

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**"HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE"**

Estudio descriptivo realizado en las consultas externas de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- (Clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla II)

mayo- junio 2011

**Ana Bolena Chacón Súcite
Luz Arely Elías Sierra
José Anibal Chacón Súcite
Luz Elena Aquino García**

Médico y Cirujano

Guatemala, junio de 2011

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**"HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES
CON ARTRITIS REUMATOIDE"**

Estudio descriptivo realizado en las consultas externas de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- (Clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla II)

mayo - junio 2011

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por

**Ana Bolena Chacón Súchite
Luz Arely Elías Sierra
José Anibal Chacón Súchite
Luz Elena Aquino García**

Médico y Cirujano

Guatemala, junio de 2011

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

Los estudiantes:

Ana Bolena Chacón Súchite	200214918
Luz Arely Elías Sierra	200310966
José Anibal Chacón Súchite	200410066
Luz Elena Aquino García	200410121

han cumplido con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano, en el grado de **Licenciatura**, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"

Estudio descriptivo realizado en las consultas externas de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- (Clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP-Barranquilla II)

mayo - junio 2011

Trabajo asesorado por la Dra. Mayra Elizabeth Cifuentes Alvarado y revisado por el Dr. César Oswaldo García García, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, veintidós cuatro de junio del dos mil once.


DR. JESÚS ARNULFO OLIVA LEAL
DECANO


El infrascrito Coordinador de la Unidad de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar-que los estudiantes:

Ana Bolena Chacón Súchite	200214918✓
Luz Arely Elías Sierra	200310966✓
José Anibal Chacón Súchite	200410066✓
Luz Elena Aquino García	200410121✓

han presentado el trabajo de graduación titulado:

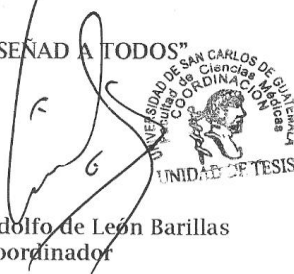
"HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"

Estudio descriptivo realizado en las consultas externas de Reumatología del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS- (Clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP-Barranquilla II)

mayo - junio 2011

El cual ha sido **revisado y corregido** por el Profesor de la Unidad de Trabajos de Graduación -UTG- Dr. César Oswaldo García García y al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Unidad, se les autoriza a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintidós de junio del dos mil once.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"



Dr. Edgar Rodolfo de León Barillas
Coordinador

Guatemala, 24 de junio del 2011

Doctor
Edgar Rodolfo de León Barillas
Unidad de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. de León Barillas:

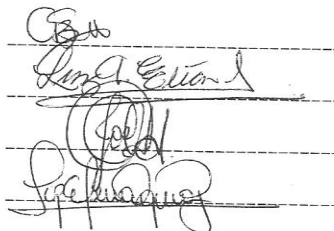
Le informo que los estudiantes abajo firmantes:

Ana Bolena Chacón Súchite

Luz Arely Elías Sierra

José Anibal Chacón Súchite

Luz Elena Aquino García



Presentaron el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

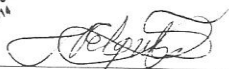
"HEPATOTOXICIDAD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE"

Estudio descriptivo realizado en las consultas externas de Reumatología
del Hospital General San Juan de Dios, Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social -IGSS- (Clínica La Autonomía,
Policlínica y CAMIP-Barranquilla II)

mayo - junio 2011

Del cual como asesora y revisor nos responsabilizamos por la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de
la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

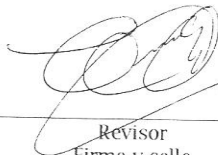
DRA. MAYRA E. CRUENTES
MEDICO Y CIRUJANO
COL. 9814



Asesora

Firma y sello

Reg. de personal _____



Dr. César O. García G.
Médico y Cirujano
Colegiado 5850

Revisor

Firma y sello

Reg. de personal 970248

RESUMEN

Objetivo: Describir la hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asisten a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: Periférica Zona 1, "La Autonomía" y CAMIP Barranquilla II durante mayo y junio de 2011. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal en el cual se realizó entrevista estructurada, examen físico y revisión de expedientes clínicos de 228 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide. **Resultados:** De los 228 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, 53 (23%) presentó algún tipo de injuria hepática; clasificándose en: riesgo hepático 21, daño hepático 27 y hepatotoxicidad 5, con una prevalencia de 2 casos por cada 100 pacientes. El patrón de daño hepático más frecuente fue el hepatocelular en 20 pacientes. El grupo etario mayormente afectado fue de 50 a 59 años, 79% era de sexo femenino, 92% era no indígena, la escolaridad más frecuente fue diversificado con 28%. El 57% no refirió ningún síntoma y en el 87% no se evidenció ningún signo. Las morbilidades asociadas más importantes fueron obesidad 23% y diabetes mellitus 21%. Los fármacos más utilizados fueron los AINES 89%, el más prescrito fue aceclofenaco. Los fármacos asociados fueron los antihipertensivos 45%. La polifarmacia se presentó en 53%. **Conclusiones:** La hepatotoxicidad es un evento multicausal que puede afectar al paciente con artritis reumatoide, de baja prevalencia en el presente estudio. Predominó el sexo femenino de 50 a 59 años. Los factores de susceptibilidad más encontrados fueron obesidad, diabetes y tratamiento con AINES. El patrón de daño hepático predominante fue hepatocelular.

Palabras clave: Artritis reumatoide, prevalencia, enfermedad hepática inducida por drogas, polifarmacia.

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	3
3. MARCO TEÓRICO	5
3.1. Contextualización del área de estudio	5
3.2. Artritis reumatoide.....	7
3.2.1. Epidemiología	7
3.2.2. Etiología.....	8
3.2.3. Anatomía patológica.....	9
3.2.4. Manifestaciones clínicas.....	11
3.2.4.1. Manifestaciones articulares.....	11
3.2.4.2. Manifestaciones extraarticulares.....	13
3.2.5. Criterios de clasificación.....	14
3.2.6. Tratamiento.....	15
3.2.6.1. Antiinflamatorios no esteroideos.....	16
3.2.6.2. Glucocorticoides.....	19
3.2.6.3. Fármacos antirreumáticos de acción lenta.....	20
3.2.6.4. Neutralizantes de citocinas.....	23
3.2.6.5. Inmunodepresores.....	25
3.2.7. Daño hepático en pacientes con artritis reumatoide.....	27
3.3. Hepatotoxicidad.....	30
3.3.1. Epidemiología.....	31
3.3.2. Patrones clínicos de hepatotoxicidad y daño hepático.....	31
3.3.3. Categorías de hepatotoxicidad.....	35
3.3.4. Mecanismos de hepatotoxicidad y factores de susceptibilidad....	37
3.3.5. Diagnóstico.....	42
3.3.6. Pronóstico.....	43
3.4. Fármacos asociados a hepatotoxicidad.....	44
3.4.1. Acetaminofén.....	45
3.4.2. Antibióticos.....	46
3.4.3. Anticonceptivos orales.....	48
3.4.4. Isoniazida.....	49
3.4.5. Antihipertensivos.....	51
3.4.6. Anticonvulsivantes.....	51
3.4.7. Amiodarona.....	52
3.4.8. Antirretrovirales.....	52

4. METODOLOGÍA.....	55
4.1. Tipo y diseño de investigación.....	55
4.2. Unidad de análisis.....	55
4.3. Población y muestra.....	55
4.4. Selección de los sujetos a estudio.....	56
4.5. Definición y operacionalización de variables.....	57
4.6. Técnicas, procedimientos e instrumento de recolección de datos.....	60
4.7. Procesamiento de datos y análisis de datos.....	62
4.8. Alcances y límites de la investigación.....	62
4.9. Aspectos éticos de la investigación.....	63
5. RESULTADOS	65
6. DISCUSIÓN	71
7. CONCLUSIONES.....	75
8. RECOMENDACIONES.....	77
9. APORTES.....	79
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	81
11. ANEXOS.....	87

1. INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica autoinmune caracterizada por provocar inflamación crónica principalmente de las articulaciones, produce destrucción progresiva con distintos grados de deformidad e incapacidad funcional. ^(1,2) Afecta principalmente a las mujeres con una relación de tres y hasta ocho veces más que en el hombre. ⁽³⁾ La organización mundial de la salud indica que es la principal causa de discapacidad a nivel mundial, se estima que en países europeos existen 8,8 nuevos casos por 100,000 habitantes y año ^(4,5) sin embargo, en países como Finlandia y Japón se reportan tasas de 45 casos por 100,000 habitantes. ⁽⁶⁾ En México hay 1,5 millones de personas con artritis reumatoide ⁽⁷⁾. En Latinoamérica el costo que conlleva este problema es tres veces mayor en cuidados médicos que en la población sin artritis. ⁽⁸⁾ En el año 2007 se reportó que de las diez enfermedades no transmisibles en Guatemala, la artritis reumatoide se ubicaba en la posición número siete con 2.41% de los casos reportados. ⁽⁹⁾

Hepatotoxicidad se define como la lesión o daño hepático causado por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos. ⁽¹⁰⁾ Es un evento multifacético y existe una gran diversidad de fármacos capaces de provocar daño hepático, además del daño ocasionado por agentes infecciosos, alteraciones del flujo biliar, causas metabólicas, congénitas o autoinmunes, lo cual dificulta el diagnóstico etiológico. ⁽¹¹⁾ El número de sustancias ajenas al organismo con actividad biológica capaces de inducir enfermedad hepática es muy amplio, habiendo sido relacionados en la actualidad más de 1.100 fármacos en episodios de hepatotoxicidad, excluyendo drogas de abuso y remedios de herboristería. ^(12,13) Las reacciones adversas hepáticas, aunque raras (4 al 10%) tienen una especial trascendencia clínica por su potencial gravedad, hasta un 5% de la mortalidad. ⁽¹⁴⁾ Los antiinflamatorios no esteroideos son las drogas más frecuentemente relacionadas con hepatotoxicidad idiosincrática. ⁽¹⁵⁾ Se estima que la incidencia de hepatotoxicidad es de 1,1 por 100 pacientes que utilizan antiinflamatorios no esteroideos. ⁽¹⁶⁾

El consumo de fármacos en el paciente adulto y especialmente en el anciano es elevado. La combinación de dos o más fármacos parece incrementar sustancialmente el riesgo de daño hepático; son elementos de alta sospecha, la evidencia de pruebas hepáticas normales previas a la utilización de una droga y la exclusión de otras causas de enfermedad hepática. ^(17,18)

La investigación que se presenta a continuación es un estudio descriptivo observacional de corte transversal que cuantifica la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, según los criterios del Colegio Americano de Reumatología 1987^(19,20) que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica de especialidades "La Autonomía", Policlínica y CAMIP II Barranquilla del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de mayo y junio de 2011; describe las características demográficas, clínicas, factores de susceptibilidad y perfil bioquímico de los pacientes con hepatotoxicidad y artritis reumatoide.

Se evaluaron a 228 pacientes con artritis reumatoide y se encontró que la prevalencia de hepatotoxicidad de 2 por cada 100 pacientes, el grupo etario más afectado fue el de 50 a 59 años con 26%, el sexo más afectado fue el femenino con 79%, la etnia más afectada fue la no indígena en 92%, 28% tenía nivel diversificado, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad 23% y diabetes mellitus 21%; 89% utilizaba antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento, el más importante fue el aceclofenaco; la polifarmacia estuvo presente en 53% de los pacientes. Según el perfil bioquímico, 23% presentaba alguna alteración. Se calculó que el riesgo de daño hepático, fue de 9%, el daño hepático fue de 12% de los cuales 17 pacientes presentaron patrón de daño hepatocelular, 7 colestásico y 3 mixto. La hepatotoxicidad fue de 2%, tres pacientes presentaron patrón hepatocelular y dos pacientes patrón colestásico.

Con este estudio se pretende conocer la situación actual de este problema en Guatemala y ayudar a futuras investigaciones, dentro de este grupo de pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General:

Describir la hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que asisten a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social: Policlínica Zona 1, "La Autonomía" y CAMIP Barranquilla II durante los meses de mayo y junio de 2011.

2.2 Objetivos específicos:

- 2.2.1 Cuantificar la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide.
- 2.2.2 Describir las características demográficas edad, sexo, etnia y escolaridad en pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide que cursan con hepatotoxicidad.
- 2.2.3 Describir las características clínicas en pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide que cursan con hepatotoxicidad.
- 2.2.4 Enumerar las comorbilidades asociadas a hepatotoxicidad en los pacientes con artritis reumatoide.
- 2.2.5 Describir los fármacos asociados a hepatotoxicidad en los pacientes con artritis reumatoide.
- 2.2.6 Identificar la polifarmacia en los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que presentan hepatotoxicidad.
- 2.2.7 Clasificar el patrón de daño hepático y hepatotoxicidad como hepatocelular, colestásico y mixto, según el perfil bioquímico en pacientes con artritis reumatoide.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Contextualización de área de estudio

3.1.1 Generalidades

La República de Guatemala tiene una extensión de 108,889 km² y limita al norte y noroeste con México, al este con Honduras y El Salvador, al noreste con Belice y al sur con el Océano Pacífico. Está dividida política y administrativamente en 330 municipios, distribuidos en 22 departamentos y estos a su vez en 8 regiones, para la atención de salud. La población total de Guatemala en el 2002 era de 11,237,196 habitantes.⁽²¹⁾

3.1.2 Servicios de salud

El Ministerio de Salud como principal proveedor de servicios de salud a la población guatemalteca, de acuerdo al informe de la situación de la salud y su financiamiento del 2005; cuenta en el primer nivel de atención con 1244 centros de convergencia, 926 puestos de salud, 300 unidades mínimas ubicadas en áreas rurales. En el segundo nivel de atención hay 3 centros de atención integral materno infantil (CAIMI), 32 centros de salud tipo A, 249 tipo B, 16 maternidades cantonales, 3 clínicas periféricas y 32 centros integrados¹¹. El tercer nivel lo constituyen 43 hospitales, de los cuales 2 son de referencia nacional, 7 considerados especializados, 8 hospitales regionales, 16 departamentales, 5 distritales y 5 de contingencia. En total se cuenta con 6,030 camas hospitalarias de los hospitales del Ministerio de Salud.⁽²¹⁾ Además se cuenta con el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social el cual tiene 139 unidades médicas, ubicadas en los 22 departamentos del país con distinta capacidad de resolución y coberturas, que constituye 50%. 35 de estas unidades se encuentran en 6 departamentos; se distribuyen en las siguientes categorías: 23 hospitales, 2 centros especializados, 3 clínicas con atención de especialidades, 33 consultorios, 15 puestos de salud y 63 unidades de atención integral. El 74% de la población afiliada se encuentra en 3 departamentos del país: Guatemala (61%) Escuintla y Suchitepéquez. En total cuenta con 2,240 camas. ⁽²²⁾

3.1.2.1 Hospital General San Juan de Dios

El Hospital General San Juan de Dios fue puesto al servicio público en octubre de 1778. Fue en el año 1981 que se trasladó el hospital a las actuales instalaciones, en la zona 1. El Hospital General San Juan de Dios, cuenta con el apoyo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social para dar cumplimiento a la misión de brindar atención médica integral de tercer nivel a la población guatemalteca, con personal técnico y profesional especializados, utilizando la mejor tecnología. Cuenta con los servicios de apoyo más completos a nivel nacional: banco de sangre, laboratorio clínico, radiología, fisioterapia y rehabilitación, clínica del cesado de fumado, epidemiología, comité de farmacovigilancia y trabajo social, además de múltiples especialidades tanto en encamamiento como en consulta externa. Cuenta con aproximadamente 3 mil empleados.⁽²³⁾

Como parte de la consulta externa, esta la clínica de Reumatología que cuenta con tres clínicas, atendida por tres médicos especialistas, de lunes a viernes durante jornada matutina donde mensualmente se atiende un promedio de 280 pacientes.

3.1.2.2 Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Fue creado el 30 de Octubre de 1946, por medio del Congreso de la República de Guatemala, al emitir el Decreto número 295, "la ley orgánica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social" la cual es una institución autónoma, de derecho público de personería jurídica propia y plena capacidad para adquirir derechos y contraer obligaciones, cuya finalidad es aplicar en beneficio del pueblo de Guatemala, un régimen nacional, unitario y obligatorio de seguridad social, de conformidad con el sistema de protección mínima.⁽²²⁾

Dentro de las clínicas de consulta externa se encuentran la Policlínica zona 1, Clínica de especialidades La Autonomía

ubicado en la zona 9 y el Centro de Atención Médica Integral del Pensionado (CAMIP) Barranquilla II zona 5.

La clínica "La Autonomía" cuenta con una clínica de reumatología atendida por dos médicos especialistas los días lunes, martes y jueves donde se atiende un promedio de 205 pacientes mensualmente. La Policlínica zona 1 cuenta con dos jornadas de trabajo, vespertina y matutina y dos clínicas, atendidas por tres médicos especialistas de lunes a viernes y se atiende un promedio de 221 pacientes mensualmente. El centro de atención médica integral de pensionados CAMIP Barranquilla II cuenta con una clínica, en jornada matutina atendida un médico especialista de lunes a viernes. Se atiende un promedio de 265 pacientes mensualmente.

3.2 Artritis Reumatoide

Es una enfermedad crónica y multidiseminada de causa desconocida. La principal característica de esta enfermedad es la sinovitis inflamatoria persistente que afecta a las articulaciones periféricas con una distribución simétrica, lo cual provoca destrucción del cartílago con erosiones óseas y deformidades articulares en fase crónica.

3.2.1 Epidemiología

En general la prevalencia de artritis reumatoide comunicada en el mundo oscila entre el 0.3 y el 1.2%. Las estimaciones más altas elevadas corresponden a las tribus indias americanas y esquimales, por encima del 3%, y las más bajas se han encontrado en África y Asia, por debajo del 0.2%. ⁽³⁾ A nivel latinoamericano diferentes estudios han estimado una prevalencia de entre 0.2 y 0.5%. Actualmente la Organización Mundial de la Salud, señala que en el mundo hay 355 millones de enfermos con artritis reumatoide y son la principal causa de discapacidad superando los problemas de espalda, columna y las cardiopatías. ⁽⁴⁾ Se estima que hay 200.000 personas afectadas de AR en España, en países europeos, como Francia, se estiman 8,8 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. ⁽⁵⁾ Los estudios de Finlandia y Japón

mostraron tasas estimadas de 42 casos/100,000 habitantes por año y 45 casos/100,000 habitantes por año respectivamente, de artritis reumatoide. ⁽⁶⁾ En México hay más de 1.5 millones de personas que padecen alguno de los 150 tipos de artritis existentes y de entre los cuales la reumatoide es una de las más serias. ⁽⁷⁾ En Costa Rica hay más de 2 millones que padecen algún tipo de artritis. ⁽²⁾ La prevalencia en Latinoamérica de artritis reumatoide es 0.4% de la población y conlleva un costo tres veces más en cuidados médicos, dos veces más en hospitalización y cuatro veces más en consultas que la población sin artritis. ⁽⁸⁾

En el año 2007 se reportó que de las 10 enfermedades no transmisibles en Guatemala, la artritis reumatoide se ubicó en la posición número siete con el 2.41 % de los casos reportados. Las mujeres se afectan con una frecuencia casi tres veces más alta que los hombres. La prevalencia aumenta con la edad y las diferencias entre los sexos disminuyen en el grupo de población de edad avanzada. Su inicio es más frecuente durante el cuarto y quinto decenio de la vida.

