



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

CAMPUS LEÓN

DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

“Asociación de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide con el uso de metotrexato y leflunomida en monoterapia y combinado”

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA:

JOSÉ ANTONIO VELOZ ARANDA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. RODOLFO GUARDADO MENDOZA

Doctor en Ciencias Médicas

Médico Especialista en Endocrinología y Subespecialista en Diabetes

Investigador del Laboratorio de Investigación en Metabolismo de la

Universidad de Guanajuato (LIMUG), Campus León.

León, Guanajuato, México.

MIC. JORGE LUIS TORRES GUTIÉRREZ

Maestro en Investigación Clínica

Médico Especialista en Medicina interna y Subespecialista en Geriátría

Profesor del Curso de Geriátría del Hospital Regional León

del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

León, Guanajuato, México.

MIC. PABLO JULIÁN MEDINA SÁNCHEZ

Maestro en Investigación Clínica

Médico Especialista en Otorrinolaringología y Subespecialista en Somnología

Director del Hospital Regional León

del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

León, Guanajuato, México.

León, Guanajuato. A 22 de noviembre 2022.

INDICE

Agradecimientos	3
Antecedentes	4
Pregunta de Investigación	7
Justificación	7
Objetivos	8
Hipótesis	8
Metodología	8
Consideraciones Éticas	10
Definición de variables	12
Resultados	14
Discusión	18
Conclusión	20
Bibliografía	21
Anexos	23

Agradecimientos.

- A Bety: por tu ejemplo, tu fortaleza y la herencia que me dejaste.
- A mi hija Ani: por enseñarme tanto, por ser mi motor, mi todo.
- A mi esposa Alejandra: por su amor infinito e incondicional.
- A mis padres y a mi hermana: por darme amor, educación y una gran familia.
- Al Dr. Rodolfo Guardado Mendoza: por su orientación desde el principio.
- Al Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez: por su generosidad y ejemplo.
- A Cinthia Zárate Virgen: por su enorme apoyo en la recolección de datos.
- Al Dr. Francisco Javier Guzmán Ordaz: por su amistad y por mil batallas juntos.
- Al Dr. Sergio García Méndez: por su amistad, acortar distancias y leer entre líneas.
- A mis compañeros: Héctor, Elena, Elizabeth, Javier y Rafael. Por su empatía.
- A mis queridos pacientes: por su confianza y permitirme ser médico.

ANTECEDENTES.

La enfermedad

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y crónica. La fisiopatogenia está basada en la susceptibilidad que involucra factores genéticos y ambientales, para desarrollar una respuesta inflamatoria articular con destrucción sinovial y otras manifestaciones extraarticulares. Es más frecuente en mujeres, y se reporta una prevalencia global que va de 0.5 % a 1.0 % a nivel global. ⁽¹⁾

En México se realizó un estudio epidemiológico que aplicó la metodología COPCORD en 2011, en el cual se encontraron variaciones regionales notables, con una prevalencia ajustada de 1.49 %. ⁽²⁾ Las principales manifestaciones son la inflamación de las articulaciones, rigidez articular matutina y la disminución de la movilidad. También se conocen otras manifestaciones clínicas asociadas con la respuesta inflamatoria de fase aguda como los nódulos reumatoides, vasculitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de Sjögren secundario. ⁽¹⁾

El diagnóstico es clínico y se basa en la evaluación de las articulaciones dolorosas e inflamadas, el tiempo de evolución, y la medición de marcadores serológicos (factor reumatoide, anticuerpos contra péptidos cítricos citrulinados) así como de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular). ⁽³⁾

El tratamiento

El objetivo general del tratamiento es mantener la remisión o la menor actividad de la enfermedad posible, y está basado en el uso de medicamentos que reducen la inflamación, mejoran la función y previenen el daño. La terapia con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) debe comenzar tan pronto como se haya realizado el diagnóstico. El metotrexato debe ser parte de la primera estrategia de tratamiento. El manejo con leflunomida o sulfasalazina, debe considerarse en aquellos pacientes con contraindicación o intolerancia al metotrexato. ⁽⁴⁾

Las dosis de metotrexato van de 10-25 mg/semana ya sea como monoterapia o en combinación; la dosis de leflunomida es de 20 mg/día. La terapia combinada con leflunomida y metotrexato es una opción en pacientes con actividad articular persistente a pesar del uso de metotrexato como monoterapia. ⁽⁵⁾

Metotrexato

Es un antimetabolito (análogo del ácido fólico) con metabolismo hepático y excreción renal, que inicialmente fue diseñado para inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, que en oncología tiene su utilidad al interferir el metabolismo de las células malignas disminuyendo su proliferación. ^(6,7) Posee características bien identificadas como antimetabolito que inhibe la síntesis de DNA, así como la reparación y replicación celular. Inicialmente fue utilizado para el tratamiento de leucemia en niños en 1948, y aprobada por la FDA en 1988 para su uso en artritis reumatoide.

Es uno de los medicamentos más usados en el mundo como modificador de la enfermedad, tanto

por su eficacia, como por su bajo costo. ⁽⁸⁾

Los regímenes de tratamiento se dividen por la magnitud de la dosis (alta, intermedia y baja). En reumatología se usa a dosis bajas como inmunomodulador, con 4 mecanismos de acción: reduce la acumulación de agentes tóxicos como poliaminas, disminuye la concentración intracelular de glutatión y aumento de los niveles extracelulares de adenosina, y como anti-folato; con lo cual se modula la función de los linfocitos y los macrófagos reduciendo los mecanismos de quimiotaxis de los macrófagos y disminuyendo las inmunoglobulinas y las citocinas proinflamatorias. El tratamiento con metotrexato puede ser efectivo durante varios años. Todos los fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) y biológicos tienen efectos secundarios. Por ello es importante reconocer los efectos a largo plazo para la seguridad del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes del metotrexato se enlistan en la tabla 1. ⁽⁶⁾

Comunes	Menos frecuentes	Raras
Aumento de las enzimas hepáticas	Cefalea	Nefrotoxicidad
Nausea	Vértigo	Cirrosis
Anorexia	Neumopatía intersticial (por hipersensibilidad)	Fotosensibilidad
Diarrea	Leucopenia	Rash
Mucositis	Trombocitopenia	Dermatitis
Malestar general	Alopecia	Ginecomastia
	Infecciones	Oligospermia

Tabla 1. Efectos adversos asociados con el uso de metotrexato en artritis reumatoide.

