



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

TEMA:

**Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con
artritis reumatoide tratados con metotrexato, en el área de
consulta externa del Hospital Liborio Panchana Sotomayor
durante el año 2024-2025.**

AUTORES:

**Coronel Díaz, Joao Antonio
Cujilema Cujilema, Adriana Katherine**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
MÉDICO**

TUTOR:

Ayon Genkuong, Andrés Mauricio

Guayaquil, Ecuador

1 de mayo del 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación fue realizado en su totalidad por **Coronel Díaz, Joao Antonio y Cujilema Cujilema, Adriana Katherine**, como requerimiento para la obtención del título de **Médico**.

TUTOR

f. _____
Dr. Ayón Genkuong, Andrés Mauricio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____
Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, al 1 del mes de mayo del año 2026



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotros, **Coronel Díaz, Joao Antonio y Cujilema Cujilema,
Adriana Katherine**

DECLARAMOS QUE:

El Trabajo de Titulación, “**Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, en el área de consulta externa del Hospital Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025**” previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, al 1 del mes de mayo del año 2026

LOS AUTORES

f. _____
Coronel Díaz, Joao Antonio

f. _____
Cujilema Cujilema, Adriana Katherine



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Coronel Díaz, Joao Antonio y Cujilema Cujilema,
Adriana Katherine**

Autorizamos a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **“Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, en el área de consulta externa del Hospital Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025”**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, al 1 del mes de mayo del año 2026

LOS AUTORES:

f. _____
Coronel Díaz, Joao Antonio

f. _____
Cujilema Cujilema, Adriana Katherine



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

DR. JOSÉ LUIS JOUVIN MARTILLO
DECANO

f. _____

DR. JUAN LUIS AGUIRRE MARTÍNEZ
DIRECTOR DE CARRERA

f. _____

DR. ANDRÉS MAURICIO AYÓN GENKUONG
COORDINADOR DE TITULACIÓN

REPORTE DE COMPILATIO

CUJILEMA CUJILEMA ADRIANA KATHERINE



Certificado de análisis

Compilatio Magister+ | UCSG-EC- Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

p76 CORONEL_CUJILEMA_hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide

ID : 7af3839c61c24cdfb18a3431e475c622688397ba



0%

Textos sospechosos

Nombre del fichero : p76

CORONEL_CUJILEMA_hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide.txt

Tamaño del archivo original : 4,93 MB

Número de palabras : 10.729

Número de caracteres : 72300

Depositante : Andres Mauricio Ayon Genkuong

Fecha de depósito : 20 de abril de 2026

Tipo de carga : interface

fecha de fin de análisis : 20 de abril de 2026

DR. ANDRÉS AYÓN

TUTOR

REPORTE DE COMPILATIO

CORONEL DÍAZ JOAO ANTONIO



Certificado de análisis

Compilatio Magister+ | UCSG-EC- Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

p76 CORONEL_CUJILEMA_hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide

ID : 7af3839c61c24cdfb18a3431e475c622688397ba



0%
Textos
sospechosos

Nombre del fichero : p76

CORONEL_CUJILEMA_hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide.txt

Tamaño del archivo original : 4,93 MB

Número de palabras : 10.729

Número de caracteres : 72300

Depositante : Andres Mauricio Ayon Genkuong

Fecha de depósito : 20 de abril de 2026

Tipo de carga : interface

fecha de fin de análisis : 20 de abril de 2026

DR. ANDRÉS AYÓN

TUTOR

AGRADECIMIENTO

Expresamos nuestro más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la culminación de este trabajo de investigación.

A nuestras familias, por su apoyo incondicional, comprensión e impulso permanente en cada etapa de nuestra carrera.

A nuestros docentes, por su exigencia, dedicación y por transmitirnos no solo conocimientos, sino también principios éticos indispensables para la práctica médica.

A las autoridades y al personal del hospital donde se desarrolló este estudio, por brindarnos el espacio y la confianza necesarios para fortalecer nuestra formación.

De manera especial, a nuestro tutor de tesis, Dr. Andrés Ayón Genkuong por su orientación constante, su compromiso académico y por guiarnos con criterio y paciencia a lo largo de todo el proceso investigativo.

Los Autores

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo, a nuestras familias, por ser nuestro soporte y la fuente de motivación que nos incentivó a seguir adelante.

A todas las personas que, de una u otra manera, han contribuido a nuestra formación académica y personal: amigos, compañeros y mentores, quienes con su apoyo, consejos y compañía hicieron más llevadero este proceso.

A nosotros mismos, por la constancia, el esfuerzo y la resiliencia demostrados a lo largo de este camino, enfrentando cada desafío con determinación.

Y, de forma especial, a quienes confiaron en nosotros y creyeron en nuestra vocación, recordándonos siempre que la medicina es un acto de empatía, servicio y compromiso humano.

Los Autores

ÍNDICE

RESUMEN	XV
ABSTRACT.....	XVI
INTRODUCCIÓN	2
CAPÍTULO I.....	5
EL PROBLEMA.....	5
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	6
1.3 JUSTIFICACIÓN	6
1.4 OBJETIVOS	7
1.4.1 Objetivo general	7
1.4.2 Objetivos específicos.....	7
1.5 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	8
1.6 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACION	8
CAPÍTULO II.....	9
MARCO TEÓRICO	9
2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	9
2.2 BASES TEÓRICAS	12
2.2.1 Artritis reumatoide	12
2.2.2 Metotrexato	17
2.2.3 Hepatotoxicidad inducida por metotrexato	19

CAPÍTULO III.....	21
MARCO METODOLÓGICO.....	21
3.1 TIPO DE DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	21
3.2 PERÍODO Y LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN	21
3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	21
Población.....	21
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
3.4 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	22
3.5 ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE DATOS	22
3.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
CAPÍTULO IV.....	25
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
4.1 RESULTADOS	25
4.2 DISCUSIÓN.....	27
CAPÍTULO V.....	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	28
5.1 CONCLUSIONES.....	28
5.2 RECOMENDACIONES.....	29
ANEXOS.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	43

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Operacionalización de las variables.....	23
Tabla 2 Estadística descriptiva de la edad en pacientes con AR tratados con metotrexato.....	30
Tabla 3 Grupo etario en pacientes con AR tratados con metotrexato.....	30
Tabla 4 Estadística descriptiva del nivel de plaquetas en pacientes con AR tratados con metotrexato.	31
Tabla 5 Nivel de plaquetas en pacientes con AR tratados con metotrexato	32
Tabla 6 Estadística descriptiva del nivel de TGO en pacientes con AR tratados con metotrexato.	32
Tabla 7 Estadística descriptiva del nivel de TGP en pacientes con AR tratados con metotrexato.	32
Tabla 8 Estadística descriptiva del nivel de LDH en pacientes con AR tratados con metotrexato.	32
Tabla 9 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas	33
Tabla 10 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas.	34
Tabla 11 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas	34
Tabla 12 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de TGO.....	35
Tabla 13 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de TGP.....	35
Tabla 14 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de TGP.	36

Tabla 15 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de Lactato.	36
Tabla 16 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de Lactato.	37
Tabla 17 Tabla cruzada entre Sexo y Elevación de Enzimas Hepáticas.	37
Tabla 18 Prueba de Chi-cuadrado entre Sexo y Elevación de Enzimas Hepáticas.	38
Tabla 19 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de Enzimas Hepáticas.	39
Tabla 20 Prueba de Chi-cuadrado entre Estado Nutricional y Elevación de Enzimas Hepáticas.	39
Tabla 21 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de TGO.	40
Tabla 22 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de TGP.	40
Tabla 23 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de Lactato. ...	40
Tabla 24 Tabla cruzada entre Tiempo de evolución de la AR y Elevación de Enzimas Hepáticas.	41
Tabla 25 Prueba de Chi-cuadrado entre Tiempo de Evolución de la AR y Elevación de Enzimas Hepáticas.	42

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 Sexo en pacientes con AR tratados con metotrexato.....	30
Gráfico 2 Estado nutricional en pacientes con AR tratados con metotrexato	31
Gráfico 3 Factores de riesgo en pacientes con AR tratados con metotrexato.	31
Gráfico 4 Tiempo de evolución de la AR en pacientes tratados con metotrexato.....	33
Gráfico 5 Elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con AR tratados con metotrexato	33
Gráfico 6 Elevación de enzimas hepáticas por grupo etario	34
Gráfico 7 Elevación de TGO por grupo etario	35
Gráfico 8 Elevación de TGP por grupo etario	36
Gráfico 9 Elevación de Lactato por grupo etario	37
Gráfico 10 Elevación de Enzimas Hepáticas por Sexo.	38
Gráfico 11 Elevación de Enzimas Hepáticas por Estado Nutricional.	39
Gráfico 12 Elevación de Enzimas Hepáticas por Tiempo de Evolución de la AR.....	41

RESUMEN

Introducción: La Artritis reumatoide es una patología inflamatoria sistémica y crónica que requiere tratamiento farmacológico prolongado para controlar la actividad de la enfermedad y prevenir el daño articular. El Metotrexato constituye el pilar terapéutico de primera línea; sin embargo, su uso sostenido puede asociarse a efectos adversos, destacando la hepatotoxicidad como una de las complicaciones más relevantes en la práctica clínica. **Objetivo general:** Caracterizar los factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato en el área de consulta externa del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025. **Metodología:** Fue analítica, retrospectiva, transversal y observacional. **Resultados:** El estudio incluyó 50 pacientes, de ellos el 90% de sexo femenino y el 10% masculino, el 64% corresponde al grupo etario de 46 a 69 años. El 32% presentó antecedente de hipertensión y diabetes mellitus y el 20% que manifestó hipertensión previa y familiar. El 31,91% tuvo sobrepeso, Los valores de las enzimas hepáticas incrementaron en 11 pacientes (22%). La hepatotoxicidad asociada al sexo, grupo etario, estado nutricional y evolución de AR mostró una prueba de Chi-cuadrado de 0,211; 0,662; 0,340 y 0,869 respectivamente. **Conclusión:** La edad media de los pacientes con AR tratados con metotrexato fue 49,54 años, predominó el sexo femenino, el 22% de la muestra mostró hepatotoxicidad, la hipertensión fue un factor prevalente; y el sexo, grupo etario, estado nutricional y tiempo de evolución de la AR no influyen en la hepatotoxicidad de la población estudiada.