3.2.2 Etiología

La causa de la artritis reumatoide aún es desconocida. Múltiples estudios han sugerido que es una manifestación de la respuesta del hospedador con predisposición genética a un agente infeccioso. Entre los diferentes microorganismos propuestos se encuentran *Mycoplasma*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus y virus de la rubéola, aunque no hay seguridad de que estos u otros agentes infecciosos causen directamente la enfermedad. El proceso sugerido por medio del cual el agente infeccioso causa la enfermedad, es la infección persistente de las estructuras articulares o la retención de los productos microbianos en los tejidos sinoviales, lo genera una reacción inflamatoria crónica. Otra teoría es que los microorganismos induzcan una reacción autoinmunitaria contra los componentes de la articulación, alterando su integridad y desenmascarando los péptidos antigénicos. Asimismo, se ha observado reactividad frente a la colágena tipo II y las proteínas del choque térmico. Otra teoría se basa en que el microorganismo infeccioso satura

el hospedador de determinantes con reacción cruzada, expresados en la superficie articular a causa de la similitud molecular. (1, 19,24)

3.2.3 Anatomía Patológica

Las lesiones más precoces en la sinovitis reumatoide, son la lesión microvascular y el aumento en el número de células del revestimiento sinovial. Luego se observa una mayor número de células de revestimiento sinovial junto a invasión perivascular por células mononucleares. Antes de que se inicien los síntomas clínicos el infiltrado perivascular está formado por células mieloides, mientras que durante la sintomatología se pueden encontrar células T cuyo número no guarda relación con los síntomas. A medida que evoluciona la enfermedad, la sinovial aparece edematosa y sobresale en la cavidad articular con proyecciones vellosas. (1,20)

Dentro de la histología de la sinovitis reumatoide se puede observar hiperplasia e hipertrofia de las células de revestimiento sinovial, alteraciones vasculares locales o segmentarias (como lesión microvascular, trombosis y neovascularización), edema e infiltración por células mononucleares, que con frecuencia forman acumulaciones alrededor de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Las acumulaciones de células mononucleares tienen una composición y un tamaño variables. La célula infiltrante predominante es el linfocito T. (1,20)

En las fases avanzadas de la enfermedad, en la sinovial se pueden observar estructuras similares a los centros germinales a los centros germinales de los folículos linfoides secundarios. En el tejido sinovial se producen inmunoglobulinas policlonales y el anticuerpo factor reumatoide, que determinan la formación local de inmunocomplejos. Los fibroblastos sinoviales demuestran activación ya que producen varias enzimas como colagenasa y catepsinas que degradan a los componentes de la matriz articular. Estos fibroblastos activados abundan en la capa de revestimiento y en la interfase con el hueso y cartílago. Los osteoclastos también predominan en los sitios de erosión ósea. En la membrana sinovial reumatoide se pueden observar células del estroma

mesenquimatoso activadas. La membrana sinovial reumatoide se caracteriza por la presencia de varios productos secretados por los linfocitos, macrófagos y fibroblastos activados. La actividad de estas citoquinas y quimiocinas pueden explicar la sintomatología de la enfermedad como inflamación hística sinovial, la inflamación del líquido sinovial y la lesión cartilaginosa y ósea. Los argumentos que sustentan que las células T CD4+ infiltran la sinovial son: 1) el predominio de las células T CD4+ en la sinovial; 2) el aumento del nivel de receptores solubles IL-2, un producto de la células T activadas, en sangre y en el líquido sinovial de los pacientes con artritis reumatoide activa, y 3) la atenuación de la enfermedad al eliminar a las células T por medio de drenaje del conducto torácico o linfagéresis periférica, o bien suprimiendo su proliferación o función con medicamentos. (1,20)

La síntesis de las inmunoglobulinas y factor reumatoide da origen a la aparición de los inmunocomplejos, con la activación posterior del complemento y la exacerbación del proceso inflamatorio, al producirse las anafilatoxinas C3a y C5a y el factor quimiotáctico C5a. Se desconoce si la actividad persistente de las células T se trata de una respuesta a un antígeno exógeno persistente o bien auto antígenos modificados del tipo de la colágena, inmunoglobulina o una de las proteínas del choque térmico. Sobreagregado a la inflamación crónica en el tejido sinovial, se puede observar un proceso inflamatorio agudo en el líquido sinovial. El líquido es de tipo exudativo y contiene más leucocitos polimorfonucleares que células mononucleares. Los inmunocomplejos producidos a escala local pueden activar el complemento y generar anafilatoxinas y factores quimiotácticos. La producción local, por parte de los diversos tipos celulares, de quimiocinas y citoquinas con actividad quimiotáctica, así como mediadores de la inflamación como el leucotrieno B₄ y productos derivados de la activación del complemento puede atraer los neutrófilos. (1,20)

La mayor parte de la destrucción ósea cartilaginosa se produce secundario a la sinovial inflamada, la cual contiene diferentes enzimas capaces de degradarlo, dentro de las que se encuentran la collagenasa y estromelisin, que facilitan la lesión hística. La prostaglandina E₂

producida por los fibroblastos y los macrófagos también contribuye a la desmineralización ósea. (20)

Las alteraciones anatomopatológicas evolucionan durante toda la enfermedad crónica. La alteración inicial parece ser una reacción inflamatoria inespecífica que se inicia por un estímulo desconocido y que se caracteriza por la acumulación de macrófagos y de otras células mononucleares en el tejido conectivo que queda inmediatamente por debajo del revestimiento sinovial. La actividad de estas células se demuestra por el incremento de las citocinas sintetizadas por macrófagos como TNF, IL-1 β e IL-6. Luego de esto se induce la activación de las células T CD4+. La cascada de de citocinas producidas en la sinovial activa diversas células de la propia membrana sinovial, del hueso y del cartílago que sintetizan moléculas efectoras que dan lugar a la lesión hística característica de la inflamación crónica. (1,20)

3.2.4 Manifestaciones clínicas

Es una enfermedad sistémica aunque las evidencias mayores son del sistema musculoesquelético (articulaciones y estructuras relacionadas). La artritis reumatoide es el prototipo de las enfermedades reumáticas articulares inflamatorias: es una poliartritis (polisinovitis) crónica generalmente simétrica, con cierta predilección (al menos inicial) por las interfalángicas proximales de las manos, las metacarpofalángicas, muñecas, rodillas y codos, aunque puede afectar cualquier articulación que posea sinovial. Con frecuencia hay pródromos imprecisos como fatiga, anorexia, pérdida de peso y es habitual que la sintomatología articular siga un curso gradual progresivo aunque también puede iniciarse en forma aguda al menos en la quinta parte de los pacientes (en estos casos aparecen síntomas como fiebre y ataque al estado general). (1,20)

3.2.4.1 Manifestaciones articulares

El patrón de afección articular habitualmente es múltiple aunque puede ocurrir lo contrario, que la artritis sea oligoarticular y permanezca así durante meses e incluso años. Conforme la

enfermedad progresa, sufren más articulaciones y las menos frecuentemente afectadas son las temporomandibulares, la columna cervical y las cricoaritenoides. (1,20)

Un síntoma típico de la artritis reumatoide, aunque no patognomónico, es la rigidez articular subjetiva matutina, particularmente en las manos (pero puede referirse a cualquier segmento articular e incluso ser generalizada). El paciente refiere despertar con sensación de "rigidez" y dificultad para hacer movimientos (los de prensión, por ejemplo) y tal limitación desaparece espontáneamente. El curso de la afección articular es variable: monocíclico, que ocurre más en el sexo masculino, sin factor reumatoide en el suero y con pocas articulaciones afectadas. El curso policíclico es el más frecuente (70%) y puede ser intermitente (con exacerbaciones y remisiones; estas últimas a veces espontáneas) o bien continuo.⁽¹⁾

La forma clínica progresiva es afortunadamente la menos común (10%) y se observa usualmente cuando el principio es notoriamente poliarticular. En las manos la inflamación de las interfalángicas proximales (IFP) da el aspecto fusiforme tan típico de la artritis reumatoide, las interfalángicas distales (IFD) permanecen indemnes siendo este un dato diferencial con la osteoartritis. También bilateral y simétrica, es frecuente encontrar artritis metacarpofalángica. A medida que avanza la enfermedad, aparecen datos de atrofia muscular interósea y deformidades características de artritis reumatoide como con la desviación cubital de los dedos, los pulgares en gatillo y la hiperextensión de las IFP con flexión de las IFD (deformidad en cuello de cisne). Las muñecas se afectan en la mayoría de los pacientes y en la quinta parte puede desarrollarse el síndrome del túnel carpiano por compresión del nervio mediano por debajo del ligamento anular del carpo por hipertrofia sinovial local. En la artritis reumatoide no escapa articulación alguna aunque las afectadas con la mayor frecuencia son las rodillas, los codos, hombros y tobillos.⁽²⁰⁾

Lo esencial para diagnosticar artritis reumatoide es el conjunto de datos clínicos. La citología hemática muestra anemia normocítica hipocrómica leve a moderada y paralela a la actividad de la enfermedad. No hay cambios típicos en los leucocitos excepto eosinofilia en artritis reumatoide con afección extraarticular. La velocidad de sedimentación (VSG) se encuentra elevada y es de utilidad para evaluar actividad (otro reactante de fase aguda es la proteína C reactiva, positiva en la artritis reumatoide y con el mismo significado clínico de la VSG). El factor reumatoide es positivo en 70-80% de los casos pero no es específico de la artritis reumatoide. Otros estudios ofrecen datos de menos constancia y significado. Así por ejemplo, el estudio del líquido sinovial da información de un proceso inflamatorio que no es exclusivo de la artritis reumatoide aunque sí pudiera tener cierta utilidad como elementos para diferenciación. ⁽¹⁾

Los cambios radiográficos son la imagen de los cambios patológicos sinoviales primero y óseos después y comprenden: ⁽²⁵⁾

- Inflamación de los tejidos blandos periarticulares y osteoporosis yuxtaarticular desde las etapas iniciales
- Disminución del espacio articular, erosiones marginales y quistes subcondrales
- Subluxaciones
- Anquilosis

3.2.4.2 Manifestaciones extraarticulares

Existen diversas razones que indican que la artritis reumatoide es una enfermedad sistémica más que una enfermedad articular inflamatoria localizada; la frecuencia con que se observan síntomas generales como fatiga, febrícula, linfadenopatía y nódulos subcutáneos así lo sugieren. En ese sentido se emplea el término "enfermedad reumatoide" cuando existe afección no sólo articular sino de otros órganos tales como pulmones, ojos, nervios periféricos, vasos y corazón, además de alteraciones como anemia, leucocitosis, trombocitosis, presencia de reactantes de

fase aguda e hiperactividad inmunológica (aparición de anticuerpos como los factores reumatoides y los anticuerpos antinucleares). (25)

Las manifestaciones extraarticulares más comunes son los nódulos reumatoides, presentes en el 20% de los casos y que, en general se relacionan con la presencia de factor reumatoide positivo y artritis grave; las alteraciones pleuropulmonares como pleuritis con y sin derrame, fibrosis pulmonar intersticial difusa, la enfermedad pulmonar nodular, la neumoconiosis reumatoide o síndrome de Caplan, la arteritis pulmonar y la enfermedad obstructiva de las vías aéreas; la afección cardíaca en forma de pericarditis (en 30-40% de los casos de autopsia), la miocarditis (10-20%), lesiones valvulares y arteritis coronaria. (25)

En el área oftalmológica es bien conocido la queratoconjuntivitis o síndrome de Sjögren, epiescleritis, escleritis, opacidad corneana periférica, diplopía por probable tendosinovitis del oblicuo superior (síndrome de Brown). La mononeuritis múltiple con frecuencia se asocia con vasculitis reumatoide con cambios sensitivos y motores como son la flacidez de la mano o del pie. (25)

Las lesiones vasculares inflamatorias pueden tener una amplia distribución en los pacientes con AR y de hecho las hay en la sinovial inflamada. Existe, sin embargo, una entidad clínica definida, la vasculitis reumatoide caracterizada por lesiones cutáneas, úlceras, polineuropatía, gangrena digital, isquemia visceral e incluso infarto intestinal. (25)

3.2.5 Criterios de clasificación

Según El colegio americano de reumatología y la liga europea contra el reumatismo los criterios para la clasificación de artritis reumatoide de 1987 son: (1, 19, 25)

- a) Rigidez matutina articular de al menos una hora de duración antes de su mejoría máxima

- b) Artritis de tres o más áreas articulares; al menos tres de ellas tienen que presentar simultáneamente inflamación de tejidos blandos o líquido sinovial observados por un médico; las 14 posibles áreas articulares son las interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF), muñecas, codos, rodillas, tobillos y metatarsofalángicas (MTF)
- c) Artritis de las articulaciones de las manos, manifestada por inflamación en al menos una de las siguientes áreas articulares: muñeca, metacarpofalángicas (MCF) o interfalángicas proximales (IFP)
- d) Artritis simétrica, con afección simultánea de las mismas áreas articulares (como se exige en b) en ambos lados del cuerpo (se acepta la afección bilateral de interfalángicas proximales (IFP), metacarpofalángicas (MCF) o metatarsofalángicas (MTF) aunque la simetría no sea absoluta)
- e) Nódulos reumatoides, subcutáneos, sobre prominencias óseas o en superficies extensoras o en regiones yuxtaarticulares, observados por un médico
- f) Demostración de factor reumatoide sérico positivo por cualquier método, y
- g) Alteraciones típicas de artritis reumatoide en las radiografías posteroanteriores de las manos y de las muñecas, que pueden incluir erosiones o descalcificación ósea indiscutible localizada o más intensa junto a las articulaciones afectadas (la presencia única de alteraciones artrósicas no sirve como criterio)

Se afirma que un enfermo tiene una artritis reumatoide si satisface al menos cuatro de los siete criterios. Los cuatro primeros criterios (a-d) deben estar presentes al menos durante 6 semanas.

3.2.6 Tratamiento

Debido a que la artritis reumatoide es una enfermedad que presenta evolución clínica y pronóstico muy variable, el tratamiento debe ser individualizado, tomando en cuenta los objetivos del mismo, los cuales son los siguientes: alivio del dolor, disminución de la inflamación, protección de las estructuras articulares, mantenimiento de la función y

control de la afección diseminada. ⁽¹⁾ Ninguna de las intervenciones terapéuticas tiene carácter curativo y, por ello, todas deben ser contempladas como medidas paliativas encaminadas al alivio de los signos y síntomas de la enfermedad. Además, debe tomarse en cuenta que el tratamiento de la los pacientes con AR implica un método multidisciplinario, con el que se intentan superar los diferentes problemas que presentan estos pacientes, tanto en la esfera funcional como en el plano psicosocial. ^(1, 44)

El tratamiento de la AR se basa en cinco medidas generales. La primera es la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos simples, para controlar los signos y síntomas del proceso inflamatorio local. Además se incluyen los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), los cuales son tan efectivos como los AINES pero causan mucho menos úlceras gástricas. La segunda línea de tratamiento se basa en la administración de dosis bajas de glucocorticoides por vía oral, los cuales pueden retrasar la aparición y avance de las erosiones óseas. La tercera línea comprende preparados clasificados como antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (DMARDS) o llamados también de acción lenta (FARAL). Estos preparados reducen los niveles altos de los reactivos de fase aguda en los pacientes tratados y, por tanto, posiblemente modifican el componente inflamatorio de la AR y la capacidad destructora del proceso. El cuarto grupo de fármacos está formado por los neutralizantes de citocinas, los cuales han demostrado que ejercen efectos importantes en los signos y síntomas, además de reducir el ritmo de avance de las lesiones articulares. El quinto grupo de medicamentos son los inmunodepresores y los citotóxicos que en algunos pacientes han conseguido el alivio del proceso. ^(1, 44)

3.2.6.1 Antiinflamatorios no esteroideos

Sus principales efectos terapéuticos provienen de su capacidad de bloquear la actividad de la enzima ciclooxigenasa y, por tanto, la producción de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, por lo que poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. ⁽²⁶⁾

Estos fármacos se vinculan con un amplio espectro de efectos adversos de tipo tóxico. Algunos de ellos, como irritación gástrica, hiperazoemia, disfunción plaquetaria, exacerbación de rinitis alérgica y asma, guardan relación con la inhibición de la COX. Otros como erupción cutánea, depresión de la médula ósea y alteraciones en las pruebas hepáticas pueden no estar relacionados con este mecanismo. ⁽²⁶⁾

En cuanto a este último efecto adverso, se estima que en el 5 a 15% de los pacientes que consumen diclofenaco hay incremento pequeño del nivel de transaminasas hepáticas en el plasma. A pesar de que suele ser un fenómeno moderado, las cifras de transaminasas pueden aumentar más de tres veces en un pequeño porcentaje de pacientes. ⁽²⁶⁾

Se recomienda medir el nivel de transaminasas en las primeras ocho semanas de administración del diclofenaco y se interrumpirá su uso si persisten las cifras anormales o aparecen otros síntomas o signos. ⁽²⁶⁾ Un estudio demográfico estima que ocurre hepatotoxicidad en 6.3 de cada 100,000 usuarios de diclofenaco. El daño hepático se presenta en el 85% de los pacientes a los 6 meses de inicio del tratamiento con diclofenaco y su presentación después de un año de tratamiento es raro (3%). ⁽¹⁵⁾ El uso de diclofenaco se ha asociado a daño hepático con patrón hepatocelular, sin embargo el patrón colestásico también ha sido descrito.

En un estudio de casos y controles en el cual se investigó el rol de polimorfismos en los genes codificadores de enzimas que participan en el metabolismo y transporte de medicamentos para determinar la susceptibilidad a hepatotoxicidad concluyó que el alelo UGT2B7 2 que está relacionado al incremento de la actividad enzimática aumenta ocho veces el riesgo de hepatotoxicidad por diclofenaco. ⁽¹⁵⁾ El C-24T una variante del ABCC2, asociado a la disminución de la actividad transportadora

aumenta cinco o seis veces el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes que se encuentran en tratamiento con diclofenaco. En el mismo estudio, la distribución de los halotipos del CYP2C8 difiere sustancialmente entre los pacientes con hepatotoxicidad y los pacientes sanos. Variaciones en los alelos del UGT2B7, CYP2C8 y ABCC2 que están asociadas con hepatotoxicidad por diclofenaco en el estudio, también están asociadas con cambios funcionales en las proteínas las cuales podrían contribuir a la acumulación de metabolitos reactivos de diclofenaco, lo que podría incrementar los efectos hepatotóxicos. ⁽¹⁵⁾

El sulindac es el antiinflamatorio no esteroideo mayormente asociado con hepatotoxicidad. Una publicación reportó 91 casos de daño hepático. El 43% mostró colestasis. El 25% un patrón hepatocelular y el resto un patrón mixto. La mayor incidencia se observa en mujeres con una relación de 3.5:1 y el 69% de los casos se observaron en pacientes mayores de 50 años. ⁽¹⁵⁾

La mayor parte de los pacientes (67%) presentaron ictericia y cuatro pacientes murieron. Reacciones de hipersensibilidad tales como fiebre, rash y eosinofilia se encontraron en dos tercios de los casos. ⁽¹⁵⁾ El sulindac inhibe competitivamente el transportador canalicular de sales biliares, por lo que dicha inhibición puede contribuir al daño hepático de tipo colestásico.

Otros antiinflamatorios que son utilizados con frecuencia en el tratamiento de la artritis reumatoide son: piroxicam que puede inducir necrosis hepatocelular severa en menor frecuencia. Hay reportes de falla hepática que requirieron trasplante hepático. La nimesulida puede presentar hepatitis colestásica con tiempo de latencia prolongado, y afecta principalmente a mujeres mayores de 55 años. La indometacina genera hepatotoxicidad en el 4% de los casos, siendo estos fatales en 5 a 10%. El período de latencia puede variar entre 4 días a 4 semanas. Los síntomas ocurren entre 1 a 7 meses. También se han descrito casos de hepatotoxicidad secundaria a piroxicam, oxaprozín, tolmetín,

etodolaco y ácido mefenámico. Por el contrario, las reacciones hepatotóxicas por ketorolaco, meclofenamato o tramadol constituyen una rareza. ⁽²⁷⁾ En un estudio de cohorte acerca del uso de ketorolaco por vía parenteral, se encontró que la incidencia de hepatotoxicidad fue el 1.0% (OR 0.77 e intervalo de confianza del 95%). ⁽²⁸⁾ Los inhibidores selectivos de la COX -2 están en constante observación. El celecoxib tiene escaso potencial hepatotóxico. ⁽²⁹⁾ Además, el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos y metrotexate pueden causar toxicidad severa, dosis bajas de esta asociación se consideran bien toleradas, sin embargo el apareamiento de efectos adversos severos deben ser continuamente monitorizados. ⁽³⁰⁾

3.2.6.2 Glucocorticoides

El tratamiento con glucocorticoides constituye un tratamiento eficaz para los pacientes con AR, ya que suprimen la inflamación a través de múltiples mecanismos que interactúan. Los efectos benéficos antiinflamatorios e inmunosupresores de estos medicamentos justifican su uso, los efectos colaterales son frecuentes. Las complicaciones resultan de alteraciones en la función celular, alteración en el balance de líquidos y electrolitos, modificación del sistema inmune y supresión del funcionamiento normal del eje hipófisis adrenal. ⁽²⁶⁾ El efecto inmediato de su uso es gratificante, pero su toxicidad a largo plazo es desalentadora. El mecanismo de acción de los esteroides es producir una poderosa inhibición del reclutamiento celular en los sitios inflamados y el bloqueo de los mediadores proinflamatorios tanto en su producción como en sus efectos, particularmente aquellos mediadores implicados en la inmunidad celular. ⁽⁶⁾ Se ha señalado que las dosis bajas de prednisona representa un tratamiento útil en el manejo de signos y síntomas. ⁽¹⁾ El uso terapéutico de corticosteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide, y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos de esas dos categorías en potencia ponen en peligro la vida y

necesitan valoración cuidadosa de riesgos y beneficios de cada paciente. (26)

3.2.6.3 Antirreumáticos modificadores del curso de la enfermedad (DMARDS):

Este grupo de fármacos comprende el metotrexate, los compuestos de oro, la D-penicilamina, los antipalúdicos y la sulfasalazina. Pese a que en la práctica, no se observan semejanzas químicas ni tampoco farmacológicas, estos fármacos comparten diversas características. Producen efectos directos de tipo antiinflamatorio o analgésico mínimos e inespecíficos y, por tanto, durante su administración se debe continuar con la aplicación de AINES excepto en los pocos casos en los que se consiguen remisiones verdaderas. (1,44)

La aparición de los beneficios con los DMARDS suelen tardar semanas o meses. Además de la mejoría clínica, con frecuencia se produce una mejoría en los signos serológicos de actividad de la enfermedad y, a menudo disminuyen los títulos de factor reumatoide, así como los niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación. Los DMARS retrasan la aparición de erosiones óseas o facilitan su curación. Presentan en general alta toxicidad, siendo los antipalúdicos, la sulfasalazina y la aurnofina los menos tóxicos, recomendándose en pacientes con menor actividad. En los casos más activos se utilizan las sales de oro, D-penicilamina y metotrexate, que en la actualidad es el fármaco de elección. (1, 44)

Los salicilatos ocasionan a veces lesión hepática, con mayor frecuencia en personas que los reciben en dosis altas y que pueden originar concentraciones plasmáticas mayores de 150 microgramos por milímetro. La lesión no constituye un efecto agudo sino que, característicamente, comienza después de meses de tratamiento. La mayor parte de los casos se localizan en personas con enfermedades de tejido conectivo; casi nunca aparecen síntomas y se detecta solamente un incremento de las

cifras séricas de transaminasas plasmáticas, pero algunos pacientes perciben molestias y dolor a la palpación en el cuadrante superior derecho del abdomen. Pocas veces se observa ictericia franca. La lesión suele revertirse tras interrumpir el uso de estos productos. Sin embargo, su empleo está contraindicado en individuos con hepatopatía crónica. ⁽²⁶⁾ En el caso de la sulfasalazina, el daño hepático ocurre en 1 de cada 100,000 usuarios. Se estima que la incidencia de hepatotoxicidad grave es más elevada 4 de cada 100,000, según un estudio de cohorte realizado en pacientes con artritis. La mayoría de los casos ocurre en el primer mes de tratamiento con sulfasalazina y se presenta como un patrón hepatocelular o colestásico. El 25% de los pacientes presentan ictericia y una proporción de estos pacientes desarrolla falla hepática rápidamente. La hepatotoxicidad puede ser parte de lo que ha sido denominado síndrome DRESS, por sus siglas en inglés (Drug rash, eosinofilia, systemic symptoms). ⁽¹⁵⁾

El oro en su forma elemental, se ha utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se ha vuelto cada vez más infrecuente, ante la aparición de agentes más eficaces y mejor tolerados. Se estima que su uso es aproximadamente en el 7 al 11% de los pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica. Conllevan efectos adversos graves en la piel, mucosas, riñones, y sangre. Las manifestaciones clínicas asociadas son ictericia en 40%, hipersensibilidad, eosinofilia, rash y fiebre. ⁽²⁶⁾ Usualmente se relacionan con colestasis, la cual se desarrolla en las primeras doce semanas de tratamiento. En un análisis microscópico realizado a pacientes con artritis reumatoide que habían recibido una dosis acumulada mayor de 2.5 gramos (con ocho años de inyecciones periódicas de tiomalato sódico de oro) se observó macrófagos conteniendo partículas de oro en los lisosomas, por lo que se llegó a la conclusión de que el daño hepático ocurre cuando la concentración de oro excede la capacidad de almacenamiento lisosomal. La mayoría de los casos el daño hepático por sales de oro mejora en los seis meses tras la omisión de las mismas. ⁽¹⁵⁾

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico utilizado especialmente en pacientes con artritis agresiva. Se administra una dosis baja e intermitente (7.5 a 30 gramos una vez a la semana). ⁽¹⁵⁾ En ensayos clínicos recientes se ha comprobado la eficacia del metotrexate y se ha señalado que el inicio de su acción es más rápido que el de los otros DMARDS. En estudios clínicos a largo plazo se ha observado que el metotrexate no induce la remisión, sino que suprime los síntomas mientras se administra.⁽¹⁾ La mejoría máxima se observa al cabo de seis meses de tratamiento, y más tarde casi no se supera este nivel. Su toxicidad principal comprende molestias gastrointestinales, úlceras bucales y anomalías de la función hepática.