Los mecanismos de daño hepático no están completamente elucidados, pero se considera que se debe a toxicidad directa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN. ⁽⁹⁾ Existen varias teorías acerca de la toxicidad hepática. Una de ellas sugiere que el metotrexato activa las células de Ito, que son adipocitos almacenadores de vitamina A ubicados en las áreas peri sinusoidales; en respuesta a la agresión hepática se transforman en mielo fibroblastos participando así en la producción de colágeno y fibronectina. Otra teoría trata sobre la acumulación intracelular de metotrexato ocasionando depleción de folatos. ⁽⁸⁾

Existen reportes de toxicidad hepática con metotrexato a dosis bajas (10.5 mg/semana), con incidencia de 20.2% de al menos un episodio de aumento de las enzimas hepáticas. En este reporte se registró que 12.9% de los pacientes tuvo aumento de transaminasas de 2 veces por arriba del límite normal. ⁽¹⁰⁾

Esto contrasta con otros registros basados en estudios histopatológicos, que reportaron una prevalencia de fibrosis hepática de 14-50% y de cirrosis de 11-26%. También se ha estudiado la prevalencia de cambios histopatológicos en biopsia de hígado en pacientes con dosis bajas de metotrexato llegando al 27.9%, aunque se asoció con otros factores confusores como uso de AINE, poco apego a la toma del ácido fólico, obesidad, uso de alcohol, diabetes, etc. Se estima que 15-50 % de los pacientes que reciben dosis bajas de metotrexato forma crónica desarrollarán aumento de transaminasas, la mayor parte de las veces autolimitada; aproximadamente 5 % tendrán aumento mayor a 2 veces el límite normal. ⁽⁸⁾ No parece existir una relación entre el uso acumulado del medicamento y la aparición de fibrosis o cirrosis. ⁽¹¹⁾

Leflunomida.

Es un medicamento diseñado para tratar enfermedades inflamatorias con fondo autoinmune. Su mecanismo se basa en la inhibición de la enzima dihidrofolato deshidrogenasa, la síntesis de *ново* de pirimidina y finalmente en la expansión clonal de las células T. Fue probada en modelos animales inducidos para desarrollar artritis, y finalmente en ensayos clínicos para tratamiento en artritis reumatoide. Tras su ingesta y paso al plasma, se convierte en el hígado a su metabolito activo, maloniltriloamide A77-1726. Su excreción es de 90% a través de la orina y heces. Con respecto a su efecto modificador del proceso inflamatorio en artritis reumatoide, los principales mecanismos incluyen la inhibición de la expansión clonal de células T mediante la síntesis de *ново* de pirimidina, disminución de la actividad de tirosin cinasa, inhibición del FN-κB, entre otros. ⁽¹²⁾

Los efectos secundarios y potencialmente fatales incluyen la toxicidad medular, hepática y pulmonar. Los estudios iniciales en animales demostraron que la fibrosis hepática y la cirrosis eran más frecuentes con dosis altas diarias, no así con las dosis semanales; los hallazgos en humanos han sido controversiales. ^(10, 12)

El daño hepático en usuarios de leflunomida usualmente aparece después de 1 a 6 meses de tratamiento, y suele asociarse con diarrea. Aproximadamente 15 % de los sujetos tratados con leflunomida desarrollan aumento transitorio de las transaminasas, en el contexto de un patrón colestásico o hepatocelular, generalmente asintomática y en el rango de 2 a 3 veces el valor normal. El aumento por arriba de las 3 veces del valor normal ocurre en 1-4% de los casos. El mecanismo de daño parece deberse a la producción de un intermediario tóxico. ⁽¹³⁾

Toxicidad hepática.

Las transaminasas o aminotransferasas son enzimas que catalizan la transferencia de grupos α-amino de aspartato y alanina al grupo α-keto del ácido ketoglúterico para generar ácidos oxalacético y pirúvico, respectivamente. Ambas aminotransferasas tienen una alta concentración en hígado.

La transaminasa glutámico oxalacética (TGO), también llamada aspartato aminotransferasa (AST), se encuentra en altas concentraciones en el hígado, y en menor proporción en corazón, músculo esquelético, riñones, cerebro, eritrocitos; la alanina aminotransferasa (ALT) también conocida como transaminasa glutámica oxalacética (TGP), se encuentra en bajas concentraciones en músculo esquelético y riñón. La ALT se encuentra en el citoplasma, mientras que la actividad de la AST tiene una distribución de 20% en el citosol, y de 80 % a nivel mitocondrial. La ALT es considerada como la más específica para evaluar daño hepático. ⁽¹⁴⁾

La evaluación de la toxicidad hepática se lleva a cabo con la medición de las transaminasas, específicamente de la alanina aminotransferasa (ALT) o transaminasa glutámico-pirúvica (TGP), con o sin aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética (ATGO) cada mes hasta que se encuentre la dosis apropiada de metotrexato en cada paciente, y posteriormente cada 3 meses. Ambas enzimas se correlacionan con los grados histológicos de daño hepático compatibles con fibrosis y cirrosis en pacientes con artritis reumatoide, con una sensibilidad de 80% y especificidad de 82%. En caso de aumento en la cifra de transaminasas mayor a 3 veces el límite normal superior, se deberá suspender el metotrexato. Cuando las transaminasas regresan a la normalidad, se podrá reiniciar el metotrexato a dosis bajas. ⁽¹⁵⁾

El aumento en las enzimas hepáticas es el segundo evento adverso más frecuente después de los efectos gastrointestinales. Las transaminasas regresan a la normalidad en el 64% de los casos después de la suspensión del metotrexato. ⁽⁸⁾

Las recomendaciones para el monitoreo de la toxicidad por leflunomida derivan de la experiencia con metotrexato, e incluyen la medición de transaminasas y albúmina sérica, cada 4-8 semanas. ⁽¹²⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existe asociación entre la combinación de metotrexato y leflunomida con la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide?

JUSTIFICACIÓN

La detección de las manifestaciones de toxicidad asociadas a los FARME depende de la sospecha fundamentada en el interrogatorio y la exploración dirigidos. Existe información con disparidad en la frecuencia de los eventos adversos asociados con los medicamentos utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, específicamente de los FARME. Algunos de ellos tienen incluso un perfil de toxicidad que difiere completamente de la percepción entre médicos y pacientes. Este es el caso particular del metotrexato, considerado como la primera opción de tratamiento dentro de los FARMEs, el cual es considerado como de alto riesgo con efectos secundarios sobre la función hepática. Se considera a las combinaciones de FARME que incluyen metotrexato, leflunomida, y

esteroide como las más tóxicas a nivel hepático, pero los reportes en la literatura varían considerablemente. Todo esto repercute en la morbimortalidad y en los costos de atención.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- **Objetivo general**
 - Analizar la asociación de metotrexato y leflunomida con la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide.
- **Objetivos específicos**
 - Analizar la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide que usan solo metotrexato.
 - Analizar la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide que usan leflunomida.
 - Analizar la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide que usan la combinación de metotrexato con leflunomida.
 - Identificar la asociación de la toxicidad con la actividad de la enfermedad.
 - Determinar la duración del tratamiento con metotrexato y/o leflunomida previo al evento de toxicidad.
 - Identificar la prevalencia de toxicidad hepática definida por el aumento de transaminasas.
 - Identificar la dosis media de metotrexato asociada con toxicidad.

Hipótesis alterna

La frecuencia de toxicidad hepática es distinta entre la combinación de metotrexato con leflunomida.

Hipótesis nula

La frecuencia de toxicidad hepática es igual entre la combinación de metotrexato con leflunomida.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio. Estudio de cohorte observacional, retrospectivo, y analítico.

Definición del universo. Pacientes que acuden a consulta de reumatología del Hospital Regional del ISSSTE de León, Gto.

Tipo de muestreo. Casos consecutivos, por conveniencia.

