



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS  
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**"ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA  
GUILLERMO JESÚS CARMONA AGUILERA**

**TUTOR  
DR. ALDO TORRE DELGADILLO  
CO-TUTOR  
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**MEXICO 2009**





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.

**AUTORIZACIÓN**

**DR. GUILLERMO JESÚS CARMONA AGUILERA**

**ALUMNO**

**DR. ALDO TORRE DELGADILLO**

**ASESOR**

**MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"**

**DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

**CO-ASESOR**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"**

**DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ**

***DIRECTOR DE ENSEÑANZA***

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRAN"**

**Dedicatoria:**

*A Dios por darme salud y permitirme alcanzar mis sueños*

*A mis padres por el apoyo incondicional en cada una de las etapas de mi vida*

*A mi hermana Mariana por ser el mayor regalo que Dios me ha dado*

*A mi tía Eudith Barrios Bravo por ser como una madre para mí*

**Agradecimientos:**

*Al Q.F B .Guillermo Priego Hernández, por creer en mí.*

*A los Ing. Gerardo y David Báez por impulsarme a salir adelante*

*A mis amigos del INNSZ por hacer de esta etapa algo inolvidable*

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3. ANTECEDENTES.....	6
4. OBJETIVOS.....	14
5. HIPÓTESIS.....	14
6. JUSTIFICACIÓN.....	15
7. METODOLOGÍA .....	15
8. RESULTADOS.....	18
9. DISCUSIÓN.....	27
10. CONCLUSIONES.....	29
11. APÉNDICES.....	30
12. BIBLIOGRAFIA.....	36

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es un desorden autoinmune, inflamatorio y sistémico con un curso crónico y potencialmente modificable. Su curso es variable, aproximadamente 15 a 20% tienen una enfermedad intermitente con periodos de exacerbación y de relativo buen pronóstico, sin embargo la mayoría de los pacientes tiene enfermedad progresiva con un curso lento o rápido. La reducción en la esperanza de vida es vista en algunos pacientes con AR grave, debido a enfermedades que pueden ser el resultado de la misma AR (como amiloidosis secundaria) o los fármacos usados en su tratamiento. En un esfuerzo por entender su historia natural y la patología molecular de las articulaciones inflamadas han surgido nuevas estrategias terapéuticas que promueven el uso temprano de fármacos modificadores de la enfermedad, lo que se ha traducido en un control estricto de este síndrome; incluso se han creado innovadores agentes biológicos con este fin. Estos tratamientos han cambiado el curso y pronóstico de los pacientes con AR y de su papel en la sociedad. (1)

En los pacientes con AR y con artritis reumatoide juvenil (ARJ) se ha reportado una mayor tasa de alteración en las pruebas de función hepática (PFH). Debido al uso incrementado de las pruebas bioquímicas en la práctica médica moderna, frecuentemente se encuentran resultados inesperados e inexplicables los cuales pueden confundir más que clarificar el manejo de los pacientes. (2) Muchas veces estas pruebas reflejan alteraciones inespecíficas y la evidencia para disfunción

hepática sólo por AR es inconclusa, puesto que la correlación con anomalías histológicas no ha podido establecerse. (3).

Un abordaje racional para la evaluación apropiada de las PFH alteradas en sujetos asintomáticos es esencial para proveer una alta calidad y costo-efectividad en los cuidados de la salud. Por lo tanto, el primer paso en la evaluación de este problema puede ser el de repetir las pruebas para confirmar el resultado (4). Sin embargo, ante la falta de estudios clínicos controlados, la *American Gastroenterological Association* (AGA) ha desarrollado recomendaciones para el estudio de este problema clínico (5,6), las cuales adoptaremos para fines de este proyecto.

Este estudio pretende determinar la prevalencia de las anomalías bioquímicas hepáticas en pacientes con artritis reumatoide, el patrón de éstas, su correlación con estudios de imagen y de patología, así como los diagnósticos finales encontrados. Así mismo, se describen las características demográficas y los factores probablemente involucrados en su desarrollo y etiología.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con artritis reumatoide presentan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en mayor proporción que la población general. No se ha establecido con exactitud la prevalencia de estas anormalidades, ni el patrón del daño característico, pero hay series que la reportan hasta en 33% de los casos (2,3). Las relaciones con eventos fisiopatológicos intrínsecos de la AR, el uso de fármacos con potencial efecto hepatotóxico y otros problemas médicos coexistentes o incluso autoinmunes aún no han sido esclarecidas.

## **ANTECEDENTES: MARCO TEÓRICO, CONCEPTUAL Y DE REFERENCIA**

Las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) básicamente son las transaminasas: alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), las bilirrubinas: bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD) y bilirrubina indirecta (BI) y la fosfatasa alcalina (FA). Como complementos tenemos a la gamma-glutaril transpeptidasa (GGT) y a la 5'-nucleotidasa. Además de éstas y con una evaluación más real de la función, pero con menos especificidad hepática están la albúmina y los tiempos de coagulación. (6)

En la actualidad es común la evaluación del funcionamiento hepático en individuos asintomáticos. Se ha estimado que en la práctica cotidiana se presentan alteraciones que van del 1 al 4% en esta población (6). Esto ha generado tanto diagnósticos tempranos de enfermedades intrínsecamente hepáticas como verdaderos problemas de interpretación de estudios paraclínicos costosos e innecesarios (2,4). Además de esto, los valores de referencia son heterogéneos, debido a que los valores de los rangos de laboratorio de las pruebas bioquímicas se definen por una media de distribución de +/- 2 desviaciones estándar de una población presumiblemente sana. Por lo anterior es bien sabido que un 5% de los pacientes con valores fuera del rango se encuentran dentro de la normalidad (4,5,6,7). Algunos autores recomiendan ajustar los valores de aminotransferasas por sexo e índice de masa corporal (IMC), pero este ajuste raramente se hace (4).

Por lo tanto la interpretación de las anomalías de las PFH debe ser tomada en el contexto de cada paciente.

La evaluación inicial debe incluir una historia detallada, lista de fármacos en uso y un examen físico completo. Se debe evaluar la presencia de factores de riesgo conocidos para enfermedad hepática como son el consumo de alcohol, los medicamentos empleados y las comorbilidades coexistentes, así como signos y síntomas de enfermedad hepática. Cuando éstos son identificados, más consideraciones diagnósticas se deben llevar a cabo. Para simplificar el estudio de estas alteraciones, diversos algoritmos se han creado, su uso es útil cuando no hay evidencia de enfermedad hepática y se sospecha su existencia. (5). Los algoritmos más empleados se han anexado en el área de apéndices.

