

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

"ELEVACION DE TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATE, ¿UN MITO O UNA REALIDAD?"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA
P R E S E N T A :

DRA. MARIA DE LOS ANGELES DIAZ CEBALLOS MORENO

ASESOR DE TESIS: DRA. FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS
JEFE DEL SERVICIO DE REUMATOLOGIA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



ISSSTE

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

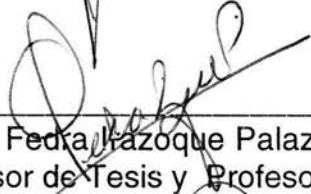
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

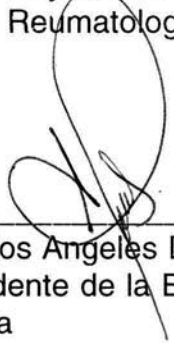


Dr. Mauricio Di Silvio López
Subdirector de Enseñanza





Dra. Fedra Hazzoque Palazuelos
Asesor de Tesis y Profesor Titular
del Curso de Reumatología



Dra. Ma. de los Angeles Díaz Ceballos Moreno
Médico Residente de la Especialidad de
Reumatología

INDICE

1- RESUMEN

2- ANTECEDENTES

3- JUSTIFICACION

4- HIPOTESIS

5- OBJETIVOS

6- METODO

7- RESULTADOS

8- DISCUSION

9-CONCLUSION

10-REFERENCIAS

RESUMEN

Elevación de transaminasas en Artritis reumatoide tratados con metotrexate ¿un mito o una realidad?. Servicio de Reumatología . Dra. Díaz Ceballos Moreno María de los Angeles. Dra Fedra Irazoque Palazuelos, Dra Lilia Andrade Ortega. Centro médico Nacional 20 de Noviembre, I.S.S.S.T.E.

El **OBJETIVO** del estudio fue evaluar los cambios en las transaminasas séricas y otros parámetros de laboratorio durante el tratamiento con metotrexate por 5 años en pacientes con artritis reumatoide e identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con los cambios en las transaminasas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexate. **MATERIAL Y METODOS.** Se revisaron 60 expedientes de la consulta externa de reumatología con diagnóstico de artritis reumatoide según criterios del Colegio Americano de Reumatología que tomaban metotrexate por al menos 5 años con la finalidad de obtener información de datos demográficos, antecedentes heredofamiliares antecedentes personales no patológicos y patológicos, las características de la artritis reumatoide así como el tratamiento y los estudios de laboratorio en los últimos 5 años. Se utilizó para el análisis estadístico el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetitivas para comparar las variables obtenidas en las determinaciones de laboratorio a lo largo de 5 años.

RESULTOS De un total de 60 pacientes , cincuenta y cuatro (94%) fueron mujeres y 6 (10%) fueron hombres, con una media de edad de 51.9 (DE 10.56), el 16.7% tuvo antecedentes de alcoholismo , de los estudios de laboratorio las mediciones de TGO y TGP mostraron un incremento a lo largo del periodo de 5 años tendiendo a ser estadísticamente significativo ($F=2.2$ gl1,59 $p=0.06$ y $F=2.2$ gl 1,59 y $p=0.06$ respectivamente), en

contraste no se observaron diferencias significativas en la DHL, fosfatasa alcalina , colesterol y triglicéridos. **CONCLUSION.** En nuestro estudio concluimos que los pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate presentaron incrementos pequeños en las concentraciones de transaminasas a lo largo de cinco años. El 20% presentó incrementos de hasta una vez el valor normal que se asociaron con una edad de inicio de la artritis reumatoide en la quinta década e incrementos en las concentraciones de DHL fosfatasa alcalina y colesterol.

Aunque la toxicidad a corto plazo es baja, la toxicidad a largo plazo especialmente la hepática, es incierta, por lo que serán necesarios estudios controlados y propectivos de largo plazo.

Si la toxicidad hepática por metotrexate es un mito o una realidad sigue siendo **una incógnita.**

DEDICATORIA

Con todo mi amor y agradecimiento a mi esposo por su eterna ubicuidad e incansable apoyo y a mis hijos Angie y Alejandrino porque gracias a dios y a ellos no hubiera sido posible la culminación de este trabajo que representa para mí un logro más en mi vida y perdón por el tiempo que les he quitado.

A mi madre y hermanos porque sin su apoyo incondicional no hubiera logrado mi objetivo, en especial a mi hermana Carmen.

A toda mi familia, en particular a Alan porque estoy cierta que cuando estés en la cima tu también me incluirás en tus agradecimientos.

A mis profesores Dra. Fedra Irazoque P., Dra Lilia Andrade O. y Dr. Victor Juárez por sus enseñanzas y su valiosa ayuda en todo.

ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS EN PACIENTES CON ARTRITIS

REUMATOIDE TRATADOS CON METOTREXATE.

¿UN MITO O UNA REALIDAD?