El metotrexate inhibe la dihidrofolato reductasa, lo que disminuye la reserva de folatos, los cuales actúan como donadores de porciones de 1- carbón en la formación de intermediarios metabólicos, incluyendo las purinas, desoximetil monofosfato y metionina, y produciendo un estado de deficiencia de folatos. En altas dosis el metotrexate inhibe la síntesis de purinas y pirimidinas. En dosis bajas (<20 mg/semana) los efectos adversos en pacientes con artritis reumatoide son relacionados con deficiencia o el antagonismo de los folatos. La suplementación con folatos, en forma de ácido fólico o ácido folínico, es usualmente coadministrada con metotrexate para minimizar los efectos adversos como alteraciones en los resultados de laboratorio de las pruebas de función hepática.

Se han realizado estudios para evaluar si la suplementación con folatos disminuía los efectos secundarios asociados con el uso de metotrexate. Un meta análisis de Cochrane evaluó 7 estudios randomizados, doble ciego, placebo controlados evaluando si el ácido folínico o el ácido fólico disminuía efectos secundarios del metotrexate en pacientes con artritis reumatoide. Ambos tanto el ácido fólico o el ácido folínico disminuyeron los efectos secundarios en la mucosa gastrointestinal. Un estudio reciente

evaluó el efecto de la suplementación de folatos con el tratamiento en pacientes con artritis reumatoide con efectos adversos por metotrexate, el ácido fólico fue dosificado en 1 mg diario y el ácido folínico fue 2.5 mg a la semana; las dosis fueron dobles si la dosis de metotrexate alcanzaba los 15 mg a la semana. La suplementación con folatos disminuyó la incidencia de elevación de enzimas hepáticas en comparación de placebo. No hay consenso acerca de la administración de ácido fólico o ácido folínico, así que la decisión de iniciar la suplementación es dependiente de la opinión del médico tratante.

La infiltración hepática grasa y la fibrosis con potencial progreso a la cirrosis, son los efectos adversos más graves del tratamiento a largo plazo con metotrexate. ⁽¹⁵⁾ Por esta razón se ha implementado el uso de guías para la monitorización intensiva, incluyendo el uso de biopsia hepática a intervalos regulares. La frecuencia de hepatotoxicidad por metotrexate en pacientes con artritis reumatoide varía considerablemente comparada con pacientes con psoriasis. Una revisión de 27 estudios prospectivos que evaluaron un total de 3,808 pacientes con artritis reumatoide con dosis bajas de metotrexate (10.5 mg a la semana) en un período de 56 meses, encontró que el 13% tenía una elevación en la alanina aminotransferasa (ALT) y en la aspartato aminotransferasa (AST) dos veces del límite normal y el 3.7% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a la hepatotoxicidad. ⁽¹⁵⁾

3.2.6.4 Neutralizantes de citocinas

Son sustancias biológicas que se fijan al factor de necrosis tumoral (TNF) y lo neutralizan. Una de ellas es un receptor de tipo II de TNF fusionado a inmunoglobulina G1, etanercept. El segundo es un híbrido de anticuerpo monoclonal ratón/ser humano contra TNF infliximab y el tercero es un anticuerpo completamente humano contra TNF adalimumab. La administración parenteral de cualquiera de estos neutralizantes

del TNF es muy eficaz para reducir los signos y síntomas de la AR cuando ha fracasado el tratamiento con DMARDS y también en los que no han recibido este tipo de terapéutica. Además reducen la velocidad con que avanza el daño articular en las radiografías y mejora la incapacidad. Uno de sus efectos secundarios es la posibilidad de aumentar el riesgo de padecer infecciones graves. El bloqueo del TNF aumenta el riesgo de reactivar una tuberculosis latente. Por lo que es conveniente realizar prueba cutánea con tuberculina y radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento. Puede además inducir la formación de anticuerpos anti-ADN, pero rara vez conlleva signos y síntomas de lupus eritematoso sistémico. Otros efectos secundarios son reacciones en el sitio de inyección o la aplicación de la solución y rara vez una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central.

(1,44)

Los niveles elevados de transaminasas han sido descritos en estudios utilizando los tres inhibidores del TNF (etanercept, adalimumab e infliximab). Cuando se compara el infliximab con los FARAL se observó que el infliximab estaba más asociado con aumento de enzimas hepáticas más de dos veces del límite normal. (Razón de Odds (OR) de 2.40, 95% de intervalo de confianza); una similar asociación está descrita con adalimumab en comparación con los DMARDS (OR 1.72 con 95% de intervalo de confianza). (15)

La incidencia de hepatotoxicidad por infliximab fue de 1 en 16,500 usuarios por año. Un estudio de casos y controles en pacientes con AR tratados con DMARDS encontró un incremento en el riesgo de cinco veces de reacciones adversas hepáticas serias cuando se asoció terapia biológica. Las reacciones adversas pueden ocurrir desde las dos semanas a un año de iniciado el tratamiento con infliximab. El patrón de daño principal es el hepatocelular, aunque se ha observado colestasis. En una revisión de 17 casos comprobados de hepatotoxicidad inducida

por infliximab se encontró serología positiva para hepatitis autoinmune tipo 1 dos tercios de los pacientes. ⁽¹⁵⁾

El anakinra es un antagonista recombinante de los receptores de interleucina (IL) 1 que bloquean en forma competitiva el enlace de IL1 beta y de IL1 alfa con el receptor de IL1, por lo cual inhibe la actividad de estas dos citocinas proinflamatorias. El anakinra mejora los signos y síntomas de la AR, disminuye la incapacidad y reduce la rapidez del deterioro articular concurrente según las radiografías. Se puede administrar de forma aislada o combinado con metotrexate. Su principal efecto secundario es la presencia de reacciones en el sitio de la inyección. ⁽¹⁾

Existen nuevos fármacos en estudio tales como rituximab (MabThera) en el cual se han obtenidos resultados en pacientes que no responden a tratamientos actuales. Según la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR), el rituximab proporciona una terapia excepcional dirigida a las células B para inhibir significativamente el daño estructural de las articulaciones causado por la AR. El estudio REFLEX no demostrará signos de toxicidad inesperados, sin embargo continúa el seguimiento de la seguridad a largo plazo del rituximab en todos los estudios clínicos. ⁽³¹⁾

3.2.6.5 Inmunodepresores

Los fármacos inmunodepresores azatioprina, leflunomida, ciclosporina y ciclofosfamida son eficaces en el tratamiento de la AR. Ejercen un efecto terapéutico similar al de los DMARDS, aunque estos agentes no son más eficaces que los DMARDS. Además, producen diversos efectos adversos tóxicos y la ciclofosfamida parece predisponer a la aparición de tumores malignos. Estos fármacos se deben reservar para los pacientes que claramente no responden al tratamiento con DMARDS y terapéutica anticitocina. ^(1,44)

La leflunomida se metaboliza hasta formar un metabolito activo que actúa inhibiendo a la deshidrogenasa de dihidrorotato, enzima indispensable para la biosíntesis de la pirimidina. Su acción principal es inhibir la proliferación de linfocitos T. Se utiliza como monoterapia en los pacientes que han tenido reacciones adversas a metotrexate o no responden al mismo. Su principal efecto secundario es la elevación de las enzimas hepáticas en 5% de los pacientes que reciben leflunomida sola y más de 50% de los individuos que la combinan con metotrexate. ⁽¹⁾ Según estudios randomizados, la alaninotransferasa se eleva en un 5.4% de los usuarios de leflunomida en comparación con el 16.3% de usuarios de metotrexate durante el primer año de tratamiento. ⁽¹⁵⁾ La asociación de leflunomida y metotrexato corresponde a uno de los regímenes terapéuticos más predominantes en el tratamiento de la artritis reumatoide según varios estudios. ⁽³⁰⁾

La azatioprina constituye un antimetabolito purínico. Es un derivado imidazólilo de la 6-mercaptopurina. Alcanza valores máximos en sangre luego de una a dos horas de administrada. La semivida de este fármaco es de 10 minutos y la de su metabolito de una hora aproximadamente. Se une a proteínas de manera moderada. En el tratamiento de la artritis reumatoide, se utilizan dosis iniciales menores a 1 mg/kg/día. ⁽²⁶⁾ El principal efecto adverso es la supresión de médula ósea, con leucopenia, trombocitopenia, anemia o la combinación de éstas dos últimas. Otros efectos adversos importantes comprenden mayor sensibilidad a infecciones, hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad en el tubo digestivo, pancreatitis y un mayor peligro de neoplasias. ⁽²⁶⁾

En un estudio de cohorte, de pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica bajo tratamiento con azatioprina se observó hepatotoxicidad en el 2%. Los efectos hepatotóxicos relacionados con el uso de azatioprina incluyen tanto el daño hepático inducido por drogas, como síndromes vasculares que incluyen hiperplasia

nodular regenerativa, enfermedad hepática venooclusiva y peliosis hepática. El daño hepático se observa entre las dos semanas y los treinta y tres meses de iniciado el tratamiento con azatioprina. ⁽¹⁵⁾

Dentro de los principales efectos adversos de la ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, se encuentran hipertensión y disfunción renal; ambos pueden llevarse al mínimo si se mide en forma seriada la creatinina sérica. ⁽²⁶⁾ Sobre el lado canalicular la ciclosporina causa daño colestásico a través de la inhibición de la bomba exportadora de sales biliares (BSEF) (Bile salt export pump). ⁽³²⁾

La ciclofosfamida origina mielosupresión aguda, especialmente en el recuento de plaquetas. Además produce toxicidad a nivel cardíaco, enfermedad venooclusiva y hepática. ⁽²⁶⁾

El mecanismo por el cual produce daño hepático se caracteriza por una pérdida progresiva de células endoteliales de los sinusoides hepáticos dando lugar a alteración en la microcirculación y, en consecuencia, a necrosis hepática. La hepatotoxicidad por ciclofosfamida tiene lugar por la generación de un metabolito tóxico que aparece cuando se administra junto con radioterapia; también influyen polimorfismos genéticos en los transportadores cuya función es la eliminación de estos metabolitos tóxicos. ⁽³³⁾

3.2.7 Daño hepático en pacientes con artritis reumatoide

Las enfermedades reumatoideas son procesos autoinmunes que afectan múltiples órganos. Los desórdenes hepáticos no son característicos, sin embargo son comunes en las enfermedades reumáticas. Así, el hígado puede ser uno de los órganos afectados por estas enfermedades. Sin embargo, los desórdenes hepáticos en las enfermedades reumáticas se han atribuido no solamente a la enfermedad hepática asociada con la enfermedad reumatoide en sí misma, sino también a otros factores como infiltración grasa, toxicidad medicamentosa, eventos trombóticos o con procesos hepáticos autoinmunes. ⁽³⁴⁾

Debido a que son pocos los estudios que han investigado los desórdenes hepáticos en enfermedades reumatoideas con especial énfasis a su causa, los rasgos clínicos de la enfermedad hepática asociada con enfermedad reumática en sí misma no son comprendidos totalmente. Además, muchos de los pacientes con enfermedades reumatoideas muestran desórdenes hepáticos de moderados a graves, mientras que unos pocos pacientes desarrollan enfermedad hepática progresiva como hepatitis activa crónica o cirrosis hepática. El virus de la hepatitis C es conocido por ser el mayor agente causal de hepatitis y también es conocido por el papel que tienen en el desarrollo de enfermedad hepática. Sin embargo, el papel del virus de hepatitis C en la progresión de enfermedad hepática en pacientes con enfermedades reumatoideas no ha sido del todo clara.

En un estudio clinicopatológico llevado a cabo en 306 pacientes con diferentes enfermedades reumáticas se observó que el 43% presentó desórdenes hepáticos como resultado de diversas causas. El grado y la duración variaron según la causa. La enfermedad hepática asociada con la enfermedad reumática fue la principal causa de desórdenes hepáticos en estos pacientes y fue caracterizado como moderada y grave. El nivel máximo de alanina aminotransferasa alcanzado durante el periodo de estudio fue de 8 IU/ml; el nivel máximo de fosfatasa alcalina fue de 410 más menos 31 IU/ml; la duración de los desórdenes hepáticos fue de 6 más menos 2 meses. Muchos de los pacientes con este tipo de enfermedad hepática mostraron cambios mínimos a nivel histológico. Al menos dos tercios de los pacientes evaluados por el sistema internacional para hepatitis autoinmune (international scoring system for autoimmune hepatitis (AIH)) fueron clasificados como "probable" o "definitivo". Ocho de catorce pacientes con hepatitis crónica o cirrosis estaban infectados con el virus de la hepatitis C y uno con el virus de la hepatitis B. Cuatro pacientes sufrieron enfermedades hepáticas autoinmunes. (34)

La elevación de fosfatasa alcalina es muy frecuente en pacientes con AR (> 50% casos), sin embargo, en muchos casos (2/3) se estima que son fosfatasas de origen óseo pues la GGT suele ser normal al igual que las transaminasas, y por estudios de isoenzimas de fosfatasas alcalinas que

revelan un compromiso hepatobiliar en sólo un 30% de los casos.⁽¹⁵⁾ En un estudio de autopsias de 188 pacientes con AR realizadas entre 1958 y 1985, antes del uso de metotrexate, el 23% presentaba evidencias de hígado graso. Es estos pacientes con esteatosis hepática un 11% presentaba signos de fibrosis, un 2,7% de cirrosis y en 5% signos de amiloidosis. Hay reportes aislados que han demostrado asociación con: (a) Cirrosis biliar primaria y con (b) Hiperplasia nodular regenerativa con infiltración linfocítica de sinusoides, en especial en pacientes con síndrome de Felty, donde suele apreciarse signos de hipertensión portal (ascitis y várices esófago-gástricas). La patogenia de la hiperplasia nodular regenerativa es desconocida pero se le atribuye un rol al uso de medicamentos tóxicos o a la trombosis venosa portal subyacente en algunos pacientes. ⁽³⁴⁾

La asociación entre enfermedad hepática y enfermedad reumática se puede clasificar en tres grupos generales: ⁽³⁴⁾

1. Enfermedad hepática asociada a enfermedad hepática
2. Enfermedad hepática aislada, con enfermedad hepática concomitante
3. Hepatotoxicidad por el tratamiento médico de la enfermedad reumática

La presencia de enfermedad hepática significativa en pacientes con artritis reumatoide no es frecuente. Se aprecian elevaciones inespecíficas de las pruebas hepáticas que en la mayoría de casos no implican la presencia de hepatopatía importante. Los estudios histopatológicos realizados en pacientes con artritis reumatoide y elevación de enzimas transaminasas han demostrado la presencia de hígado normal hasta en 35% de casos, y cambios inespecíficos benignos hasta en 43% de los pacientes. Es de notar que hasta un 22% de casos están asociados con hígado graso. La presencia de hepatopatía crónica es del orden de un 13%, y puede relacionarse con enfermedad hepática autoinmune, o enfermedad hepática aislada concomitante con la enfermedad reumática. ⁽³⁴⁾

La hepatotoxicidad por medicamentos usados en enfermedades reumáticas es una de las manifestaciones más frecuentes de hepatopatía en esta población de pacientes. Se puede manifestar como toxicidad dosis dependiente, toxicidad idiosincrática, y con manifestaciones clínicas y bioquímicas de hepatitis, colestasis o mixta. El riesgo de hepatotoxicidad aumenta si hay una hepatopatía intrínseca presente. (12, 35, 36)

Un estudio con pacientes con artritis reumatoide y con alteraciones de las pruebas hepáticas, demostró cambios inespecíficos en 42%, y hepatotoxicidad medicamentosa en 33%, hepatitis C en 13%, enfermedad hepática grasa en 8%, y cirrosis biliar primaria en 4%. (36)

El metotrexate se ha asociado con desarrollo de fibrosis y de cirrosis en 1,1% de casos con dosis acumuladas de 1,5 a 3 gramos. La toxicidad aumenta si hay hepatopatía intrínseca de base, y algunos grupos recomiendan realizar biopsia hepática pre tratamiento. (36)

3.3 Hepatotoxicidad

El fenómeno de hepatotoxicidad es un evento multifacético que incluye una gran diversidad de compuestos capaces de producirla y ha desafiado todas las categorizaciones. Ningún método de clasificación ha reunido la aceptación general. (10, 11)

Existen una enorme diversidad de fármacos y productos químicos capaces de generar daño hepático como agentes infecciosos, alteraciones del flujo biliar, causas metabólicas, congénitas o autoinmunes, lo cual dificulta con frecuencia el diagnóstico etiológico. (10, 11) A lo anterior se suma, que siendo los agentes farmacológicos el grupo más importante de todos los agentes hepatotóxicos por el número y su disponibilidad, lo hacen aún en dosis no tóxicas y por mecanismos no previsibles. (10) El uso de la medicación sintomática y/o la automedicación en los pacientes con AR, aumenta el total de número de fármacos utilizados; por lo cual la polifarmacia es un punto de importante de atención. A pesar de la ausencia del consenso acerca de cuantos fármacos indican polifarmacia, la mayoría de autores definen la definen como la

asociación de seis o más fármacos o como la administración de un número mayor de medicamentos clínicamente indicados. ⁽³⁰⁾ La distinción entre el daño hepático y el deterioro de la función es importante, especialmente cuando la función es acompañada de sintomatología asociada. ⁽³⁷⁾

3.3.1 Epidemiología

La incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es muy poco conocida, debido a que la mayoría de la información proviene de análisis retrospectivos en cohortes específicas o de estudios de conexión de registros. ⁽³⁵⁾ Sin embargo la hepatotoxicidad por fármacos en general es poco común, esto se debe más que todo al subregistro y las dificultades del diagnóstico, la incidencia varía desde 1 en 10,000 y 1 en 100, 000 pacientes; debiendo ser el porcentaje mucho mayor. ⁽³⁵⁾

Existe un único estudio poblacional prospectivo llevado a cabo en Francia, en el cual se estimó la incidencia cruda anual de reacciones hepáticas a fármacos en 14 casos por 100.000 habitantes. ^(35, 37) El 12% requirió hospitalización y 6 murieron. En los Estados Unidos la hepatotoxicidad por fármacos es actualmente la primera causa de falla hepática aguda, entre los pacientes que requieren trasplante hepático, (la mayoría sin enfermedad hepática previa) principalmente debido al uso del acetaminofén. ^(10, 11, 37)

Debido a lo poco común de este caso, la hepatotoxicidad por fármacos no debe ocurrir en ensayos clínicos, los cuales son usualmente limitados a unos pocos cientos de participantes, sin embargo luego de la aprobación de la droga y el subsecuente mercadeo, una gran cantidad de pacientes son expuestos y los efectos tóxicos podrían surgir. ⁽³⁵⁾

3.3.2 Patrones clínicos de hepatotoxicidad y daño hepático

Los patrones clínicos de daño celular fueron definidos como: hepatocelular o citolítico, con el predominio de una elevación inicial del nivel de alaninaminotransferasa, usualmente precedido de un aumento de los niveles de bilirrubina total y una leve elevación de fosfatasa alcalina ejemplo de medicamentos que provocan este patrón lo provocan

la isoniazida o troglitazona. Colestásico, en el cual hay una elevación inicial de fosfatasa alcalina, que puede preceder o es relativamente más marcado en la alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa y es en su mayoría asociado con amoxicilina – clavulanato o clorpromacina. (11, 35) Estos patrones de lesión hepática no son exclusivos o mutuamente excluyentes podrían encontrarse patrones mixtos o intermedios.