Definición de las unidades de observación. Pacientes que acudieron a la consulta externa de reumatología que sean clasificados/diagnosticados con AR en base a los criterios EULAR/ACR 2010, que cumplan con los criterios de inclusión y que acepten participar en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres quienes cumplieron con la clasificación o diagnosticados con artritis reumatoide (ACR de 1997, o ACR/ EULAR 2010) en la consulta externa de reumatología.
- Pacientes que recibieron tratamiento combinado que incluya metotrexato, leflunomide, la combinación con otros FARME sintéticos y/o biológicos.
- Pacientes que acepten firmar el consentimiento informado para ser incluidos en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades hepáticas primarias o secundarias diferentes a la toxicidad por FARME.
- Pacientes cuyos expedientes no cumplieron con la información suficiente para demostrar la toxicidad hepática.

Criterios de eliminación

- Pacientes que retiren el consentimiento informado para participar en este estudio.

Cálculo del tamaño de la muestra: se utilizó el estadígrafo Z para la comparación de proporciones entre variables dicotómicas, con una diferencia de 25% esperada, con proporción menor de 10%; con una hipótesis unilateral, con α de 0.05, un β de 0.20 y una potencia del 0.80. Se determinó un tamaño mínimo de la muestra de 48 por grupo, más el 20% de pérdidas, con un total de 114 pacientes.

Tamaño de la muestra requerido por grupo cuando se usa el estadígrafo z para comparar proporciones de variables dicotómicas

TABLA 13.B. Tamaño de la muestra por grupo para comparar dos proporciones

<i>P1 o P2 (el menor de los dos)*</i>	<i>Diferencia esperada entre P1 y P2</i>									
	<i>0,05</i>	<i>0,10</i>	<i>0,15</i>	<i>0,20</i>	<i>0,25</i>	<i>0,30</i>	<i>0,35</i>	<i>0,40</i>	<i>0,45</i>	<i>0,50</i>
0,05	342	110	59	38	27	21	17	13	11	9
	434	140	75	49	35	27	21	17	14	12
	581	187	100	65	46	35	28	22	19	15
0,10	539	156	78	48	33	25	19	15	12	10
	685	199	99	62	43	31	24	19	16	13
	916	266	133	82	56	42	32	25	21	17

DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para medición de variables cualitativas nominales u ordinales en frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron media y desviación estándar. Como pruebas inferenciales se utilizó ANOVA para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en variables cuantitativas como TGO y TGP, SDAI y CDAI entre pacientes tratados con metotrexato, leflunomida o la combinación de ambos. Para determinar si existieron diferencias en variables cualitativas como toxicidad entre los 3 grupos, se empleó la Chi-cuadrada. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS v.23.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se apegó a las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki y sus modificaciones subsecuentes para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos; además, se apega a las consideraciones formuladas en la Investigación para la Salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Por sus características, este estudio se considera de riesgo mínimo y se realizará previa firma del consentimiento informado. De forma adicional, el investigador responsable del estudio se aseguró de la confidencialidad de los datos.

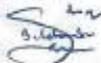
Resumen de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados, y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben ser participantes voluntarios e informados. Siempre debe respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. De forma adicional se firmará una hoja de confidencialidad de datos.

Comité de Investigación del Hospital Regional ISSSTE León. Protocolo sometido a evaluación ante el comité de investigación, aprobado con número de registro **446.2019**.

	ISSSTE INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO DE GUANAJUATO		2019 CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA
DIRECCION HOSPITAL REGIONAL ISSSTE LEON. COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN Jefatura de Investigación			
OFICIO No. HRL/JI/673/2019			
León, Gto., a 4 de septiembre del 2019			
Asunto: Asignación de número de Registro de protocolo de investigación			
DR. JOSÉ ANTONIO VELOZ ARANDA INVESTIGADOR PRESENTE.			
Sirva el presente para hacer de su conocimiento que a través de la Plataforma Nacional de Protocolos de Investigación. Se asignó el número de registro 446.2019 correspondiente al protocolo de Investigación denominado "Riesgo de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide por el uso de metotrexato y fleflunomida en monoterapia y combinado" .			
Con la siguiente observación:			
Se solicita Informe Técnico de avances cada seis meses a partir de la fecha hasta su terminación. El informe debe traer las firmas autógrafas y ser enviado a través del jefe de investigación			
Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.			
ATENTAMENTE	 ISSSTE INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO DE GUANAJUATO		
	JEFATURA DE INVESTIGACIÓN		
DRA. LIZBETH SARAÍ BALDENEBRO LUGO JEFA DE INVESTIGACIÓN SECRETARIO TECNICO			
<small>Av. Pradera # 1101, Colonia Azteca, Cp. 37620, León, Guanajuato Teléfono: 01 477 715378 (26), (51), extensión 408 www.issste.gob.mx Email: lizbeth.baldenebro@issste.gob.mx</small>			

OPERACIONALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

- **Independientes: tratamiento con** metotrexato, leflunomida, o con la combinación (metotrexato/ leflunomide).
- **Dependiente:** toxicidad hepática.

Variable	Operacionalización de las variables
Toxicidad hepática	Definición: aumento de transaminasas (TGO/AST, TGP/ALT), mayor a 2 veces los límites superiores normales.
	Operacionalización: medición en suero de pacientes con artritis reumatoide de la consulta externa de reumatología del Hospital Regional I.S.S.S.T.E. León, mediante espectrofotometría. Valores de referencia según el laboratorio local: TGO/AST de 15-40 U/L, TGP/ALT de 17-45 U/L. Con reporte impreso en el expediente clínico.
	Tipo de variable: Cualitativa nominal, dicotómica.
FARME	Definición: uso de medicamento modificador de la enfermedad sintético (FARME).
	Operacionalización: registro del uso del medicamento dentro del esquema de tratamiento para artritis reumatoide, de forma específica metotrexato, leflunomide o la combinación de ambos.
	Tipo de variable: Cualitativa nominal, politómica
Actividad de la enfermedad por SDAI	Definición: el CDAI (Clinical Disease Activity Index) es un constructo que evalúa el grado de actividad de la artritis reumatoide de forma simplificada. Clasifica la actividad de la artritis en: remisión, baja actividad, moderada actividad y alta actividad.
	Operacionalización: conteo articular (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación del estado global de salud (PGA), y evaluación del médico (EGA), proteína C reactiva en mg/L. Se graduará de la forma siguiente según el puntaje estimado: ≤ 2.8 Remisión, 2.9 - ≤ 10 baja actividad, 10.1 - ≤ 22 Moderada actividad, > 22 alta actividad
	Tipo de variable: cualitativa ordinal.
Actividad de la enfermedad por CDAI	Definición: El CDAI (Clinical Disease Activity Index) es un constructo diseñado para evaluar el grado de actividad de la artritis reumatoide, es semejante al SDAI, sin embargo, su cálculo es más sencillo ya que no requiere medición de reactantes de fase aguda. Se clasifica a la actividad como: remisión, baja, moderada y alta actividad.
	Operacionalización: Conteo articular (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación del estado global de salud (PGA), y evaluación del médico (EGA), proteína C reactiva en mg/L. Se graduará de la forma siguiente según el puntaje estimado: ≤ 2.8 Remisión, 2.9 - ≤ 10 baja actividad, 10.1 - ≤ 22 Moderada actividad, > 22 alta actividad