Palabras clave: Artritis reumatoide – Metotrexato – Lesión Hepática Inducida por Fármacos – Hepatotoxicidad - Pruebas de Función Hepática - Pacientes Ambulatorios.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a systemic and chronic inflammatory pathology that requires prolonged pharmacological treatment to control disease activity and prevent joint damage. Methotrexate constitutes the first-line therapeutic pillar; However, its sustained use can be associated with adverse effects, highlighting hepatotoxicity as one of the most relevant complications in clinical practice. **General objective:** Characterize the factors associated with hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate in the outpatient consultation area of the Dr. Liborio Panchana Sotomayor General Hospital during the year 2024-2025. **Methodology:** It was analytical, retrospective, cross-sectional and observational. **Results:** The study included fifty patients, of which 90% were female and 10% male, 64% corresponded to the age group of 46 to 69 years. Thirty-two percent had a history of hypertension and diabetes mellitus and 20% had previous and familial hypertension. 31.91% were overweight. Liver enzyme values increased in eleven patients (22%). Hepatotoxicity associated with sex, age group, nutritional status, and RA progression showed a Chi-square test of 0.211; 0.662; 0.340 and 0.869, respectively. **Conclusion:** The mean age of RA patients treated with methotrexate was 49.54 years, female sex predominated, 22% of the sample showed hepatotoxicity, hypertension was a prevalent factor; and sex, age group, nutritional status, and duration of RA do not influence hepatotoxicity in the population studied.

Keywords: Rheumatoid Arthritis – Methotrexate - Drug-Induced Liver Injury – Hepatotoxicity - Liver Function Tests – Outpatients.

INTRODUCCIÓN

Como indicó Rubio et al., en 2024, la artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmune con distribución global, caracterizada por compromiso articular progresivo y repercusiones sistémicas que afectan significativamente la calidad de vida. A nivel mundial, el manejo de esta patología se basa en implementar tratamiento precoz, donde los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad son el eje central. En este contexto, el metotrexato se ha consolidado como el tratamiento inicial estándar, debido a su capacidad para reducir la actividad inflamatoria, prevenir daño estructural y mejorar el pronóstico funcional del paciente (1).

Según la investigación de Ancuța et al., en 2023, el metotrexato fue desarrollado en los años 1945 como un agente antineoplásico derivado del ácido fólico. Su introducción en enfermedades reumatológicas ocurrió posteriormente, cuando se evidenció su efecto inmunomodulador en pacientes con artritis reumatoide. Desde su aprobación para esta indicación en la década de 1980, su uso se ha expandido y perfeccionado, convirtiéndose en el fármaco de referencia en el tratamiento de la enfermedad. Este cambio de enfoque marcó el inicio de una nueva era en la reumatología, priorizando la modificación del curso de la enfermedad y no solo en el alivio sintomático. (2)

La Guía del Colegio Americano de Reumatología de 2021 para el tratamiento de la artritis reumatoide, también recomienda la monoterapia con metotrexato como primera línea en pacientes con actividad moderada a severa, destacando su eficacia sostenida y perfil de seguridad aceptable (3). Sin

embargo, el estudio de Zhao, et al. en 2022 considera que su uso no está exento de efectos adversos, siendo la hepatotoxicidad, que se manifiesta principalmente como elevación de enzimas hepáticas, una de las complicaciones más relevantes que requiere vigilancia continua. (4)

Sin embargo, Di Martino et al., en 2023 considera que la toxicidad hepática clínicamente significativa es poco frecuente cuando se realiza un monitoreo adecuado, y que factores como obesidad, diabetes, enfermedad hepática previa y consumo de alcohol tienen mayor peso en el desarrollo de daño hepático que el propio fármaco en sí (5).

La Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) en 2026 refuerza el papel del metotrexato como el pilar terapéutico en el tratamiento inicial de la artritis reumatoide en Latinoamérica y enfatizan la necesidad de iniciar precozmente un DMARD sintético convencional, siendo el metotrexato la opción preferida, incluso antes de considerar terapias biológicas o dirigidas, debido a su efectividad comprobada y accesibilidad en sistemas de salud con recursos limitados (6). Asimismo, Theran y Otero en 2026 reconocen que en América Latina los factores socioeconómicos influyen en la elección terapéutica, lo que fortalece aún más la relevancia del metotrexato por su relación costo-beneficio favorable (7).

En el contexto ecuatoriano, aunque existe limitada evidencia científica, el estudio de Rodríguez et al., en 2025 demuestra que el metotrexato es el fármaco más utilizado en pacientes con artritis reumatoide, evidenciando su principal papel esencial en la terapéutica de la artritis reumatoide. Además, su disponibilidad dentro del sistema de salud pública lo posiciona como una

herramienta terapéutica clave para el manejo de esta patología en Ecuador (8).

En el contexto de la consulta externa hospitalaria, donde se realiza el seguimiento de pacientes con enfermedades crónicas, resulta fundamental identificar oportunamente los factores asociados a hepatotoxicidad. Por ello, la presente investigación busca analizar los factores en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato durante el período 2024–2025, con el propósito de contribuir a una práctica clínica más segura y fortalecer la toma de decisiones terapéuticas basadas en evidencia.

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Maldonado y González, en 2023 consideran a la artritis reumatoide (AR) como una de las enfermedades autoinmunes crónicas más relevantes a nivel mundial, no solo por su impacto en la calidad de vida de los pacientes, sino también por su alta carga económica y social (9). De esta manera, Díaz y Hernández en 2023 resaltan la inflamación persistente de las articulaciones, que con el tiempo conduce a destrucción articular, discapacidad funcional y aumento de la morbilidad (10).

De acuerdo con Immediato en 2025, la prevalencia global aproximada entre 0,3% y 1% en la población adulta (11). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2023, estima que en el 2019 se diagnosticaron 18 millones de personas con artritis reumatoide a nivel mundial, con claro predominio por el sexo femenino y edad mayor a 55 años (12). En su estudio, Cai et al., en 2023 indican que la carga global de la AR aumenta cada década y continuará incrementando en el futuro, por lo que resalta la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano (13).

En América Latina, Miguel et al., en 2023 describen una prevalencia de AR entre 0.2 y 0.5%, con mayor frecuencia en poblaciones mestizas (14). Actualmente, los avances en diagnóstico precoz y el uso de terapias

modificadoras han permitido mejorar la evolución clínica, reduciendo la discapacidad y aumentando la expectativa de vida de los pacientes. (15)

En el contexto ecuatoriano, Rodríguez y Troya en 2024 indican que, dentro del esquema de tratamiento de la AR, el Metotrexato se mantiene como la terapia inicial de elección, debido a su eficacia sostenida, accesibilidad y adecuado perfil de seguridad, consolidándose como el pilar del tratamiento en la práctica clínica actual. No obstante, también puede ocasionar efectos adversos, entre los que destacan la citopenia, daño hepático, problemas gastrointestinales, alteraciones en exámenes clínicos o neumonitis por hipersensibilidad (16).

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato en el área de consulta externa del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025?

1.3 JUSTIFICACIÓN

La justificación del presente trabajo de investigación reside en la necesidad de garantizar la seguridad del tratamiento con metotrexato en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, considerando que este fármaco continúa siendo la primera línea para el manejo de la enfermedad (16). Por ello, la identificación de factores asociados a hepatotoxicidad permitirá formular estrategias de monitoreo más eficaces, favoreciendo la detección temprana de alteraciones hepáticas y el tratamiento oportuno de las mismas.

Los resultados contribuirán a mejorar la atención en la consulta externa, personalizando el tratamiento de las enfermedades crónicas y promoviendo la prevención. También, aportará en el ámbito académico contribuyendo evidencia local actualizada que podrá ser utilizada en otras investigaciones.

Desde el punto de vista de la salud pública, prevenir las complicaciones derivadas del uso de medicamentos no solo mejora el pronóstico de los pacientes, sino que también contribuye a reducir la demanda de servicios sanitarios y los gastos relacionados con el manejo de patologías hepáticas, favoreciendo así la estabilidad y eficiencia de los sistemas de salud.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general

Caracterizar los factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato en el área de consulta externa del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025.

1.4.2 Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas de la población que conforma la muestra del estudio.
- Estimar la frecuencia de hepatotoxicidad en los pacientes con artritis reumatoides tratados con metotrexato.
- Analizar la relación entre factores de riesgo y la presencia de daño hepático en la población estudiada.

1.5 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Prioridades de Investigación Ministerio de Salud Pública

- **Naturaleza:** Positivista
- **Campo de investigación:** Pacientes adultos
- **Área de investigación:** Lesiones no intencionales ni por transporte
- **Línea de investigación:** Efectos adversos de tratamiento médico
- **Sublínea de investigación:** Perfil epidemiológico
- **Tema por investigar:** Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato.
- **Lugar:** Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor
- **Periodo:** enero 2024 – diciembre 2025

1.6 VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DE LA INVESTIGACION

Este trabajo de investigación cuenta con la aprobación formal de las autoridades académicas y del Hospital donde se llevó a cabo este proyecto, lo que asegura su viabilidad y garantiza el tratamiento ético, confidencial y responsable de la información clínica de los pacientes incluidos. Su factibilidad se sustenta en el acceso a evidencia científica actualizada que respalda su enfoque teórico y diseño metodológico. Asimismo, no se identifican impedimentos legales para su desarrollo, y se realizará de manera independiente, sin requerir financiamiento externo.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

La investigación de Atayan et al., en el 2025, titulada *“Elevación de las enzimas hepáticas en la artritis reumatoide: relevancia clínica e influencia en las estrategias de tratamiento”*. Emplearon un estudio retrospectivo conformado por 33 pacientes, 12 pacientes utilizaban metotrexato en monoterapia y 15 terapia combinada, entre estos el 21% continuaron mostrando elevación de las enzimas hepáticas durante el tratamiento, el 19% se normalizaron luego de reducir la dosis de metotrexato, pero el 7% requirió suspender totalmente la terapia combinada con metotrexato. Por ello, se concluye que el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide es controlable mediante el control riguroso de laboratorios y una disminución adecuada de la dosis, además la suspensión del tratamiento es requerida solo en casos específicos (17).