PATRONES BIOQUÍMICOS DE DAÑO HEPÁTICO CELULAR		
Hepatocelular	Mixto	Colestásico
Elevación inicial y de predominio de la alanina aminotransferasa	Elevación de fosfatasa alcalina + alanina aminotransferasa	Elevación inicial de fosfatasa alcalina

Fuente: Navarro VJ, Senior JR. Hepatotoxicity Drug-Related. N Engl J Med. [revista en línea] 2006 354 (7): 354-731 [accesado el 22 de febrero de 2011]; Disponible en: www.nejm.org

En un consenso de 12 expertos americanos y europeos en 1989 se definió hepatotoxicidad como el incremento de más de dos veces el límite normal de alanino aminotransferasa, o de bilirrubina conjugada, o por encima del nivel dos veces lo normal de fosfatasa alcalina, y/o bilirrubina total conjuntamente. (35)

La hepatotoxicidad incluye al menos una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos séricos:

- 1) Aumento de alanino aminotransferasa más de dos veces el límite alto de la normalidad
- 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad
- 3) Aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa Alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad

PATRONES BIOQUÍMICOS DE HEPATOTOXICIDAD		
Hepatocelular	Mixto	Colestásico
- Alanina aminotransferasa > 2 veces el valor normal - Índice $\frac{\text{Alaninaaminotransferasa}}{\text{FosfatasaAlcalina}}$ > 5 - Criterio de mal pronóstico Bilirrubina > 3 veces el valor normal - Aumento INR	- Alanina aminotransferasa > 2 veces el valor normal + Aumento de fosfatasa alcalina por encima del valor normal - Índice $\frac{\text{Alaninaaminotransferasa}}{\text{FosfatasaAlcanina}}$ entre 2 y 5	- Fosfatasa alcalina > 2 veces el valor normal - Índice $\frac{\text{Alaninaaminotransferasa}}{\text{FosfatasaAlcalina}}$ < 2 - Aumento de bilirrubina

Navarro VJ, Senior JR. Hepatotoxicity Drug-Related. N Engl J Med. [revista en línea] 2006 354 (7): 354-731 [accesado el 22 de febrero de 2011]; Disponible en: www.nejm.org

Los patrones de bioquímicos de hepatotoxicidad fueron consolidados por el centro de evaluación e investigación de la FDA (Food and Drug Administration), el centro de investigación y manufactura farmacéutica (the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America), y la Asociación Americana de Investigación de Hepatopatías (the American Association for the Study of Liver Diseases), que el daño hepático clínico como: el valor tres veces mayor que el límite normal de alaninominotransferasa y el valor dos veces superior del límite superior de bilirrubina total. (10, 35)

La elevación sérica de enzimas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y fosfatasa alcalina) fueron tomadas como indicadoras de daño hepático, mientras que el incremento del valor total de bilirrubina conjugada fue tomado como una medida de función hepática. Es importante conocer los patrones de daño hepático debido a que ciertos medicamentos, tienden a presentar daño hepático conforme un patrón u otro. (10)

Fármacos y patrones asociados de daño hepático.

HEPATOCELULAR	MIXTO	COLESTÁSICO
Acarbosa	Amitriptilina	Amoxicilina +
Acetaminofén	Azatioprina	Ácido clavulánico
Alopurinol	Captopril	Esteroides
Amiodarona	Carbamazepina	Anabólicos
Baclofen	Enalapril	Clorpromazina
Bupropión	Flutamida	Clopidogrel
Fluoxetina	Nitrofurantoina	Anticonceptivos
Tratamiento	Fenobarbital	orales
Antirretroviral de	Fenitoína	Eritromicina
Gran Actividad	Sulfonamidas	Estrógenos
Isoniacida	Trazodona	Ibersartan
Ketoconazol	Trimetoprim Sulfametoxazol	Mirtazapina
Lisinopril	Verapamilo	Fenotiazidas
Losartán		Terbinafina
Metotrexate		Tricíclicos
AINES		
Omeprazol		
Paroxetina		
Pirazinamida		
Rifampicina		
Risperidona		
Sertralina		
Estatinas		
Tetraciclinas		
Trazodona		
Trovafloxacin		
Ácido Valproico		

Navarro VJ, Senior JR. Hepatotoxicity Drug-Related. N Engl J Med. [revista en línea] 2006 354 (7): 354-731 [accesado el 22 de febrero de 2011]; Disponible en: www.nejm.org

El concepto de combinar los datos de lesión hepática y de la función hepática se debe a las observaciones realizadas por Hyman Zimmerman, que afirma "el medicamento que induce daño hepatocelular, es una lesión grave, la mortalidad se eleva desde 10% a 50 %". (35, 37) En esta

observación referida por el Dr. Robert Temple como “Hy’s Law” (“Ley de Hy”), ha mostrado notable consistencia, y continua siendo usada por la FDA para iniciar una evaluación minuciosa en los pacientes con datos elevados de laboratorio, cuando se realizan los ensayos para la aprobación de drogas potencialmente letales, especialmente las que podrían provocar daño hepatocelular con ictericia. Dos recientes investigaciones de Suiza y España, apoyan las observaciones de que el daño hepatocelular producido por fármacos con ictericia está asociado con una mayor mortalidad o la necesidad de trasplante hepático, en comparación de el patrón colestásico o mixto. ⁽¹⁸⁾ Sin embargo en cada caso, se requiere la información clínica para evaluar si la elevación de enzimas es provocada por los fármacos o por una enfermedad de base.

⁽³⁵⁾

3.3.3 Categorías de hepatotoxicidad

El riesgo de daño hepático se define como los niveles elevados de Gama glutamil transferasa (GGT) que podrían indicar en general que el hígado se está dañando inicialmente pero no indica específicamente a qué punto se está generando el daño. La GGT se incrementa en la mayoría de enfermedades que pueden causar un daño agudo hepático. El uso de la GGT es controversial debido a la inespecificidad, ya que una elevación puede indicar el inicio del daño pero no especifica a una elevación mayor sea mayor el daño, significando una alta sensibilidad (aunque escasa especificidad). Además se utiliza para determinar la causa de la elevación de la fosfatasa alcalina. Tanto la fosfatasa alcalina como la GGT, indican patrón colestásico y algunas veces se utilizan para la detección de enfermedad hepática. Entre otras causas que pueden producir elevaciones de GGT en ausencia de enfermedad hepática, son el consumo de ciertos medicamentos y el consumo de alcohol.

El daño hepático es generalmente indicado por la elevación sérica de los niveles de transaminasas, pero si se eleva más de tres veces el límite superior normal podría no ser clínicamente significativo de hepatotoxicidad. ^(11,35) Esto es debido a la gran capacidad del hígado para regenerarse, con el subsecuente desarrollo de una tolerancia

paulatina, la cual es frecuente encontrarla en la exposición inicial a los fármacos como por ejemplo: la isoniazida o tacrina. Los resultados de laboratorio por sí solos no necesariamente predicen o indican hepatotoxicidad grave. Síntomas inespecíficos como fatiga, anorexia, náusea y molestias en el cuadrante superior derecho, y coluria, podrían ocurrir como primeras manifestaciones de hepatotoxicidad.^(11,35,36) Hepatotoxicidad por fármacos de ser considerada cuando tal sintomatología es acompañada con bioquímica sérica sugerente de daño hepático, y una concurrente disminución de la función hepática. La normalización de las enzimas séricas no significa la normalización de la función, la cual es evaluada con mayor precisión con los niveles del valor total de la bilirrubina conjugada, la cual refleja la habilidad del hígado para movilizar la bilirrubina desde el plasma hasta la bilis. Otra medida de la función del hígado como la síntesis de proteínas, la cual está reflejada por la concentración de albúmina y el tiempo de protrombina (o Radio Internacional Normalizado (INR)). ^(11,35,38)

La hepatotoxicidad puede ser predecible o impredecible. Las reacciones predecibles son dosis dependientes y pueden ocurrir en la mayoría de personas quienes son expuestas en un tiempo corto luego que el umbral de hepatotoxicidad es alcanzado. El acetaminofén es uno de los medicamentos bastante asociado a hepatotoxicidad predecible, hay sustancias tales como carbón tetraclorhídrico, fósforo, y cloroformo las cuales ya no son utilizadas como medicamentos actualmente, pero eran asociadas en el pasado. Reacciones impredecibles de hepatotoxicidad pueden ocurrir sin aviso, son las que no son dosis dependientes, y tienen un período de latencia variable, desde unos pocos días hasta 12 meses. ^(11,35) Muchos medicamentos hacen un patrón de daño hepático bioquímico, clínico e histológico, y manifestaciones cronológicas; juntas todas estas, crean el término de enfermedad por medicamentos.

La hipersensibilidad o daño inmunológico es a menudo retrasado cuando ocurre en repetidas exposiciones, luego de ciclos, probablemente asociado con fiebre, rash o eosinofilia. La presentación frecuentemente es más rápida y más severa en exposiciones repetidas, como ejemplo: fenitoína, nitrofurantoína, o halotano. Este ha sido definido como

síndrome de hipersensibilidad farmacológica. Daño mitocondrial involucra esteatosis microvesicular en biopsia hepática, acidosis láctica y una leve elevación de los niveles de aminotransferasa y podría causarla por ejemplo: ácido valproico o altas dosis de tetraciclina parenteral. (35)

3.3.4 Mecanismos de hepatotoxicidad y factores de susceptibilidad (comorbilidad)

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrática. La hepatotoxicidad intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. (10,11)

El metabolismo de los fármacos en el hígado se produce fundamentalmente en dos fases. Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación y reducción que modifican o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis que rompen los enlaces ésteres y amidas y liberan también nuevos grupos funcionales. Estos cambios se siguen de un aumento de la hidrosolubilidad de los metabolitos, lo cual facilita su excreción biliar y urinaria. Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las que el fármaco o un metabolito derivado del mismo se acoplan con substratos endógenos como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que nuevamente generan metabolitos más solubles en medios hídricos facilitando de esta forma su excreción. (10,11)

Entre los mecanismos implicados en el desarrollo de lesión hepática destacan las siguientes: la activación de las células de Kupffer y el reclutamiento de células inflamatorias (neutrófilos y monocitos); la aparición de estrés oxidativo debido a la formación de radicales libres, principalmente derivados del oxígeno; la producción de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF β) y, por último, la liberación de mediadores lipídicos de inflamación derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor de activación de las plaquetas. (10,39)

La hepatotoxicidad por fármacos no se puede catalogar como una enfermedad por sí misma. Hay múltiples mecanismos de daño hepático, incluyendo daño citolítico debido a enlaces covalentes del fármaco a las proteínas celulares, lo cual crea nuevos canales los cuales funcionan como blancos inmunes, por lo tanto iniciando reacciones autoinmunes, inhibiendo patrones del metabolismo de fármacos; alterando el flujo de de bilis resultado por la disrupción de los filamentos de actina o la interrupción de las bombas transportadoras, guiando a colestasis e ictericia. ^(35,39) Algunas veces con un mínimo daño celular, apoptosis a través de la activación del factor de necrosis tumoral y vías Fas, y inhibiendo la función mitocondrial con la acumulación de radicales de oxígeno y peroxidación lipica, acumulación de lípidos y muerte celular.

Los adultos son más frecuentemente susceptibles a hepatotoxicidad que los niños, ante la exposición a fármacos como paracetamol, halotano, isoniazida, y amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que los niños están más predispuestos a la toxicidad causada por salicilatos y ácido valproico además las mujeres son más afectadas que los hombres.^(10,35) Clásicamente se ha atribuido un mayor riesgo de hepatotoxicidad en el sexo femenino, fundamentalmente en algunas variedades como la hepatitis crónica o la toxicidad producida por determinados fármacos como el halotano, la alfa-metildopa, la tetraciclina, la nitrofurantoína y el diclofenaco. En cambio, la hepatotoxicidad por azatioprina parece ser más frecuente en el sexo masculino. ⁽¹⁰⁾

La obesidad y la desnutrición, son factores que aumentan la susceptibilidad, debido a que aumentan la infiltración grasa hepática. ^(11,35) En obesos la prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica varía del 69 al 100% ⁽⁴⁰⁾ Se considera el valor del índice de masa corporal por arriba de 30 como obesidad y desnutrición por debajo de 18 en las personas adultas. ⁽⁴¹⁾ El embarazo, y la administración concomitante de medicamentos también aumentan la susceptibilidad. ^(11,35) Enfermedad hepática preexistente y hepatopatía concomitante también tienen un efecto grave en la recuperación de daño hepático, así como en el desarrollo de la hepatotoxicidad.

El daño hepático de origen alcohólico se caracteriza por la presencia de valores elevados de lipopolisacárido de origen bacteriano con capacidad de promover la liberación de grandes cantidades de agentes citotóxicos y de mediadores de inflamación (citocinas, eicosanoide) por las células de Kupffer y de inducir la infiltración de leucocitos polimorfonucleares. El daño hepático de origen alcohólico se produce también como consecuencia de la presencia de acetaldehído, que es el metabolito del alcohol con mayor capacidad para generar estrés oxidativo en los hepatocitos. ⁽³⁹⁾ El riesgo de hepatopatía alcohólica se presenta cuando la ingesta de alcohol de más de 60 gramos (gr) de alcohol en el hombre y más de 30 gr de alcohol al día en la mujer, se manifiesta en tres etapas o estadios: esteatosis hepática, esteatohepatitis y cirrosis. El riesgo aumenta con las infecciones virales previas como por ej. con el virus de la hepatitis B. En México se calcula que existen 8 millones de cirróticos por alcoholismo. En la hepatopatía alcohólica existen alteraciones en las pruebas de función hepática como: aumento de ambas bilirrubinas (patrón mixto), disminución de la albúmina, disminución del colesterol, aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina y alteración de las pruebas de coagulación. ^(42,43)

En el caso de las hepatopatías virales, la lesión hepatocelular está mediada por la respuesta inmune del huésped a los hepatocitos infectados que expresan en su membrana proteínas virales, lo que causa un alto grado de necrosis hepática y una reacción inflamatoria caracterizada por la infiltración de linfocitos.⁽³⁹⁾ Aproximadamente 1.8% de la población de Estados Unidos, tiene anticuerpos para el virus de la hepatitis C; el 74% tiene viremia y por lo tanto se encuentra en el riesgo de enfermedad hepática crónica.

Esteatosis hepática no alcohólica es aun más común. Pacientes con hiperlipidemia frecuentemente tienen elevación de aminotransferasas debido a esteatosis hepática, estos pacientes no parecen tener un riesgo aumentado de hepatotoxicidad asociado al uso de estatinas. ⁽³⁵⁾

Se ha descrito que ciertos estímulos, como la obesidad, el consumo crónico de alcohol, la endotoxina o los compuestos procedentes de la

degradación de fármacos o xenobióticos inducen la activación de las células de Kupffer. Una vez activadas, estas células liberan cantidades ingentes de citocinas (interleucina [IL] 1, IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral), radicales libres del oxígeno (anión superóxido) y metabolitos del ácido araquidónico (PGD2, tromboxano [TX] A2, PGE2 y leucotrienos). (35,39)

El factor más importante de la susceptibilidad para hepatotoxicidad es la variabilidad genética. Los polimorfismos genéticos tienen una fuerte influencia en el metabolismo farmacológico y podrían incrementar el riesgo. Por ejemplo, los polimorfismos de N-acetiltransferasa gen 2 diferencia los acetiladores lentos de los rápidos; los primeros tienen una aumentada susceptibilidad a toxicidad por isoniazida. En condiciones normales, los fármacos son eliminados por la bilis primaria, hepatocelular o canalicular, elaborada por los hepatocitos mediante un proceso de filtración osmótica. Sin embargo, en determinadas circunstancias, por ejemplo tras una sobredosis de fármacos, las células de Kupffer se activan y desencadenan un proceso de lesión hepática.

(10,11,35)

Los pacientes con enfermedades tiroideas presentan daño hepático, especialmente en el hipertiroidismo en el cual puede ser causado por el incremento de la demanda de oxígeno, sin asociarlo al incremento de flujo de riego sanguíneo hepático. El patrón de daño hepático presentado puede ser tanto colestásico como hepatocelular. Más del 64% de los pacientes muestran elevación de fosfatasa alcalina, y más del 35% presentan elevación del ALT. Solamente el 17% de los pacientes presentan elevación de GGT. En contraste los pacientes con hipotiroidismo, la alteración bioquímica es menos marcada que con los pacientes con hipertiroidismo. Sin embargo, leves elevaciones de AST y ALT han sido reportadas has en un 84% y un 60% respectivamente, en pacientes con hipotiroidismo. Algunos pacientes podrían presentar niveles disminuidos de fosfatasa alcalina, pero presentan características clínicas como: ascitis, la cual se desconoce su etiología. Además se ha descrito casos de ictericia colestásica, en pacientes con hipotiroidismo severo.

El 50% de los pacientes con síndrome de Cushing, presentan infiltración grasa a causa de la elevación de cortisol, la cual evoluciona a esteatosis hepática. La prevalencia de esteatosis hepática en estos pacientes se estima de 20% a 50%. ⁽¹⁾

En los pacientes diabéticos la acumulación de glucógeno en el hígado se ve en el 80%. ⁽²⁾ La síntesis de glucógeno en el hígado se altera en la diabetes debido a la activación aumentada de la glucógeno sintetasa y por una mayor gluconeogénesis. El depósito de glucógeno intracitoplasmático también se ve en la sepsis, la tuberculosis, algunos pacientes con hepatitis (hepatitis crónica autoinmune en particular), la enfermedad de Wilson, y la cirrosis.

La esteatosis puede ser microvesicular o macrovesicular y puede progresar a fibrosis y cirrosis. Los pacientes que muestran únicamente excesiva acumulación de glucógeno pueden presentar hepatomegalia y anomalías en las enzimas hepáticas y puede haber dolor abdominal e incluso náuseas y vómitos y ascitis en raras ocasiones, y todas estas anomalías pueden mejorar con el control regular de la glucosa. ⁽²⁾

En pacientes con diabetes mellitus, la elevación de enzimas hepáticas se ha observado en un 10% a 20%. La cual es más frecuente en pacientes con diabetes tipo II. Un estudio encontró elevación de GGT en un 16.5%, de fosfatasa alcalina en un 9%, ALT en un 11% y de AST en un 6%.⁽¹⁾ El 40% al 70% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presenta infiltración grasa. El 50% de este grupo de pacientes puede presentar esteatosis hepática no alcohólica, la cual puede conducir a cirrosis y eventualmente a carcinoma hepatocelular. La esteatosis se debe a la acumulación de grasa, la disminución de la oxidación de grasa y la formación aumentada de triglicéridos. La obesidad en este grupo de pacientes muchas veces es una variable de confusión. La diabetes tipo 1 no se asocia con la acumulación de grasa si el control de la glucosa es estricto, pero en la diabetes tipo 2 se asocia hasta en un 70%. Por lo tanto la esteatosis hepática no alcohólica, es en su mayoría más prevalente en pacientes de sexo femenino, obesas y con diabetes

mellitus tipo 2. El patrón morfológico de la esteatosis hepática en pacientes diabéticos se asemeja a la observada en la hepatitis alcohólica. Sin embargo, los cambios histopatológicos en la diabetes tienden a ser periportales (situado en la zona I), mientras que los de la hepatitis alcohólica son predominantemente pericentrales (en la zona III).

Dentro de la terapia farmacológica propia de la diabetes mellitus, la metformina biguanida no sufre metabolismo hepático y, como la clorpropamida, se excreta en la orina. En cambio, la gliburida sulfonilurea se excreta en la bilis y la orina en un 50 / 50 de relación. La sulfonilurea glipizida se metaboliza principalmente en el hígado, y, en teoría, la enfermedad hepática puede ser resultado por aumento de los niveles sanguíneos.

Troglitazona es un agente antidiabético oral que actúa principalmente disminuyendo la resistencia a la insulina. Su prospecto una advertencia informa que puede provocar una lesión hepatocelular grave idiosincrásica, generalmente reversible, pero puede dar lugar a la necesidad de trasplante hepático y complicaciones incluida la muerte, especialmente relacionadas en los primeros meses de terapia.