ANTECEDENTES

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad auto-inmune, inflamatoria, crónica progresiva potencialmente invalidante que de manera característica afecta de manera simétrica a las articulaciones diartroidales, ocasionando formación de panus en membrana sinovial el que genera destrucción del hueso subcondral . Así mismo puede presentar durante su evolución y asociada con frecuencia a actividad persistente una gran gama de manifestaciones extraarticulares (1). Es un padecimiento muy frecuente con una prevalencia de 0.5-1.0% en la población adulta (2), con distribución mundial y en la relación mujer : hombre 3:1. Con mayor frecuencia inicia entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, con predisposición genética ampliamente estudiada, observándose hasta 4 veces más frecuente en familiares de primer grado de pacientes con la enfermedad y del 15-20% en gemelos monocigotos.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de la AR incluyen los: **genéticos** asociados al HLA -DR4, DRB1* 0401 y* 0404, entre otros, **agentes infecciosos** involucrando a agentes como el Epstein- Barr, parvovirus B19 entre otros, **factores hormonales** esto basado en la mayor frecuencia de presentación en mujeres, y el

incremento y agudización de la misma durante periodos como el postparto, perimenopáusicamente, **tabaquismo y nivel académico** (2).

En los últimos años la conducta terapéutica para la AR ha modificado de manera sustancial de tal modo que la pirámide inicial de tratamiento ha quedado en desuso en su totalidad, existen actualmente una gama de medicamentos con la finalidad de suprimir los síntomas y signos de la enfermedad lo más pronto posible, con efectos secundarios relativamente de fácil detección.

Los fármacos modificadores de la enfermedad y las combinaciones de los mismos en general son potencialmente tóxicos (metotrexate, leflunomida, sulfazalacina, cloroquina), además los antiinflamatorios no esteroideos, y aquellos fármacos que se utilizan en la existencia de comorbilidad como el alopurinol, isoniazida, ketokonazol, alfa metildopa, ácido valproico, etc. Otros factores de riesgo que generalmente se suma al desarrollo de estos efectos adversos son: antecedentes de alcoholismo, hepatitis viral, hígado graso agudo del embarazo, hepatitis crónica autoinmune, hipoxia, infiltración maligna etc. (3)

El metotrexate fármaco usado para el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Se desarrolló inicialmente con fines antitumorales, y actualmente se utiliza en dosis menores para diversas enfermedades como la artritis reumatoide (4) El mecanismo de acción es a través de la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) y la inhibición de otras enzimas dependientes de folatos como la AICAR-trasnsformilasa, además, tiene propiedades inmunosupresoras o efectos antiinflamatorios. Esta inhibición interfiere en la biosíntesis de novo de las purinas. La inhibición de la AICAR-transformilasa aumenta la concentración intracelular de su sustrato AICAR, el cual estimula la liberación de adenosina, ésta es un potente inhibidor de la función de los neutrófilos

activados y tiene potentes propiedades antiinflamatorias, inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral, interleucina 6 y 8 (IL-6 e IL-8).

El metotrexate influye sobre la inmunidad humoral con descenso en los niveles séricos de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA y reducción de los factores reumatoides IgA e IgM in vivo. La vía de administración es oral o parenteral, la biodisponibilidad con dosis orales bajas es relativamente alta, pero varía de un individuo a otro; por vía oral el tiempo medio de absorción es de 1.2 hrs. El metotrexate se metaboliza en el hígado parcial mediante la enzima aldehidooxidasa, para formar el 7-hidroxi metotrexato con acción desconocida. El metotrexate y los metabolitos son excretados por el riñón mediante filtración glomerular y secreción tubular proximal. Los ácidos orgánicos como sulfonamidas, salicilatos y probenecid inhiben completamente la secreción tubular lo cual retrasa la eliminación del metotrexate. Entre el 50 y 60% se une a proteínas plasmáticas y puede producirse un aumento del metotrexate debido al desplazamiento de la unión con la albúmina, por otros fármacos como aspirina, antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas. No se ha informado de ninguna interacción clínica o farmacocinética significativa entre el metotrexate a bajas dosis y diversos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. (4)

Una de las mayores preocupaciones con el empleo a largo plazo del metotrexate es su hepatotoxicidad. Los cambios histológicos en los pacientes tratados con metotrexate incluyen características histológicas inespecíficas como cambios grasos, necrosis hepatocelular focal, inflamación del tracto portal, pleiomorfismo nuclear y lesiones específicas como la fibrosis con acumulación de colágena, particularmente en el espacio perisinusoidal (5). El riesgo de fibrosis oscila de 3 a 52% y con frecuencia los pacientes con AR tratados en forma crónica con metotrexate sólo desarrollan fibrosis leve (6).

Actualmente el monitoreo hepático está basado en las recomendaciones de la ACR que incluyen la biopsia hepática y la determinación de transaminasas séricas (7). Sin embargo, las enzimas hepáticas no siempre se correlacionan con la información histológica (8). Aunque algunos autores (9) han recomendado que todo paciente con AR que recibirá metotrexate sea sometido a una biopsia hepática pre-tratamiento, y de seguimiento cada 2 años, dicho procedimiento tiene también sus propios riesgos y se han observado complicaciones mayores en una de cada 600 biopsias. De esta forma, la realización de una biopsia hepática debe evaluarse cautelosamente y en función de las evidencias de daño hepático. Se ha encontrado, por ejemplo, que en los pacientes con AR con historia de consumo excesivo de alcohol, la progresión del daño hepático durante el tratamiento con metotrexate es más rápida (10). Así, algunas características clínicas pueden ser de valor al considerar las posibilidades de afección hepática futura.

Justificación

En la práctica diaria, la evaluación de la función hepática reside en la determinación y monitoreo de las transaminasas, la albúmina y el colesterol. Una mejor caracterización de los pacientes con AR que presentan cambios en las transaminasas puede ser de utilidad en la determinación de los riesgos de hepatotoxicidad y en la necesidad de la realización de biopsia.