El trabajo de Feather et al., publicado en el año 2025, titulado *“Patrones de monitorización del fármaco metotrexato y derivación a Hepatología: ¿podemos mejorar la detección y la monitorización de la hepatotoxicidad asociada al uso de metotrexato?”* Analizaron a 50 pacientes mayores de 18 años, tratados con metotrexato durante mínimo 1 mes y referidos a hepatología por sospecha de fibrosis hepática. Demostraron que la mayor parte de los pacientes que presentaron hallazgos de fibrosis hepática en el FibroScan tuvieron resultados normales en las pruebas de función hepática,

evidenciando la poca confianza de las pruebas de función hepática para detectar fibrosis en pacientes tratados con metotrexato. De la misma manera, la estratificación del riesgo por medio del FibroScan puede dar falsos negativos. Además, el índice de FIB-4 demostró su poca sensibilidad para evidenciar cambios fibróticos en la muestra estudiada (18).

En un estudio publicado en el 2025 realizado en Argentina por Collere et al., titulado *“Tasa de retención de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica”*, con el objetivo de definir las causas de interrupción del tratamiento con metotrexato en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (AP s). Mediante un estudio retrospectivo se estudiaron a 102 pacientes con AR y 46 pacientes con AP s, 148 pacientes en total que estuvieron tratados con metotrexato mínimo durante un mes antes de su interrupción. Definieron que la razón principal para suspender la terapia con metotrexato fue la intolerancia gástrica. También, la toxicidad hepática fue más frecuente en la artritis psoriásica. Por otro lado, a pesar de que el uso de metotrexato fue más largo en el grupo con AR, las variables epidemiológicas y antropométricas de la muestra no se relacionaron estadísticamente con la suspensión de la medicación (19).

En un Hospital en Tailandia, Lertnawapan et al., publicado en 2023, realizaron un estudio titulado *“Correlación entre la dosis acumulada de metotrexato, el síndrome metabólico y la fibrosis hepática detectada mediante FibroScan en pacientes con artritis reumatoide”*, con el fin de analizar en pacientes con AR su relación entre la dosis acumulada de metotrexato, el síndrome metabólico y el desarrollo de fibrosis hepática. Para ello se empleó un estudio transversal que incluyó a 295 pacientes con AR que tenían mínimo 1000 mg de dosis

acumulada de metotrexato, entre noviembre del 2020 a noviembre del 2021, analizadas mediante elastografía transitoria (ET). Finalmente, aunque la dosis acumulada y el síndrome metabólico sean considerados factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática, el síndrome metabólico representa una mayor amenaza porque incluye la elevación del IMC y resistencia de la insulina. Por ello, se recomienda realizar un control estricto en estos pacientes para detectar oportunamente signos de fibrosis hepática (20).

Lahmar et al., en 2023, realizaron un estudio en Túnez titulado *“Fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato: hipoalbuminemia, el obstáculo biológico”*. Definieron los factores biológicos asociados a fibrosis hepática, mediante una investigación transversal realizada a 68 pacientes con diagnóstico de AR en tratamiento con metotrexato. Concluyeron que, la edad media presentada fue de $51,60 \pm 11,82$ años. La media del tiempo de evolución de la enfermedad duración fue de $8,29 \pm 6,48$ años. La dosis semanal de metotrexato media fue de $13,76 \pm 3,91$ mg, con una dosis acumulada media de $3508,87 \pm 3390,48$ mg. Con respecto a los resultados de laboratorio, el valor medio de albumina fue $35,39 \pm 5,18$ g/L; el nivel medio de AST fue $20,50 \pm 8,32$ UI; la media de ALT fue $19,52 \pm 9,42$ UI y el nivel medio de fosfatasa alcalina fue $82,95 \pm 38,82$ UI. Además, no encontraron correlación entre la fibrosis hepática con: AST ($p= 0,335$), ALT ($p= 0,476$), fosfatasa alcalina ($p= 0,560$) y albuminemia ($p=0,665$) (21).

2.2 BASES TEÓRICAS

2.2.1 Artritis reumatoide

2.2.1.1 Definición

Chauhan et al., en 2023 definen a la artritis reumatoide (AR) como una patología inflamatoria sistémica de evolución crónica, en la que el sistema inmunitario pierde la tolerancia y dirige su respuesta contra estructuras articulares, generando inflamación persistente de la membrana sinovial. Generalmente compromete de forma inicial a las articulaciones pequeñas, con un patrón característicamente simétrico. En ausencia de un tratamiento oportuno, este proceso inflamatorio puede progresar hacia la destrucción del cartílago y hueso subyacente, ocasionando dolor crónico, limitación funcional y distintos grados de discapacidad a quien la padece (22).

2.2.1.2 Epidemiología

De acuerdo con el Global Burden of Diseases (GBD) realizado en 2019, estiman que para el año 2020 alrededor de 17,6 millones de personas vivían con esta enfermedad, con una tasa estandarizada cercana a 208 casos por cada 100.000 habitantes, lo que refleja un aumento significativo respecto a los años anteriores (23).

Miguel et al., en 2023 en su estudio determina que la AR afecta la salud de aproximadamente 0.3 y 1.2% de personas en el mundo, pero esto se ve influenciado por el país y la etnia. Además, se estima que la prevalencia en América latina está entre 0.2 y 0.5% de los mayores de 16 años de edad (14).

2.2.1.3 Etiopatogenia

Huang et al., en 2025 considera que la compleja etiopatogenia de la artritis reumatoide implica la activación de la inmunidad innata y adaptativa, así como la colaboración de diversas células inflamatorias. Sin embargo, los mecanismos específicos no se conocen totalmente (24).

Para Chauhan et al., en 2023 la influencia de los factores de riesgo genéticos y ambientales conlleva a la autoinmunidad y a la modificación del sistema inmunitario. Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar este proceso, como la citrulinación, la carbamilación y la metilación que generan nuevas estructuras antigénicas que el sistema inmunitario reconoce como extrañas. Esto favorece la producción de autoanticuerpos, como el factor reumatoide y los anticuerpos contra proteínas citrulinadas, los cuales desempeñan un papel clave en el desarrollo y progresión de la enfermedad (22).

Ante estos estímulos, se activa una respuesta inflamatoria sostenida mediada por citocinas proinflamatorias, lo que mantiene el daño tisular. Así mismo, se produce la infiltración de células inflamatorias hacia la membrana sinovial, liberación de mediadores químicos y proliferación del tejido sinovial. Este entorno favorece la hipoxia, la formación de nuevos vasos sanguíneos y el desarrollo del pannus, estructura responsable de la destrucción progresiva del cartílago y el hueso (22).

2.2.1.4 Factores de Riesgo

Aunque la causa de la AR no está completamente definida, se reconoce que su desarrollo depende de la interacción entre factores genéticos y

ambientales. Romão y Fonseca, en 2021, identificaron los siguientes factores de riesgo (25):

- **Factores genéticos**

Diversos estudios en gemelos sugieren que la predisposición genética existe, pero no es el único determinante. Entre los principales factores genéticos destacan ciertas variantes del sistema HLA, especialmente HLA-DRB1, que se asocia con el inicio, evolución y gravedad de la enfermedad. Además, se han identificado otros genes relacionados con la respuesta inmune que incrementan el riesgo, muchos de ellos compartidos con otras enfermedades autoinmunes (25).

- **Factores ambientales**

Por otro lado, los factores ambientales desempeñan un papel clave en el desencadenamiento de la enfermedad. El tabaquismo es uno de los más importantes, ya que duplica el riesgo de desarrollar artritis reumatoide y se relaciona con la producción de autoanticuerpos (25).

- **Factores fisiológicos**

Asimismo, alteraciones en el microbiota, especialmente a nivel oral e intestinal, y la presencia de enfermedad periodontal han sido vinculadas con el inicio y la progresión del daño articular. El sexo femenino también constituye un factor de riesgo relevante, posiblemente influenciado por mecanismos hormonales, dado que la enfermedad es más frecuente en mujeres y puede presentar variaciones durante el embarazo y el posparto (25).

2.2.1.5 Diagnóstico

Según la Asociación Colombiana de Reumatología en 2024, el diagnóstico de la AR se fundamenta en una valoración integral que combina los hallazgos clínicos, los resultados de laboratorio y los estudios de imagen (26), así tenemos:

- **Criterios ACR/EULAR 2010:** Se consideran aplicables a pacientes que presentan al menos una articulación inflamada sin otra causa aparente. Estos criterios asignan un puntaje basado en el número y tipo de articulaciones comprometidas, la presencia de autoanticuerpos, los niveles de reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas, estableciendo el diagnóstico cuando se alcanza una puntuación igual o superior a seis. Este enfoque permite identificar la enfermedad en etapas tempranas, facilitando el inicio oportuno del tratamiento (26).
- **Pruebas y biomarcadores:** Desde el punto de vista serológico, el factor reumatoide y los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP) son los marcadores más utilizados. Aunque el factor reumatoide es relativamente sensible, su especificidad es limitada; en contraste, los anticuerpos anti-CCP presentan una mayor precisión diagnóstica y pueden detectarse incluso antes de la aparición de síntomas clínicos. Por su parte, los reactantes de fase aguda, como la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, permiten valorar la actividad inflamatoria y son útiles en el seguimiento evolutivo del paciente. En conjunto, estos biomarcadores aportan información clave para confirmar el diagnóstico y evaluar la progresión de la enfermedad (26).

- **Imagen en el diagnóstico temprano:** Las técnicas de imagen complementan el proceso diagnóstico, especialmente en fases iniciales. Se sugiere realizar radiografía convencional de manos y pies en todos los pacientes diagnosticados con AR. El uso de otros estudios diagnósticos, como la ecografía articular y resonancia magnética, no se recomiendan emplearlos habitualmente para el diagnóstico de AR, siendo usado bajo criterio del reumatólogo. La ecografía musculoesquelética permite identificar sinovitis y cambios estructurales precoces, mientras que la resonancia magnética ofrece mayor sensibilidad para detectar erosiones óseas antes de que sean visibles en radiografías convencionales (26).