AINE	Definición: Antiinflamatorios no esteroideos para el manejo del dolor
	Operacionalización: registro del uso de alguno de los AINEs más comunes como diclofenaco, etoricoxib, celecoxib, etc.
	Tipo de variable: Cualitativa nominal, politómica
Leflunomida	Operacionalización: medicamento derivado isoxazol que inhibe de forma reversible la dihidroorotato deshidrogenasa, afectando directamente al metabolismo celular de los linfocitos T, e inhibiendo de forma potente la expresión del NF-κB, con efectos inmunomoduladores en la artritis reumatoide. Se utiliza como monoterapia o en combinación con otros medicamentos.
	Operacionalización: registro del uso del medicamento dentro del esquema de tratamiento para artritis reumatoide. La administración del medicamento es por vía oral (con tabletas de 20 mg), y la dosis establecida es de 20 mg diario.
	Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica.
Actividad de la AR medida por CDAI (19)	Definición: El CDAI (Clinical Disease Activity Index) es un constructo que evaluar el grado de actividad de la artritis reumatoide, es semejante al DAS28 sin embargo su cálculo es más sencillo, clasifica la actividad de la AR en remisión, baja actividad, moderada actividad y alta actividad.
	Operacionalización: conteo articular (número de articulaciones dolorosas e inflamadas, evaluación del estado global de salud (PGA), y evaluación del médico (EGA), proteína C reactiva en mg/L. Se graduará de la forma siguiente según el puntaje estimado: ≤2.8 Remisión, 2.9 - ≤10 baja actividad, 10.1 - ≤22 Moderada actividad, >22 alta actividad
	Tipo de variable: cualitativa ordinal.
Tiempo de evolución	Definición: tiempo en años desde el diagnóstico de la artritis reumatoide, hasta la detección de la toxicidad hepática o el registro en el estudio.
	Tipo de variable: cuantitativa, ordinal
Edad	Definición: tiempo transcurrido desde el nacimiento, en años
	Operacionalización: registro de la edad al momento del evento de toxicidad hepática o de la inclusión en el registro.

Variables nominales:

- Sexo: hombre o mujer (Nominal)
- Diagnóstico (artritis reumatoide).
- Tratamiento utilizado, terapia combinada con FARME sintético o biológico (ordinal)
- Grado de actividad de la enfermedad: en remisión, leve, moderada y grave (escala ordinal).

Variables numéricas:

- Edad: tiempo vivido en años
- Tiempo de evolución de la enfermedad en años.
- Niveles de transaminasas (TGO/AST, TGP/ALT) en U/L (escala de razón).

RESULTADOS.

Se revisaron 309 expedientes derivados de los registros de epidemiología del Hospital Regional del ISSSTE León, de los cuales se excluyeron 115 por tratarse casos de otras enfermedades, o bien, por no contar con información suficiente.

Características demográficas de los pacientes con artritis reumatoide

En este estudio se incluyeron un total de 193 pacientes con artritis reumatoide de edad media 53.5 ± 12.1 años (rango 19-86 años), de los cuales el 90.7% eran mujeres y el 9.3% hombres [Tabla 2].

Característica	Valores
Edad (años)	53.5 ± 12.1
Sexo	
Mujeres	90.7 (175)
Hombres	9.3 (18)

Tratamiento.

El tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) se basó en el uso de metotrexato, leflunomida o en la combinación de ambos; la frecuencia del uso de estos fue la siguiente: metotrexato en 38.9%, leflunomida en 22.3% y la combinación de metotrexato con leflunomida en 38.9% [Tabla 3].

Además, el 28% recibieron sulfasalazina, el 23.3% algún biológico y el 17.1% sulfasalazina más biológico. De los que recibieron biológico, el 25.9% recibieron antagonistas de TNF alfa, el 10.4% antagonistas de IL-6, el 3.1% antagonistas de CD20 y el 2.1% abatacept. En relación con el tiempo de tratamiento con FARME la duración media fue 4.0 ± 3.4 años. Los glucocorticoides se prescribieron a 47.2% de los pacientes y los AINEs al 59.1% [Tabla 3].

Tabla 3. Tratamiento ofrecido a los pacientes con artritis reumatoide	
Tipo de tratamiento	Valores
FARME	
Metotrexato	75 (38.9 %)
Leflunomida	43 (22.3 %)
Metotrexato y leflunomida	75 (38.9 %)
Otros FARME	
Sulfasalazina	54 (28 %)
Biológico	33 (17.1 %)
Sulfasalazina + biológico	45 (23.3 %)
Tipo de biológico	
Antagonistas de TNF α	50 (25.9 %)
Antagonistas de IL-6	20 (10.4 %)
Antagonistas de CD20	6 (3.1 %)
Abatecept	4 (2.1 %)
Otros tratamientos	
Glucocorticoides	91 (47.2 %)
AINEs	114 (59.1 %)
Paracetamol	51 (26.4 %)
Duración del tratamiento con FARME (años)	4.0 \pm 3.4

Comparación de la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento

Enseguida, se compararon las características de los pacientes con artritis reumatoide según el tipo de FARME (metotrexato, leflunomida o metotrexato + leflunomida). La puntuación media CDAI (Índice clínico de actividad de la enfermedad) en el grupo metotrexato fue 0.97 ± 1.04 , en el grupo leflunomida 0.86 ± 1.08 y en el grupo metotrexato/ leflunomida fue de 1.07 ± 1.06 ($p=0.591$, prueba ANOVA) [Tabla 3].

La puntuación media SDAI (Índice simplificado de actividad de la enfermedad) en el grupo metotrexato fue 1.00 ± 1.04 , en el grupo leflunomida fue 0.86 ± 1.08 y en el grupo metotrexato/ leflunomida fue 0.99 ± 1.04 puntos [Tabla 3]. No se encontraron diferencias significativas en la clase funcional en pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento [Tabla 3].

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de positividad del factor reumatoide y anticuerpos anti-CCP [Tabla 4].

Tabla 4. Comparación de características de la enfermedad según el tipo de tratamiento.				
Parámetro	Metotrexato (n=75)	Leflunomida (n=43)	Metotrexato/ leflunomida (n=75)	Valor de p
Clase funcional				
I	29.3(22)	23.0(10)	24.0(18)	0.530
II	44.0(33)	46.5(20)	56.0(42)	
III	20.0(15)	27.9(12)	14.7(11)	
IV	6.7(5)	2.3(1)	5.3(4)	
Anti-CCP				
Negativo	10.7(8)	4.7(2)	2.7(2)	0.139
Positivo	88.0(66)	95.3(41)	97.3(73)	
Factor reumatoide				
Negativo	1.3(1)	7.0(3)	4.0(3)	0.477
Positivo	68.0(51)	55.8(24)	65.3(49)	

SDAI: índice simplificado de actividad de la enfermedad; CDAI: Índice clínico de la actividad de la enfermedad

Comparación de la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento.

Para comparar la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento se compararon las cifras de transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP).

En los pacientes que recibieron metotrexato las cifras medias de TGO fueron 37.8 ± 29.4 UI/L, en los que recibieron leflunomida 61.3 ± 135.0 UI/L y en los que recibieron la combinación de metotrexato más leflunomida fue 42.1 ± 29.4 UI/L ($p=0.188$, ANOVA). Las cifras medias de TGP fueron 43.9 ± 32.5 UI/L en el grupo metotrexato, 59.4 ± 102.3 UI/L en el grupo leflunomida y de 50.4 ± 57.3 UI/L ($p=0.358$, prueba ANOVA) [Tabla 5].