En los pacientes con aminotransferasas elevadas, en primer término se deben excluir las enfermedades hepáticas comunes mediante pruebas no invasivas, tanto de gabinete como de laboratorio. Si estas pruebas no logran evidenciar la causa, la decisión de realizar pruebas adicionales o de permanecer expectante debe basarse en el escenario clínico individual. Si se decide observar, el seguimiento clínico estrecho y la realización de PFH seriadas es esencial. Si la elevación de ALT y AST es importante y/o persistente, los síntomas son significativos o existe evidencia de enfermedad hepática descompensada o crónica, un abordaje diagnóstico más amplio debe realizarse.

Las elevaciones crónicas de AST y ALT (definidas como aquellas presentes por más de seis meses) requieren una evaluación adicional e incluso la realización de una biopsia hepática (4,5,7). Por otro lado, la hiperbilirrubinemia debido a enfermedades metabólicas tanto colestásicas como hepatocelulares, puede ocurrir, pero la hiperbilirrubinemia persistente casi siempre requiere de una evaluación diagnóstica extensa. (5)

Las causas de elevación crónica de aminotransferasas se pueden dividir en causas hepáticas y no hepáticas. Entre las causas hepáticas destacan el abuso de alcohol, el uso de medicamentos, la hepatitis viral crónica (B y C), la esteatohepatitis no alcohólica, la hepatitis autoinmune, la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson (sobre todo en pacientes menores de 40 años) y la deficiencia de alfa1 antitripsina. De las causas no hepáticas podemos mencionar la enfermedad celíaca, las alteraciones del metabolismo muscular, las miopatías adquiridas y el ejercicio extenuante. (4)

Las alteraciones en las PFH se dividen para su estudio en su magnitud y en su patrón predominante (4,6,7). Diversas revisiones se han publicado a este respecto, desgraciadamente éstas son heterogéneas en la magnitud de la alteración y las relaciones entre los distintos valores de las enzimas hepáticas (4,6,7). La revisión técnica de la AGA tiene como objeto simplificar estas

divisiones, estableciendo dos patrones fundamentales: hepatocelular, cuando la alteración predominante es de las transaminasas y colestásico, cuando se encuentran predominantemente alteradas las bilirrubinas y la fosfatasa alcalina. Por otro lado, divide también en tres magnitudes: leve (menos de 5 veces los valores de referencia) y grave (más de 15 veces por arriba de los valores de referencia).

Durante el consenso internacional en daño hepático asociado a fármacos (10) se establecieron mediante cálculos sencillos las definiciones operativas para la diferencia de ambos patrones, así como la definición para daño hepático asociado a medicamentos. El patrón de daño hepático se clasifica con la actividad de ALT y FA (expresión de ambos valores absolutos como múltiplos del valor máximo normal), para obtener R, que es el radio de actividad de ALT/FA. El patrón es hepatocelular cuando  $R > 5$ , colestásico cuando  $R < 2$  y mixto cuando  $R > 2$ , pero  $< 5$ . Daño hepático se define como el incremento de dos veces por arriba del valor de referencia (2N) en ALT o en BD, así como el incremento conjunto de AST, FA y BT, con por lo menos uno de los valores arriba de 2N. En la tabla 1 se esquematizan algunos de los patrones de alteración publicados previamente.

<b>Tipo</b>	<b>Transaminasas</b>	<b>Bilirrubina</b>	<b>Comentarios</b>
Isquémica	>10 a >50	<5	AST>ALT  Aminotransferasas disminuyen rápidamente después del pico inicial  Radio ALT/DHL <1
Tóxica	>10	<5	Similar a isquémica
Viral aguda	5-10 a >10	5-10	Aminotransferasas disminuyen lentamente  Presencia de factores de riesgo
Biliar obstructiva aguda	5-10	5-10 a >10	Incremento en aminotransferasas precede colestasis  Síntomas típicos
Hepatitis alcohólica	5-10	5-10 a >10	Relación AST/ALT mayor a 2  Radio GGT/FA >2.5  Agudo y crónico agudizado

Tabla 1.- Patrones de alteraciones en PFH (6,7)

Las manifestaciones hepáticas de las enfermedades autoinmunes son bien conocidas. Éstas incluyen hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria e hiperplasia nodular regenerativa (8).

Existen asociaciones bien establecidas de enfermedades inmunológicas como el Síndrome de Sjögren (SS) con enfermedades hepáticas que incluyen: cirrosis biliar primaria, colangitis autoinmune, hepatitis autoinmune, infección por Virus de Hepatitis B (VHB) y Virus de Hepatitis C (VHC), colangitis esclerosante primaria e hiperplasia nodular regenerativa. Existen estudios que han demostrado una prevalencia variable de afección hepática en Síndrome de Sjögren Primario, que van del 6 al 58%, sin embargo la mayoría de estos estudios tienen una definición subjetiva o poco clara de involucro hepático lo cual podría condicionarlo.

Amplios estudios de pacientes con SS ha estudiado su prevalencia de enfermedad hepática usando datos histológicos, inmunológicos, bioquímicos y clínicos, encontrando que 7% de los pacientes tienen evidencia de enfermedad hepática y el mismo porcentaje de pacientes presentan anticuerpos antimitocondriales (AMAs) detectados por inmunofluorescencia. Sin embargo estos estudios han usado un valor de corte muy alto para definir la presencia de anomalías hepáticas. En otros estudios se ha mostrado que un porcentaje significativo de estos pacientes tienen anomalías bioquímicas hepáticas e incluso enfermedad hepática de etiología no determinada, sugiriendo que SS pueda ser la causa subyacente.

Una sobreposición entre Cirrosis biliar primaria (CBP) y SSP ha sido bien reconocida, y aunque la prevalencia exacta es desconocida, reportes previos sugieren que es de aproximadamente de 6%. (14)

Por otro lado existen otros estudios que analizan otras enfermedades inmunológicas como Lupus Eritematoso Generalizado (LEG) y la presencia de enfermedad hepática terminal, concluyendo que la hipertensión portal, la cirrosis y la encefalopatía hepática son manifestaciones raras de LEG, al menos que coexistan enfermedades hepáticas como esteatohepatitis, hepatitis viral o hepatitis autoinmune. (12)

Pacientes con SS y AR tiene una alta prevalencia de anomalías de anticuerpos antinucleares (ANAs) y esplenomegalia comparados con pacientes con Artritis Reumatoide (AR) sola, y estos últimos han reportado una alta prevalencia de factor reumatoide comparado con aquellos con síndrome sicca (3).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Conocer la prevalencia de las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) en los pacientes con artritis reumatoide atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) en el período comprendido entre el 1º de abril de 2000 al 1º de abril de 2007.