2.2.1.6 Tratamiento

Según Toro et al., en 2024 el metotrexato sigue siendo el fármaco sintético de primera línea y puede acompañarse de corticoides por periodos cortos. En caso de que no se consiga un control adecuado luego de 3 a 6 meses de tratamiento, se recomienda añadir un fármaco biológico (como anti-TNF, rituximab, abatacept o inhibidores de IL-6) o un inhibidor JAK, luego de considerar el riesgo/beneficio para el paciente. Cuando se logra una remisión sostenida, es posible reducir gradualmente la dosis, no obstante, la suspensión completa puede aumentar el riesgo a recaídas. Este enfoque coincide con guías recientes, que destacan la eficacia de estas terapias incluso en pacientes de mayor edad (26).

2.2.2 Metotrexato

2.2.2.1 Generalidades

De acuerdo con Hanoodi y Mittal en 2025 el metotrexato (MTX) es un fármaco que actúa como antagonista del ácido fólico y regula la reacción del sistema inmunológico a dosis bajas. Se administra generalmente una vez por semana por vía oral o subcutánea. Además, por la gran capacidad y efectividad del metotrexato, el Colegio Americano de Reumatología (ACR), prefiere utilizarlo como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) en pacientes que no han sido tratados con FARME y manifiestan una actividad moderada a alta de la AR. Indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide debido a su gran capacidad y efectividad; también puede ayudar a tratar a pacientes con artritis idiopática juvenil (27).

2.2.2.2 Mecanismo de acción

Según Koźmiński et al., en 2020 el metotrexato posee un mecanismo de acción pleiotrópico (28);

- A dosis bajas tiene un efecto predominantemente inmunomodulador, como en el tratamiento de la artritis reumatoide. Este favorece la acumulación de adenosina, una molécula que tiene propiedades antiinflamatorias que ayudan a reducir la activación de linfocitos y la producción de citocinas (28).
- Por otro lado, a dosis altas, como en el tratamiento de pacientes oncológicos, su función principal es inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, lo que disminuye la síntesis de tetrahidrofolato e impide la producción de ADN y ARN en células de rápida proliferación. También,

su forma poliglutamada se almacena dentro de la célula, alargando su efecto citotóxico al bloquear distintas vías metabólicas (28).

2.2.2.3 Complicaciones asociadas al tratamiento

Álvarez et al., en 2022 determinan que las complicaciones del metotrexato varían según la dosis y las características del paciente (29), entre las principales complicaciones se encuentran:

- **Gastrointestinales y cutáneas:** son comunes náuseas, inflamación de la mucosa oral (mucositis), úlceras, caída de cabello y erupciones; la mucositis puede ser una señal temprana de toxicidad (29).
- **Hepáticas y renales:** es frecuente la elevación de enzimas hepáticas y, en tratamientos prolongados, puede haber daño hepático. A dosis altas, existe riesgo de lesión renal, sobre todo si hay interacciones con otros medicamentos (29).
- **Hematológicas e infecciosas:** puede causar disminución de células sanguíneas (mielosupresión o pancitopenia), especialmente en casos de sobredosis o problemas renales. También aumenta el riesgo de infecciones por su efecto inmunosupresor (29).
- **Pulmonares y otros efectos:** en raros casos puede causar toxicidad pulmonar. También se han descrito trastornos linfoproliferativos que suelen mejorar al suspender el fármaco (29).

El MTX está contraindicado en embarazo y lactancia debido a su efecto teratogénico, así como en pacientes con enfermedad hepática avanzada, alteraciones hematológicas o insuficiencia renal significativa (29).

2.2.3 Hepatotoxicidad inducida por metotrexato

de Diego et al., en 2023 consideran que la hepatotoxicidad inducida por metotrexato puede manifestarse desde elevaciones leves y transitorias de transaminasas hasta fibrosis o cirrosis en casos menos frecuentes. Actualmente, se considera que el riesgo de daño hepático significativo con dosis habituales y suplementación con ácido fólico es bajo, y está más relacionado con comorbilidades metabólicas, como obesidad o enfermedad hepática grasa, que con la dosis acumulada del fármaco (30).

2.2.3.1 Diagnóstico

Según de Diego et al., en 2023 para evaluar la hepatotoxicidad inducida por metotrexato se pueden emplear herramientas no invasivas, principalmente índices séricos de fibrosis y técnicas de elastografía, lo que ha permitido reducir el uso de la biopsia hepática basada únicamente en casos específicos. Las recomendaciones clínicas proponen un seguimiento periódico basado en pruebas bioquímicas (AST, ALT, albúmina) y la utilización de métodos no invasivos (30).

Índices séricos

De acuerdo con Maroto et al., en 2024, entre los índices séricos más utilizados, destacan el FIB-4, que permite estratificar el riesgo de fibrosis hepática en bajo, intermedio y alto, siendo ampliamente empleado en enfermedades como artritis reumatoide y psoriasis, aunque con menor precisión comparado con la elastografía. Asimismo, el APRI constituye una herramienta similar de fácil cálculo, útil en la evaluación inicial, aunque con menor capacidad diagnóstica para detectar fibrosis significativa. Otros

marcadores como el ELF (Enhanced Liver Fibrosis) y el PIIINP reflejan procesos de fibrogénesis; sin embargo, su especificidad puede verse limitada en patologías inflamatorias sistémicas, pese a mostrar asociación con factores como la edad y la dosis acumulada de MTX en algunos estudios (31).

Métodos de Imagen

En cuanto a los métodos de imagen, de Diego et al., en 2023 consideran que la elastografía hepática, especialmente mediante FibroScan, se considera actualmente la técnica de elección para confirmar la presencia de fibrosis, debido a su mayor sensibilidad en comparación con los índices séricos. Se recomienda su uso tanto en la evaluación basal como en el seguimiento, particularmente en pacientes con factores de riesgo como elevación de transaminasas, diabetes u obesidad (30).

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

Este trabajo investigativo tuvo la siguiente metodología:

3.1 TIPO DE DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño metodológico empleado en la presente investigación corresponde a un enfoque observacional, retrospectivo, transversal y analítico (32).

3.2 PERÍODO Y LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

Caracterización de la zona de trabajo

- País: Ecuador
- Provincia: Santa Elena
- Cantón: Santa Elena
- Institución: Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor
- Área: Consulta externa

3.3 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Pacientes mayores de 17 años con diagnóstico de artritis reumatoide tratados con metotrexato atendidos en el Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor en el área de consulta externa, durante el periodo de enero del 2024 a diciembre del 2025.

Criterios de inclusión

- Pacientes en tratamiento con metotrexato mínimo durante 3 meses.
- Pacientes con registros clínicos completos, incluyendo pruebas de laboratorio.

Criterios de exclusión

- Pacientes con comorbilidades graves como enfermedad hepática diagnosticada previamente (cirrosis, hepatitis crónica activa).
- Historias clínicas incompletas, repetidas o con datos insuficientes.

3.4 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez se obtuvo la aprobación del Departamento de Titulación de la carrera de Medicina de la Universidad mencionada, junto con la autorización del área de Docencia e Investigación del Hospital participante, se inició la recolección de datos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas registradas en el sistema institucional, garantizando el uso adecuado de la información con fines estrictamente investigativos.

3.5 ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE DATOS

Los datos recopilados de los pacientes incluidos en el estudio fueron organizados, depurados y sistematizados en una matriz de datos estructurada mediante el uso de Microsoft Excel. Posteriormente, la información fue procesada y analizada con el software estadístico IBM SPSS Statistics (versión 23), para evaluar las variables definidas y obtener resultados confiables que permitan una adecuada interpretación de los datos.

Tabla 1 Operacionalización de las variables

Nombre Variables	Definición de la variable	Tipo	Resultado
Edad	Tiempo vivido por una persona en años hasta el momento del registro	Cuantitativa discreta	< 18 años 18 a 40 años 41 a 65 años > 65 años
Sexo	Característica de un ser vivo basada en su anatomía y función reproductiva.	Cualitativa dicotómica	Masculino Femenino
Peso	Medida de la fuerza ejercida por la gravedad sobre la masa de un cuerpo	Cuantitativa discreta	Kilogramos (kg)
Talla	Estatura de un individuo, medida desde los pies hasta la coronilla.	Cuantitativa discreta	Metros (m)
IMC	Medida para evaluar la adecuación del peso corporal de una persona	Cuantitativa discreta	< 18.5 kg/m ² 18.5 – 24.9 kg/m ² 25.0 – 29.9 kg/m ² > 30.0 kg/m ²
Tiempo de evolución de la artritis reumatoide	Tiempo en meses desde el primer diagnóstico de la AR hasta la actualidad	Cuantitativa discreta	Meses y años
Dosis de Metotrexato	Cantidad de medicamento que recibe cada paciente para controlar su AR	Cuantitativa discreta	Miligramos (mg)
Antecedentes personales	Enfermedades diagnosticadas de una persona.	Cualitativa Nominal	Hipertensión arterial Diabetes Atópica Otros
Antecedentes familiares	Enfermedades diagnosticadas que padecen los familiares biológicos de la persona.	Cualitativa Nominal	Hipertensión arterial Diabetes Enfermedad Renal Otros
Complicaciones	Resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento.	Cualitativa Nominal	Hepatotoxicidad Neumonitis Patologías renales
TGO	Enzima usada para evaluar el funcionamiento hepático	Cuantitativa discreta	Unidades por Litro (U/L)
TGP	Enzima usada para evaluar el funcionamiento hepático	Cuantitativa discreta	Unidades por Litro (U/L)
Recuento de Plaquetas	Análisis de sangre que mide la cantidad de estas células, esenciales para la coagulación.	Cuantitativa discreta	Microlitro (µL)
LDH	Es una enzima utilizada como indicador inespecífico de daño celular	Cuantitativa discreta	UI/L
Anemia	Condición patológica por disminución de la hemoglobina en la sangre	Cualitativa dicotómica	Si No
Índice de fibrosis hepática (FIB-4)	Es un método no invasivo para determinar el grado de fibrosis hepática	Cualitativa Ordinal	< 1.45 Puntos ≥1.45 y ≤3.25Puntos > 3.2 Puntos

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Elaborado por: J. Coronel y A. Cujilema

3.6 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio, utilizando el programa estadístico IBM SPSS versión 23 para calcular las frecuencias de las variables cualitativas y medidas de tendencia central de las variables cuantitativas. Posteriormente, se construyeron tablas de contingencia y se aplicaron pruebas estadísticas como Chi-cuadrado, con el objetivo de establecer la significancia estadística y la relación entre las variables categóricas, lo que permitió responder acorde a los objetivos planteados en la investigación.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

El presente estudio lo conformaron 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en ellos la edad media fue 49,54 años (Tabla 2), el 64% de la muestra se encuentran en entre 46 a 69 años (n=32) (Tabla 3). El sexo femenino predominó en el 90%, correspondiente a 45 pacientes (Gráfico 1). El estado nutricional más observado fue el sobrepeso en el 31,91% que corresponde a 15 pacientes (Gráfico 2). El antecedente familiar de hipertensión y diabetes mellitus fue evidenciado en 32% de los pacientes (n=16) (Gráfico 3). El tiempo de evolución de la artritis reumatoide fue menor a 6 meses en el 22% y de uno a dos años en el otro 22% (Gráfico 4). El nivel de plaquetas medio en los pacientes en la población fue de 306,08 μ L (Tabla 4), de estos el 50% presentaron entre 201 000 a 300 000 μ L (Tabla 5). El nivel medio de TGO fue de 27,157 U/L (Tabla 6), de TGP fue de 29 U/L (Tabla 7) y de LDH fue de 386,71 UI/L (Tabla 8). Así el 22%, conformado por 11 pacientes, evidenció aumento de los valores normales de las enzimas hepáticas (Gráfico 5).