3.3.5 Diagnóstico

La diversa cantidad de síntomas asociados a hepatotoxicidad, varían desde inespecíficos como anorexia, náusea, y fatiga hasta ictericia franca en el contexto de fármacos desde de los de venta libre a los prescritos. Otras causas de daño hepático deben excluirse, incluyendo hepatitis A o infección por virus de hepatitis B (y con menos frecuencia infección por virus de hepatitis C), hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune, trastornos del tracto biliar y problemas hemodinámicos. La hepatitis viral puede ser evaluada por la medición de anticuerpos IgM para hepatitis A, antígeno de superficie por el virus de hepatitis B, y anticuerpos para hepatitis C. En países en desarrollo el daño hepático puede ser resultado por la infección por hepatitis E, en el cual se debería determinar la presencia de anticuerpos. (10,11,35)

Trastornos del tracto biliar pueden conducir a daño hepático por obstrucción o infección, como podría ocurrir en colecistitis o colangitis. Es apropiado estudios de imagen como ultrasonografía para evaluar el árbol biliar e incluso tomografía o resonancia magnética. El uso de colangiopancreatografía endoscópica retrógrada permite tanto el diagnóstico como el tratamiento de la obstrucción. (11,35)

El daño hepático atribuible a alcohol debe ser sospechado si hay historia de consumo, en una medición sérica, o un nivel de aspartato aminotransferasa mayor que el de alaninaminotransferasa en una relación 2:1. (35)

Trastornos genéticos y metabólicos también pueden producir lesión hepática, para descartarlos se debe medir niveles de ferritina y de hierro para descartar la presencia de hemocromatosis. Niveles bajos de α_1 antitripsina y un fenotipo anormal podría sugerir enfermedad por deficiencia de esta enzima. Niveles bajos de ceruloplasmina en una persona joven con daño hepático puede sugerir la posibilidad de enfermedad de Wilson. (11,35)

La bioquímica sanguínea suplementa la información clínica para determinar si la lesión es causada por la enfermedad o el medicamento. Varios métodos se han enfocado, asignando puntos a los factores, incluyendo el tiempo de exposición, la edad, el uso de alcohol, farmacoterapia múltiple, la exclusión de causas no relacionadas a medicamentos, conociendo el riesgo de hepatotoxicidad y la respuesta a la reexposición. (11,35)

3.3.6 Pronóstico

El pronóstico de pacientes con hepatotoxicidad aguda, es determinado por la fórmula siguiente: (aspartato aminotransferasa/valor superior del límite normal)/ (fosfatasa alcalina/valor superior del límite normal) >5 . Lo cual es de mayor gravedad si se presenta con un patrón de presentación es colestásico o mixto. Sin embargo, en un estudio prospectivo de enfermedad hepática aguda grave relacionada con

fármacos se observó una tasa de fatalidad igual en patrones hepatocelulares y colestásicos. (38)

3.4 Fármacos asociados a hepatotoxicidad

La participación irremplazable del hígado en el metabolismo de los fármacos depende del hecho de que está expuesto a un sinnúmero de agentes químicos que pueden ser tóxicos y sus metabolitos, incluidos los alcaloides naturales de plantas y las micotoxinas, productos químicos industriales y con mayor frecuencia, agentes farmacológicos utilizados para combatir enfermedades. (44)

Clasificación de las hepatopatías farmacoinducidas

CATEGORÍA	EJEMPLOS
Necrosis zonal	Acetaminofén, tetracloruro de carbono, sinvastatina
Hepatitis inespecífica	Aspirina, Oxacilina
Reacción similar a hepatitis viral	Halotano, isoniazida, fenilhidantoína, diclofenaco
Hepatitis crónica	Metildopa, dantroleno, diclofenaco, isoniazida, halotano
Colestasis	Estrógenos, esteroides con sustitución en 17 alfa. Amoxicilina – Clavulanato, piroxicam, fluoxacilina, tiabendazol, haloperidol.
Hígado graso	Etanol, corticosteroides, tetraciclina, ácido valproico, didanosina,
Granulomas	Amiodarona,
Fibrosis	Fenilbutazona, alopurinol
Tumores	Metotrexato, hipervitaminosis A
Lesiones vasculares	Estrógenos, Estrógenos, antineoplásicos, azatioprina, Esteroides anabólicos, alopurinol.

FUENTE: Goldman L, Bennett J, Drazen J, Gill G, Griggs R, Kokko J, et al editores. CECIL Tratado de medicina interna. 21ª ed. Madrid: McGraw- Hill interamericana 2002.

3.4.1 Acetaminofén

La toxicidad hepática por paracetamol es una importante causa de insuficiencia hepática aguda y de trasplante hepático en ciertos lugares del mundo. Este analgésico y antipirético de uso muy difundido es un ejemplo clásico de hepatotoxicidad dosis dependiente. La dosis terapéutica de paracetamol es de 10 a 15 mg/Kg en niños y 250 a 1.000 mg en adultos, siendo la dosis máxima recomendada 80 mg/Kg en niños y 4 g al día en adultos. La dosis tóxica mínima es de 150 mg/Kg para niños y 10 g para adultos, sin embargo, esta dosis puede variar dependiendo de los niveles basales de glutatión, entre otros factores. ⁽⁴⁶⁾

La lesión hepática es causada por un metabolito tóxico del acetaminofén, formado por el sistema metabolizante de fármacos dependiente del citocromo P -450. Las subfamilias citocromo (CYP) CYP2E1, 1A1 y 3A4 de este citocromo transforman al paracetamol en N-acetil-pbenzoquinonemina (NAPQI), un metabolito intermedio altamente reactivo y electrofílico. ⁽⁴⁶⁾

Este compuesto es capaz de unirse covalentemente a macromoléculas del hepatocito, produciendo estrés oxidativo y necrosis hepatocelular. NAPQI es conjugado rápidamente con glutatión, formando cisteína y mercaptano, que no son tóxicos Si bien las manifestaciones tempranas de toxicidad por paracetamol son leves e inespecíficas (y no predicen la gravedad de la hepatotoxicidad), son importantes de reconocer tempranamente. ⁽⁴⁶⁾

Etapa I (primeras 24 h): Puede haber náuseas, vómitos, letargia, aunque puede ser completamente asintomático.

Etapa II (24 a 72 h): Comienzan las evidencias de hepatotoxicidad en los exámenes de laboratorio, al mismo tiempo que los síntomas iniciales pueden cambiar por dolor en hipocondrio derecho, con hepatomegalia. Puede aparecer concomitantemente oliguria y pancreatitis.

Etapa III (72 a 96 h): Se llega al máximo de elevación de transaminasas, pudiendo en ocasiones a exceder de 10.000 IU/mL. Clínicamente puede existir ictericia, encefalopatía y coagulopatía. El 25 a 50% de los afectados presenta concomitantemente insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

Etapa IV (4 días a 2 semanas): Los pacientes que sobreviven la etapa anterior entran a una etapa de recuperación, cuya duración depende de la gravedad del compromiso inicial. Los cambios histológicos afectan preferentemente a la zona III (centrolobulillar), que es la de mayor concentración de CYP2E1. No hay casos reportados de daño hepático crónico por paracetamol. ⁽⁴⁵⁾

El tratamiento inicial de la sobredosis consiste en medidas de apoyo y lavado gástrico, en pacientes en alto riesgo debe administrarse N-Acetilcisteína, ya que reduce de manera importante la necrosis hepática y su mortalidad concurrente. ^(1,44,45)

3.4.2 Antibióticos

Amoxicilina – ácido clavulánico:

La amoxicilina aislada tiene un potencial hepatotóxico bajo, pero combinado en el inhibidor de la lactamasa beta, ácido clavulánico ocasiona daño hepático colestásico especialmente en el género masculino. Según un estudio británico, la incidencia de hepatitis aguda relacionada a la combinación de estos dos compuestos fue 6 veces más alta que la incidencia de amoxicilina sola (0.3 por 10,000 prescripciones.) ⁽⁴⁶⁾

Algunos artículos han descrito la relación entre la ingesta de amoxicilina clavulanato con el desarrollo de hepatitis colestásica. A pesar de esto, este es uno de los antibióticos más prescritos en países europeos y más recientemente en Latinoamérica. Se sugieren que la edad, la duración de la terapia y el sexo masculino son factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de la hepatotoxicidad. ⁽⁴⁷⁾ La evolución clínica es

benigna en la mayor parte de los casos, con recuperación completa en cuatro a seis meses.

Eritromicina

El efecto tóxico más importante con la eritromicina es más frecuente en niños que en los adultos; suele comenzar en la segunda a tercera semana de tratamiento. El mecanismo exacto de esta reacción no se conoce bien. ⁽¹⁾ El uso de este antibiótico puede complicarse por una reacción colestásica con infiltración por células inflamatorias y necrosis de células hepáticas. ⁽⁴⁴⁾

El estolato de eritromicina es la forma más reportada de colestasis intrahepática. Otras eritromicinas como etilsuccinato y lactobionato han reportado colestasis transitoria. El cuadro se caracteriza por náusea, vómitos, fiebre, ictericia elevación de la fosfatasa alcalina y aminotransferasa. La hepatotoxicidad se presenta típicamente con un síndrome agudo de dolor en cuadrante superior derecho, fiebre y síntomas variables de colangitis aguda y ha originado en algunos casos una exploración quirúrgica. ⁽⁴⁸⁾ El pronóstico es bueno, pero tal vez la reacción recurra en el transcurso de días de administrar de nuevo el fármaco.

Trimetoprim – sulfametoxazol.

Conforme ha aumentado el uso de esta combinación de medicamentos, ha aumentado también la frecuencia con que se detecta su hepatotoxicidad. El riesgo es imprescindible, se observa un período de latencia relativamente constante de varias semanas y, más tarde, eosinofilia, erupción cutánea y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Predomina la necrosis hepatocelular. A veces se detecta colestasis sin necrosis y, muy rara vez, un espectro lesional hepático de colangitis intensa. ^(1, 44)

Oxacilina y otras penicilinas

La hepatotoxicidad debida a penicilinas es rara. Un reporte describió elevación de los niveles de ALT y AST durante el tratamiento con flucloxacilina. ⁽⁵⁰⁾ Muchos pacientes tratados con flucloxacilina (penicilina semisintética) muestran una lesión hepática colestásica idiosincrática en la que el blanco es el epitelio biliar. Las personas de edad avanzada que reciben un esquema con duración mayor de dos semanas tienen mayor riesgo y muestran ictericia y prurito entre una y tres semanas después de concluir el tratamiento. Los síntomas clínicos desaparecen en un lapso de dos meses, pero las anormalidades de las enzimas hepáticas séricas persisten durante meses o años. Además en una proporción pequeña de pacientes la lesión es progresiva y se caracteriza por daño y consunción de los conductos biliares interlobulARES con cirrosis biliar secundaria en un lapso de un año. ⁽⁴⁴⁾ Los estudios han demostrado la existencia de toxicidad cuando se coadministran drogas como metotrexato con una variedad de penicilinas tales como amoxicilina, benzopenicilinas, piperacilina, oxacilina entre otras. ⁽³⁰⁾

3.4.3 Anticonceptivos orales

Estas hormonas producen varios efectos adversos en el sistema hepatobiliar: 1. colestasis hepatocelular; 2. neoplasias de células hepáticas, 3. aumento de la predisposición a la formación de cálculos biliares de colesterol, y 4. trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari). En muchos de estos últimos, al parecer hay un trastorno mieloproliferativo latente que predispone sin duda a la trombosis.

Los efectos colestásicos de los anticonceptivos orales se atribuyen en gran parte al componente estrogénico. Al parecer, los estrógenos afectan directamente varios aspectos de la formación de bilis. De hecho, la mayoría de las mujeres que utiliza anticonceptivos orales tiene alteraciones sutiles de la función excretora hepática que se manifiestan, por ejemplo, por deterioro de la eliminación de sulfobromoftaleína del plasma. Un pequeño número de pacientes presenta colestasis clínica, con

prurito e ictericia unas semanas a meses después de iniciar estos fármacos.

Las mujeres con antecedentes personales o familiares de colestasis durante el embarazo, son en particular susceptibles a colestasis por preparados estrogénicos. También se ha sugerido una predisposición genética a la colestasis por estrógenos dada la mayor frecuencia de este trastorno en algunas poblaciones.

El tratamiento de la colestasis por anticonceptivos orales consiste en suspender el fármaco y apoyo sintomático (colestiramina para el prurito) según se requiera. Por regla general se observa resolución total en el transcurso de dos a tres meses. ⁽⁵⁰⁾

3.4.4 Isoniazida (INH)

Al parecer, la isoniazida lesiona el hígado por la formación de un metabolito tóxico, la acetilhidrazina. La conversión de ésta en diacetilhidrazina, no tóxica, puede estar alterada en los acetiladores lentos del fármaco, lo que favorece la formación de un derivado tóxico de la acetilhidrazina a través del sistema metabolizante de fármacos dependiente del citocromo p 450. La inducción de enzimas p 450 por la rifampicina puede explicar la ocurrencia de una forma precipitada y grave de hepatitis por isoniazida en pacientes que reciben ambos fármacos. ⁽⁴⁴⁾

Se manifiesta durante las primeras semanas del tratamiento por aumento leve a moderado de los valores séricos de aminotransferasa. Estas anormalidades de laboratorio, que indican una hepatitis inespecífica focal, remiten en la mayoría de los pacientes a pesar de continuar el medicamento. Casi en el 1% hay lesión hepática importante, que semeja clínica e histológicamente el espectro amplio de la hepatitis viral. La afección hepática puede presentarse como un proceso agudo, relativamente leve, una hepatitis subaguda crónica o necrosis hepática masiva letal. Suele iniciarse en el transcurso de dos o tres meses de administrar el fármaco y con frecuencia los síntomas son inespecíficos al

principio, con malestar y anorexia como signos precedentes a la hepatopatía. Es característico que rara vez se presentan los datos clínicos de alergia a fármacos. La edad influye en la frecuencia de la lesión hepática grave por isoniazida, que aumenta de manera importante después de los 35 años y tal vez excede del 2% en los mayores de 50 años.

Aproximadamente el 10 al 20 % de los pacientes adultos que reciben tratamiento con INH desarrollan elevación sérica de la ALT y AST de 1 a 3 veces el límite superior en los primeros dos meses de terapia. Estas pruebas típicamente se normalizan de 3 a 6 semanas después de discontinuar la droga. De todas maneras, muchos pacientes quienes continúan con el tratamiento con INH también normalizan las transaminasas en algunos meses. (44,50)

Un pequeño porcentaje de pacientes de edad avanzada progresan a enfermedad severa. Un estudio realizado por el servicio público de salud de los Estados Unidos describió que estos pacientes progresaban a hepatitis severa y fallo hepático si no se descontinuaba la droga. (50)

Los pacientes que reciben isoniazida deben vigilarse a intervalos regulares y asesorarse para que comenten síntomas intercurrentes. Si estos conllevan pruebas de alteración de la función hepática, debe interrumpirse el fármaco, en tanto se valoran mejor. Como es común que las anormalidades de las enzimas hepáticas se presenten al inicio del curso terapéutico con isoniazida y en la gran mayoría indiquen un fenómeno pasajero y de curación espontánea, no suele recomendarse vigilancia sistemática de las pruebas de función hepática. Sin embargo, la relación entre el riesgo y beneficio de la quimioprofilaxis con isoniazida aumenta rápidamente después de los 35 años y en consecuencia se justifica una conducta conservadora. Un aumento de los valores séricos de transaminasa en un paciente mayor de 35 años, incluso sin síntomas, debe considerarse potencialmente peligroso y quizá justifique el suspender el fármaco.

3.4.5 Antihipertensivos

Metildopa produce alrededor del 5 a 6% de los pacientes tratados con medicamento presentan alteraciones hepáticas leves y las manifestaciones clínicas con menos comunes. Entre los antihipertensivos difundidos mayormente están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El captopril y enalapril se han considerado causa de efectos tóxicos en el hígado, predominantemente colestasis y hepatitis colestásica. Los antagonistas de los receptores de angiotensina II probablemente no tengan efectos tóxicos en el hígado. ⁽¹⁾ En general, tanto los antagonistas del calcio como los betabloqueantes tienen un bajo potencial hepatotóxico. ⁽⁵⁰⁾ La hidralazina puede producir una lesión hepatocelular por un mecanismo de idiosincrasia inmunoalérgica y raramente se han descrito casos de colestasis y granulomas hepáticos. ⁽⁵⁰⁾

3.4.6 Anticonvulsivantes

La hepatotoxicidad por anticonvulsivantes oscila entre 10-100 cada 100.000 personas expuestas. La toxicidad del ácido valproico puede fluctuar entre 1:500 y 1:37.000. Este medicamento se ha relacionado con hepatotoxicidad grave, con mayor frecuencia en niños menores de 10 años. No se conoce con precisión el mecanismo de la hepatopatía por valproato, pero las pruebas indican un deterioro de la oxidación mitocondrial de ácidos grasos. Como regla general hay recuperación espontánea después de suspender el ácido valproico. ⁽⁴⁴⁾

Aunque rara vez ha causado una lesión hepática grave, la fenitoína ha sido implicada en el desarrollo de hepatitis alérgicas, colestásicas, granulomatosas y fallo hepático agudo. El inicio, por lo general en el transcurso de seis semanas de comenzar el fármaco, se caracteriza por malestar, fiebre, linfadenopatía y exantema notable. Aproximadamente 25 a 30% de los pacientes desarrollan a largo plazo anomalías de las pruebas bioquímicas hepáticas. Las mujeres parecen más susceptibles. ^(44,50) La carbamazepina puede producir hepatitis mixta y/o colangitis aguda dentro de las primeras 6 semanas. La presencia de fiebre,

eosinofilia, exantema y adenopatías sugieren un mecanismo de hipersensibilidad.

Drogas como: levetiracetam, gabapentina, pregabalin y topiramato tienen menor metabolismo hepático y resultan muy útiles para pacientes que presentan comorbilidades como tuberculosis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, diabetes, y enfermedades psiquiátricas. La lamotrigina rara vez puede inducir hepatitis, sólo 6 casos fueron descritos, y siempre asociado a otro anticonvulsivante. El topiramato se utiliza como droga asociada. Existen dos reportes de hepatitis, uno de ellos fulminante que requirió trasplante. Finalmente, el felbamato puede producir daño hepático en 4:100.000. Existen más de 30 casos graves reportados por la FDA, el 50% entre los 3 y 6 meses. ⁽²⁹⁾

3.4.7 Amiodarona

Está descrito que 15 a 50% de los pacientes tratados con este antiarrítmico presentan ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas, las cuales pueden normalizarse a pesar de continuar el tratamiento. Entre 1 a 3% de quienes reciben amiodarona desarrollan una lesión hepática más grave. Esta lesión puede evolucionar a la cirrosis micronodular, con hipertensión portal e insuficiencia hepática. Es posible observar hepatomegalia, ictericia y aumento de las pruebas hepáticas por varios meses aún después de suspender el fármaco. La biopsia hepática es útil en el diagnóstico y debe considerarse en pacientes que reciben amiodarona y presentan aumentos persistentes o importantes (más del doble) de las transaminasas séricas o hepatomegalia. ^(1,44)

3.4.8 Antirretrovirales

La identificación de los efectos tóxicos en el hígado de personas con infección por VIH es complicada, por las muchas otras causas de daño de dicha glándula (hepatitis vírica, infiltración grasa, infección por micobacterias, etc). Los regímenes combinados que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y proteasa, ocasionan hepatotoxicidad en

alrededor de 10% de los pacientes tratados. Los fármacos producen fundamentalmente daño hepatocelular, pero también lesión colestásica, y el uso prolongado (más de seis meses) se ha vinculado con daño mitocondrial, esteatosis hepática y acidosis láctica.

El clínico, antes de formular una medicación debe realizar una historia clínica exhaustiva que en especial indague sobre los antecedentes personales y familiares de hepatotoxicidad, y tener en cuenta los factores de riesgo asociados al desarrollo de ésta (ambientales, mórbidos e intrínsecos de la droga) para evitar al máximo su ocurrencia o al menos detectarla lo más pronto posible. ⁽⁵¹⁾

Factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad por medicamentos

FACTOR	DROGA
Genética	Todas
Género <i>Hombres</i> <i>Mujeres</i>	Clavulánico, Halotano, Nitrofurantoina Diclofenac, Metildopa
Edad <i>Jóvenes</i> <i>Viejos</i>	Salicilatos, AC valproico Isoniazida, Halotane
Obesidad	Halotane, Amiodarone, Estatinas
Desnutrición	Acetaminofen, Hipoglicemiantes
Coterapia <i>Rifampicina</i>	Isonizada, Ketoconazol
Alcohol	Acetaminofen, Hipoglicemiantes
Comorbilidad <i>Diabetes</i> <i>SIDA</i> <i>Hepatitis C</i> <i>Mononucleosis</i> <i>Virosis, ARJ</i>	Metrotrexate, Estatinas Dapsane/Trimetropin/sulfa Ibuprofeno, Ritonavir, Flutamida Acetaminofen ASA

FUENTE: Sierra F, Torres D. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. *Annals of Hepatology* [revista en línea] 2004 [accesado el 19 de febrero de 2011] 3(1):10-25. Disponible en: http://www.gastrocol.com/FrontPageLex/libreria/cl0005/pt/4ORIGINAL.HEPATOTOXICIDAD_120.pdf

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo y diseño de investigación: Estudio Observacional, descriptivo transversal.

4.2 Unidad de análisis:

4.2.1 Unidad Primaria de Muestreo: Pacientes, que asistieron a la consulta externa de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) con diagnóstico establecido de artritis reumatoide según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)₍₁₉₎ durante los meses de mayo y junio de 2011.

4.2.2 Unidad de Análisis: Datos registrados en el instrumento diseñado para el efecto.

4.2.3 Unidad de Información: Pacientes que asistieron a la consulta externa de reumatología y sus registros clínicos, del Hospital General San Juan de Dios, clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) con diagnóstico establecido de artritis reumatoide. Durante los meses de mayo y junio del 2011.

4.3 Población y Muestra

4.3.1 Población: Pacientes que asistieron a la consulta externa de reumatología y sus registros clínicos, del Hospital General San Juan de Dios, Clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) con diagnóstico establecido de artritis reumatoide. Durante los meses de mayo y junio de 2011

4.3.2 Muestra: no probabilística de tipo consecutivo.

4.4 Selección de los sujetos a estudio.

4.4.1 *Criterios de inclusión:* Paciente mayor de 18 años de edad, hombre o mujer, que aceptó participar voluntariamente en el estudio, con diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología de 1987 (ACR) ⁽¹⁹⁾, que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS).