### **Objetivos particulares**

- Conocer el patrón de alteración en PFH más prevalente en la población de estudio.
- Conocer las causas frecuentes de daño hepático en los pacientes con AR.
- Emitir recomendaciones sobre el abordaje diagnóstico de alteración bioquímica hepática en los pacientes con AR.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con artritis reumatoide tienen una mayor prevalencia de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aunque las asociaciones entre enfermedades reumatológicas con alteración de las pruebas de funcionamiento hepático (PFHs) son conocidas, no se ha podido establecer el riesgo real de éstas. En el grupo con AR la información es insuficiente y las revisiones publicadas tienen más de 30 años. Así mismo no se ha estudiado esta problemática en pacientes mexicanos, de ahí la importancia en conocer la prevalencia de pruebas de funcionamiento hepático alteradas en la población con AR estudiada, identificando causas y curso.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

### **Tipo de estudio**

El presente es un estudio observacional, descriptivo y transversal.

### **Población estudiada**

Se revisaron los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) en el periodo comprendido del 1º de abril de 2000 al 1º de abril de 2007. La información se obtuvo de la base de datos del departamento de Reumatología y el diagnóstico de AR se sustentó en los criterios revisados por la *American Rheumatism Association* (ARA) de 1988.

Se encontraron 1501 pacientes con artritis reumatoide, y de éstos 332 pacientes (22.1%) presentaron algún valor de las PFH fuera del rango de referencia. Las PFH evaluadas fueron: bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutaril transpeptidasa (GGT). Los valores de referencia se encuentran detallados en la tabla 2.

**TABLA 2. VALORES NORMALES DE LAS PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO  
HEPÁTICO.**

Prueba	Valor mínimo	Valor máximo
Bilirrubina total mg/dL	0.5	1.5
Bilirrubina directa mg/dL	0.0	0.2
Bilirrubina indirecta mg/dL	0.5	1.3
ALT UI	12	69
AST UI	13	56
Fosfatasa alcalina	44	131

ALT: Alanino aminotrasferasa. AST: Aspartato aminotransferasa.

Elaboración propia.

De los 332 pacientes con alteración de PFH sólo se incluyó a aquellos con alteración persistente (o crónica), definida como aquella presente por al menos 6 meses. Se encontraron 101 casos (6.7%) que cumplían con esta definición, de éstos se excluyeron 6 casos en los cuales no se sustentaba el diagnóstico de AR. Así el total de la muestra estudiada fue de 95 casos que corresponde al 6.3% de la población inicial.

Se consignaron las características demográficas de cada caso, así como las comorbilidades presentes y expresadas como el índice de comorbilidad de Charlson. Sobre la AR se registró el tiempo de evolución y el tratamiento farmacológico empleado (metotrexate, leflunomida, paracetamol, cloroquina,

hidroxicloroquina, antiinflamatorios no esteroideos, esteroides y terapias biológicas). Además de esto se hizo un registro sobre el consumo de alcohol, el índice de masa corporal y estudios séricos sobre el estado metabólico (glucosa sérica de ayuno, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL). En cuanto a estudios inmunológicos se consignaron anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-mitocondriales (AMA), anticuerpos anti-músculo liso (ASMA), anticuerpos anti-LKM-1 e inmunoglobulinas séricas. Finalmente, se incluyeron también los estudios de gabinete solicitados (ultrasonido, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear, endoscopias y biopsia hepática) y los diagnósticos finales.

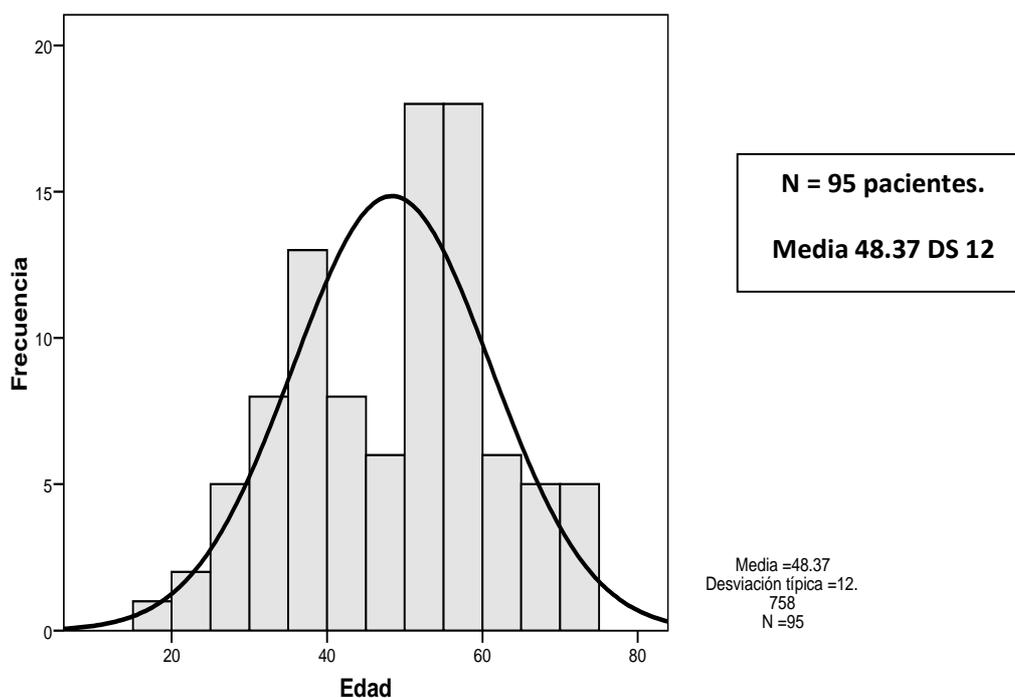
### **Análisis estadístico**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *SPSS Statistics v17*. Se realizó estadística descriptiva (frecuencias), prueba de Chi cuadrada y tablas de contingencia. Se consideró estadísticamente significativo cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

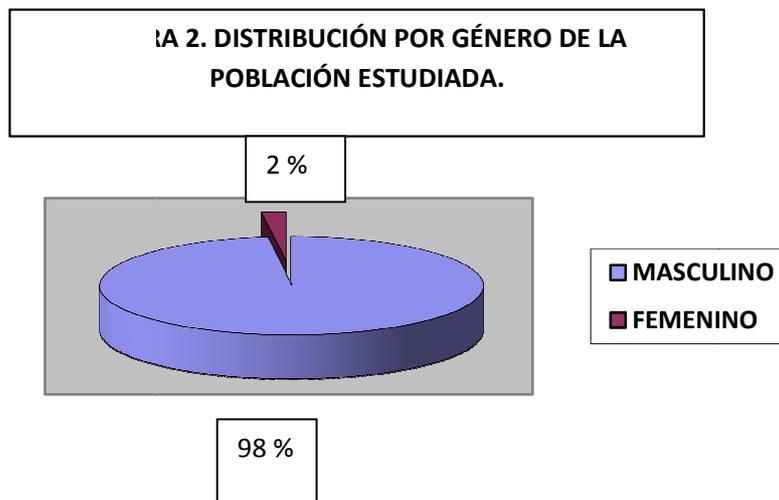
Se incluyeron a 95 pacientes, los que cumplían criterios para AR y alteración persistente (o crónica) en las PFH. Esto correspondió al 6.3% de la población inicial.. La media de edad fue de 48.37 ( $\pm 12.76$ ) años, siendo la edad mínima de 18 y máxima de 74 años, en la figura 1, observamos la frecuencia de distribución de la población total.