Tabla 5. Comparación de la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento				
Parámetro	Metotrexato (n=75)	Leflunomida (n=43)	Metotrexato/ leflunomida (n=75)	Valor de p
TGO (UI/L)	37.8±29.4	61.3±135.0	42.1±29.4	0.188
TGP (UI/L)	43.9±32.5	59.4±102.3	50.4±57.3	0.358
Niveles de transaminasas				
Normales	65.3(49)	69.8(30)	54.7(41)	0.431
<2 veces superior	25.3(19)	14.0(6)	26.7(20)	
>2 veces superior	4.0(3)	9.3(4)	9.3(7)	
>3 veces superior	5.3(4)	7.0(3)	9.3(7)	
Con toxicidad	12.0(9)	16.3(7)	18.7(14)	0.524

Finalmente, al comparar la toxicidad hepática de pacientes con artritis reumatoide según el tipo de tratamiento, se encontró toxicidad en 12% de los pacientes que recibieron metotrexato, en 16.3% de los que recibieron leflunomida y en 18.7% de los que recibieron la combinación de metotrexato y leflunomida [Figura 1].

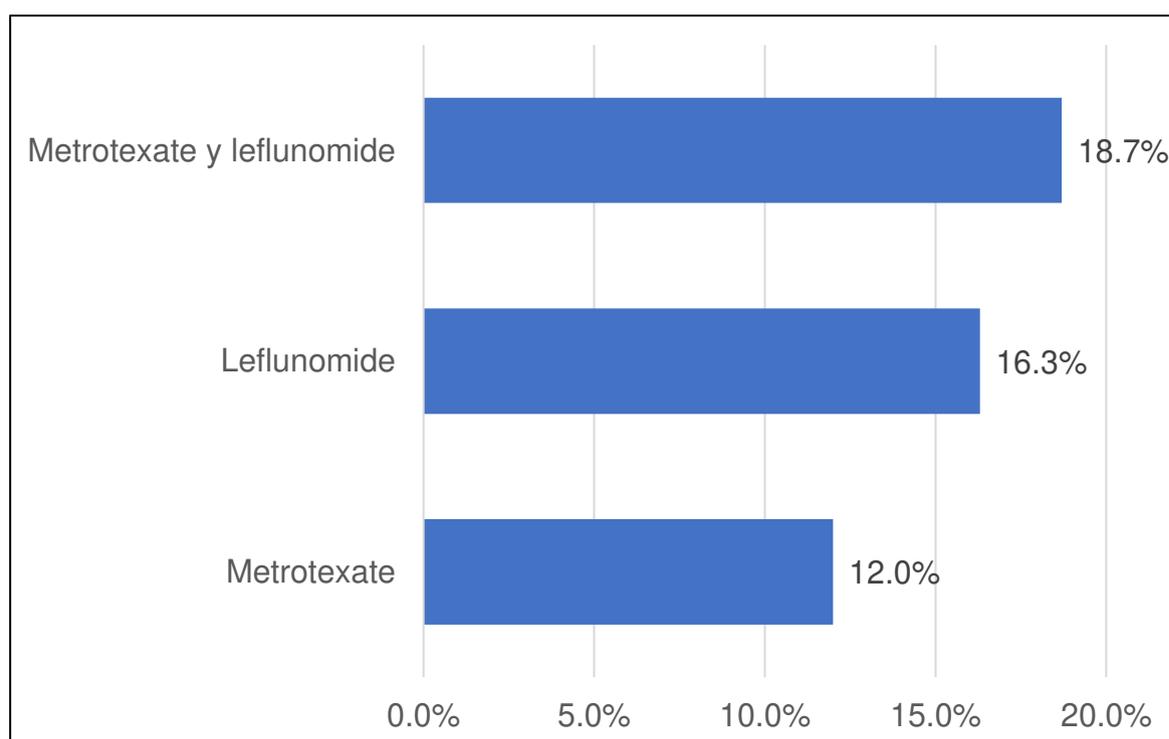


Figura 1. Comparación de la toxicidad hepática de pacientes con artritis reumatoide según el FARME recibido.

Identificación de la dosis de metotrexato asociada a toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide

Para determinar la dosis de metotrexato asociada a toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide se comparó la dosis de metotrexato entre pacientes con y sin toxicidad hepática; en pacientes con toxicidad hepática fue 15.8 ± 3.0 mg y en pacientes sin toxicidad hepática fue de 15.9 ± 3.5 mg ($p=0.826$, t de Student) [Figura 2].

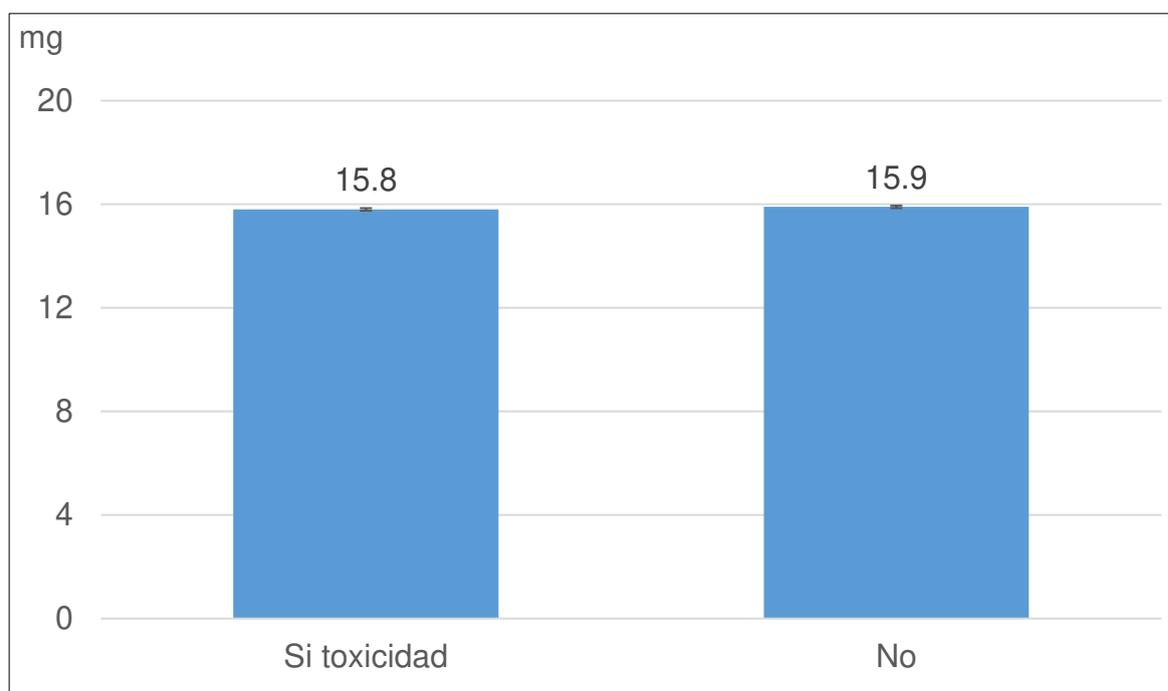


Figura 2. Comparación de la dosis de metotrexato en pacientes con y sin toxicidad hepática.