En el presente estudio nos planteamos las siguientes preguntas:

1-¿ Durante el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexate, aumentan los niveles de transaminasas?

2- ¿ Los cambios en las transaminasas en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate están asociados a otras características del paciente?

Hipótesis

Durante el tratamiento de la artritis reumatoide con metotrexate se presenta modificaciones en los valores de las transaminasas los cuales están asociados seguramente a algunas características del paciente.

Objetivos

- 1- Evaluar los cambios en las transaminasas séricas y otros parámetros de laboratorio durante el tratamiento con metotrexate por 5 años en pacientes con artritis reumatoide.
- 2- Identificar las características clínicas y de laboratorio asociadas con los cambios en las transaminasas en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con metotrexate.

METODO

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo y comparativo.

Sujetos

Se seleccionaron 60 pacientes que asistieron consecutivamente a la consulta externa de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE y que cumplían con las siguientes características:

Criterios de inclusión:

- a. Edad de 18 a 60 años
- b. Sexo masculino o femenino
- c. Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)
- d. Estar en tratamiento con metotrexate durante los últimos 5 años
- e. Contar con al menos una determinación anual de transaminasa glutámico pirúvica y transaminasa glutámico oxalacética.

Criterios de Exclusión:

- a. Pacientes con patología previa hepática
- b. Diagnóstico de artritis reumatoide sin tratamiento con metotrexate
- f. No contar con al menos una medición anual de de transaminasa glutámico pirúvita y transaminasa glutámico oxaloacética.
- c. Antecedentes de infección por virus de Hepatitis, cirugías con anestesia general y dependencia al alcohol..

Procedimiento

Se revisaron los expedientes de los sujetos seleccionados con la finalidad de obtener la información relativa a los datos demográficos, antecedentes heredo familiares, antecedentes personales no patológicos, antecedentes personales patológicos, las

características de la artritis reumatoide, así como el tratamiento y los estudios de laboratorio en los últimos 5 años.

Para tal efecto se diseñó una cédula ad hoc (ANEXO 1)

Análisis de datos

Se empleará el análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para comparar las variables obtenidas en las determinaciones de biometría hemática, química sanguínea, velocidad de sedimentación globular, factor reumatoide, pruebas de función hepática y proteína C reactiva a lo largo de los 5 años.

De acuerdo a la última determinación de transaminasas se dividió a la muestra en varios grupos:

1. Grupo con transaminasas normales
2. Grupo con transaminasas de hasta una vez el valor normal
3. Grupo con transaminasas entre 1 y 2 veces el valor normal
4. Grupo con transaminasas de mas de 2 veces el valor normal

Las variables demográficas, clínicas y de laboratorio se compararon entre los diferentes grupos mediante chi cuadrada o Prueba Exacta de Fischer o ANOVA de una vía según fuera apropiado.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 60 expedientes de pacientes de la consulta externa de Reumatología, en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, que con diagnóstico de Artritis Reumatoide establecido según criterios del ACR, y que habían

tomado metotrexate en los últimos 5 años. Cincuenta y cuatro (94%) fueron mujeres y 6 (10%) hombres, con una media de edad de 51.95 (DE 10.56).

Los antecedentes heredo familiares de importancia se resumen en la tabla 1.

Dentro de los antecedentes personales no patológicos, el 83.3% no tuvo antecedentes de alcoholismo contra 16.7% que sí los tuvo; el alcoholismo detectado fue de tipo social, ocasional sin llegar a la embriaguez. El 73.3% no tuvo antecedentes de tabaquismo y en 26.7% fue positivo.

TABLA 1. Distribución de los antecedentes heredo familiares

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	POSITIVO (%)	NEGATIVO (%)
<i>INMUNOLOGICOS</i>	8.3	91.7
<i>EXTRAARTICULARES</i>	3.3	96.7
<i>ENFERMEDADES HEPATICAS</i>	1.7	98.3
<i>ARTROPATIAS</i>	23.2	76.7

Los antecedentes personales patológicos se resumen en la tabla 2. En general los antecedentes personales patológicos fueron negativos en la mayor parte de la muestra, con

excepción de los anestésicos, en donde cerca de la mitad fue positivo. Cabe subrayar que en todos los casos se trató de anestesia regional y local.

Con respecto a la historia reumatológica, la edad de inicio fue de 40.7 (DE 10.7) años, con una media de duración de la enfermedad de 11.6 (DE 6.5) años. Como era de esperar, el 100% de los pacientes tuvieron episodios previos de actividad de la enfermedad.

TABLA 2. Distribución de los antecedentes personales patológicos

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS	POSITIVO (%)	NEGATIVO (%)
<i>DIABETES MELLITUS</i>	5	95
<i>HIPERTENSION ARTERIAL</i>	13	86.7
<i>HEPATITIS</i>	1.7	98.3
<i>ENFERMEDADES TIROIDEA</i>	6.7	93.3
<i>ANESTESICOS</i>	40	56.7
<i>TRANSFUSIONALES</i>	8.3	91.7

Biometría Hemática

Los valores promedio de la biometría hemática correspondientes a los 5 años de tratamiento aparecen en la tabla 3. No se presentaron cambios significativos en las mediciones de hemoglobina, ($F= 0.06$, gl 1,3, $p = 0.7$), hematocrito ($F = .019$, gl 1,50, $p=$

0.8), Volumen corpuscular medio (VCM) (F= 2.4, gl 1,32, p= 0.13), Concentración media de hemoglobina (CMHC) (F=1.2,gl 1,31, p= 0.26), Leucocitos (F=0.39, gl 1,39, p= 0.5) y plaquetas (F=1.1, gl 1,33, p=0.3).