**FIGURA 1. FRECUENCIA DE DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN POR EDAD. HISTOGRAMA**



Elaboración propia.

De la población total, 93 (98%) eran mujeres y 2 (2%) hombres. Ver FIG 2.



En cuanto a las características demográficas de los casos destacan las siguientes: la mayor parte de la población tenía escolaridad básica 36 (38%), seguida de media 15 (16%) y de licenciatura 15 (16%). La mayor parte de las pacientes se dedicaba a labores del hogar, correspondiendo a 69 (73%). En referencia al consumo de etanol, la mayoría no ingería ninguna bebida alcohólica 77 (81%) y sólo hubo un caso con consumo compulsivo. En cuanto al hábito tabáquico se encontró que 66 (70%) individuos no fumaban, 14 (15%) tenían un índice tabáquico (IT) <10, 5 (5%) con un IT > 10 pero <20, y 3 (3%) con un IT >20. Ningún paciente presentaba otras toxicomanías y en 23 (24%) se encontró consignada alguna transfusión sanguínea previa.

En cuanto a la presencia de enfermedades coexistentes, éstas se expresaron como el índice de comorbilidad de Charlson. Cabe destacar que todos presentaban un punto por enfermedad del tejido conectivo (AR). En 69 pacientes (73%) el puntaje fue de 1, en 23 (24%) fue de 2 y en 3 (3%) fue de 3. El valor

mínimo fue de 1 y el máximo de 3 con una media de 1.31 ( $\pm 0.5$ ). En cuanto a enfermedades individuales, se encontró que 19 (20%) padecían diabetes mellitus sin complicaciones crónicas, 18 (19%) padecían hipertensión arterial sistémica, 3 habían presentado úlcera péptica, 1 caso tenía insuficiencia cardiaca, otro más con insuficiencia venosa periférica, 1 con enfermedad pulmonar crónica, 1 con cáncer sólido no metastásico y uno más con insuficiencia renal crónica. Se documentó que 51 (54%) tenían alguna otra enfermedad consignada en el expediente.

En relación al tiempo de evolución de la AR, de los 95 pacientes estudiados, el tiempo mínimo fue de 1 mes y el máximo de 44 años, con una media de 9 años, de estos el factor reumatoide fue negativo en 6 de los pacientes (6.3%), positivo en 83 (87.4%) y solo en 6 pacientes no se solicitó (6.3%). Los anticuerpo anti-peptido cíclico citrulinado no fueron solicitados en 85 pacientes (89.5%), resultando negativo en 1 (1.1%) y positivo en 9 pacientes (9.5%). Los fármacos usados como tratamiento a su enfermedad de base se distribuyó de la siguiente manera: Metrotexate 71 pacientes si lo usaban (74.7%). El uso de paracetamol se evidenció en 22 pacientes (23.2%) y 73 pacientes nunca lo emplearon (76.8%). La leflunamida se empleo en 10 pacientes (10.5%), y sin emplearlo 85 pacientes (89.5%). 62 pacientes utilizaban AINES (65.3%) y 33 pacientes no lo usaron (34.7%). Los corticosteroides se emplearon en 20 pacientes (21.1%) y 75 de ellos no lo usaron (78.9%). La cloroquina se utilizó en 25 pacientes (26.3%) y 70 pacientes no lo emplearon (73.3%). La Hidroxicloroquina fue empleada en 17 pacientes (17.9%) y 78 pacientes no lo emplearon (82.1%). La Sulfasalazina se empleó en 9 pacientes (9.5%) y no se empleo en 86 de ellos (90.5%), ácido fólico

se empleo en 53 pacientes (55.8%) y no se empleo en 42 de ellos (44.2%). Entre otros fármacos usados, 54 pacientes usaban algún fármaco adicional (56.8%). Ningún paciente uso azatioprina y biológicos en este estudio.

Se analizó el patrón de las PFH, documentándose patrón colestásico en 83 pacientes (87.4%), hepatocelular en 2 pacientes (2.1%), y mixto en 9 pacientes (9.5%), como se muestra en la tabla 2.

**TABLA 2. Patrón de alteración en las pruebas de función hepáticas.**

<b>VARIABLE</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Hepatocelular	2.1%
Colestásico.	87.4%
Mixto.	10.6%
Total	100%

Elaboración propia.

La magnitud se presento de la siguiente manera: leve en 93 pacientes (97.9%), moderado y grave en un paciente respectivamente (1.1%). La presencia de daño hepático se encontró en 5 pacientes (5.3%) y sin este en 90 pacientes (94.7%), la frecuencia y la magnitud de daño mostró una  $p < 0.001$ , las frecuencias y porcentajes se muestran en la TABLA 3.