DISCUSIÓN

La artritis reumatoide es un serio problema de salud asociado con discapacidad por la importante afectación articular. En las últimas tres décadas se ha logrado una disminución de la gravedad de la artritis reumatoide como resultado de los cambios en los paradigmas de tratamiento y un mejor manejo general de la enfermedad. ⁽¹⁶⁾

Sin embargo, el tratamiento ofrecido a los pacientes no está libre de complicaciones, como toxicidad hepática. Sin embargo, el daño hepático durante la artritis reumatoide es más común en forma de pruebas hepáticas anormales asintomáticas y ocasionalmente el daño hepático puede progresar a cirrosis. ⁽¹⁷⁾

En este estudio, se analizó la asociación de metotrexato y leflunomida con la toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide. A continuación, se analizan los siguientes hallazgos.

Primero, el perfil demográfico de los pacientes fue el esperado para pacientes con artritis reumatoide, pues más del 90% de ellos eran femeninos lo que esperado ya que la afectación mujer-hombre es 5:1. ⁽¹⁸⁾

Mientras que, la edad de los pacientes es similar a lo esperado en la literatura pues la artritis reumatoide generalmente comienza entre los 30 y 60 años. ⁽¹⁹⁾ De esta manera, los pacientes incluidos tenían el perfil demográfico típico de individuos con artritis reumatoide.

Segundo, el perfil clínico, de actividad de la enfermedad y de marcadores de inflamación de los pacientes incluidos fue similar independientemente del tratamiento con FARME ofrecido a los pacientes. Lo que garantiza en las comparaciones de interés, no existan sesgos atribuibles a diferencias en el perfil clínico, la actividad de la enfermedad o los marcadores de inflamación de los pacientes incluidos.

Tercero, el tratamiento modificador de la enfermedad (FARME) de base ofrecido a los pacientes con artritis reumatoide fue metotrexato, leflunomida o la combinación de ambos. Estos tratamientos, son empleados con frecuencia en México como FARMEs de primera línea, y ambos son equivalentes en cuanto a mejoría de las manifestaciones clínicas de manera sostenida, de acuerdo con estudios previos realizados en nuestro país. ⁽²⁰⁾ En otros estudios internacionales, ambos tratamientos proporcionan una mejoría significativa en cuanto al número de articulaciones sensibles e inflamadas, dolor, evaluación global, actividad de la enfermedad, función física y los niveles de marcadores de fase aguda en comparación con el placebo, sin embargo, ambos se asocian con elevación de enzimas y toxicidad hepáticas. ^(21, 22)

Cuarto, la proporción de los pacientes con toxicidad hepática fue de 12-19% en los pacientes que recibían FARME, siendo menor en los pacientes que recibieron metotrexato (12%), ligeramente superior en los que recibieron leflunomida (16.3%) y mayor en los que recibieron metotrexato y leflunomida (18.7%) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Estudios previos como el realizado por Strand y cols. encontraron elevaciones asintomáticas de transaminasas en el 7.1 % de los pacientes que recibían tratamiento con leflunomida, en 3.3 % de los que recibían tratamiento con metotrexato y en 1.7 % de los que recibieron placebo. ⁽²¹⁾ Por su parte, Schiff y cols. reportaron que el metotrexato se asoció con mayor incidencia de elevación de enzimas hepáticas que otros FARME incluyendo leflunomida, lo que es distinto a nuestros hallazgos. ⁽²³⁾

Si bien esperábamos una mayor toxicidad en quienes recibieron la combinación de metotrexato y leflunomida, en realidad no encontramos diferencias significativas en la prevalencia de toxicidad hepática en ellos en comparación con los que recibieron metotrexato solo o leflunomida sola. De esta manera, no se cumplió nuestra hipótesis. De hecho, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado por Strand y cols. que encontraron elevación de transaminasas similares con metotrexato, y leflunomida. ⁽²²⁾ De hecho, en este estudio los niveles de TGO y TGP fueron similares

con cada uno de los esquemas de FARME empleados y de manera similar, frecuencia de hígado graso fue similar con los 3 esquemas de tratamiento. Por lo que, no encontramos que hubiese mayor toxicidad hepática con la combinación de metotrexato y leflunomida. Nuestros hallazgos coinciden en parte con lo reportado por Lee y cols. quienes encontraron que la dosis acumulada de metotrexato no se asoció con alteraciones la rigidez hepática, pero si la dosis acumulada de leflunomida fue significativamente mayor en pacientes con rigidez hepática anormal. ⁽²⁴⁾

Nuestros resultados indican que la toxicidad hepática es similar con el uso de metotrexato y leflunomida solos o en combinación, aunque, se encontró una tendencia a mayor toxicidad con el uso del esquema combinado. Sin embargo, dados los reportes de que la leflunomida conlleva mayor riesgo de toxicidad hepática y que el metotrexato logra una mayor reducción de los síntomas se recomienda el uso de metotrexato en un escenario de bajos recursos como México pues se tolera bien con regímenes modernos que involucran dosis más bajas, horarios semanales y ácido fólico concomitante. ⁽²⁵⁾

Las limitaciones están relacionadas con el modelo del estudio ya que al tratarse de un estudio observacional no está exento de sesgos de selección. Existen metaanálisis y revisiones que han evaluado el riesgo del uso de estos medicamentos para la predicción de los efectos secundarios, y para ello se utilizaron datos de ensayos clínicos aleatorizados donde tuvieron grupos control para discriminarlos de otras variables confusoras. ⁽²⁶⁾

CONCLUSIONES

La toxicidad hepática por los FARMEs en pacientes con artritis reumatoides osciló entre 12 y 19%, siendo menor con el uso del metotrexato que de leflunomida, y que la combinación sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

Esta toxicidad hepática es superior a la reportada en otros estudios de la literatura.

Dado que, en otros reportes, se ha reportado mayor eficacia del metotrexato que de leflunomida, y por ser más barato y accesible, se recomienda el uso del metotrexato con esquemas modernos consistentes en bajas dosis semanales con el uso concomitante de ácido fólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 8(4):18001.
2. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Álvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *J Rheumatol* 2011;86;3-8.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria *Arthritis Rheum*. 2010; 62 (9); 2569–2581.
4. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:960–977.
5. Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco Tena C, et al. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología *Reumatol Clin*. 2014;10(4):227–240.
6. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Optimizing Therapy Among Different Formulations. *Current and Emerging Paradigms*. *Clin Ther* 2014; 36 (3): 427-35.
7. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 380-386.
8. Bath RK, et al. A Review of Methotrexate-associated Hepatotoxicity. 2014; 15 (10): 517-24.
9. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Methotrexate (Updated 2020 Feb 19).
10. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol* 2017; 9(26): 1092-1100.
11. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Rheum Dis* 2009; 68:1100–1104.
12. Cannon GW, Kremer JM. Leflunomide. *Rheum Dis Clin N Am*. 2004; 30: 295–309.
13. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Leflunomide ([Updated 2019 Apr 15]).
14. Giannini EG, et al. Liver Enzyme Alteration: A Guide for Clinicians *CMAJ*. 2005;172(3):367-79.