TABLA 3 Valores promedio en la biometría hemática

BIOMETRIA	1999	2000	2001	2002	2003
HEMATICA	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
<i>Hemoglobina</i>	12.8 (1.5)	12.5(1.8)	12.26(2.3)	12.6(1.9)	12.8(1.8)
<i>Hematocrito</i>	37.9(4.9)	37.6(5.4)	37.3(5.7)	36.9(5.3)	38.2(5.1)
<i>Volúmen corpuscular medio</i>	88.3 (7.1)	88.4 (6.8)	89.4 (8.5)	89 (9.2)	90.2 (10.3)
<i>Concentrado medio de hemoglobina</i>	32.8 (2.9)	32.8 (1.8)	33 (1.2)	33.4 (1.7)	33.2 (1.6)
<i>Leucocitos</i>	7614.5 (3755)	7692.5 (2409)	7278.75 (2325)	7522.50 (2351)	7237.6 (2812)
<i>Plaquetas</i>	325400 (104000)	347500 (122800)	358800 (126400)	346050 (122600)	346000 (107220)

DE= desviación estandar

Química sanguínea

Los resultados en la química sanguínea se presentan en la tabla 4. No se identificaron diferencias significativas en las mediciones de balance de nitrógeno ureico (F=0.19, gl 1,24, p=0.66) y de creatinina (F=0.9, gl 1,19, p=0.76) en el periodo de 5 años.

TABLA 4. Valores promedio en la química sanguínea

QUIMICA SANGUINEA	1999 Media (DE)	2000 Media (DE)	2001 Media (DE)	2002 Media (DE)	2003 Media (DE)
<i>BUN (N=25)</i>	17.1 (14.5)	14.5 (5.2)	16.7 (6.9)	16.9 (4.9)	16.5 (5.1)
<i>Creatinina (N=20)</i>	0.76 (0.19)	0.80 (0.24)	0.82 (.034)	0.77 (.014)	0.75 (0.15)

Factor Reumatoide

De los 60 pacientes, el 14.3% (N=4) tuvo factor reumatoide #20 y el 85.7% presentó factor reumatoide positivo con un rango de 32-6040.

Reactantes de fase aguda

En la tabla 5 aparecen los resultados de reactantes de fase aguda. No se encontraron cambios significativos a lo largo de los 5 años en la velocidad de sedimentación globular (VSG) (F=0.78, gl1,50, p =0.38) y la proteína C reactiva (PCR) (F=1.1, gl 1,15, p=0.3)

TABLA 5 Resultados en las mediciones de reactantes de fase aguda.

REACTANTE	1999 media (DE)	2000 media (DE)	2001 media (DE)	2002 media (DE)	2003 media (DE)
<i>VSG (N=51)</i>	34.9 (13.4)	35.4 (12.2)	37.5 (12.7)	39.3 (12.7)	35.3 (13.5)
<i>PCR (N=16)</i>	10.5 (16)	19.6 (36.4)	14.9 (14.6)	16.5 (28.6)	20.8 (14.5)

VSG= Velocidad de sedimentación globular
PCR= Proteína C reactiva

Pruebas de funcionamiento hepático

Las mediciones de TGO y TGP mostraron un incremento a lo largo del periodo de 5 años que tienden a ser estadísticamente significativo ($F=2.2$, $gl1,59$, $p=0.06$; y $F=2.2$, $gl1,59$, $p=0.06$, respectivamente). En contraste no se observaron diferencias significativas en la DHL, ($F=0.216$, $gl 1, 10$, $p=0.6$), albúmina ($F=0.47$, $gl1,6$, $p=0.5$), Fosfatasa alcalina ($F=0.48$, $gl 1,16$, $p=0.4$), colesterol ($F =0.83$, $gl1,28$, $p=0.36$) y triglicéridos ($F=1$, $gl1,9$, $p=0.3$).

Para algunas de las pruebas de funcionamiento hepático solo se presentan valores promedio (TABLA 7), ya que en algunos de los años de estudio las muestras se redujeron de manera que impedían la realización del análisis estadístico.

TABLA 6 Valores promedio en las pruebas de funcionamiento hepático

PFH	1999 media (DE)	2000 media (DE)	2001 media (DE)	2002 media (DE)	2003 media (DE)
<i>TGO (N=60)</i>	23.2 (11.48)	24.2 (11.8)	30.1 (21.2)	28.5 (25.3)	27.8 (15.6)
<i>TGP (N=60)</i>	24.1 (9.2)	24.1 (10.9)	27.4 (19.2)	27.5 (18.3)	30.2 (21.1)
<i>DHL (N=11)</i>	153 (22.4)	167.4 (51.6)	155 (24.0)	165.6 (74.9)	162.2 (48.4)
<i>ALBUMINA</i> <i>(N=7)</i>	3.5 (0.3)	3.6 (0.5)	3.5 (0.4)	3.3 (0.3)	3.5 (0.2)
<i>FOSFATASA</i> <i>ALCALINA</i> <i>(N=17)</i>	94.8 (34.9)	98.7 (32.1)	103.3 (38.1)	106.8 (36.6)	99.5 (53.3)
<i>COLESTEROL</i> <i>(N= 29)</i>	186.6 (42.7)	535.8 (1862.9)	192 (52.6)	199 (49.6)	198 (44.7)
<i>TRIGLICERIDOS</i> <i>(N=10)</i>	180.7 (72.9)	141.9 (45.9)	211.8 (141.5)	195.6 (134.1)	186.3 (151.7)