**TABLA 3. COMPARACIÓN DE LA MAGNITUD DEL DAÑO HEPÁTICO**

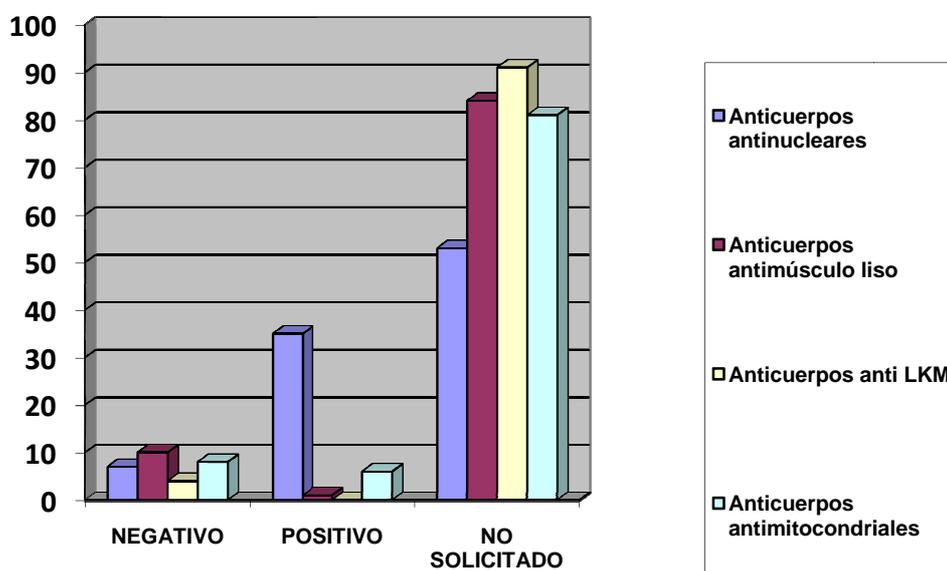
			Daño hepático		
			No	Sí	Total
Magnitud	Leve	Recuento	90	3	93
		% de Magnitud	96.8%	3.2%	100.0%
		% de Daño hepático	100.0%	60.0%	97.9%
	Moderada	Recuento	0	1	1
		% de Magnitud	.0%	100.0%	100.0%
		% de Daño hepático	.0%	20.0%	1.1%
	Grave	Recuento	0	1	1
		% de Magnitud	.0%	100.0%	100.0%
		% de Daño hepático	.0%	20.0%	1.1%
Total	Recuento	90	5	95	
	% de Magnitud	94.7%	5.3%	100.0%	
	% de Daño hepático	100.0%	100.0%	100.0%	

En relación a las inmunoglobulinas, la Inmunoglobulina IgG no fue solicitada en 86 pacientes (90.5%), fue normal en 4 pacientes (4.2%) y solo 5 paciente estaba elevada (5.3%). La IgM e IgA no se solicitó en 86 pacientes (90.5%), fue normal en 3 pacientes (3.2%) y elevada en 6 pacientes (6.3%). El perfil viral de hepatitis fue negativo en 39 pacientes (41.1%), positivo para VHB en 6 pacientes (6.3%), positivo para VHC en 2 pacientes (2.1%) y en 48 de estos no se solicitó (50.5%). Los ANA no fueron solicitados en 53 pacientes (55.8%), fueron positivos en 35 pacientes (36.8%) y negativo en 7 pacientes (7.4%). Los ASMA no fueron solicitados en 84 pacientes (88.4%), positivo en un paciente (1.1%) y negativo en 10 pacientes (10.5%). Anti-LKM no se solicito en 91 pacientes (95.8%) y negativo 4 pacientes (4.2%). AMA no se solicitaron en 81 pacientes (85.3%), positivo en 6 pacientes (6.3%) y negativo en 8 pacientes (8.4%). La relación entre estos cuatro grupos se muestra en la TABLA 4 y en la FIGURA 3.

**TABLA 4. RESULTADOS DE LOS ANTICUERPS SOLICITADOS.**

VARIABLE	NEGATIVO	POSITIVO	NO SOLICITADO	TOTAL
Anticuerpos antinucleares	7 (7.4%)	35 (36.8%)	53 (55.8%)	95 (100%)
Anticuerpos antimúsculo liso	10 (10.5%)	1 (1.1%)	84 (88.4%)	95 (100%)
Anticuerpos anti LKM	4 (4.2%)	0 (0.0%)	91 (95.8%)	95 (100%)
Anticuerpos antimitocondriales	8 (8.4%)	6 (6,3%)	81 (85.3%)	95 (100%)

**FIGURA 3. Comparación entre los anticuerpos solicitados y los resultados de los mismos.**



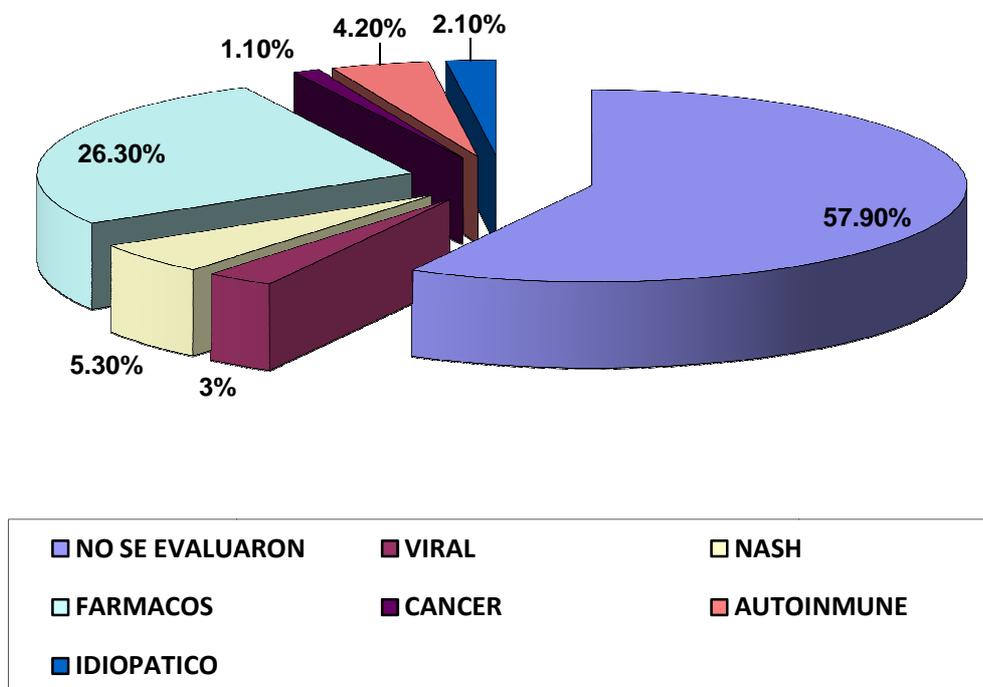
Dentro de los estudios de imagen el ultrasonido no se empleo en 59 pacientes (62.1%), y en los que si se empleo, 7 pacientes fueron reportados como normal (7.4%) y 29 pacientes con alguna anormalidad (30.5%). La Tomografía axial

computada no se empleo en 86 pacientes (90.5%) y fue requerida en 9 pacientes cuyo resultado fue interpretado con alguna anormalidad (9.5%). La RMN no se empleo en 94 pacientes (98.9%) y solo en uno se empleo, cuyo resultado fue anormal (1.1%).

Dentro de los métodos invasivos la esofagogastroduodenoscopia no se empleo en 90 pacientes (94.7%), en lo que si se realizó, uno fue normal (1.1%) y 4 pacientes se documento alguna anormalidad (4.2%). La biopsia hepática no fue requerida en 90 pacientes (94.7%), en quienes se requirió, 2 pacientes tuvieron resultado histopatológico normal (2.1%) y 3 de ellos con resultado histopatológico anormal (3.2%).