15. Visser K, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1086–1093.
16. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis [published online ahead of print, 2022 Sep 6]. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;10.1038/s41584-022-00827-y.
17. Radovanović-Dinić B, Tešić-Rajković S, Zivkovic V, Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatol Int*. 2018;38(5):715-724. doi:10.1007/s00296-018-4021-5
18. Kvien TK, Uhlig T, Ødegård S, Heiberg MS. Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis: the sex ratio. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069:212-222. doi:10.1196/annals.1351.019.
19. Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(12):1676-1684. doi:10.1111/1756-185X.13974.
20. Jaimes-Hernández J, Meléndez-Mercado CI, Mendoza-Fuentes A, Aranda-Pereira P, Castañeda-Hernández G. Efficacy of leflunomide 100mg weekly compared to low dose methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Double blind, randomized clinical trial. *Reumatol Clin*. 2012;8(5):243-249. doi:10.1016/j.reuma.2012.03.013
21. Li EK, Tam LS, Tomlinson B. Leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Ther*. 2004;26(4):447-459. doi:10.1016/s0149-2918(04)90048-3
22. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med*. 1999;159(21):2542-2550. doi:10.1001/archinte.159.21.2542.
23. Schiff MH. Leflunomide versus methotrexate: a comparison of the European and American experience. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1999;112:31-35. doi:10.1080/030097499750042263
24. Lee SW, Park HJ, Kim BK, Han KH, Lee SK, Kim SU, Park YB. Leflunomide increases the risk of silent liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *Arthritis Res Ther*. 2012 Oct 29;14(5):R232. doi: 10.1186/ar4075.
25. Ishaq M, Muhammad JS, Hameed K, Mirza AI. Leflunomide or methotrexate? Comparison of clinical efficacy and safety in low socio-economic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 2011;21(4):375-380. doi:10.1007/s10165-010-0405-4.
26. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2019;15(3):133-139.

ANEXOS

Anexo. Hoja de recolección de datos

<p>Expediente: _____</p> <p>Iniciales: _____</p> <p>Fecha de nacimiento: ____/____/____</p> <p>Edad Actual: _____</p> <p>Género: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/></p> <p>Escolaridad: _____</p> <p>Estado civil: Soltero/a <input type="checkbox"/> Casado/a <input type="checkbox"/> Divorciado-Separado/a <input type="checkbox"/> Viudo/a <input type="checkbox"/></p> <p>Tabaquismo y alcoholismo</p> <p>Tabaquismo: Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Número Cigarros/día: ____ Años: ____</p> <p>Alcoholismo: Actual <input type="checkbox"/> Historia <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/> Número copas/semana: ____ Años: ____</p> <p>ANTECEDENTES GINECO OBTETRICOS FUM: ____/____/____</p> <p>Premenopausia <input type="checkbox"/> Menopausia <input type="checkbox"/> Histerectomía <input type="checkbox"/> ____/____/____</p> <p>HISTORIA FAMILIAR: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Familiares afectados: _____</p> <p>Edad de inicio: ____ años</p> <p>Duración de la enfermedad: ____ años</p> <p>Duración prediagnóstico: ____ años.</p> <p>Peso: ____ Kg. Talla: ____ cm. IMC: ____ Cintura: ____ cm TA: ____/____ mmHg</p> <p>Ultrasonido hepático: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de realización: _____</p> <p>Descripción: _____</p>	<p>Diagnóstico</p> <p>Criterios EULAR/ACR 2010 Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p> <p>Factor reumatoide positivo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Resultado: _____</p> <p>Anti péptido cíclico citrulinado positivo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Resultado: _____</p> <p>Otros autoanticuerpos positivos: _____</p> <p>_____</p> <p>Evaluación de dolor y de salud</p> <p>Clase funcional (I-IV): _____</p> <p>EVA de dolor (0 es sin dolor y 10 es el peor dolor posible): _____</p> <p>Evaluación global de salud del paciente (0 es el peor estado de salud posible y 10 es el mejor): _____</p> <p>Evaluación global de salud por el médico (0 es el peor estado de salud posible y 10 es el mejor): _____</p> <p>_____</p> <p>COMORBILIDAD</p> <p>Hospitalización o cirugía asociada con artritis reumatoide: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Número: __</p> <p>Fecha: __/__/__</p> <p>Tipo de cirugía asociada a artritis reumatoide: _____</p> <p>Hipertensión <input type="checkbox"/> año de dx: ____ Diabetes <input type="checkbox"/> año de dx: ____</p> <p>Hiper glucemia <input type="checkbox"/> año de dx: ____ Hipertrigliceridemia: <input type="checkbox"/> año de dx: ____</p> <p>Obesidad <input type="checkbox"/> año de dx: ____ HDL baja <input type="checkbox"/> año de dx: ____</p> <p>Cardiopatía isquémica <input type="checkbox"/> año de dx: ____ Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> año de dx: ____</p> <p>IRC <input type="checkbox"/> año de dx: ____ Insuficiencia Cardiaca <input type="checkbox"/> año de dx: ____</p> <p>Otra enfermedad reumática _____ Cual: _____</p> <p>Manifestaciones extraarticulares: _____ Cual: _____</p> <p>_____</p> <p>LABORATORIO</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr> <th style="width:25%;">Laboratorio</th> <th style="width:25%;">Resultado</th> <th style="width:25%;">Medicamento</th> <th style="width:10%;">Si/No</th> <th style="width:10%;">Dosis</th> <th style="width:15%;">Tiempo uso</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Hemoglobina</td><td></td><td>Metotrexate</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Volumen globular medio</td><td></td><td>Sulfasalazina</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Hemoglobina corpuscular media</td><td></td><td>Leflunomida</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Leucocitos</td><td></td><td>Prednisona</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Neutrófilos/Linfocitos</td><td></td><td>Acido fólico</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Plaquetas</td><td></td><td>AINE</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Glucosa</td><td></td><td>*</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Ácido úrico</td><td></td><td>**</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Creatinina</td><td></td><td>Paracetamol</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Urea</td><td></td><td>OTROS</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Nitrogeno ureico</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Colesterol</td><td></td><td>Adalimumab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Triglicéridos</td><td></td><td>Infliximab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>HDL-C</td><td></td><td>Golimumab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>VLDL</td><td></td><td>Certolizumab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>LDL</td><td></td><td>Tocilizumab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>TGO</td><td></td><td>Rituximab</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>TGP</td><td></td><td>Abatacept</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>PCR</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>VSG</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>MDRD4</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>CKD-EPI</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Laboratorio	Resultado	Medicamento	Si/No	Dosis	Tiempo uso	Hemoglobina		Metotrexate				Volumen globular medio		Sulfasalazina				Hemoglobina corpuscular media		Leflunomida				Leucocitos		Prednisona				Neutrófilos/Linfocitos		Acido fólico				Plaquetas		AINE				Glucosa		*				Ácido úrico		**				Creatinina		Paracetamol				Urea		OTROS				Nitrogeno ureico						Colesterol		Adalimumab				Triglicéridos		Infliximab				HDL-C		Golimumab				VLDL		Certolizumab				LDL		Tocilizumab				TGO		Rituximab				TGP		Abatacept				PCR						VSG						MDRD4						CKD-EPI					
Laboratorio	Resultado	Medicamento	Si/No	Dosis	Tiempo uso																																																																																																																																						
Hemoglobina		Metotrexate																																																																																																																																									
Volumen globular medio		Sulfasalazina																																																																																																																																									
Hemoglobina corpuscular media		Leflunomida																																																																																																																																									
Leucocitos		Prednisona																																																																																																																																									
Neutrófilos/Linfocitos		Acido fólico																																																																																																																																									
Plaquetas		AINE																																																																																																																																									
Glucosa		*																																																																																																																																									
Ácido úrico		**																																																																																																																																									
Creatinina		Paracetamol																																																																																																																																									
Urea		OTROS																																																																																																																																									
Nitrogeno ureico																																																																																																																																											
Colesterol		Adalimumab																																																																																																																																									
Triglicéridos		Infliximab																																																																																																																																									
HDL-C		Golimumab																																																																																																																																									
VLDL		Certolizumab																																																																																																																																									
LDL		Tocilizumab																																																																																																																																									
TGO		Rituximab																																																																																																																																									
TGP		Abatacept																																																																																																																																									
PCR																																																																																																																																											
VSG																																																																																																																																											
MDRD4																																																																																																																																											
CKD-EPI																																																																																																																																											
<p>Articulaciones dolorosas:</p> <p>DAS28</p>	<p>Articulaciones inflamadas:</p> <p>CDAI</p>	<p>Articulaciones limitadas:</p> <p>SDAI</p>																																																																																																																																									