TGO= Transaminasa glutámico oxaloacética
 TGP= Transaminasa glutámico pirúvica
 CPK= Creatínfosfoquinasa

TABLA 7 Valores promedio en pruebas de funcionamiento hepático (PFH)

PFH	1999		2000		2001		2002		2003	
	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)	N	Media (DE)
<i>CPK</i>	22	99.4 (80.7)	19	79.3 (46.1)	10	112.9 (75.6)	9	93.1 (47.1)	2	47.5 (24.7)
<i>BT</i>	16	0.6 (0.2)	6	0.8 (0.1)	15	0.7 (0.3)	15	0.5 (0.1)	12	0.6 (0.1)
<i>BI</i>	16	0.5 (0.2)	3	0.7 (0.005)	15	0.6 (0.2)	15	0.4 (0.2)	12	0.5 (0.1)
<i>BD</i>	11	0.13 (.12)	4	.12 (0.005)	8	0.22 (0.2)	9	0.08 (0.003)	8	0.11 (0.006)

CPK= Creatinfosfoquinasa

BT= Bilirrubina total

BI= Bilirrubina indirecta

BD=Bilirrubina directa

Medicamentos

Los medicamentos que se utilizaron con mayor frecuencia asociados al metotrexate fueron diclofenaco, paracetamol, cloroquina, sulfazalacina, prednisona, ranitidina y ácido fólico. Otros medicamentos se utilizaban en menos del 20% de los casos. Ver figuras 1-6.