En base a los estudios realizados a cada paciente, el diagnostico final confinado en el expediente fue catalogado de la siguiente forma: 55 pacientes no se evaluaron (57.9%), 3 pacientes tuvieron una etiología viral (3.2%), 5 pacientes se diagnostico como NASH (5.3%), 25 pacientes fueron asociado a fármacos (26.3%), solo un paciente se asoció a enfermedad maligna (1.1%), de etiología autoinmune se encontraron 4 pacientes (4.2%) y en idiopático a 2 pacientes (2.1%), como se muestra en la FIGURA 4.

**FIGURA 4. Diagnóstico final por alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.**



Se realizó la prueba de Chi cuadrada para determinar la significancia estadística en las diferencias de las frecuencias ( $p < 0.05$ ). Se encontró que los pacientes con AR presentaban un patrón de alteración de PFH colestásico en 83 casos, mixto en 9 y hepatocelular en 2 ( $P = 0.000$ ). En cuanto a la magnitud de la elevación se encontró que ésta era leve en 93 casos, moderada en 1 y grave en 1 ( $P = 0.000$ ). En 90 pacientes no se encontró daño hepático y en 5 sí ( $P = 0.000$ ).

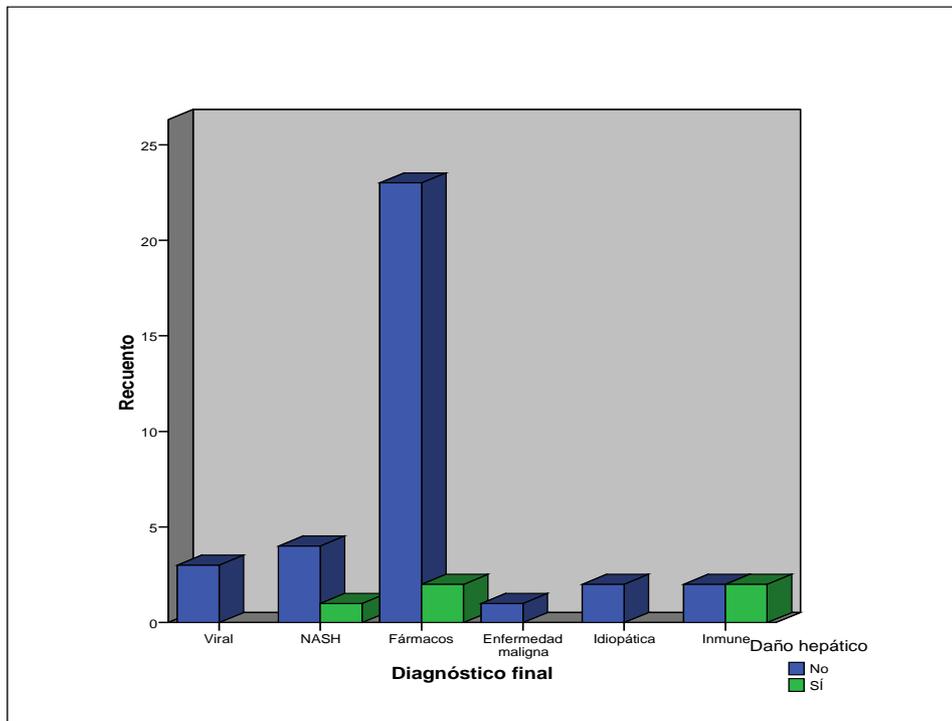
Se realizaron tablas de contingencia entre los patrones de alteración de PFH y cada uno de los estímulos considerados como potencialmente responsables (fármacos y etanol). No se encontró significancia estadística.

Se realizó análisis comparativo entre los diagnósticos finales y el desarrollo de daño hepático, no se encontró significancia estadística entre los grupos, como se muestra en la TABLA 5 y FIGURA 5.

**TABLA 5. PRESENCIA DE DAÑO HEPATICO ENTRE LOS DIAGNOSTICOS FINALES.**

	SIN DAÑO HEPATICO (%)		CON DAÑO HEPATICO (%)	
	Recuento	Porcentaje	Recuento	Porcentaje
<b>VIRAL</b>	3	8.6%	0	0%
<b>NASH</b>	4	11.4%	1	20%
<b>FARMACOS</b>	23	65.7%	2	40%
<b>ENFERMEDAD MALIGNA</b>	1	2.9%	0	0%
<b>IDIOPATICA</b>	2	5.7%	0	0%
<b>INMUNE</b>	2	5.7%	2	40%

**FIGURA 5. PRESENCIA DE DAÑO HEPATICO ENTRE LOS DIAGNOSTICOS FINALES**



## **Discusión**

Al estudiar la prevalencia de alteraciones en las PFH en la población con AR del INCMNSZ se encontró un franco aumento con respecto a lo reportado en la población general. Aún cuando se seleccionó únicamente a la población con alteraciones por más de 6 meses, la prevalencia fue mayor (6.23%). Sin embargo, al utilizar los criterios más estrictos para discernir entre los distintos patrones de alteraciones (10), la gran mayoría se encontró con patrón colestásico. Incluso fármacos que causan un patrón hepatocelular como el paracetamol, mostraron tendencia hacia el patrón colestásico. Esto hizo que ninguno de los diferentes agresores conocidos en el funcionamiento hepático tuvieran un papel importante cuando se compararon en las distintas tablas de contingencia.

La población más afectada fueron mujeres jóvenes. Los fármacos más usados en este estudio fueron metrotexate y AINES, lo cual correlaciona con lo reportado en otros estudios, donde las causas farmacológicas se asocian a una alta frecuencia de alteraciones de pruebas de funcionamiento hepático. Al evaluar a los pacientes clasificados acorde a su diagnóstico final (viral, NASH, fármacos, enfermedad maligna, idiopática e inmune) y su relación con daño hepático se encontró que 2 pacientes se asoció a fármacos e inmune respectivamente (40%) y solo 1 paciente con NASH presentó daño hepático (20%), sin embargo esto no tiene significancia estadística al eliminar a los pacientes en los que no se llegó a un diagnóstico.

Además de esto, es importante señalar que la mayor parte de los pacientes con alteración persistente de PFH y AR, no fueron evaluados de forma sistemática para esta alteración. En más de la mitad de los casos (54%) no se determinó el diagnóstico de esta alteración, asumiendo que la mayoría de estos casos se debían al uso de fármacos, sin hacer más estudios ulteriores. Únicamente en 3 casos se realizó biopsia hepática, lo cual es una proporción no significativa de nuestro grupo de estudio. Cabe destacar que la proporción de hepatopatopatía autoinmune fue similar al que se encuentra en sujetos asintomáticos con elevación de PFH.