La elevación de enzimas hepáticas, TGO, TGP y Lactato fue mayor en el grupo etario de 46 a 69 años representando el 16% (Tabla 9 y Gráfico 6), 10,20% (Tabla 11 y Gráfico 7), 12,77% (Tabla 13 y Gráfico 8) y 57,14% (Tabla 15 y Gráfico 9) respectivamente. Ninguna de las variables mostró asociación significativamente estadística en la prueba de Chi-cuadrado con un valor p mayor a 0,05 (Tabla 10, 12, 14 y 16). La elevación de enzimas hepáticas fue más frecuente en pacientes con obesidad tipo I con 5 casos que representaron

el 10% (Tabla 19 y Gráfico 11). Pero no existe significancia estadística con un valor $p=0,340$ (Tabla 20). El TGO estuvo elevado con mayor frecuencia en pacientes con obesidad tipo I con y peso normal ambos con el 4,08% (Tabla 21), el TGP fue mayor en pacientes con obesidad tipo I con el 10,64% (Tabla 22) y la elevación de lactato fue frecuente en pacientes con peso normal con el 38,09% de la población total (Tabla 23).

Todos los casos de elevación de enzimas hepáticas estuvieron presentes en el sexo femenino con 11 casos que representaron el 22% (Tabla 17 y Gráfico 10). Y no existe significancia estadística entre ambas variables con un valor $p= 0,211$ (Tabla 18). La elevación de las enzimas hepáticas fue observada en pacientes con diagnóstico de AR hace 2 o 4 años con 3 casos que representaron el 6%, de igual manera en aquellos con tiempo de evolución menor de 6 meses con 3 casos que representaron el 6% (Tabla 24 y Gráfico 12). Además, se comprueba que no existe significancia estadística entre las variables con un valor $p= 0,869$ (Tabla 25).

4.2 DISCUSIÓN

Collere et al., señaló $43,9 \pm 12$ años como la edad media de su población, Lahmar et al. obtuvo como edad media $51,60 \pm 11,82$ años, muy cercanas a la obtenida en nuestro estudio. Por otro lado, Atayan et al., difieren al evidenciar una edad media de 66 ± 11 años. En relación con el sexo, los resultados concuerdan con los obtenidos por Collere et al. y Lertnawapan et al. que encontraron predominio del sexo femenino del 85,2% y 81,69%, respectivamente. Sin embargo, Atayan et al. no encontró una frecuencia notable entre ambos sexos. Collere et al., y Lertnawapan et al., determinaron un IMC medio de $28,1 \text{ kg/m}^2$ y $26,98 \text{ kg/m}^2$ que sugiere la prevalencia de sobrepeso en los pacientes. Por otro lado, Collere et al., resaltó a la hipertensión como comorbilidad más frecuente presente en el 45% de los pacientes con AR y Lertnawapan et al., considera la hipertensión como un factor de riesgo que aumenta 5,86 veces las probabilidades de sufrir fibrosis hepática. Respecto al tiempo de evolución de la artritis, difiere del estudio de Lertnawapan et al., que manifiesta mayor tiempo con la enfermedad, con una duración media de $8,47 \pm 4,09$ años para los que no presentaron fibrosis y de $10,07 \pm 5,77$ para los que presentaron fibrosis hepática. En el estudio de Lahman et al., describió elevación de TGO en 6% de su población. Feather et al., citó en su estudio un 68% de valores alterados en las pruebas de función hepática. Por su parte, Atayan et al., demostró que el nivel de TGO y TGP no se asociaron significativamente con el desarrollo de fibrosis hepática, lo que concuerda con nuestros resultados.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

- La edad media de los pacientes con AR tratados con metotrexato fue 49,54 años, siendo más frecuente el grupo de 46 a 69 años.
- El sexo predominante en el estudio fue el femenino con un 90% de los pacientes consultados.
- La hepatotoxicidad se demostró por la elevación de las enzimas hepáticas en el 22% de los pacientes tratados con metotrexato.
- Entre los factores de riesgo se destacó a la hipertensión arterial, propia o familiar, como un factor prevalente en esta población.
- El sexo, grupo etario, estado nutricional y tiempo de evolución de la AR no influyen en la hepatotoxicidad de la población estudiada.

5.2 RECOMENDACIONES

- Antes de iniciar el tratamiento con metotrexato, se recomienda realizar una valoración integral, para descartar cualquier patología hepática u otra enfermedad que modifique el tratamiento.
- En necesario implementar protocolos de vigilancia hepática mediante exámenes de perfil hepática periódicas, desde el inicio del tratamiento y durante toda la terapia con metotrexato.
- Se sugiere promover la comunicación interdisciplinaria entre todas las especialidades que intervienen en el tratamiento de los pacientes con AR tratados con metotrexato, para de brindar una atención integral.
- Se aconseja realizar investigaciones longitudinales que incluyan una mayor muestra, para analizar la relación entre las características del tratamiento con metotrexato y el desarrollo de daño hepático.

ANEXOS

Tabla 2 Estadística descriptiva de la edad en pacientes con AR tratados con metotrexato.

EDAD		
N	Válido	50
	Perdidos	0
Media		49,54
Mediana		52,50
Moda		37 ^a
Rango		52
Mínimo		17
Máximo		69
a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.		

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 3 Grupo etario en pacientes con AR tratados con metotrexato.

GRUPOS DE EDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	17 a 25 años	3	6,0	6,0	6,0
	26 a 35 años	2	4,0	4,0	10,0
	36 a 45 años	13	26,0	26,0	36,0
	46 a 69 años	32	64,0	64,0	100,0
	Total	50	100,0	100,0	

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

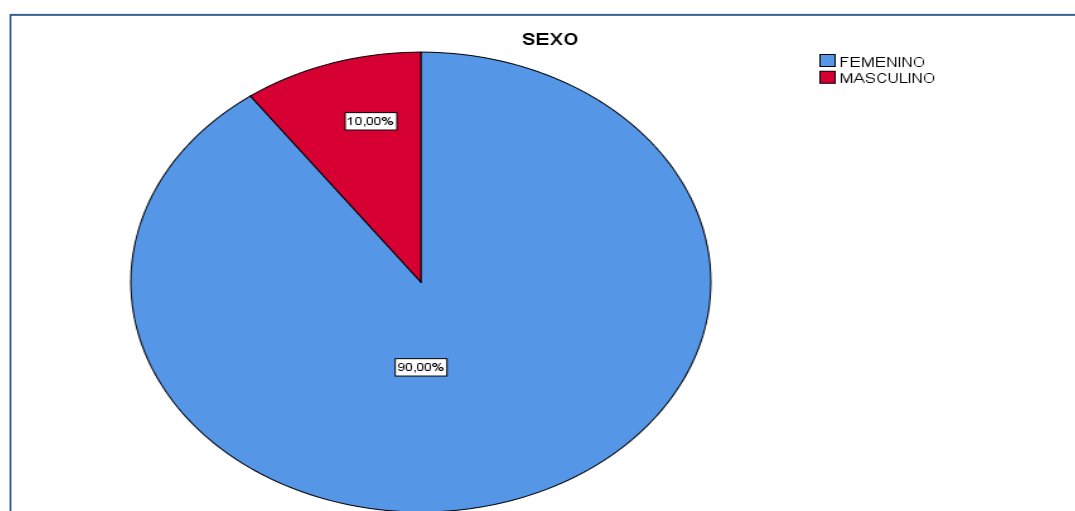


Gráfico 1 Sexo en pacientes con AR tratados con metotrexato.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