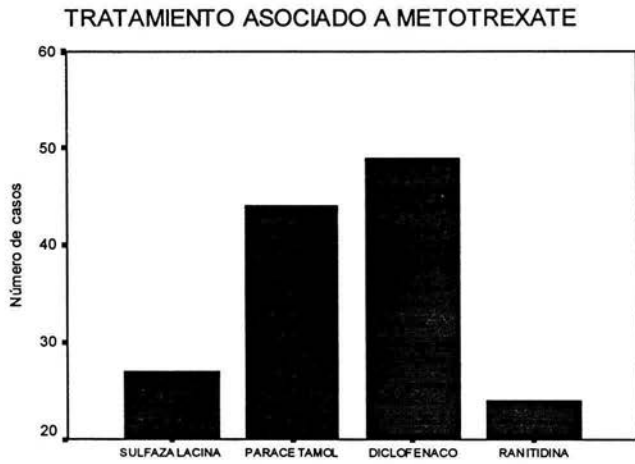


Figura 1. Número de casos para cada medicamento

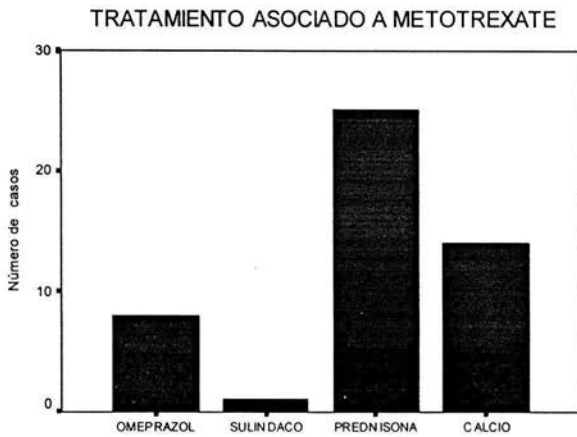


Figura 2. Número de casos por cada medicamento

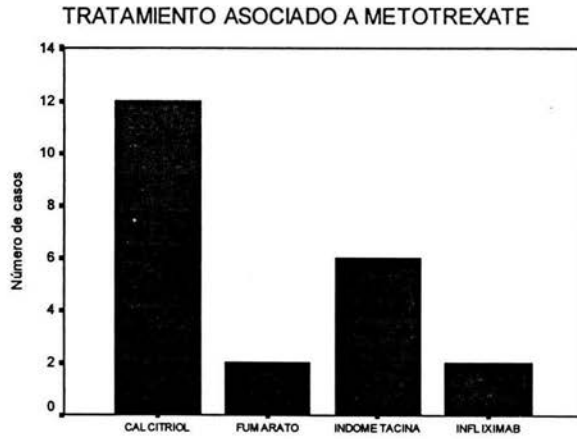


Figura 3. Número de casos por cada medicamento

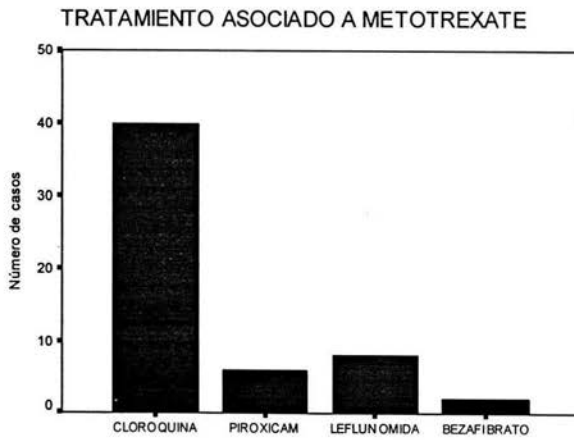


Figura 4. Número de casos por cada medicamento

TRATAMIENTO ASOCIADO A METOTREXATE

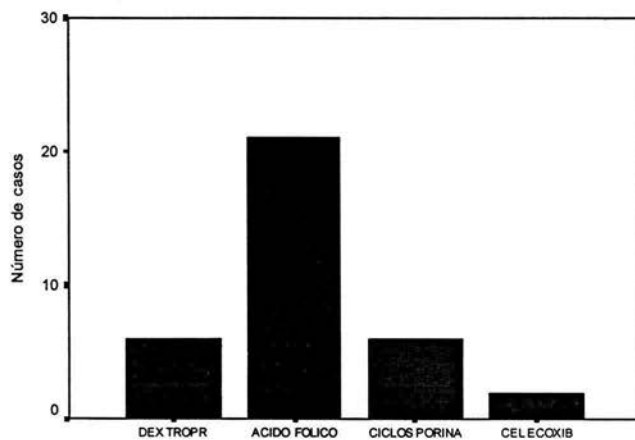


Figura 5. Número de casos por cada medicamento

TRATAMIENTO ASOCIADO A METOTREXATE

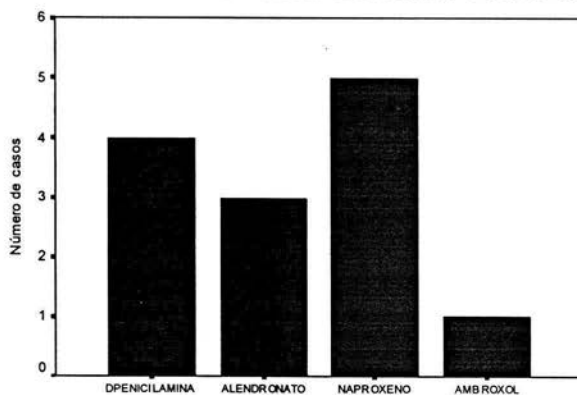


Figura 6. Número de casos por cada medicamento

Características asociadas al incremento de transaminasas séricas

En base a los valores de las transaminasas en el último año se obtuvieron 2 grupos: el primero (N=48) con transaminasas normales (10-40 UI/L)(GTN) y el segundo (N=12) con transaminasas altas (GTA) con valores entre 41 y 80 UI/L. No se identificaron valores más altos en las transaminasas.

No existieron diferencias significativas con respecto a la edad entre los grupos GTN y GTA (50.8 DE 10.2 vs 56.1 DE 11.3, respectivamente; $F=2.4$, $gl_{1,58}$ $p=0.12$). Tampoco se observaron diferencias significativas con respecto al sexo (prueba exacta de Fisher $p=0.59$), antecedentes inmunológicos (prueba exacta de Fisher $p=0.25$), antecedentes extra articulares (prueba exacta de Fisher $p=0.363$), antecedentes hepáticos (prueba exacta de Fisher $p=0.20$), artropatías (prueba exacta de Fisher $p= 1$), alcoholismo (prueba exacta de Fisher $p= 0.67$), tabaquismo (prueba exacta de Fisher $p=0.48$).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con los antecedentes personales patológicos: diabetes mellitus (prueba exacta de Fisher $p= 1$), Hipertensión arterial (prueba exacta de Fisher $p=0.65$), antecedentes hepáticos (prueba exacta de Fisher $p= 1$), tiroideos (prueba exacta de Fisher $p=0.46$), anestésicos (prueba exacta de Fisher $p= 1$), transfusiones (prueba exacta de Fisher $p= 0.57$).

Con respecto a las características clínicas de la artritis reumatoide el GTA presentó una edad de inicio que tendió a ser significativamente mayor que en el GTN (45.3 DE12.6 Vs 39.6 DE 10 años, $F =2.8$, $gl_{1,58}$, $p=0.09$). No se observaron diferencias con respecto a la duración de la enfermedad (GTN 11.8 DE 6.5 años , GTA 10.9 DE 6.7 años, $F =0.18$, $gl_{1,58}$ $p=0.66$)

En la TABLA 8 aparecen los resultados de la comparación de los valores en las pruebas de laboratorio entre los grupos. La deshidrogenasa láctica (DHL) y el colesterol

TABLA 8. Comparación en pruebas de laboratorio entre los grupos con transaminasas normales y altas.

VARIABLE	GTN Media (DE)	GTA Media (DE)	F (gl)	P
<i>Vel. Sed. Globular</i>	36.8 (14.3)	36.2 (14)	0.01 (1, 57)	0.89
<i>Proteína C Reactiva</i>	18.4 (20.2)	28.9 (25.4)	1.4 (1, 41)	0.23
<i>Plaquetas</i>	355700 (106500)	428600 (204000)	2.2 (1, 51)	0.13
<i>Deshidrogenasa láctica</i>	166.4 (43.1)	222.8 (67.5)	5.8 (1, 27)	0.02
<i>Albúmina</i>	3.6 (2.9)	3.8	0.21 (1, 15)	0.65
<i>Bilirrubina total</i>	0.6	0.6	0 (1, 10)	1
<i>Bilirrubina indirecta</i>	0.52 (1.4)	0.5	0.03 (1, 10)	0.86
<i>Bilirrubina directa</i>	0.1 (0.006)	0.1 (0.004)	0.03	0.8
<i>Fosfatasa alcalina</i>	104.3 (50.1)	145.6 (77.5)	3.7 (1, 39)	0.06
<i>Colesterol</i>	195.48 (41.4)	231.8 (48.1)	5.8 (1, 49)	0.02
<i>Triglicéridos</i>	148.8 (101.7)	173.5 (61.9)	0.46 (1, 32)	0.5

distinguieron al GTA quien mostró concentraciones mas elevadas. El GTA presentó incrementos en la fosfatasa alcalina que tendieron a ser significativos.