Todo esto da pie a la realización de la comparación de las mismas variables con criterios menos estrictos, como los empleados en otras series (14), en los que la predominancia de transaminasas se toma como fundamental para el patrón hepatocelular, el predominio de las bilirrubina y fosfatasa alcalina para el patrón colestásico y cuando todas ellas se encuentran elevadas se considera mixto. Por otro lado, es necesario comparar estos resultados con la población con AR y sin alteración de las PFH para así poder establecer parámetros de riesgo.

## CONCLUSIONES

- La prevalencia de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en nuestra población fue de 6.23%, mayor a los valores registrados en la literatura siendo el patrón colestásico es el mas frecuente.
- La población femenina fue la más afectada, con predominio en jóvenes.
- En la mayoría de los pacientes no se buscó la causa desencadenante, en los demás casos se encontró como causas de alteraciones al uso de fármacos, infección viral, NASH, asociación a enfermedad maligna, patología autoinmune e idiopático, sin evidenciarse un daño hepático significativo estadísticamente.
- El ultrasonido no fue utilizado en el abordaje de todos los pacientes, siendo el estudio recomendado de manera inicial por la literatura, así mismo dentro del abordaje no se solicitaron de manera rutinaria estudios inmunológicos.

## APÉNDICES

### Apéndice 1: Definiciones operacionales

Anormalidad bioquímica hepática se consideró presente cuando los niveles anormalmente elevados de AST (normal < 56U/L) y ALT (normal <69 U/L) o FA (normal <131 U/L) y bilirrubina total (normal <1.5 mg/dl) fueron detectado en al menos 2 determinaciones. (14)

Los marcadores de autoinmunidad evaluados fueron ANA (Anticuerpos antinucleares), ASMA (Anticuerpo anti-musculo liso), LKM (Anticuerpo hígado-riñón), AMA (Anticuerpos antimitocondriales), FR (Factor reumatoide), ACCP (Anticuerpo anti péptido cíclico citrulinado). Un titulo sérico de 1:40 o mas alto por inmunofluorescencia fue considerado positivo para ANA; un titulo sérico de 1:160 o mas alto fue considerado positivo para ASMA por inmunofluorescencia indirecta; un titulo sérico >10 U/ml fue considerado positivo para AMA; un titulo >35 UI/ml por ELISA fue considerado como positivo para FR; un titulo >25 U/ml fue considerado positivo para ACCP por método ELISA.

Se definió como alteración persistente a la elevación sostenida en un tiempo mínimo de 6 meses, tanto en ALT, AST, FA, BT, BD y/o BI (5).

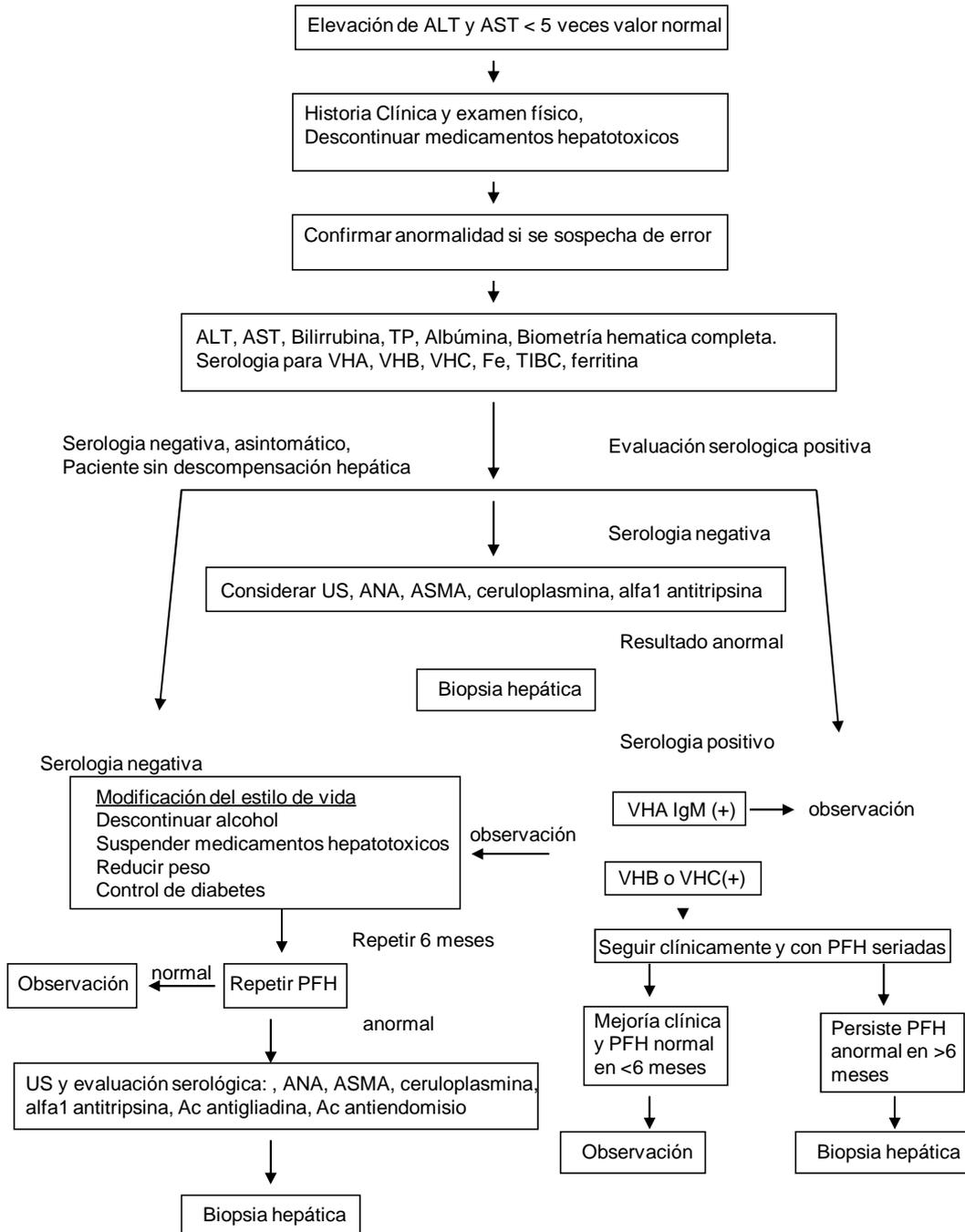
Daño hepático se definió como el incremento superior a 2N en ALT o en BD, así como el incremento conjunto de AST, FA y BT, con por lo menos uno de los valores arriba de 2N

Etilismo se definió como consumo moderado a mujeres y hombres mayores de 65 años con consumo de < 2 y 3 copas por día respectivamente. Intenso mujeres > 7 copas por semana o > 3 por ocasión, hombres > 14 por semana o > 4 por ocasión y compulsivo en mujeres con 4 o más copas seguidas y hombres 5 o mas copas seguidas.