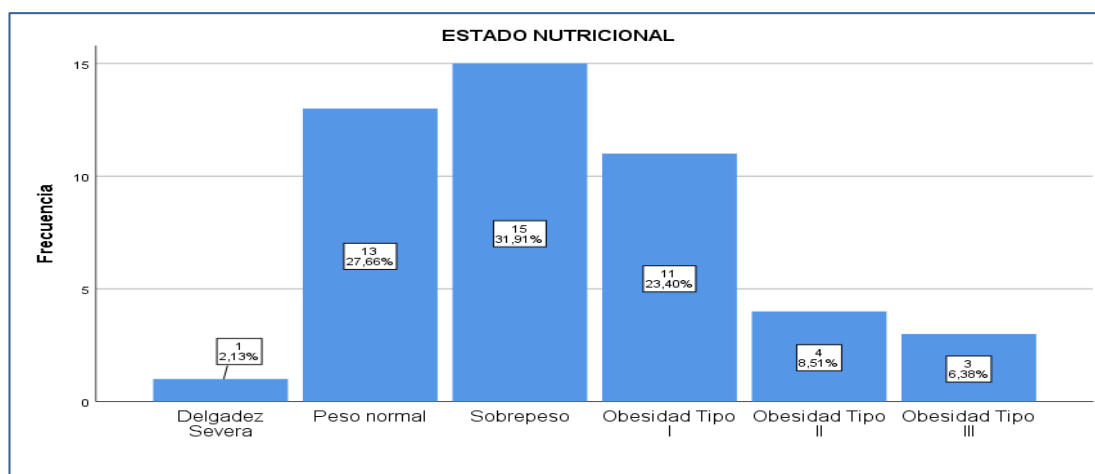


Gráfico 2 Estado nutricional en pacientes con AR tratados con metotrexato

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

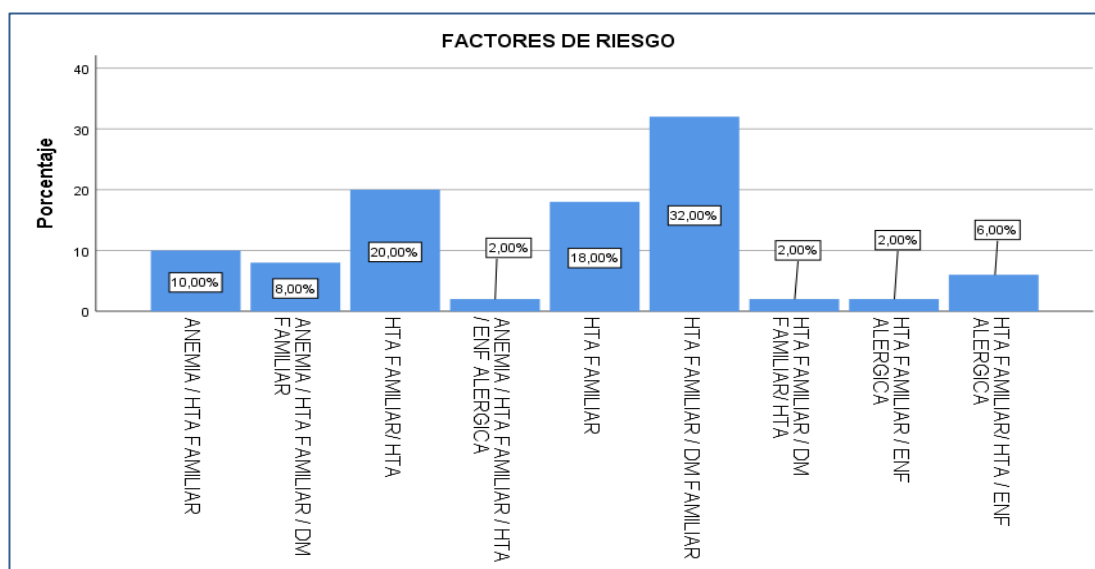


Gráfico 3 Factores de riesgo en pacientes con AR tratados con metotrexato.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 4 Estadística descriptiva del nivel de plaquetas en pacientes con AR tratados con metotrexato.

NIVEL DE PLAQUETAS		
N	Válido	49
	Perdidos	1
Media		306,08
Mediana		281,00
Moda		276
Desviación Estándar		81,807
Varianza		6692,452
Mínimo		167
Máximo		505

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 5 Nivel de plaquetas en pacientes con AR tratados con metotrexato

NIVEL DE PLAQUETAS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	167000 a 200000	3	6,0	6,1	6,1
	201000 a 300000	25	50,0	51,0	57,1
	301000 a 400000	14	28,0	28,6	85,7
	401000 a 505000	7	14,0	14,3	100,0
	Total	49	98,0	100,0	
Perdidos	Sistema	1	2,0		
Total		50	100,0		

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 6 Estadística descriptiva del nivel de TGO en pacientes con AR tratados con metotrexato.

TGO		
N	Válido	49
	Perdidos	1
Media		27,16
Mediana		25,00
Rango		55,30
Mínimo		13,40
Máximo		68,70

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 7 Estadística descriptiva del nivel de TGP en pacientes con AR tratados con metotrexato.

TGP		
N	Válido	47
	Perdidos	3
Media		29,00
Mediana		27,00
Rango		68
Mínimo		10
Máximo		78

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 8 Estadística descriptiva del nivel de LDH en pacientes con AR tratados con metotrexato.

LDH		
N	Válido	21
	Perdidos	29
Media		386,71
Mediana		408,00
Rango		436
Mínimo		168
Máximo		604

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

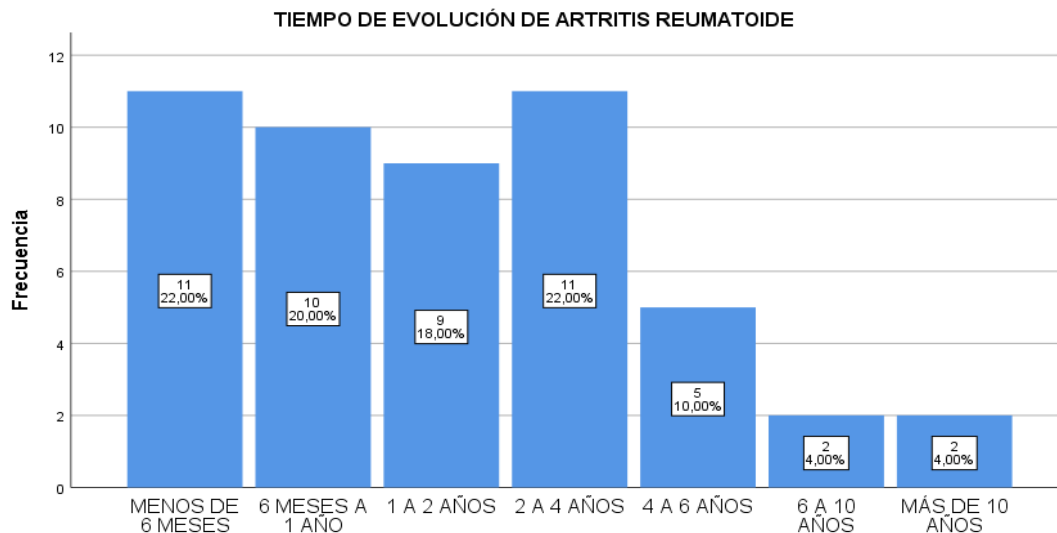


Gráfico 4 Tiempo de evolución de la AR en pacientes tratados con metotrexato.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

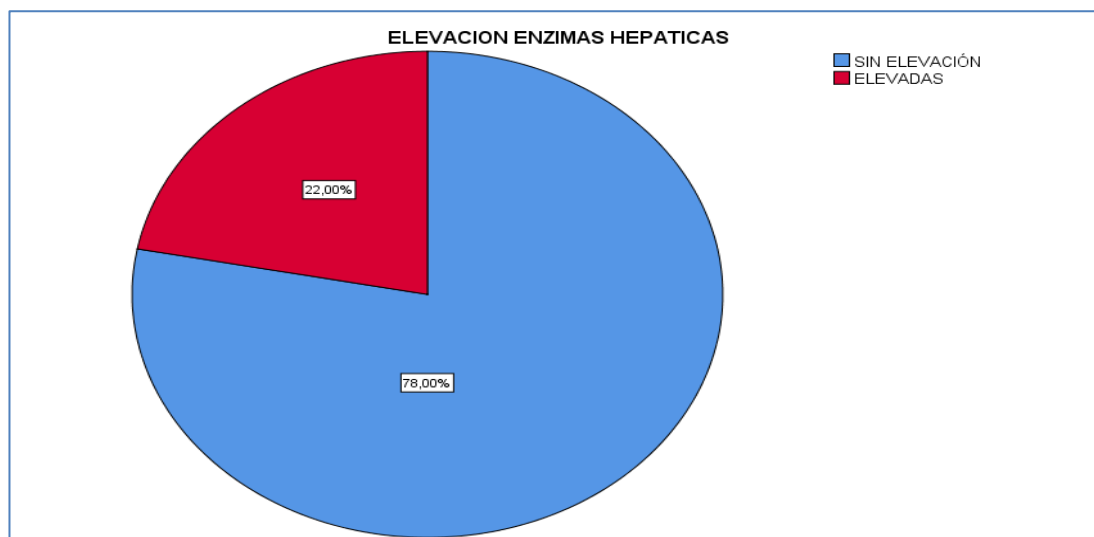


Gráfico 5 Elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con AR tratados con metotrexato

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 9 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas

Tabla cruzada: Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas

		ELEVACIÓN DE ENZIMAS HEPÁTICAS		Total
		No	Si	
GRUPOS DE EDAD	17 a 25 años	3 (6%)	0	3 (6%)
	26 a 35 años	2 (4%)	0	2 (4%)
	36 a 45 años	10 (20%)	3 (6%)	13 (26%)
	46 a 69 años	24 (48%)	8 (16%)	32 (64%)
Total		39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

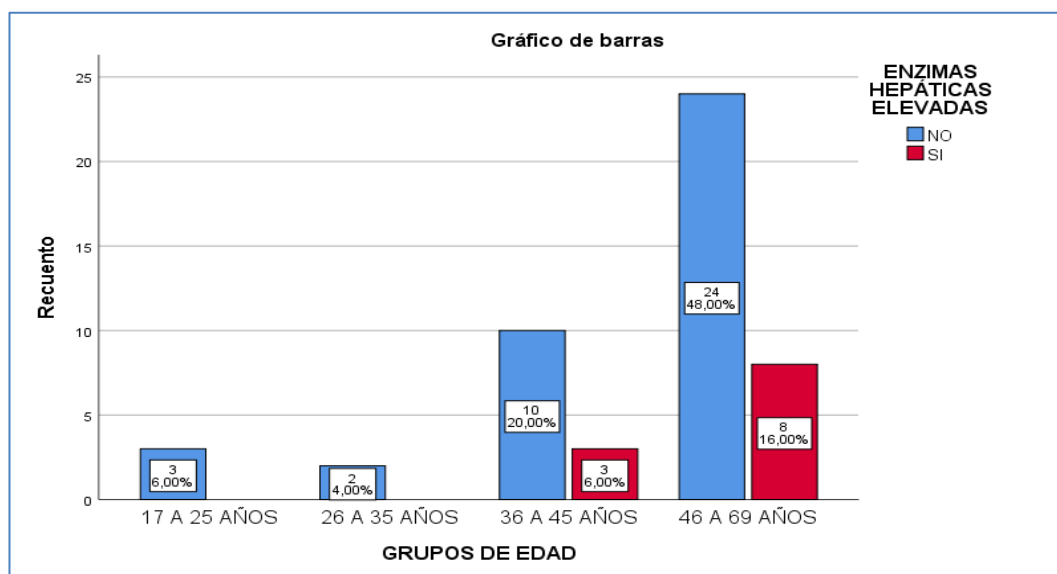


Gráfico 6 Elevación de enzimas hepáticas por grupo etario

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 10 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas.