Metotrexate

No hubo diferencias significativas con respecto a la dosis de metotrexate entre los grupos (GTN 10.3 (DE 2.4) mg/semana vs GTA 10.6 (DE 4.0) mg/semana; $F=0.08$, gl 1, 58, $p=0.76$).

DISCUSIÓN

El metotrexate es el fármaco modificador de la enfermedad que en la actualidad más se utiliza en el manejo de la Artritis Reumatoide. Los efectos adversos más comúnmente observados sin lugar a duda ocurren a nivel gastrointestinal, estos incluyen: anorexia, nausea, vómito, diarrea y pérdida de peso, aunque la mayoría son de intensidad menor.

Los eventos adversos reportados a nivel hepático se ha asociado con fibrosis y cirrosis. En el estudio de Kremer y Alarcón (7) el riesgo estimado de enfermedad hepática grave se proyectó en menos de 1 por cada 1000 pacientes tratados con metotrexate. Las elevaciones aisladas de las aminotransferasas ocurren frecuentemente y usualmente son de 1 a 4 veces su valor normal, tendiendo a normalizarse dentro de la primera a la tercera semana después de suspender temporalmente el metotrexate.

Nuestros resultados muestran que de hecho se presenta un incremento gradual en las concentraciones séricas de transaminasas al menos durante un periodo de tratamiento de cinco años. El incremento mayor, que tendió a ser estadísticamente significativo, se presentó entre la primera y tercera determinación en el periodo de estudio. Si este hallazgo

está relacionado con la duración del tratamiento previo con metotrexate u otros medicamentos, o la falta de ingesta de ácido fólico son aspectos que merecen un estudio.

No obstante la presencia de incrementos, sólo el 20% de los sujetos estudiados presentó elevaciones anormales y en ningún caso mayores de una vez el valor normal, lo cual contrasta con otros estudios en donde se han reportado elevaciones hasta en el 58% de la población estudiada (11). Esto apoya, por un lado, la seguridad del uso del fármaco, y por el otro, sugiere la posible existencia de factores de vulnerabilidad individuales. En este sentido, no se encontró asociación entre algunos antecedentes heredo familiares (inmunológicos, extra articulares, hepatopatías y artropatías), personales no patológicos (uso de alcohol y tabaco) y patológicos (Diabetes Mellitus 2. Hipertensión Arterial, Hepatopatías, Tiroideos, Anestésicos y Transfusionales) y la transaminasemia. Estos resultados coinciden con los reportados anteriormente, en particular en lo relativo al alcohol, en el que el uso social (11) no parece ser un factor de riesgo, mientras que el uso de cantidades elevadas (100 g de alcohol por semana) se ha encontrado relacionado con cambios histológicos en la biopsia hepática de pacientes en tratamiento con metotrexate (10).

Una característica clínica que también puede ser de utilidad en la evaluación de la hepatotoxicidad puede ser la edad de inicio de la AR. De acuerdo con los resultados, los sujetos con transaminasemia comenzaron el padecimiento a una edad mayor, por lo que un inicio de la AR en la quinta década de la vida debe ser vigilado con mayor atención en cuanto al funcionamiento hepático.

La disminución de la albúmina sérica en pacientes con AR bien controlada, también puede ser un factor predictor de patología hepática (7). Este dato no se reprodujo en el presente estudio, aunque esto pudo haber sido influido por el pequeño número de sujetos

con mediciones disponibles para los cinco años. Tampoco, se encontraron cambios significativos en otros parámetros de laboratorio, incluidas algunas otras variables indicativas del funcionamiento hepático, durante los cinco años de estudio.

Un resultados que merece atención especial es que el colesterol y los triglicéridos se mantuvieron persistentemente en rangos normales limítrofes altos. Esta característica, se ha descrito que, por un lado, incrementa el riesgo de morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (12), y por el otro, pudiera estar asociado con el proceso inflamatorio crónico. Aunque, nuevamente, la reducción en el tamaño de la muestra para algunos de estos parámetros pudo haber influido.

Al comparar otras pruebas de funcionamiento hepático en base al nivel de transaminasas, se encontró que el grupo con niveles altos, también presentó aumentos significativos en las concentraciones de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y colesterol. Esto sugiere su inclusión dentro de la evaluación de hepatotoxicidad, tanto a nivel clínico como en el desarrollo de estudios posteriores, sobretodo aquellos en el que se estudien las relaciones entre determinaciones de laboratorio del funcionamiento hepático y cambios histológicos. En virtud de que la dislipidemia se ha asociado con la actividad de la enfermedad (13), esta ultima también debe ser considerada –y tratada- como parte de los posibles determinantes de toxicidad hepática.