4.4.2 *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con AR que no deseen participar en el estudio
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con AR y enfermedad hepática de base: Hepatitis, TORCH, Neoplasias, cirrosis, insuficiencia hepática, hepatitis autoinmune, enfermedades por depósito

4.5 Definición y operacionalización de variables.						
VARIABLE		TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
Características Demográficas	Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.	Dato de edad en años en la boleta de recolección de datos	Razón discreta	Boleta de recolección de datos
	Sexo	Cualitativa	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Condición orgánica de la boleta de recolección de datos según género del paciente (masculino-femenino)	Nominal Dicotómica	Boleta de recolección de datos
	Etnia	Cualitativa	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales	Datos obtenidos en la boleta de recolección de datos. Indígena No indígena	Nominal Dicotómica	Boleta de recolección de datos
	Escolaridad	Cuantitativa	Grado académico obtenido en algún centro de estudios según el Ministerio de educación de Guatemala	Nivel académico obtenido por la boleta de recolección de datos según Ministerio de educación de Guatemala	Ordinal	Boleta de recolección de datos
Características Clínicas asociadas a Hepatotoxicidad	Signos	Cualitativa	Dato encontrado en el curso del examen físico de un paciente, mediante procedimientos, maniobras o instrumentos.	Signos asociados: ictericia, astenia, hiporexia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis; que se encuentren presentes en la evaluación.	Nominal Politómica	Boleta de recolección de datos
	Síntomas	Cualitativa	Sensación subjetiva que produce incomodidad al paciente.	Síntomas asociados: ictericia, astenia, hiporexia, malestar general, dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis; que se encuentren presentes en la evaluación.	Nominal politómica	Boleta de recolección de datos

Patrón de daño hepático	Cualitativa	Elevación anormal de enzimas hepáticas: transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubinas. Puede dividirse en hepatocelular, mixto o colestásico	<u>Patrón hepatocelular:</u> elevación de transaminasas por arriba del valor de referencia <u>Patrón mixto:</u> elevación de transaminasas y fosfatasa alcalina por arriba del valor de referencia <u>Patrón Colestásico:</u> elevación de bilirrubinas por arriba del valor de referencia. Resultados de laboratorio obtenidos de pacientes con artritis reumatoide.	Nominal Politómica	Boleta de recolección de datos
Patrón de hepatotoxicidad	Cualitativa	Elevación anormal de enzimas hepáticas: transaminasas, fosfatasa alcalina o bilirrubinas en más de dos veces el valor normal. Se clasifica en hepatocelular, mixto y colestásico.	<u>Patrón hepatocelular:</u> elevación anormal de transaminasas o falla hepática fulminante (TGP > 2 veces lo normal ó Índice TGP/FA > 5 ó BBSS > 3). <u>Patrón mixto:</u> TGP > 2 veces lo normal + FA elevada + TGP / FA entre 2 y 5 <u>Patrón Colestásico:</u> FA >2 veces lo normal o TGP/FA <2 o BBSS elevadas. Resultados de laboratorio obtenidos de pacientes con artritis reumatoide.	Nominal Politómica	Boleta de recolección de datos
Tratamiento farmacológico de artritis reumatoide	Cualitativo	Conjunto de medios farmacológicos con la finalidad de la curación o alivio de la enfermedad o sintomatología	Datos obtenidos de la boleta de recolección de datos Antiinflamatorios no esteroideos Glucocorticoides Metotrexate	Nominal	Boleta de recolección de datos

			Ciclosporina Leflunomida Sales de Oro Antipalúdicos Sulfasalazina D-penicilamina Azatioprina Ciclofosfamida Biológicos		
Co morbilidad	Cualitativa	Enfermedades asociadas que se presenten en pacientes con artritis reumatoide	Datos obtenidos en la boleta de recolección de datos Diabetes Mellitus Alcoholismo Enfermedades tiroideas Síndrome de Cushing Dislipidemia Desnutrición (IMC < 18.5) Obesidad (IMC > 30)	Nominal Politómica	Boleta de recolección de datos
Farmacoterapia asociada	Cualitativa	Conjunto de medios farmacológicos con la finalidad de curación o síntomas, de enfermedades concomitantes	Datos obtenidos en la boleta de recolección de datos Anticonceptivos orales Antituberculosos Antibióticos Antihipertensivos Hipoglucemiantes Anticonvulsivantes Lipolipemiantes Antiprotozoarios Esteroides Ácido fólico	Nominal Politómica	Boleta de recolección de datos
Polifarmacia	Cuantitativa	Asociación de seis o más medicamentos o administración de un número mayor de medicamentos clínicamente indicados	Datos obtenidos en la boleta de recolección de datos. Si polifarmacia No polifarmacia	Nominal dicotómica	Boleta de recolección de datos

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos:

4.6.1 Técnica de recolección de datos

Se obtuvieron datos de los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de ambos sexos, mayores de 18 años que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica "La Autonomía", Policlínica y CAMIP Barranquilla II del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el mes de mayo y junio de 2011.

- Entrevista estructurada: Se realizaron preguntas con el fin de obtener datos demográficos del paciente como sexo, edad, etnia y escolaridad. Además se preguntó al paciente si presentó los siguientes síntomas: debilidad (astenia), disminución del apetito (hiporexia), dolor en el hipocondrio derecho. También se preguntó al paciente si padece de alguna otra enfermedad, los medicamentos que consume, (incluyendo tratamiento antirreumático y tratamiento de comorbilidades).
- Examen físico: Se pesó y midió al paciente, se observó si existía o no ictericia. Se colocó al paciente en decúbito supino para evaluar la presencia de ascitis a través de la percusión y del signo de la oleada ascítica o de Morgagni. Además se evaluó la presencia de hepatomegalia por medio del método de Mathieu (palpación ascendente) y por el método de Chauffard (palpación bimanual).
- Revisión de expedientes clínicos: Se revisaron los últimos controles de laboratorio, no mayores de tres meses, de cada uno de los pacientes, verificando los niveles de alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales y gamma glutamiltransferas.
- Transcripción de datos a boleta de recolección de datos: Se llenó la boleta de recolección de datos, identificando la boleta con el número de expediente clínico del paciente, fecha de obtención de datos, iniciales del entrevistador, nombre del hospital al que consulta el paciente. Se llenaron las casillas según los datos obtenidos durante la entrevista, examen físico y al llevar a cabo la revisión de expedientes clínicos se transcribieron los valores de laboratorio.

4.6.2 Procedimientos

A todo paciente mayor de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide que acudió a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica La Autonomía, Policlínica y CAMIP Barranquilla II del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se solicitó su aprobación para participar en el estudio, a través de la hoja de información a pacientes y de la hoja de consentimiento informado. Se llevó a cabo la recolección y transcripción de datos mediante las técnicas descritas anteriormente y se procedió a calcular el índice de masa corporal. Además se clasificaron los patrones de daño hepático en hepatocelular: cuando se presenta una elevación de alanina aminotransferasa, mixto: cuando se presenta elevación de fosfatasa alcalina acompañada de elevación de alanina aminotransferasa y colestásico: cuando se presenta elevación de fosfatasa alcalina. Se clasificaron los patrones de hepatotoxicidad en hepatocelular: cuando se presenta una elevación de dos veces mayor que el valor normal de alanina aminotransferasa o un índice alanina aminotransferasa / fosfatasa alcalina mayor de cinco o aumento de bilirrubinas mayor de tres veces el valor normal, mixto: elevación de alanina aminotransferasa dos veces el valor normal, acompañada de aumento de fosfatasa alcalina o un índice de alanina aminotransferasa/ fosfatasa alcalina entre dos y cinco, colestásico: elevación de fosfatasa alcalina mayor de dos veces el valor normal o índice alanino aminotransferasa/fosfatasa alcalina menor de dos o aumento de bilirrubinas.

4.6.3 Instrumento

Se utilizó una boleta de recolección de datos dividida en tres secciones generales. La primera sección con el número de expediente clínico, identificación del entrevistador, lugar y fecha donde se realizó la entrevista. La segunda sección incluyó características demográficas y clínicas, comorbilidades que padece el paciente, así como el tratamiento que utiliza; estos se obtuvieron mediante el interrogatorio y el examen físico del paciente, llevado a cabo por los investigadores. La tercera

sección presenta los datos de laboratorio obtenidos del expediente clínico, que permiten establecer la presencia de daño hepático o hepatotoxicidad, así como los patrones de los mismos.

4.7 Procesamiento y análisis de datos

4.7.1 *Procesamiento:* Los datos recabados utilizando el instrumento diseñado en este estudio fueron ingresados manualmente a una computadora. La información se ordenó, tabuló, codificó y guardó en hojas Excel de Office 2007 para su posterior análisis.

Las variables que pertenecen a características demográficas y clínicas, patrón de daño hepático y patrón de hepatotoxicidad se analizan y presentan en cuadros simples; mientras que las variables tratamiento farmacológico, comorbilidades y farmacoterapia asociada se analizadas de manera cruzada con la variable hepatotoxicidad.

4.7.2 *Análisis:* Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo utilizando cuadros y gráficas, proporciones y tasas para el cálculo de la prevalencia de hepatotoxicidad. Se utiliza paquetes de office 2007 para mostrar los resultados.

4.8 Alcances y límites de la investigación

5.8.1 *Alcances:* La información obtenida de esta investigación ayuda a determinar las características de hepatotoxicidad de los pacientes con de artritis reumatoide, asimismo sirve como base para futuras investigaciones.

5.8.2 *Límites:* No se logró determinar la causa de la hepatotoxicidad debido a que no se cuentan con los recursos económicos suficientes para identificarla. En futuras investigaciones, los datos generados serán de utilidad para este fin.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

Esta investigación se basó en los siguientes principios éticos: respeto por las personas, que incluye respeto por la autonomía y el respeto por su capacidad de autodeterminación, ya que se realizó por medio del consentimiento informado. Pertenece a la categoría I, no se realizó ninguna intervención o modificación con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participaron de dicho estudio. Los datos generados se manejaron con confidencialidad hacia el paciente y las instituciones en las que se realizó la investigación.

Dicho estudio trae beneficios hacia el paciente y el médico tratante ya que al describir la hepatotoxicidad y su comportamiento se pueden tomar medidas preventivas, controles seriados y futuras investigaciones sobre los medicamentos, comorbilidades asociadas a hepatotoxicidad. Los pacientes fueron referidos a las distintas especialidades de ser necesario dentro de las consultas externas para seguimiento.

5. RESULTADOS

El presente trabajo de investigación se realizó a través de entrevista, evaluación clínica y revisión de perfil bioquímico, lo cual se recopiló en una boleta de recolección de datos de pacientes con diagnóstico establecido de artritis reumatoide (AR), que acudieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla 2, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011.

Se presentarán los resultados encontrados sobre las características demográficas y clínicas, factores de susceptibilidad y el perfil bioquímico de la población con artritis reumatoide que asistieron a dichos hospitales.

5.1 Prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con AR

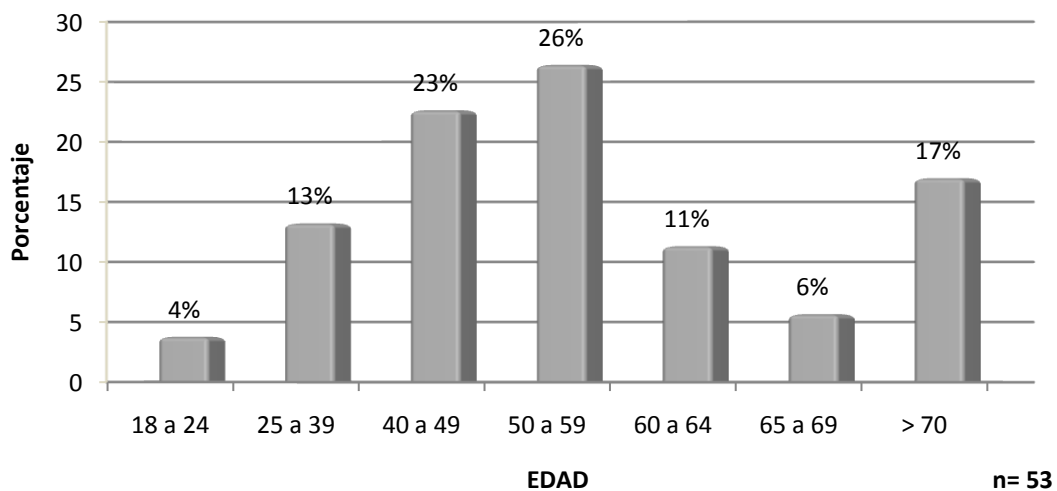
$$\frac{\text{Casos confirmados de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide}}{\text{Total de pacientes con artritis reumatoide}} \times 100$$
$$\frac{5}{228} \times 100 = 2.19$$

2 casos por cada 100 pacientes con artritis reumatoide

5.2 Características demográficas

GRÁFICA 1

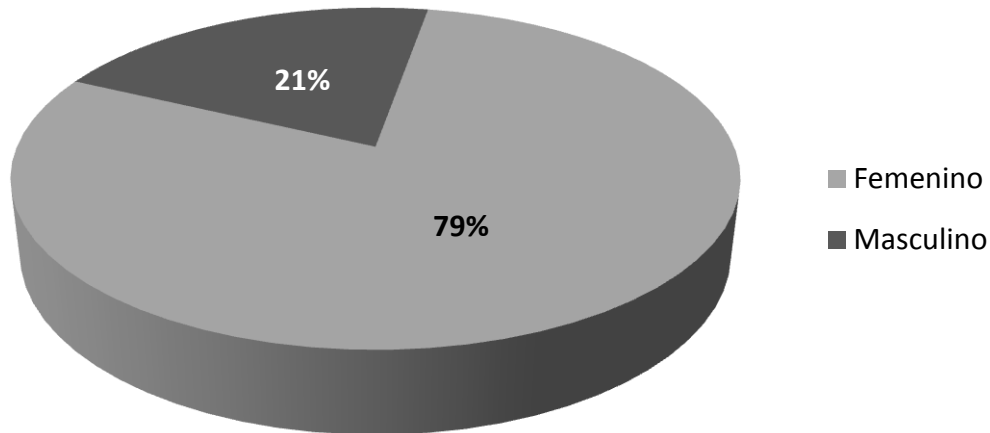
Distribución según edad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011



FUENTE: Tabla 1 Anexos IV

GRÁFICA 2

Distribución según sexo de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

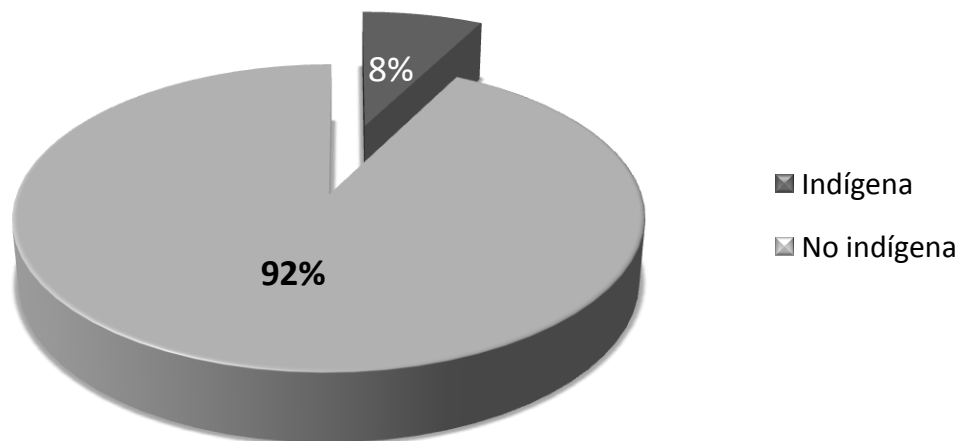


n= 53

FUENTE: Tabla 2 Anexos IV

GRÁFICA 3

Distribución según etnia de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

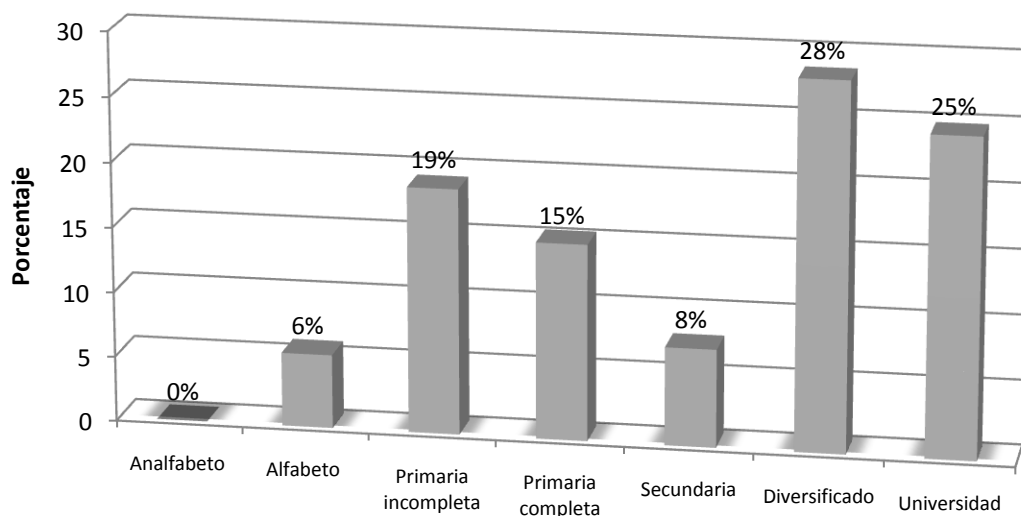


n= 53

FUENTE: Tabla 3 Anexos IV

GRÁFICA 4

Distribución según escolaridad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011



n=53

FUENTE: Tabla 4 Anexos IV

5.3 Características clínicas

TABLA 1

Síntomas y signos de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

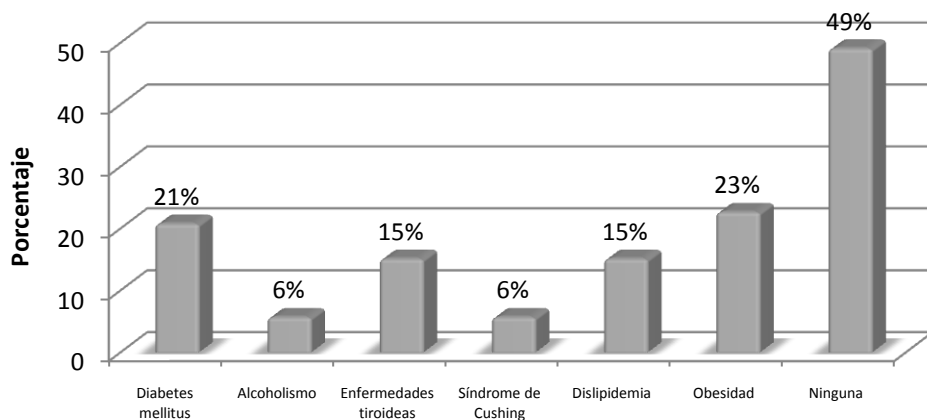
SÍNTOMAS	CASOS	%
Astenia	14	26
Hiporexia	12	23
Dolor en HCD	2	4
Ninguno	30	57
SIGNOS		
Ictericia	0	0
Hepatomegalia	3	6
Ascitis	0	0
Dolor a la palpación en HCD	6	11
Ninguno	46	87

FUENTE: Boletas de recolección de datos

5.4 Factores de susceptibilidad

GRÁFICA 5

Comorbilidad asociada a daño a hepático de pacientes con AR que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011.
Guatemala, junio 2011

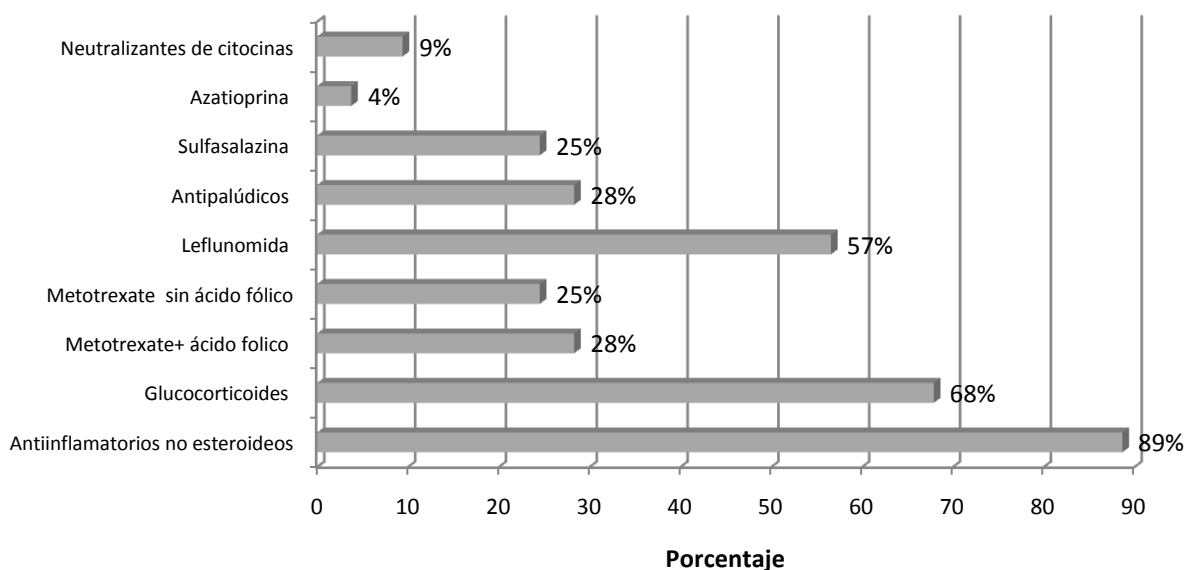


n=53

FUENTE: Tabla 5 Anexos IV

GRÁFICA 6

Tratamiento farmacológico de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala junio 2011