Pruebas de Chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,587 ^a	3	0,662
Razón de verosimilitud	2,656	3	0,448
N de casos válidos	50		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,44.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 11 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de enzimas hepáticas

Tabla cruzada: Grupos de edad y Elevación de TGO				
		ELEVACIÓN DE TGO		Total
		Menos de 40	Más de 40	
GRUPOS DE EDAD	17 a 25 años	3 (6,12%)	0	3 (6,12%)
	26 a 35 años	2 (4,08%)	0	2 (4,08%)
	36 a 45 años	13 (26,53%)	0	13 (26,53%)
	46 a 69 años	26 (53,06%)	5 (10,20%)	31 (63,27%)
Total		44 (89,8%)	5 (10,20%)	49 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

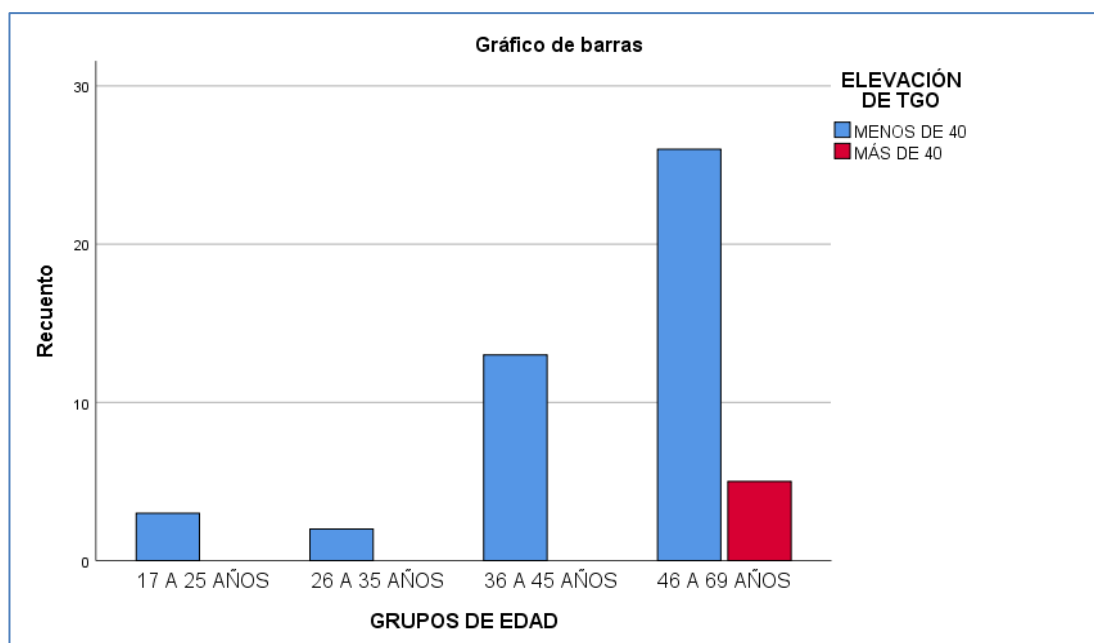


Gráfico 7 Elevación de TGO por grupo etario

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 12 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de TGO.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,233 ^a	3	0,357
Razón de verosimilitud	4,904	3	0,179
Asociación lineal por lineal	2,200	1	0,138
N de casos válidos	49		

a. 6 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,20.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 13 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de TGP.

Tabla cruzada: Grupos de edad y Elevación de TGP				
		ELEVACIÓN DE TGP		Total
		Menor de 40	Mayor de 40	
GRUPOS DE EDAD	17 a 25 años	3 (6,38%)	0	3 (6,38%)
	26 a 35 años	2 (4,26%)	0	2 (4,26%)
	36 a 45 años	9 (19,15%)	3 (6,38%)	12 (25,53%)
	46 a 69 años	24 (51,06%)	6 (12,77%)	30 (63,83%)
Total		38 (80,85%)	9 (19,15%)	47 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

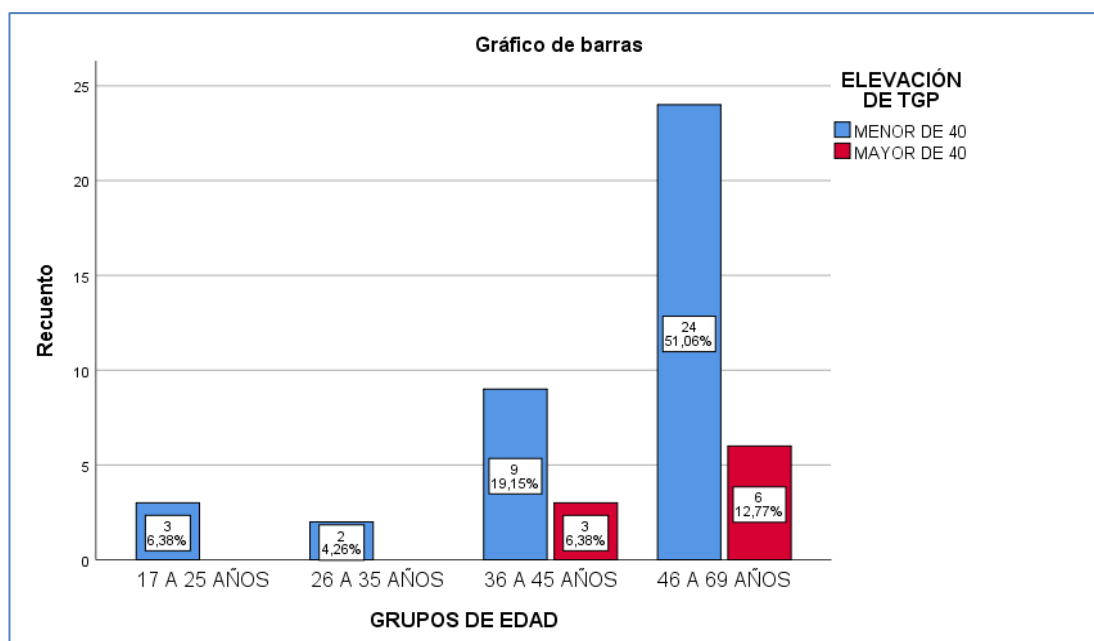


Gráfico 8 Elevación de TGP por grupo etario

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 14 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de TGP.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,464 ^a	3	0,691
Razón de verosimilitud	2,387	3	0,496
Asociación lineal por lineal	0,599	1	0,439
N de casos válidos	47		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,38.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 15 Tabla cruzada sobre los Grupos de edad y Elevación de Lactato.

Tabla cruzada: Grupos de edad y Elevación de Lactato				
		ELEVACIÓN DE LACTATO		Total
		Menor de 220	Mayor de 220	
GRUPOS DE EDAD	17 a 25 años	0	3 (14,29%)	3 (14,29%)
	26 a 35 años	0	1 (4,76%)	1 (4,76%)
	36 a 45 años	0	4 (19,05%)	4 (19,05%)
	46 a 69 años	1 (4,76%)	12 (57,14%)	13 (61,90%)
Total		1 (4,76%)	20 (95,24%)	21 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

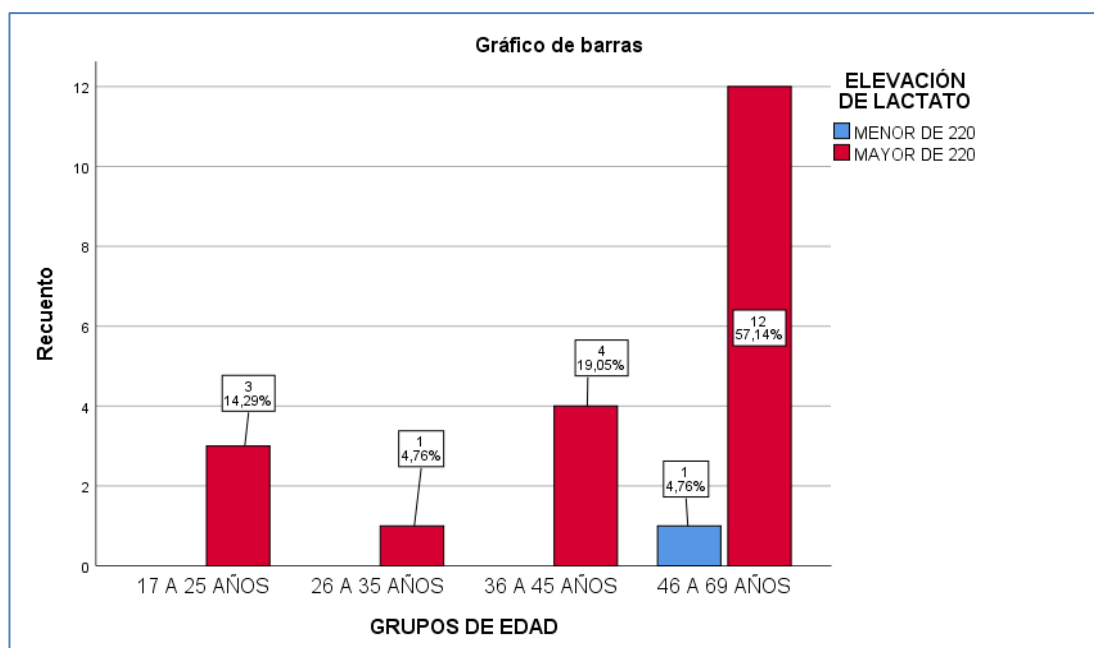


Gráfico 9 Elevación de Lactato por grupo etario

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor.

Tabla 16 Prueba de Chi-cuadrado entre los Grupos de edad y Elevación de Lactato.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,646 ^a	3	0,886
Razón de verosimilitud	0,990	3	0,804
Asociación lineal por lineal	0,441	1	0,507
N de casos válidos	21		

a. 7 casillas (87,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,05.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 17 Tabla cruzada entre Sexo y Elevación de Enzimas Hepáticas.