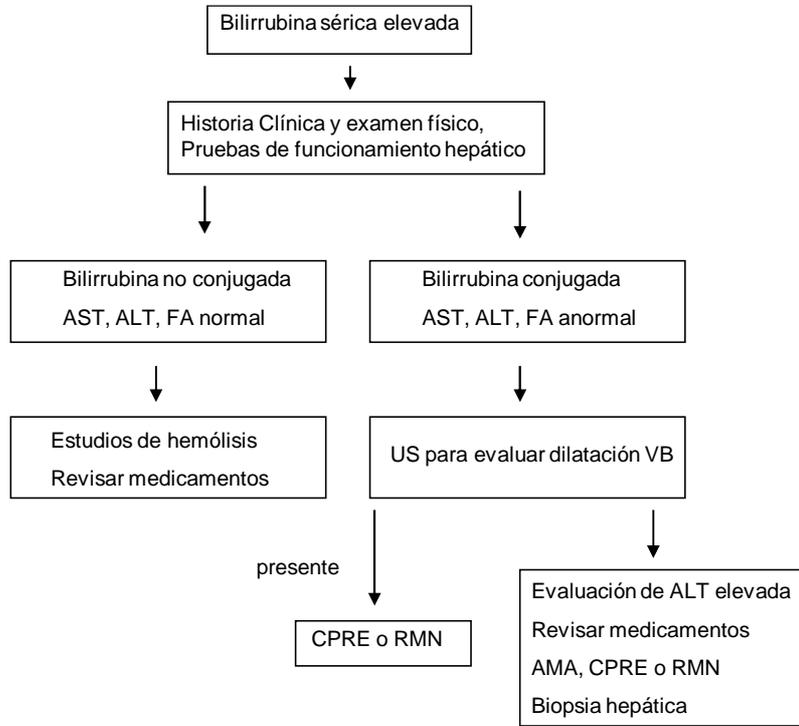
El índice de masa corporal (IMC) se definió con los criterios de la OMS con la formula:  $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$ , donde 18.5 a 24.9 = normal, 25 a 29.9 = sobrepeso, 30 a 34.9 = obesidad grado 1, 35 a 39.9 = obesidad grado 2, >40 = obesidad mórbida u obesidad grado 3.

Los triglicéridos se definió como normal si su valor fue < 150mg/dL y como elevado en caso contrario.

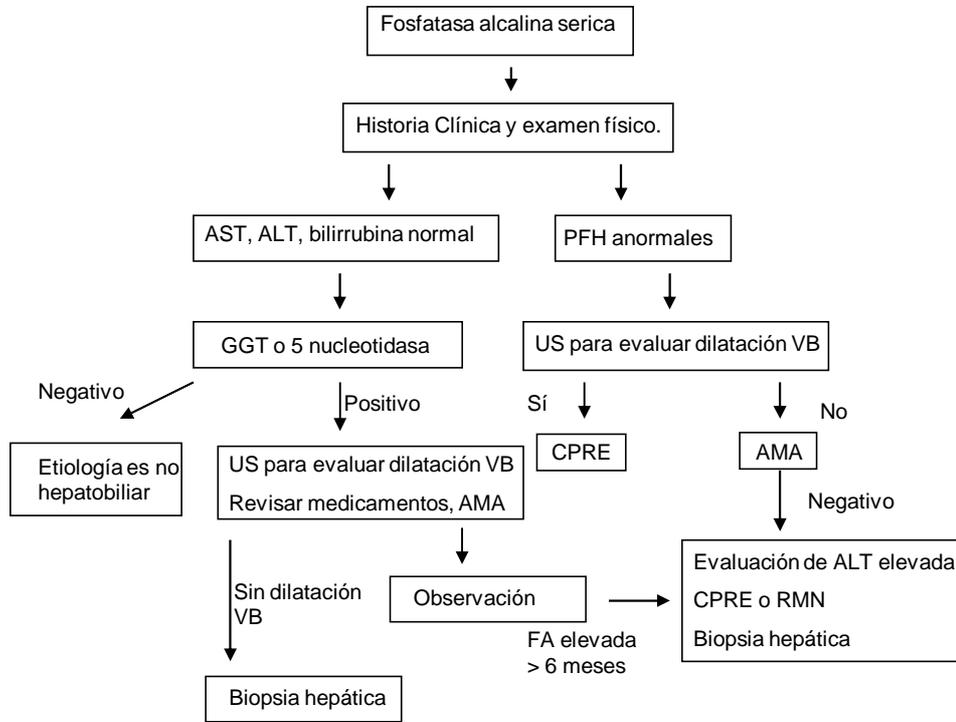
## Apéndice 2



### Apéndice 3



## Apéndice 4



## Apéndice 5

### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia miélode crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	

Fuente bibliográfica de la que se ha obtenido esta versión:  
Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.

#### Comentarios:

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta  $\geq$  3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años): índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice  $\geq$  5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 60 años (p. ej., 60 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.

## **BIBLIOGRAFIA**

- (1) Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2009; 373(9664): 659-72.
- (2) Cockel R, Kendall MJ, Becker JF, Hawkins CF. Serum biochemical values in rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis*. 1971; 30(2): 166-70.
- (3) Webb J, Whaley K, MacSween RN, Nuki G, Dick WC, Buchanan WW. Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. Prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction. *Ann Rheum Dis*. 1975; 34: 70-9.
- (4) Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of Abnormal Liver-Enzyme Results in Asymptomatic Patients. *NEJM*. 2000; 342(17): 1266-71.
- (5) Lichtenstein GR. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1364-66.
- (6) Green RM, Flamm S. AGA Technical Review on the Evaluation of Liver Chemistry Tests. *Gastroenterology* 2002; 123(4): 1367-84.
- (7) Gianni EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*. 2005; 172(3): 367-79.
- (8) Abraham S, Begum S, Isenberg D. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 123-9.
- (9) Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, *et al*. Drug-Induced Liver Injury: An Analysis of 461 Incidences Submitted to

- the Spanish Registry Over a 10-Year Period. *Gastroenterology*. 2005; 129: 512-21.
- (10) Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-76.
- (11) Fernández-Castañer A, García-Cortés M, Lucena MI, Borraz Y, Peláez G, Costa J, *et al*. An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(5): 278-84.
- (12) Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol*. 2008; 35(11): 2159-64.
- (13) Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987; 40: 373-83.
- (14) Montaña- Loza Aldo, Crispin-Acuña José Carlos, Remes José María, Uribe Misael. Abnormal hepatic biochemistries and clinical liver disease in patients with primary Sjogren`s syndrome. *Annals of Hepatology* 2007; 6(3):150-5.