En contraste con los resultados de Leonard y cols. (11) en este estudio no se identificó asociación entre la dosis de metotrexate y el aumento en las transaminasas; Whiting-O'Keefe y cols. no encontraron relación entre el desarrollo de cambios histológicos avanzados y la dosis acumulada de metotrexate.

Sin embargo en otros estudios realizados en nuestro servicio algunos coinciden con la elevación de transaminasas en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexate

(14) mientras que en otros no encontraron transaminasemia, permaneciendo éstas en rangos normales (15).

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con metotrexate presentaron pequeños incrementos en las concentraciones de transaminasas a lo largo de cinco años. El 20% presentó incrementos de hasta una vez el valor normal, que se asociaron con edad de inicio de la AR en la quinta década e incrementos en las concentraciones de deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y colesterol.

Aunque la toxicidad a corto plazo es baja, la toxicidad a largo plazo, especialmente la hepática, es incierta. Por lo que serán necesarios estudios controlados y prospectivos de largo plazo. Ya que lo reportado hasta este momento es muy controversial, mientras existen autores que afirman que debe de realizarse una biopsia hepática , de manera bianual en los pacientes con uso crónico de metotrexate, otros autores no recomiendan el procedimiento por los riesgos del mismo. Lo que es un hecho es que desde el inicio de la indicación del medicamento debe asociarse ácido fólico en tabletas con la finalidad o la esperanza de que el riesgo disminuya.

Si la toxicidad hepática del metotrexate es un mito o una realidad, sigue siendo una incógnita.

REFERENCIAS

1. Lom Orta H. Artritis Reumatoide. En: F Ramos (ed.) Manual Clínico de Reumatología. Manual Moderno, México, 2004.
2. Gabriel S. Epidemiología de la Artritis Reumatoide. Rheumatic Disease Clinics of North America (Edición Española) 2001;3:1-15.
3. Harris E. Tratamiento de la artritis reumatoide. . En: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Sergent J (eds.) Kelley's Reumatología. Marbán, Madrid, 2003.
4. Firestein S. Etiología y patogénesis de la artritis reumatoide. En: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Sergent J (eds.) Kelley's Reumatología. Marbán, Madrid, 2003.
5. Bannwarth L, Labat L, Moride Yola, Schaefferbeke T. Methotrexate in rheumatoid arthritis. An update. Drugs 1994;47:25-50.
6. Kremer JM, Lee R, Tolman KG, Liver histology in rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. A prospective study with baseline and sequential biopsy samples. Arthritis Rheum 1989;32:121-7
7. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW, Wilkens RF, Furst DE, Williams HJ, et. al. Methotrexate for rheumatoid arthritis: suggested guidelines for monitoring liver toxicity. Arthritis Rheum 1994;37:316-28.
8. Sawitzke AD, Clegg DO, Williams HJ, Cannon GW, Tolman KG, Jackson CG. Serial liver biopsies in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Arthritis Rheum 1995;suppl 40.
9. Kevat S, Ahern N, Hall P. Hepatotoxicity of methotrexate in rheumatic disease. Medical Toxicology and Adverse Drug Experience 1988;3:197-208.
10. Whiting-O'Keefe QE, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. Am J Medicine 1991;90:711-6.

11. Leonard PA, Clegg DO, Carson CC, Cannon GW, Egger MJ, Ward JR. Low dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis: An 8-year experience with hepatotoxicity. *Clinical Rheumatology* 1987;6:575-582.
12. Landewe R, van den Borne B, Breedveld F, et al. Methotrexate effects in patients with rheumatoid arthritis with cardiovascular comorbidity. *Lancet* 2000;355:1616-1617.
13. Mikuls TR, Saag KG. Comorbilidad en la Artritis Reumatoide. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* (Edición Española) 2001;3:17-39.
14. García Alvarez G. Estudio de las manifestaciones clínicas atípicas en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. Tesis, Mexico DF, 1998
15. Gil Martínez V.M. Efectos colaterales de fármacos modificadores de la enfermedad usados en el tratamiento de la artritis reumatoide, Tesis, México DF, 1990.

ANEXO I

CEDULA DE INFORMACIÓN CLINICA Y DE LABORATORIO

Nombre: _____ Edad: _____
 Sexo: _____ Escolaridad _____

Antecedentes Heredofamiliares:

Inmunológicos si () no () Extraarticulares si () no ()
 Enfermedades hepáticas si () no () Artropatías si () no ()

Antecedentes personales no patológicos:

Alcoholismo si () no () tabaquismo si () no ()

Antecedentes personales patológicos:

DM2 si () no () HAS si () no ()
 Hepatitis si () no () Enfermedades tiroideas si () no ()
 Anestésicos si () no () Transfusionales si () no ()

Otras enfermedades reumatológicas _____

Tratamientos previos con mas de un mes de duración si () no ()

Historia Reumatológica:

Artritis reumatoide:

Edad de inicio: _____ Duración: _____ Episodios de actividad previos: _____

Tratamiento (s) :

Medicamento	Dosis	Duración o periodo

Estudios de laboratorio:

BH	1	2	3	4	5
HB					
HTO					
VCM					
CMB					
LEUCOS					
PLAQUETAS					
BUN					
CREATININA					
TP					
TTP					
FR					
VSG					
PCR					
TGO					
TGP					
DHL					
ALBUMINA					
CPK					
BTOTAL					
B. INDIRECT					
B. DIRECTA					
FOSF. ALCAL					
F. ACIDA					
COLESTEROL					
TRIGLICERID					