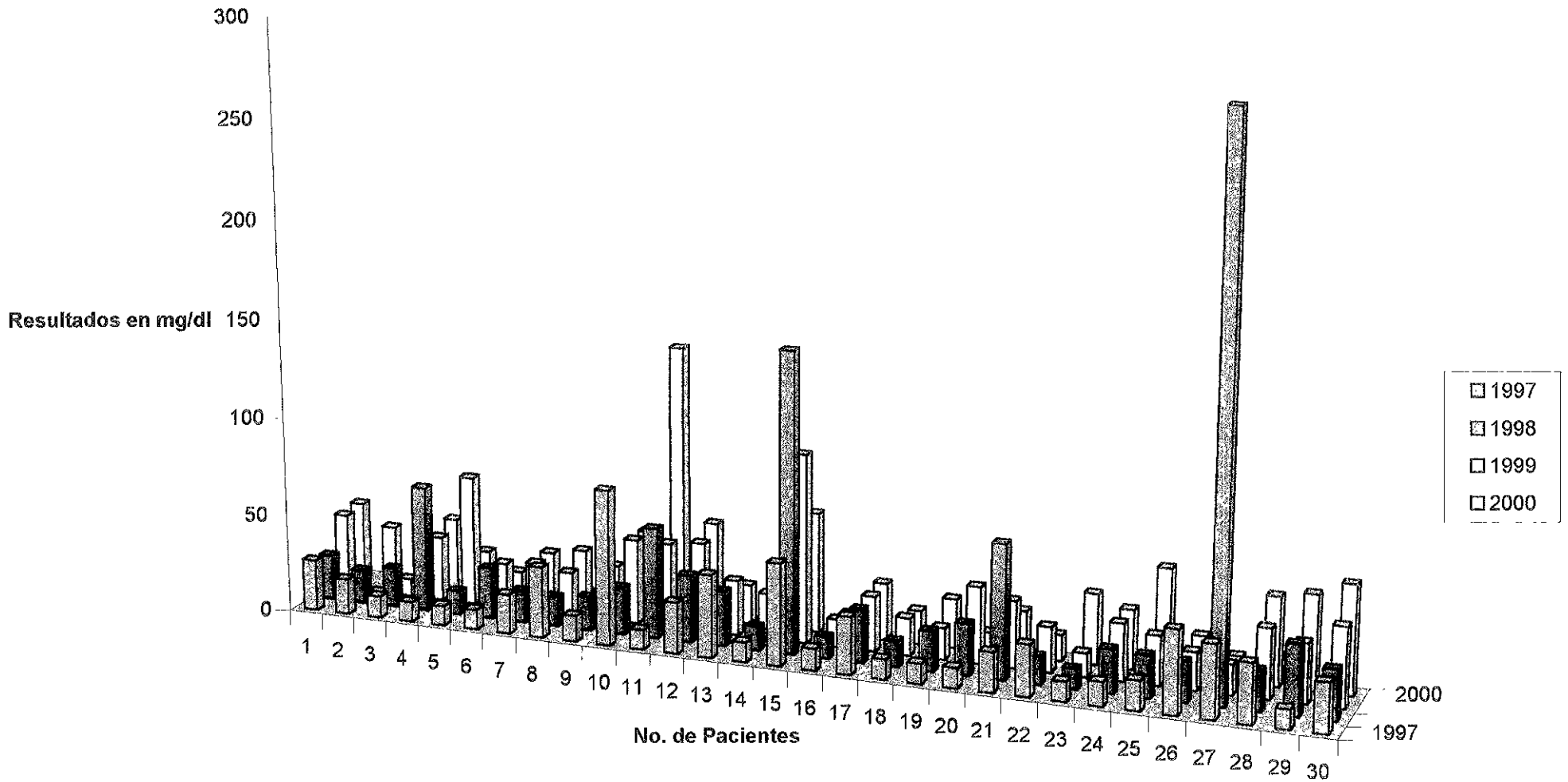
gráfico 1 **Tabla de distribución de la frecuencia de la Transaminasa Glutámico Oxalacética**