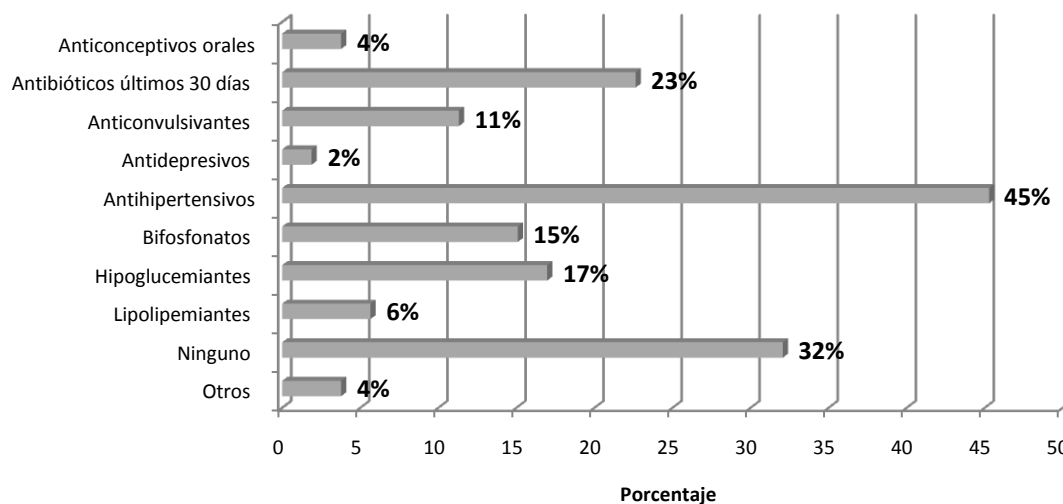


n=53

FUENTE: Tabla 6 Anexos IV

GRÁFICA 7

Tratamiento farmacológico asociado de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

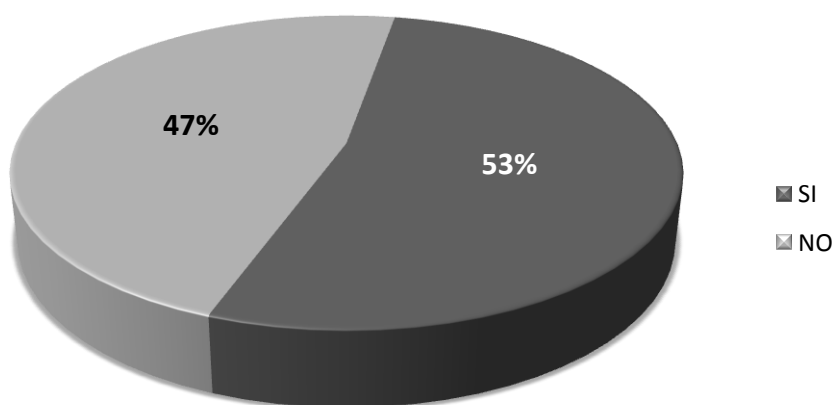


n=53

FUENTE: Tabla 7 Anexos IV

GRÁFICA 8

Polifarmacia en pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011



n= 53

FUENTE: Tabla 8 Anexos IV

5.5 Clasificación según perfil bioquímico

TABLA 2

Clasificación de patrón hepático y hepatotoxicidad en pacientes con AR que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

PATRÓN HEPÁTICO	TOTAL	%
RIESGO DAÑO HEPÁTICO	21	9
DAÑO HEPATICO	27	12
Hepatocelular	17	
Colestásico	7	
Mixto	3	
HEPATOTOXICIDAD	5	2
Hepatocelular	3	
Colestásico	2	
Mixto	0	
TOTAL	53	23

FUENTE: Boletas de recolección de datos

6. DISCUSIÓN

Este es un estudio acerca de la prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide. Se describieron las características demográficas, clínicas, factores de susceptibilidad y perfil bioquímico de los pacientes con hepatotoxicidad y artritis reumatoide que acudieron a las consultas externas de reumatología del Hospital General San Juan de Dios, clínica de especialidades "La Autonomía", policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla-II del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de mayo y junio de 2011.

En el presente estudio se evaluaron a 228 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide, de este grupo se observó que 23%, que corresponde a 53 pacientes, presentaron alguna alteración en el perfil bioquímico. Dado que el fenómeno de hepatotoxicidad es un evento multifacético, ningún método de clasificación ha reunido la aceptación general; ^(10,11) en este estudio se clasificó dicho fenómeno en tres categorías; riesgo de daño hepático, daño hepático y hepatotoxicidad.

La incidencia real de hepatotoxicidad en la práctica clínica es muy poco conocida, debido al subregistro y a las dificultades en el diagnóstico; sin embargo se estima que es de uno en diez mil pacientes. ⁽³⁵⁾ En el grupo de pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide se encontró una prevalencia de 2 por cada 100 pacientes.

Dentro de las características demográficas se evidenció que el grupo etario más afectado fue el de 50 a 59 años con 26%, seguido del grupo de 40 a 49 años con 23%. Esto se correlaciona con el grupo etario en el cual es más prevalente la artritis reumatoide. ⁽⁴⁾ En relación al sexo se observó que 79% de los casos pertenece al sexo femenino, debido a que las enfermedades reumatológicas son más frecuentes en este grupo con una relación de 3:1 ⁽⁸⁾ Estos datos son similares a los encontrados en un estudio realizado en dos centros hospitalarios en Bogotá, Colombia, de 2004 a 2006 con 56 pacientes que demostró que 78,5% de los casos se presentaron en mujeres con una edad media de 49,4 años. ⁽³⁴⁾ En relación a la etnia se evidenció que 92% de los casos se consideraban como no indígenas; a la fecha no se conoce bien el comportamiento de la hepatotoxicidad en Guatemala según la etnia. García-Kutzbach y colaboradores en 2008 reportaron una mayor prevalencia de artritis reumatoide en el

grupo no indígena⁽⁹⁾; sin embargo, serán necesarios más estudios a nivel nacional, para determinar la relación entre la etnia y la artritis reumatoide.

Al estudiar la escolaridad, se encontró que 28% de los pacientes culminó el nivel diversificado, 25% el nivel universitario y en contraste, 19% no había completado el nivel primario. Esta heterogeneidad en los resultados evidencia las características propias de la población que acude a cada centro asistencial.

En lo referente a la caracterización clínica, se observó que 57% de los pacientes no refirió ningún síntoma, 26% refirió astenia y 23% hiporexia. En 2008 Idrovo y colaboradores obtuvieron similares resultados en un estudio, en el que se asoció enfermedades reumáticas y hepatotoxicidad. ⁽³⁴⁾ En el momento de realizar la evaluación clínica no se encontró ningún signo en 87% de los casos.

Dentro de los factores de susceptibilidad, se evaluaron las comorbilidades asociadas a daño hepático. El 49% no presentaba ninguna, 23% presentaba obesidad y 21% diabetes mellitus. Está descrito que existe un aumento en la infiltración grasa y de glucógeno hepáticos respectivamente en dichas comorbilidades. ^(11, 35) La diabetes mellitus se ha asociado a esteatohepatitis no alcohólica, reflejando que la resistencia a la insulina está íntimamente relacionada con este tipo de lesión hepática. ⁽⁵⁰⁾ Gallego y colaboradores encontraron en 2005 que en pacientes con psoriasis la obesidad y la diabetes incrementaban el riesgo de desarrollar fibrosis hepática durante el tratamiento con metotrexate. ⁽³²⁾

Otro de los factores de susceptibilidad evaluado fue el tratamiento farmacológico para la artritis reumatoide. Se encontró que 89% de los casos tomaba antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de este grupo, el más prescrito fue el aceclofenaco con 42%; estos datos concuerdan con los encontrados por Guruprasad en 2011, quien describió que el uso de AINES es la causa más común de hepatotoxicidad idiosincrática. Está descrito que dicho riesgo aumenta de seis a nueve veces cuando los pacientes utilizan medicación conjunta con riesgo hepatotóxico; ⁽¹⁵⁾ en el presente estudio se encontró que 68% de los pacientes con algún tipo de injuria hepática recibía tratamiento con glucocorticoides (prednisona) y 57% con leflunomida. Un metaanálisis de Cochrane encontró que el ácido fólico disminuyó los efectos secundarios del metotrexate en pacientes con artritis reumatoide, sin embargo en el presente estudio no se encontró diferencia entre los pacientes que tomaban metotrexate asociado con ácido fólico y los que no consumían ácido fólico, ya que

ambos grupos representaron 28% y 25% respectivamente. El 9% de los casos se encontraba en tratamiento con medicamentos neutralizantes de citocinas. Según estudios, la hepatotoxicidad por dichos medicamentos es la más baja^(15, 31).

Otro factor de susceptibilidad evaluado fue el tratamiento farmacológico utilizado para otras morbilidades. Se encontró que 52% de los pacientes no utilizaba ningún medicamento asociado y 45% de los pacientes utilizaba antihipertensivos. Se ha descrito que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden producir colestasis, hepatitis colestásica y raramente lesión hepatocelular. Los inhibidores de la angiotensina II han provocado reacciones adversas hepatotóxicas de tipo colestásico.⁽⁵⁰⁾

Otra variable estudiada fue la polifarmacia, definida como la asociación de seis o más fármacos. Bagatini y colaboradores en 2011 llevaron a cabo un estudio en pacientes con artritis reumatoide en el cual se describe que el 95% de los pacientes tenían polifarmacia⁽³⁰⁾; en el presente estudio se encontró que 53% de los pacientes con artritis reumatoide y hepatotoxicidad presentaban polifarmacia.

Según el perfil bioquímico, de los 228 pacientes evaluados 53 pacientes, 23% presentaba alguna alteración en dicho perfil. Se calculó que el riesgo de daño hepático, definido como la elevación de la gama glutamiltransferasa (GGT) por encima de los límites de referencia fue de 9%. El daño hepático definido como elevación de alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) y/ o bilirrubinas (BBSS) totales superior del valor de referencia ^(10,35) fue de 12% de los cuales 17 pacientes presentaron patrón de daño hepatocelular, 7 colestásico y 3 mixto. En cuanto hepatotoxicidad definida como elevación de ALT, FA y /o BBSS totales dos veces superior al valor de referencia ^(10,35) fue de 2%. De este grupo, tres pacientes presentaron patrón hepatocelular y dos pacientes patrón colestásico. En estudios que evalúan daño hepático relacionado a fármacos, se describe que el patrón de daño hepático más frecuente es el hepatocelular ⁽⁴⁶⁾.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 La prevalencia de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide fue de 2 por 100 pacientes durante el período de estudio.
- 7.2 La caracterización demográfica evidenció que el grupo etario más afectado fue el de 50 a 59 años con 26%. El sexo que predominó fue el femenino con 79%. La etnia con mayor porcentaje de hepatotoxicidad fue la no indígena con 92% de los casos. Los resultados obtenidos sobre el nivel educativo de los pacientes con hepatotoxicidad mostraron que el grupo con mayor porcentaje fue el diversificado con 28%.
- 7.3 La caracterización clínica evidenció que más de la mitad de pacientes no presentó síntomas, siendo el más frecuentemente encontrado la astenia con 26%. El 87% de los pacientes no presentó signos al examen físico.
- 7.4 Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron obesidad 23% y diabetes mellitus 21%.
- 7.5 Los medicamentos más encontrados en pacientes con daño hepático fueron los antiinflamatorios no esteroideos con 89% dentro de los cuales, el más prescrito fue el aceclofenaco. Dentro de la farmacoterapia asociada, se encontró que 45% de los pacientes utilizan antihipertensivos.
- 7.6 El 53% de los pacientes con artritis reumatoide y hepatotoxicidad tenían polifarmacia.
- 7.7 El 23% de los pacientes con artritis reumatoide presentó alteraciones del perfil bioquímico, de los cuales 9% se encontraba en riesgo de daño hepático, 12% en daño hepático y 2 % en hepatotoxicidad. El patrón de daño hepático más encontrado correspondió al hepatocelular.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

- 8.1.1 Fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica en su papel de regulador de las reacciones y efectos adversos producidos por medicamentos.
- 8.1.2 Dotar a los laboratorios de los hospitales nacionales de reactivos para las pruebas de función hepáticas, garantizando su existencia, debido a que en uno de los hospitales de estudio, no se contaban con todas.

8.2 A los hospitales y médicos tratantes

- 8.2.1 Tener mayor énfasis en la vigilancia de pacientes vulnerables como mujeres de 50 a 59 años, con obesidad y diabetes y en tratamiento con múltiples fármacos.
- 8.2.2 Realizar laboratorios de pruebas de función hepática previo a iniciar cualquier intervención terapéutica y controles con regularidad.
- 8.2.3 Dar plan educacional sobre los factores de susceptibilidad asociada a hepatotoxicidad.
- 8.2.4 Fomentar programas de estilos de vida saludable a fin de disminuir las comorbilidades y factores de susceptibilidad de la población afectada.

8.3 A la Universidad de San Carlos de Guatemala

- 8.3.1 Dotar de conocimientos amplios sobre hepatotoxicidad a estudiantes de la unidad didáctica de farmacología durante los estudios de pregrado.
- 8.3.2 Fomentar el desarrollo de más investigaciones sobre el tema.

8.4 A los pacientes con artritis reumatoide

- 8.4.1 Informarse sobre los medicamentos que consume y sus características, así como los efectos adversos de los mismos.

9. APORTES

Los datos que se obtuvieron servirán como referencia para nuevas investigaciones. El estudio trajo beneficios hacia el paciente y a las instituciones participantes ya que al detectar la hepatotoxicidad, se logró tomar las siguientes medidas: los pacientes que presentaron factores de susceptibilidad (obesidad, diabetes mellitus, entre otras) se les dio plan educacional; los casos de elevaciones de pruebas de función hepática fueron reportados al médico tratante para realizar los estudios de seguimiento, interconsultas o cambios en la terapéutica que fueran necesarios. Se pretende además divulgar los datos obtenidos a especialistas.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasper D, Fauci A, Logo D, Braunwald E, Hauster S, Jameson J. editores. Principios de medicina interna Harrison. 16 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006: v.2
2. García Vargas M. Quesada, MS. Artritis reumatoide: fisiopatología y tratamiento. [monografía en línea] Costa Rica: Universidad de Costa Rica; CIMED; IMFAR. 2004. [accesado el 20 de marzo del 2001]. (Serie de actualización profesional). Disponible en: <http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed4.pdf>
3. Chile. Ministerio de Salud. Guía clínica artritis reumatoidea. [monografía en línea] Santiago de Chile: MINSAL 2007. [accesado el 9 de febrero del 2011]. (Serie guías clínicas No. 52 MINSAL) Disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/quiasges/artritispdf.pdf>
4. Gómez Moscut, SM. Valladares Del Cid DW. Morales LF. López JA. Caracterización epidemiológica, clínica y terapéutica de pacientes con artritis reumatoide: estudio realizado en la consulta externa de reumatología de los hospitales General San Juan de Dios, Roosevelt, Policlínica y Centro de Atención de Especialidades La Autonomía del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 2009. [accesado el 9 de febrero del 2011]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8679.pdf
5. Chávez Pérez, JC. Deformidad de los artejos y alteraciones ungueales en pacientes con artritis reumatoide: estudio descriptivo, transversal en pacientes que asisten a la consulta externa de reumatología "La Autonomía" del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, 2009. [accesado el 9 de febrero del 2011]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8676.pdf
6. Banfi MA. Epidemiología e impacto de la artritis reumatoide. Revista de Reumatología [revista en línea]. 2000. [accesado el 9 de febrero del 2011]. Disponible en: <http://www.encolombia.com/reuma722000-epidemiologia.htm>
7. Palazuelos FI. Aplica el issste programa para el diagnóstico temprano de la artritis que afecta a 1.5 millones de mexicanos: el padecimiento es un proceso degenerativo que puede provocar incapacidad permanente y disminuir en hasta 10 años la expectativa de vida de las personas. Boletín 130 [en línea] México, D.F. 2005. [accesado el 9 de febrero del 2011]. Disponible en: http://www.issste.gob.mx/website/comunicados/boletines/2005/mayo/b130_2005.html

8. Cardiel MH. First Latin American position paper on the pharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* [revista en línea] 2006. 45 supl 2:1-22 [accesado el 9 de febrero del 2011] Disponible en: http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/45/suppl_2/ii7.full.pdf+htm

9. García Kutzbach A. Prevalencia de las enfermedades reumáticas en el municipio de San Juan Sacatepéquez, Departamento de Guatemala y en la zona 5 de la ciudad de Guatemala: Estudio WHO-ILAR-COPCORD. [monografía en línea] Guatemala: Universidad Francisco Marroquín, 2008. [accesada el 9 de febrero del 2011]. Disponible en: <http://glifos.concyt.gob.gt/digital/fodecyt/fodecyt%202006.70.pdf>

10. Tejada Cifuentes F. Hepatotoxicidad por fármacos: artículo especial. *Rev Clín Med Farmacol (Chile)* [revista en línea]. 2010. [accesado el 11 de febrero del 2011] 3(3): 177-91 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2010000300006&script=sci_arttext

11. Risso MV. Hepatotoxicidad: enfoque clínico toxicológico. [monografía en línea]. Buenos Aires, Argentina: Universidad de Buenos Aires, Argentina, 2008. [accesado el 11 de febrero del 2011]. Disponible en: <http://www.fmed.uba.ar/depto/toxico1/hepatotoxicidad.pdf>

12. Biour M, Poupon R, Grangé JD, Chazouillères O. Drug-induced hepatotoxicity. The 13th updated edition of the bibliographic database of drug-related liver injuries and responsible drugs. [revista en línea] 2000. *Gastroenterol Clin Biol*. [accesado el 9 de febrero del 2011] 24:1052-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139675>

13. Kshirsagar A, Vetal, Y. Drug induced hepatotoxicity: a comprehensive review. *The Internet Journal of Pharmacology*. [revista en línea]. 2009. [accesado el 9 de febrero del 2011] 7(1) [20 pantallas] Disponible en: http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_pharmacology/volume_7_number_1_27/article/drug-induced-hepatotoxicity-a-comprehensive-review.html

14. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a western perspective. *J Gastroenterol Hepatol*. [revista en línea]. 2000. [accesado el 9 de febrero del 2011]. 15: 480-88. Disponible en: http://acsresearch.swmed.edu/ALF/Articles/Western%20Experience_Ostapowicz.pdf

15. Guruprasad PA. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol* [revista en línea] 2011. [accesado el 9 de febrero del 2011] 7(2): [2 pantallas] Disponible en: http://www.medscape.org/viewarticle/736129_2

16. Pérez A, Otero A, Esteban J, Armada E. Toxicidad renal, hepática y neurológica por AINES. Rev Nefrol [revista en línea] 2000 [accesado el 15 de febrero de 2011]; 20(1):593. Disponible en: <http://historico.revistanefrologia.com/mostrarfile.asp?ID=593>

17. Contreras B J, Poniachik T J, Plazer D M, Lazarte C R, Smok S G, Oksenberg R D, et al. Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. Rev Méd Chile [revista en línea] 2003 Oct [accesado el 15 de febrero del 2011]; 131 (10):1128-1134. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S003498872003001000005&script=sci_arttext#tabla2

18. Andrade R J, Robles M, Lucena MI. Hepatotoxicidad por fármacos: perspectivas actuales. [sede web] Unidad de Hepatopatología. Hospital "Virgen de la Victoria". Málaga, 2008. [actualizado el 10 de enero de 2011; accesado el 22 de febrero de 2011]. Disponible en: <http://www.hepatoinfo.com/progresoshepatologia.php?f=200808>

19. West S, Secretos de reumatología. México: McGraw-Hill Interamericana, 1998.

20. Molina J, Molina J. Fundamentos de medicina: Reumatología. 59 ed Colombia: Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas, 1998.