Carta-compromiso de confidencialidad

En la ciudad de León, Gto., México, con fecha ____ de _____ de 20____, quien suscribe, José Antonio Veloz Aranda, Médico Internista y reumatólogo, con domicilio en Av. Pradera 1101, Col. Azteca, León, Gto., México, declaro:

1. Que, quien suscribe, participa en la ejecución del Proyecto de Investigación titulado "Riesgo de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide por el uso de metotrexato y fleflunomida en monoterapia y combinado", con la finalidad de obtener el grado de Maestría en Investigación Clínica, el proyecto será desarrollado en la consulta externa de reumatología del Hospital Regional ISSSTE León.
2. Que los directores responsables del citado proyecto de investigación son el Dr. Rodolfo Guardado Mendoza, investigador del Laboratorio de Metabolismo de la Universidad de Guanajuato, y el Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez, como asesor externo, adscrito al servicio de Geriatria del Hospital Regional ISSSTE León.
3. Que, debido a la participación en el Proyecto de Investigación, recibiré por parte del Hospital Regional del ISSSTE León, acceso al expediente clínico de los pacientes de la consulta de reumatología para obtención de información sensible (datos sociodemográficos, clinimétricos, e información de laboratorio).
4. Que, quien suscribe, se compromete a tratar dicha información de manera estrictamente confidencial, tomando todas las medidas de seguridad y protección adecuadas que aseguren que no será conocida por terceros no autorizados. El suscrito sólo podrá divulgar la información que reciba de parte del Hospital Regional del ISSSTE León con autorización, por escrito, de un responsable del Proyecto de Investigación.
5. Si como consecuencia del actuar negligente de quien suscribe, se divulga la Información confidencial, éste será responsable por todos los daños, costos, reclamos, impuestos y gastos que provengan del incumplimiento de los deberes mencionados en los números anteriores, sin perjuicio de perseguir las demás responsabilidades penales, civiles y administrativas que puedan concurrir.
6. Que, quien suscribe, declara someterse a las siguientes condiciones en el cumplimiento de los deberes ya mencionados:
 - 6.1. Los deberes de confidencialidad expresados estarán vigentes hasta ____ años después de finalizado el Proyecto de Investigación.
 - 6.2. Terminado el deber de confidencialidad, ya sea por el transcurso del plazo señalado o por voluntad del Hospital Regional ISSSTE León, quien suscribe se compromete a restituir, tomando las medidas de seguridad necesarias, la Información confidencial en su posesión.

Para constancia del compromiso de confidencialidad firma, en León, Gto., a ____ de _____ de 20____.

José Antonio Veloz Aranda

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



Universidad de Guanajuato
Campus León
División de Ciencias de la
Salud

DR. TONATIUH GARCÍA CAMPOS
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE
LA SALUD, CAMPUS LEÓN.
PRESENTE

ATT'N: M.C. CIPRIANA CAUDILLO CISNEROS
SECRETARIA ACADÉMICA
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD

Por medio de la presente me dirijo a Usted, para informarle que el alumno: José Antonio Veloz Aranda, ha concluido el trabajo de tesis titulado: **“Asociación de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide con el uso de metotrexato y leflunomida en monoterapia y combinado”**, dentro de la Maestría en Investigación Clínica, por lo que le propongo los siguientes sinodales para el examen de titulación:

Dr. Pablo Julián Medina Sánchez (presidente)
Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez (secretario)
Dr. Rodolfo Guardado Mendoza (vocal)

Sin más por el momento me despido de Usted, quedando como su atento y seguro servidor.

A T E N T A M E N T E
León, Gto., 18 de noviembre de 2022

DR. RODOLFO GUARDADO MENDOZA
Director de Tesis

COORDINACIÓN DE MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Blvd. Puente Milenio N° 1001
Fracción del Predio San Carlos
C.P. 37670 León, Gto., México
(477) 267 49 00 ext. 4834
lourey@gmail.com
vog1979@hotmail.com

UNIVERSIDAD DE
GUANAJUATO



*"2022 Año del Festival Internacional Cervantino, 50 años de diálogo cultural."
"En la Universidad de Guanajuato, todos y todas, nos comprometemos a garantizar el derecho de las mujeres a vivir libre de violencia"*

Dr. Jorge Luis Torres Gutiérrez
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Secretario** del examen para obtener el grado de la **Maestría en Investigación Clínica** y que sustentará el **C. José Antonio Veloz Aranda**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide con el uso de metotrexato y leflunomida en monoterapia y combinado"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres

León, Gto a 28 de noviembre de 2022

La Secretaria Académica de la División



Cipriana Caudillo Cisneros

Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma:

SECRETARÍA ACADÉMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN

Bivd. Puente Milenio No. 1001 Fracción Predio San Carlos C.P. 37670 Tel: (477) 267 49 00 Ext. 1657



*"2022 Año del Festival Internacional Cervantino, 50 años de diálogo cultural."
"En la Universidad de Guanajuato, todas y todos, nos comprometemos a garantizar el derecho de las mujeres a vivir libre de violencia"*

Dr. Pablo Julián Medina Sánchez
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Presidente del examen para obtener el grado de la Maestría en Investigación Clínica** y que sustentará el **C. José Antonio Veloz Aranda**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide con el uso de metotrexato y leflunomida en menoterapia y combinado"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 28 de noviembre de 2022
La Secretaria Académica de la División



Cipriana Caudillo Cisneros
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobatorio

Firma:



*"2022 Año del Festival Internacional Cervantino, 50 años de diálogo cultural."
"En la Universidad de Guanajuato, todas y todos, nos comprometemos a garantizar el derecho de las mujeres a vivir
libres de violencia"*

Dr. Rodolfo Guardado Mendaza
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como Vocal del examen para obtener el grado de la **Maestría en Investigación Clínica** y que sustentará el **C. José Antonio Veloz Aranda**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de toxicidad hepática en pacientes con artritis reumatoide con el uso de metotrexato y leflunomida en monoterapia y combinado"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise el trabajo de Tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente

La Verdad Os Hará Libres
León, Gto a 28 de noviembre de 2022
La Secretaria Académica de la División



Cipriana Caudilla Cisneros
Mtra. Cipriana Caudilla Cisneros

Para los sinodales:

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: APROBADO

Firma: *Rodolfo Mendaza*