Fuente: Consulta Externa de Reumatología 1997-2000 Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza " ISSSTE

gráfico  
2

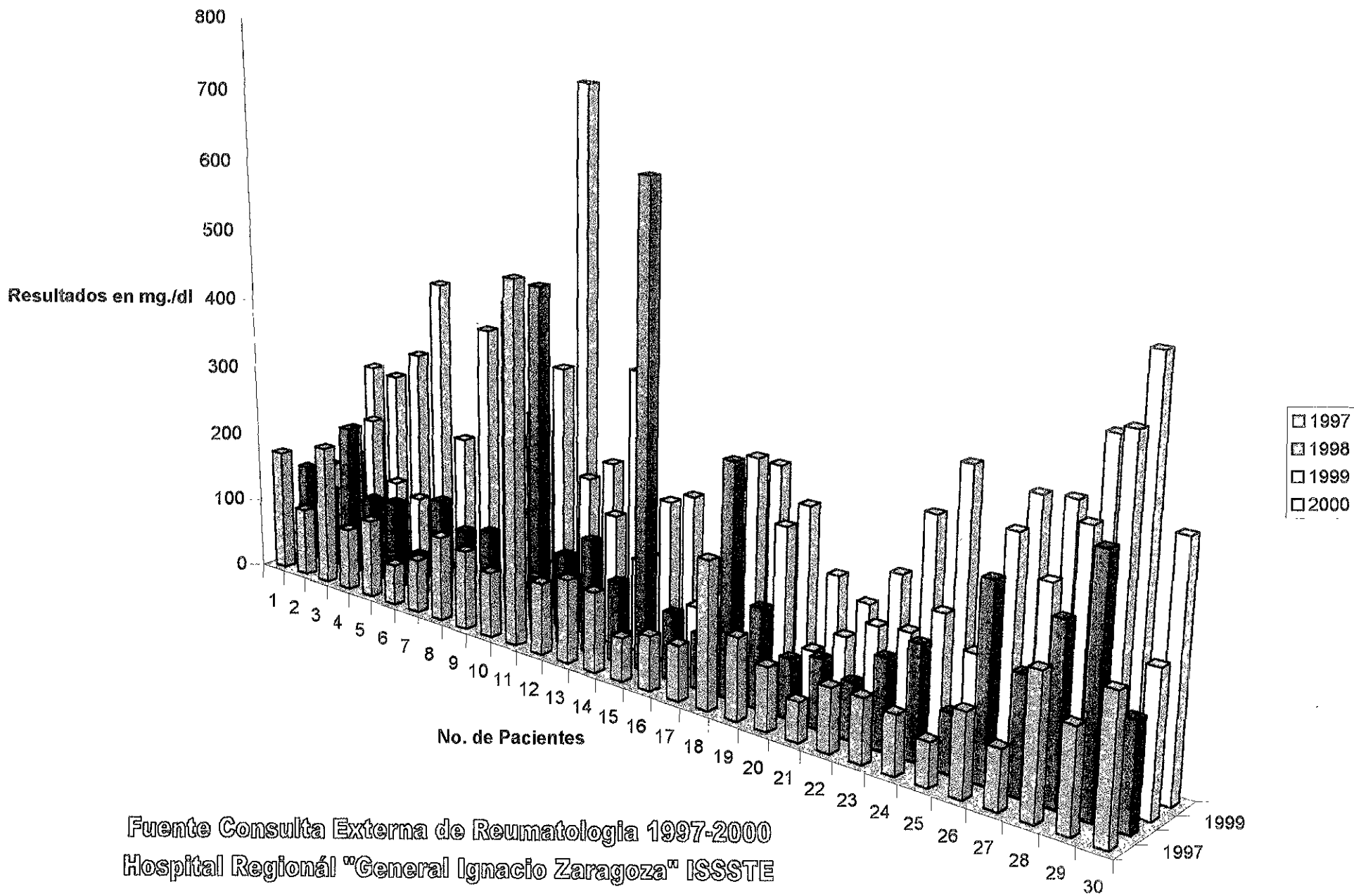
Tabla de distribución de la frecuencia de la Transaminasa Glutámico Pirúvica



Fuente : Consulta Externa de Reumatología 1997-2000 Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE

gráfico

### Tabla de distribución de frecuencia de la Fosfatasa Alcalina



Fuente Consulta Externa de Reumatología 1997-2000  
Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" ISSSTE

## BIBLIOGRAFIA

-Sterling G. Wesst, MD: Methotrexate hepatotoxicity. Rheumatic Disease of North America. Vol. 23 (4):883-917, 1997.

-Joseph M Cash, MD. Methotrexate. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol. 23 (4): 1997.

-James R.O'Dell: Methotrexate Use in Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol. 23 (4):779-798, 1997.

-Bruce N. Cronstein: The Mechanism of action of Methotrexate. Rheumatic Disease of North America Vol. 23 (4): 739-156, 1997.

-Jan L. Hillson and Daniel E. Furst: Pharmacology and Pharmacokinetic of methotrexate in Rheumatic Disease. Practical Issues in Treatment and design. Rheumatic Disease Clinics of North America, Vol 23 (49). 757-778. 1997.

-Robert J.R. McKendry. The Remarkable Spectrum of methotrexate toxicities. Rheumatics Disease of North America Vol 23 (4): 939-954, 1997