21. Guatemala. Instituto Nacional de Estadística Proyección para la población de Guatemala [sede Web]. Guatemala 2006. [actualizada el 24 de febrero de 2009; accesado el 1 de abril de 2011]. Disponible en: www.ine.gob.gt

22. De guate.com Política y Gobierno: Instituciones del Estado: Historia del IGSS [sede Web]. Guatemala: Farfán Edgar: editor. 2004. [actualizada el 28 de diciembre de 2007; [accesado el 1 de abril de 2011]. Disponible en: http://www.deguate.com/politica/article_1017.shtml

23. Guatemala. Hospital General San Juan de Dios. Nuestra historia [sede Web]. Guatemala: El hospital, 2011 [accesado el 1 de abril de 2011]. Disponible en: www.hospitalsanjuandedios.gob.gt

24. Hideyuki K, Masahito U, Sakurai S, Tatsuichi A, Yoshinobu I, Hiroo I, et. al Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance. J Gastrol [revista en línea] 2002 [accesado el 20 de marzo del 2011]. 37:617-625. Disponible en: <https://springerlink3.metapress.com/content/n18qp49vba3y7erg/resourcesecd?target=fulltext.pdf&sid=2515vn55lgeyew2ic4fv43a1&sh=www.springelink.com>

25. García M, Quesada M. Artritis reumatoide fisiología y tratamiento. Universidad de Costa Rica. Instituto de Investigaciones Farmacéuticas Facultad de Farmacia. Costa Rica: CIMED, 2004.
26. Brunton L L, Lazo J S, Parker K L. editores. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11 ed. Colombia: McGraw-Hill Interamericana. 2007.
27. Moreno Otero R. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Esp Reumatol. [revista en línea] 2002 [accesado el 2 de abril de 2011]; 1 Supl 1: 60- 71. Disponible en: http://www.doyma.es/revistas/ctl_servlet? f=7064&ip=66.249.71.208&articuloid=13040344
28. Hennessy S, Kinman JL, Berlin JA, Feldman HI, Carson JL, Kimmel SE, et al. Lack of hepatotoxic effects of parenteral ketorolac in the Hospital setting. Arch Intern Med. [revista en línea] 1997 [accesado el 1 de abril de 2011]; 157(21): 2510-2514. Disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/157/21/2510>
29. Cocozella D. Hepatotoxicidad por antireumáticos y anticonvulsivantes. Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado A.A.E.E.H. [sede web]. Argentina:2008. [accesado el 20 de marzo del 2011]. Disponible en www.aaeeh.org.ar/rco/2008/tercera/DrCocozella.pdf
30. Bagatini F, Blatt C, Maliska G, Voges G, Alves I, Zimmermann A, et al. Potencial drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. Rev Bra Reumatol. 2011; 5(1): 20-39
31. Secone M, Seghesso M. Artritis Reumatoidea: Enfoque terapéutico. [monografía en línea]. Argentina: Escuela de Medicina, Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica. Hospital Provincial del Centenario. 2006. [accesado el 1 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.clinica-unr.org/Downloads/Monografia%20Artritis%20Reumatoidea.pdf>
32. Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, López-Duran JL, Andrade RJ. Assesment of drug-induced liver injury in clinical practice. Fundam Clin Pharmacol. [revista en línea] 2008 [accesado el 2 de abril de 2011]; 22(2):141-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18353109>
33. Gallego Gómez P, Azcoaga Lorenzo A, García Fernández ML. Hepatotoxicidad por fármacos. JANO [revista en línea] 2005 [accesado el 1 de abril de 2011]; 68 (1546):29-32. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/68/1546/29/1v68n1546a13070329pdf001.pdf>

34. Idrovo V, Casas N. Alteraciones hepáticas en pacientes con enfermedades reumáticas. Rev Col Gastroenterol [revista en línea] 2008 [accesado el 22 de febrero de 2011]; 23 (4): Disponible en <http://www.gastrocol.com/FrontPageLex/libreria/cl0005/pt/v23n4a08.pdf>
35. Navarro VJ, Senior JR. Hepatotoxicity Drug-Related. N Engl J Med. [revista en línea] 2006 354 (7): 354-731 [accesado el 22 de febrero de 2011]; Disponible en: www.nejm.org
36. Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Clifton O. et al. Rheumatoid arthritis classification criteria ACR. Arthritis and Rheumatism. [revista en línea]. 2010 [accesada el 20 de marzo del 2011]. 62 (9): 2569-81 Disponible en http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/2010_revised_criteria_classification_ra.pdf
37. Zimmerman H. Hepatotoxicidad: los efectos adversos de los fármacos y otras sustancias químicas en el hígado. 2 ed. Estados Unidos: Lippincott, 1999.
38. Björnsson E. The natural history of drug-induced liver injury: liver injury pattern presentation and DILI outcome. Semin Liver Dis. [revista en línea] 2009. [accesado el 20 de marzo del 2011]. 24 (9): 357-363. Disponible en http://www.medscape.com/viewarticle/711396_3
39. Claria J, Horrillo R, Martínez M, Morán E, Titos E, González A, et al. Mecanismos básicos de lesión hepatocelular: papel de los mediadores lipídicos de inflamación. Gastroenterol Hepatol. [revista en línea] 2008 [accesado el 22 de febrero de 2011]. 31 (10) 682-92. Disponible en: http://www.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pid=13130909&pid_usuario=0&pcontactid=&pid_revista=14&ty=161&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v31n10a13130909pdf001.pdf
40. Castellanos G, Pérez M. Esteatosis y esteatohepatitis no alcohólica. [monografía en línea]. España: AEEH Asociación Española para el Estudio del Hígado [accesado el 3 de abril del 2011] Disponible en: http://www.aeeh.org/trat_enf_hepaticas/C-22.pdf
41. Universidad Católica de Chile. Escuela de Medicina. Evaluación del estado nutricional. [monografía en línea] Chile: La universidad, [200?] [accesado el 3 de abril del 2011] Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/tercero/integradotercero/ApFisiopSist/nutricion/NutricionPDF/EvaluacionEstado.pdf>
42. Hospital General México. Hepatopatía alcohólica. [en línea] México: El Hospital, [200?] (Serie de informes técnicos) [accesado el 3 de abril del 2011] Disponible en: http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/medinterna/hepatopatia_alcoholica.pdf3

43. Glasinovic JC. Daño hepático por alcohol. [en línea] Curso integrado de clínicas medico quirúrgicas. [s.n S.l] [accesado el 3 de abril del 2011] Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/cursos/cuarto/integrado4/apuntesclases/dhalcohol.html>
44. Goldman L, Bennett J, Drazen J, Gill G, Griggs R, Kokko J, et al editores. CECIL Tratado de medicina interna. 21ª ed. Madrid: McGraw- Hill interamericana 2002.
45. Soza A. Hepatitis tóxica: acetaminofeno y otras. Gastr. Latinoam. [revista en línea] 2004 [accesado el 15 de febrero de 2011]. 15 (2): 158 – 162. Disponible en <http://www.hepatitis.cl/articulos/2004-2-Hepatitis%20toxica,%20acetaminofeno%20y%20otras.pdf>
46. Lucena M, Andrade RJ, Fernández MC, Pachkoria K, Pelaez K, Duran J et al. Determinants of the clinical expression of Amoxicillin-Clavulanate Hepatotoxicity: A prospective series from Spain. Hepatology [revista en línea] 2006 [accesado el 20 de marzo de 2011]. 44 (4): 850-6. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17006920>
47. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004;58:71-80.
48. Dariusz AL, Duffy M. Erythromycin-induced primary biliary cirrhosis. Digestive Diseases and Sciences [revista en línea] 2000 Jun [accesado el 15 de febrero de 2011]. 45(6):1115-18 Disponible en: <http://hinari-www.who.int/whalecomwww.springerlink.com/whalecom0/content/g612k60642588n16/fulltext.pdf>
49. Bengtsson F, Floren C, Hagerstrand I, Soderstrom C, Aberg T. Flucloxacillin-induced cholestatic liver damage. Scan J Infect. Dis. [revista en línea] 1985 [accesado el 20 de marzo de 2011]. 17:125-28 Disponible en : <http://hinari-gw.who.int/whalecominformahealthcare.com/whalecom0/doi/pdf/10.3109/00365548509070433>
50. Camargo R, Andrade RJ, Lucena MI. Hepatotoxicidad por fármacos utilizados en el control de la obesidad y trastornos metabólicos relacionados. Rev Esp Obes [revista en línea] 2006 [accesado el 19 de febrero de 2011] 4 (1): 17-23 Disponible en: <http://www.seedo.es/portals/seedo/RevistaObesidad/2006-n1-Revision-Hepatotoxicidad-por-farmacos-utilizados-en-el-control-de-la-obesidad.pdf>
51. Sierra F, Torres D. Enfermedad hepática tóxica inducida por drogas: Revisión sistemática estructurada. Annals of Hepatology [revista en línea] 2004 [accesado el 19 de febrero de 2011] 3(1):10-25. Disponible en: <http://www.gastrocol.com/FrontPageLex/libreria/cl0005/pt/4ORIGINAL.HEPATOTOXICIDAD120.pdf>

11. ANEXOS

ANEXOS I

HOJA DE INFORMACIÓN A PACIENTES

Nosotros somos estudiantes del último año de la carrera de médico y cirujano de la Facultad de ciencias médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

Estamos investigando sobre la función del hígado en pacientes con Artritis Reumatoide debido a que esta puede afectarse por los medicamentos que toma.

A veces, los pacientes que tienen artritis reumatoide pueden enfermarse del hígado debido a algunos de los medicamentos que toman, por lo que es importante llevar un control de cómo está funcionando el hígado.

Le vamos a dar información e invitarlo a participar en nuestro estudio. No tiene que decidir hoy si quiere participar. Antes de decidirse, puede hablar con alguien con quien se sienta cómodo sobre la investigación. Por favor, si tiene alguna duda, tenga la libertad de preguntarnos.

Nuestra investigación le servirá tanto a usted como su médico para saber cómo está funcionando su hígado en este momento y darle seguimiento o tratamiento adecuado, en caso lo llegara a necesitar. Este estudio ayudará a prevenir el daño en el hígado en pacientes como usted, debido a los medicamentos que toma.

Estamos seleccionando para este estudio, a personas mayores de 18 años que asisten regularmente a las consultas externas de los hospitales del IGSS y del Hospital General San Juan de Dios que tienen artritis reumatoide.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que recibe en esta institución, nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes. Tenga usted la certeza de que los resultados serán confidenciales.

El procedimiento que se llevará a cabo es el siguiente:

1. Se le realizarán algunas preguntas, recuerde que los datos son confidenciales.
2. Se le realizará el examen físico de rutina junto con su médico tratante. Lo pesaremos y mediremos.
3. Se revisarán los últimos controles que le haya realizado su médico tratante para determinar la función de su hígado.
4. Si los resultados no son normales se le informará a usted y a su médico para que se le dé el tratamiento adecuado.

ANEXOS II

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He sido invitado (a) a participar en la investigación "Hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide". Entiendo que se me realizarán algunas preguntas examen físico y se me pesará y medirá. He sido informado (a) que este procedimiento no tiene riesgos Sé que es posible que haya beneficios para mi persona si mis pruebas no resultan normales, ya que mi médico y yo estaremos informados y se me dará el seguimiento para mejorar mi estado de salud.

He leído y comprendido la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se han contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente ser parte en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera a mi cuidado médico.

Nombre del participante: _____ Fecha: _____

Teléfono para contactarlo: _____ Firma del participante _____

Testigo: He sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del testigo: _____

Huella dactilar del participante _____ Firma del testigo _____

Fecha _____

He leído con exactitud o he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante y la persona ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que la persona ha dado consentimiento libremente.

Nombre del investigador _____

Firma del Investigador _____ Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de consentimiento informado. Investigador: _____

ANEXOS III



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Médico y Cirujano

HEPATOTOXICIDAD EN ARTRITIS REUMATOIDE



No de Expediente Clínico o Afiliación		Fecha de Realización:		Entrevistador (Iniciales)	
HOSPITAL					
IGSS Autonomía ☐ IGSS Policlínica Zona 1 ☐ IGSS CAMIP Barranquilla ☐ Hospital General San Juan de Dios ☐					
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS					
Edad : (>18 años)	Sexo Femenino ☐ Masculino ☐	Etnia Indígena ☐ No indígena ☐	Escolaridad ' Analfabeto ☐ Alfabeto ☐ Primaria completa ☐	Primaria incompleta ☐ Secundaria ☐ Diversificado ☐ Universidad ☐	
CARACTERIZACIÓN CLÍNICA					
Peso:		Talla:		IMC:	
Síntomas: Astenia ☐ Hiporexia ☐ Dolor en Hipocondrio derecho ☐ Ninguno ☐			Signos: Ictericia ☐ Hepatomegalia ☐ Ascitis ☐ Dolor a la palpación en Hipocondrio derecho ☐ Ninguno ☐		
FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD					
Comorbilidad asociada a daño hepático Diabetes Mellitus ☐ Alcoholismo ☐ Enfermedades tiroideas ☐ Síndrome de Cushing ☐ Dislipidemia ☐ Desnutrición ☐ Obesidad ☐ Otras ☐ _____ Ninguna ☐		Tratamiento Farmacológico para Artritis Reumatoide AINES ☐ Cual(s): _____ Glucocorticoides ☐ _____ Metotrexate+ AF ☐ sin AF ☐ Ciclosporina ☐ Leflunomida ☐ Sales de Oro ☐ Antipalúdicos ☐ Sulfasalazina ☐ D-penicilamina ☐ Azatioprina ☐ Ciclofosfamida ☐ Etanercept ☐ Infliximab ☐ Adalimumab ☐ Rituximab ☐ Ninguno ☐		Tratamiento Farmacológico asociado: ACOS ☐ Antituberculosos ☐ Antibióticos en los últimos 30 días ☐ Antihipertensivos ☐ _____ Hipoglucemiantes ☐ Anticonvulsivantes ☐ Antidepresivos ☐ Lipolipemiantes ☐ Antiprotazoarios ☐ Bifosfonatos ☐ Otros ☐ _____ Ninguno ☐ Polifarmacia (+ de 6 medicamentos) Si ☐ No ☐	
VALORES DE LABORATORIO					
ALT Normal ☐ Elevado ☐		FA Normal ☐ Elevado ☐		BBSS total Normal ☐ Elevado ☐	
DAÑO HEPÁTICO					
Hepatocelular Elevación ALT : Si ☐ No ☐		Mixto Elevación FA + ALT: Si ☐ No ☐		Colestásico Elevación de FA y/o BBSS total Si ☐ No ☐	
Daño hepático Si ☐ No ☐					
HEPATOTOXICIDAD					
Hepatocelular ALT > 2 veces: Si ☐ No ☐ Índice ALT/FA > 5 Si ☐ No ☐ Mal pronóstico (BBSS total > 3 veces) Si ☐ No ☐		Mixto ALT > 2 veces + > FA: Si ☐ No ☐ Índice ALT/FA entre 2 y 5 Si ☐ No ☐		Colestásico FA > 2 veces Si ☐ No ☐ ó > BBSS total Si ☐ No ☐ ó Índice ALT/FA < 2: Si ☐ No ☐	
Hepatotoxicidad Si ☐ No ☐					

ANEXOS IV

TABLA 1

Distribución según edad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

EDAD	TOTAL	%
18 a 24	2	4
25 a 39	7	13
40 a 49	12	23
50 a 59	14	26
60 a 64	6	11
65 a 69	3	6
> 70	9	17
TOTAL	53	100

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 2

Distribución según sexo de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, 2011

SEXO	TOTAL	%
Femenino	42	79
Masculino	11	21
TOTAL	53	100

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 3

Distribución según etnia de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, 2011

ETNIA	TOTAL	%
Indígena	4	8
No indígena	49	92
TOTAL	53	100

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 4

Distribución según escolaridad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, 2011

ESCOLARIDAD	TOTAL	%
Analfabeto	0	0
Alfabeto	3	6
Primaria incompleta	10	19
Primaria completa	8	15
Secundaria	4	8
Diversificado	15	28
Universidad	13	25
TOTAL	53	100

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 5

Comorbilidad asociada a daño a hepático de pacientes con AR que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

Comorbilidad asociada a daño hepático	TOTAL	%
Diabetes Mellitus	11	21
Alcoholismo	3	6
Enfermedades tiroideas	8	15
Síndrome de Cushing	3	6
Dislipidemia	8	15
Obesidad	12	23
Ninguna	26	49

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 6

Tratamiento farmacológico de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

Tratamiento farmacológico para AR	TOTAL	%
Antiinflamatorios no esteroideos	47	89
Glucocorticoides	36	68
Metotrexate con ácido fólico	15	28
Metotrexate sin ácido fólico	13	25
Leflunomida	30	57
Antipalúdicos	15	28
Sulfasalazina	13	25
D-penicilamina	1	2
Azatioprina	2	4
Etanercept	2	4
Infliximab	1	2
Rituximab	1	2
Adalimumab	1	2

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 7

Tratamiento farmacológico asociado de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

Tratamiento farmacológico asociado	TOTAL	%
Anticonceptivos orales	2	4
Antibióticos últimos 30 días	12	23
Anticonvulsivantes	6	11
Antidepresivos	1	2
Antihipertensivos	24	45
Bifosfonatos	8	15
Hipoglucemiantes	9	17
Lipolipemiantes	3	6
Ninguno	17	32
Otros	2	4

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 8

Polifarmacia en pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

POLIFARMACIA	TOTAL	%
SI	28	53
NO	25	47
TOTAL	53	100

FUENTE: Boletas de recolección de datos

ANEXOS V

TABLA 1

Características demográficas de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	CAMIP BARRANQUILLA		AUTONOMÍA		H.G.S.J.D.D.		POLICLINICA		TOTAL	
	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
EDAD										
18 a 24	0	0	0	0	2	22	0	0	2	4
25 a 39	0	0	0	0	1	11	6	29	7	13
40 a 49	1	6	2	29	3	33	6	29	12	23
50 a 59	2	13	3	43	3	33	6	29	14	26
60 a 64	2	13	2	29	0	0	2	10	6	11
65 a 69	3	19	0	0	0	0	0	0	3	6
> 70	8	50	0	0	0	0	1	5	9	17
SEXO										
Femenino	10	63	4	57	8	89	20	95	42	79
Masculino	6	38	3	43	1	11	1	5	11	21
ETNIA										
Indígena	0	0	3	43	0	0	1	5	4	8
No indígena	16	100	4	57	9	100	20	95	49	92
ESCOLARIDAD										
Analfabeto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Alfabeto	3	19	0	0	0	0	0	0	3	6
Primaria incompleta	4	25	0	0	3	33	3	14	10	19
Primaria completa	4	25	1	14	1	11	2	10	8	15
Secundaria	0	0	1	14	3	33	0	0	4	8
Diversificado	3	19	3	43	2	22	7	33	15	28
Universidad	2	13	2	29	0	0	9	43	13	25

FUENTE: Boletas de recolección de datos

TABLA 2

Características clínicas de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	CAMIP Barranquilla		AUTONOMÍA		H.G.S.J.D.D.		POLICLINICA		TOTAL	
SÍNTOMAS	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
Astenia	3	19	0	0	0	0	11	52	14	26
Hiporexia	1	6	0	0	1	11	10	48	12	23
Dolor en hipocondrio derecho	0	0	0	0	2	22	0	0	2	4
Ninguno	12	75	7	100	6	67	5	24	30	57
SIGNOS										
Ictericia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatomegalia	0	0	0	0	3	33	0	0	3	6
Ascitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dolor a la palpación en Hipocondrio derecho	0	0	0	0	2	22	4	19	6	11
Ninguno	16	100	7	100	6	67	17	81	46	87

Fuente: Boletas de recolección de datos

TABLA 3

Factores de susceptibilidad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD	CAMIP Barranquilla		AUTONOMÍA		H.G.S.J.D.D.		POLICLINICA		TOTAL	
Comorbilidad	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
Diabetes Mellitus	6	38	1	14	1	11	3	14	11	21
Alcoholismo	2	13	0	0	1	11	0	0	3	6
Enfermedades tiroideas	3	19	0	0	2	22	3	14	8	15
Síndrome de Cushing	1	6	0	0	1	11	1	5	3	6
Dislipidemia	6	38	0	0	0	0	2	10	8	15
Desnutrición	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Obesidad	5	31	2	29	2	22	3	14	12	23
Otras	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ninguna	5	31	4	57	4	44	13	62	26	49
Tratamiento Farmacológico para Artritis Reumatoide										
Antiinflamatorios no esteroideos	15	94	6	86	9	100	17	81	47	89
Glucocorticoides	11	69	3	43	6	67	16	76	36	68
Metotrexate con ácido fólico	8	50	2	29	3	33	2	10	15	28
Metotrexate sin ácido fólico	0	0	4	57	6	67	3	14	13	25
Ciclosporina	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leflunomida	7	44	5	71	0	0	18	86	30	57
Sales de Oro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antipalúdicos	6	38	3	43	2	22	4	19	15	28
Sulfasalazina	1	6	0	0	0	0	12	57	13	25
D-penicilamina	1	6	0	0	0	0	0	0	1	2
Azatioprina	1	6	0	0	0	0	1	5	2	4
Ciclofosfamida	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Etanercept	1	6	1	14	0	0	0	0	2	4
Infliximab	0	0	1	14	0	0	0	0	1	2
Rituximab	0	0	1	14	0	0	0	0	1	2
Adalimumab	0	0	1	14	0	0	0	0	1	2
Ninguno	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Fuente: Boletas de recolección de datos

TABLA 4

Factores de susceptibilidad de pacientes con AR y hepatotoxicidad que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD	CAMIP Barranquilla		AUTONOMÍA		H.G.S.J.D.D.		POLICLINICA		TOTAL	
Tratamiento Farmacológico asociado	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
Anticonceptivos orales	1	6	0	0	0	0	0	0	1	2
Antituberculosos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Antibióticos últimos 30 días	3	19	0	0	3	33	6	29	12	23
Antihipertensivos	11	69	2	29	3	33	8	38	24	45
Hipoglucemiantes	5	31	0	0	1	11	3	14	9	17
Anticonvulsivantes	6	38	0	0	0	0	0	0	6	11
Antidepresivos	0	0	0	0	0	0	1	5	1	2
Lipolipemiantes	0	0	0	0	1	11	2	10	3	6
Antiprotozoarios	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bifosfonatos	6	38	0	0	0	0	2	10	8	15
Otros	0	0	0	0	2	22	0	0	2	4
Ninguno	1	6	5	71	3	33	8	38	17	32
POLIFARMACIA										
SI	15	94	0	0	4	44	9	43	28	53
NO	1	6	7	100	5	56	12	57	25	47

Fuente: Boletas de recolección de datos

TABLA 5

Categorías de hepatotoxicidad en pacientes con AR que asistieron a las consultas externas de reumatología del Hospital San Juan de Dios, Clínica de Especialidades La Autonomía, Policlínica zona 1 y CAMIP Barranquilla II, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante los meses de mayo y junio 2011
Guatemala, junio 2011

CATEGORÍA DE HEPATOTOXICIDAD	CAMIP BARRANQUILLA II		LA AUTONOMÍA		H.G.S.J.D.D		POLICLÍNICA		TOTAL	
	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%	casos	%
RIESGO DAÑO HEPÁTICO	15	38	1	2	2	3	3	3	21	9
DAÑO HEPATICO	1	3	5	12	5	9	16	18	27	12
Hepatocelular	1		3		2		11		17	
Colestásico	0		2		3		2		7	
Mixto	0		0		0		3		3	
HEPATOTOXICIDAD	0	0	1	2	2	3	2	2	5	2
Hepatocelular	0		0		1		2		3	
Colestásico	0		1		1		0		2	
Mixto	0		0		0		0		0	
TOTAL	16	30%	7	13%	9	17%	21	40%	53	100%

Fuente: Boletas de recolección de datos