Tabla cruzada: Sexo y Elevación enzimas hepáticas				
		ELEVACIÓN ENZIMAS HEPATICAS		Total
		Sin elevación	Elevadas	
SEXO	Femenino	34 (68%)	11 (22%)	45 (90%)
	Masculino	5 (10%)	0	5 (10%)
Total		39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

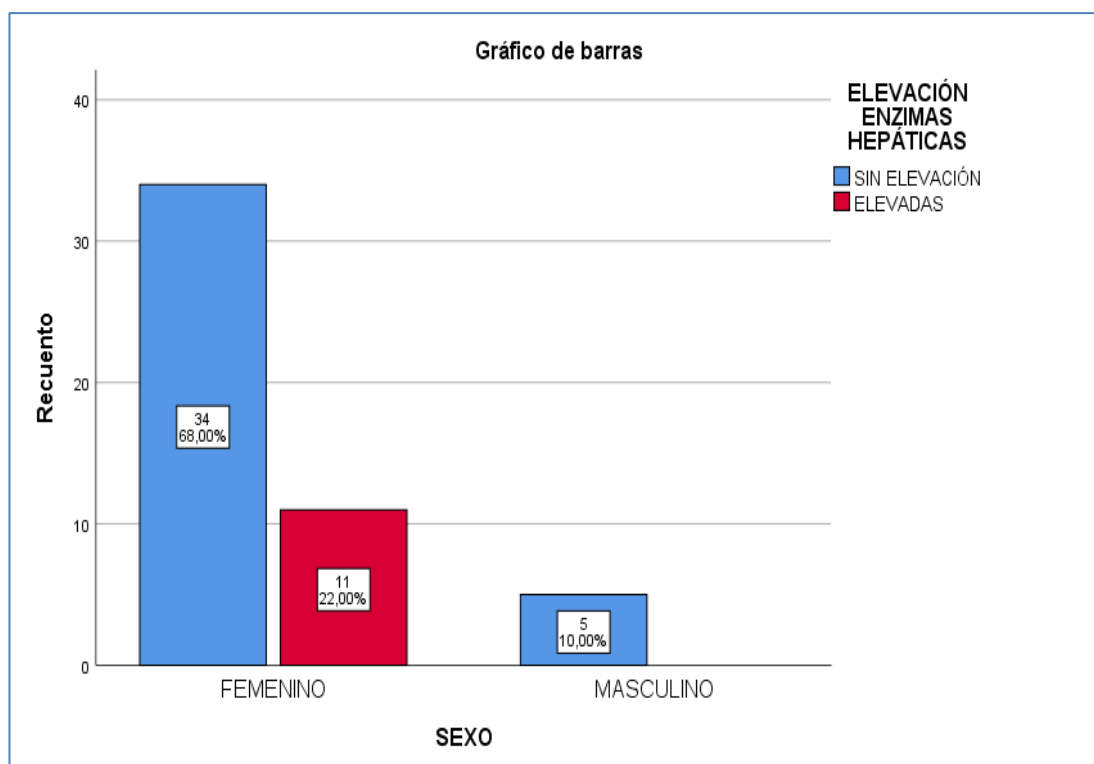


Gráfico 10 Elevación de Enzimas Hepáticas por Sexo.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 18 Prueba de Chi-cuadrado entre Sexo y Elevación de Enzimas Hepáticas.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,567 ^a	1	0,211		
Corrección de continuidad ^b	0,466	1	0,495		
Razón de verosimilitud	2,637	1	0,104		
Prueba exacta de Fisher				0,573	0,272
Asociación lineal por lineal	1,536	1	0,215		
N de casos válidos	50				
a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,10.					
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2					

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 19 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de Enzimas Hepáticas.

Tabla cruzada: Estado nutricional y Elevación enzimas hepáticas				
		ELEVACION ENZIMAS HEPATICAS		Total
		Sin elevación	Elevadas	
ESTADO NUTRICIONAL	Delgadez Severa	1 (2%)	0	1 (2%)
	Obesidad Tipo I	8 (16%)	5 (10%)	13 (26%)
	Obesidad Tipo II	3 (6%)	1 (2%)	4 (8%)
	Obesidad Tipo III	3 (6%)	0	3 (6%)
	Peso normal	11 (22%)	2 (4%)	13 (26%)
	Sobrepeso	13 (26%)	3 (6%)	16 (32%)
Total		39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

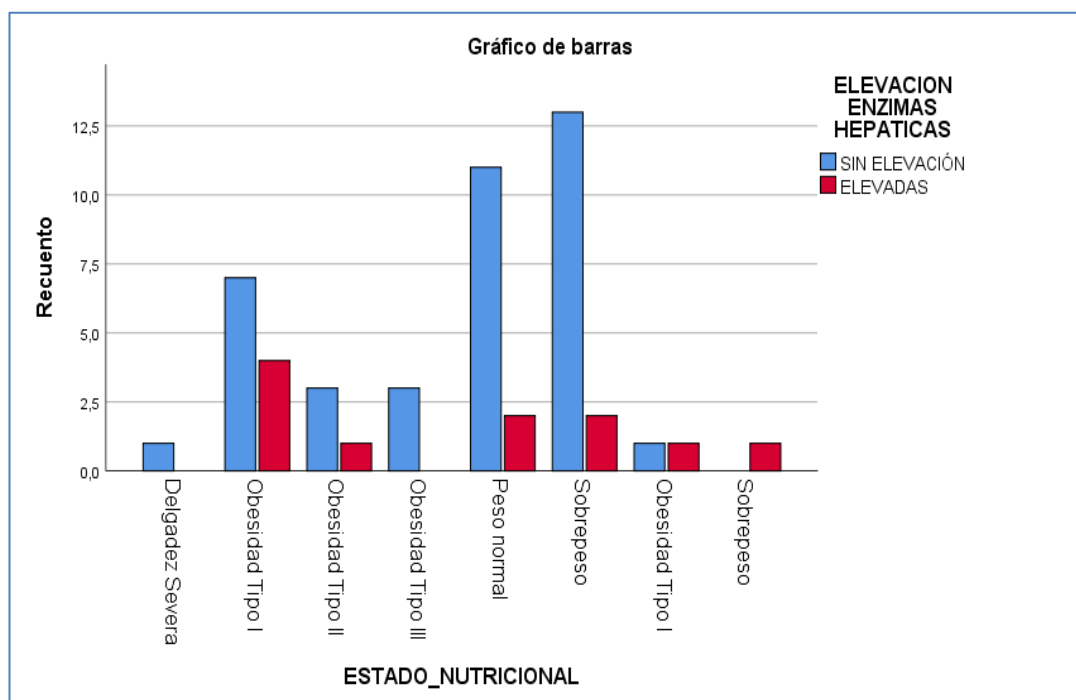


Gráfico 11 Elevación de Enzimas Hepáticas por Estado Nutricional.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 20 Prueba de Chi-cuadrado entre Estado Nutricional y Elevación de Enzimas Hepáticas.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7,919 ^a	7	0,340
Razón de verosimilitud	8,056	7	0,328
N de casos válidos	50		

a. 13 casillas (81,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,22.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 21 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de TGO.

Tabla cruzada: Estado nutricional y Elevación de TGO				
		ELEVACIÓN DE TGO		Total
		Menos de 40	Más de 40	
ESTADO NUTRICIONAL	Delgadez Severa	1 (2,04%)	0	1 (2,04%)
	Obesidad Tipo I	11 (22,45%)	2 (4,08%)	13 (26,53%)
	Obesidad Tipo II	3 (6,12%)	1 (2,04%)	4 (8,16%)
	Obesidad Tipo III	3 (6,12%)	0	3 (6,12%)
	Peso normal	10 (20,41%)	2 (4,08%)	12 (24,50%)
	Sobrepeso	16 (32,65%)	0	16 (32,65%)
Total		44 (89,80%)	5 (10,20%)	49 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 22 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de TGP.

Tabla cruzada: Estado nutricional y Elevación de TGP				
		ELEVACIÓN DE TGP		Total
		Menor de 40	Mayor de 40	
ESTADO NUTRICIONAL	Delgadez Severa	1 (2,13%)	0	1 (2,13%)
	Obesidad Tipo I	8 (17,02%)	5 (10,64%)	13 (27,66%)
	Obesidad Tipo II	2 (4,25%)	1 (2,13%)	3 (6,38%)
	Obesidad Tipo III	1 (2,13%)	0	1 (2,13%)
	Peso normal	13 (27,66%)	0	13 (27,66%)
	Sobrepeso	13 (27,66%)	3 (6,38%)	16 (34,04%)
Total		38 (80,85%)	9 (19,15%)	47 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 23 Tabla cruzada entre Estado Nutricional y Elevación de Lactato.

Tabla cruzada: Estado nutricional y Elevación de Lactato				
		ELEVACIÓN DE LACTATO		Total
		Menor de 220	Mayor de 220	
ESTADO NUTRICIONAL	Delgadez Severa	0	1 (4,76%)	1 (4,76%)
	Obesidad Tipo I	1 (4,76%)	3 (14,29%)	4 (19,05%)
	Obesidad Tipo II	0	2 (9,52%)	2 (9,52%)
	Obesidad Tipo III	0	1 (4,76%)	1 (4,76%)
	Peso normal	0	8 (38,09%)	8 (38,10%)
	Sobrepeso	0	5 (23,81)	5 (23,81)
Total		1 (4,76%)	20 (95,24)	21 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 24 Tabla cruzada entre Tiempo de evolución de la AR y Elevación de Enzimas Hepáticas.

		ELEVACION ENZIMAS HEPATICAS		Total
		Sin elevación	Elevadas	
TIEMPO DE EVOLUCIÓN	1 a 2 años	8 (16%)	1 (2%)	9 (18%)
	2 a 4 años	8 (16%)	3 (6%)	11 (22%)
	4 a 6 años	4 (8%)	1 (2%)	5 (10%)
	6 a 10 años	1 (2%)	1 (2%)	2 (4%)
	6 meses a 1 año	8 (16%)	2 (4%)	10 (20%)
	Más de 10 años	2 (4%)	0	2 (4%)
	Menos de 6 meses	8 (16%)	3 (6%)	11 (22%)
Total		39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

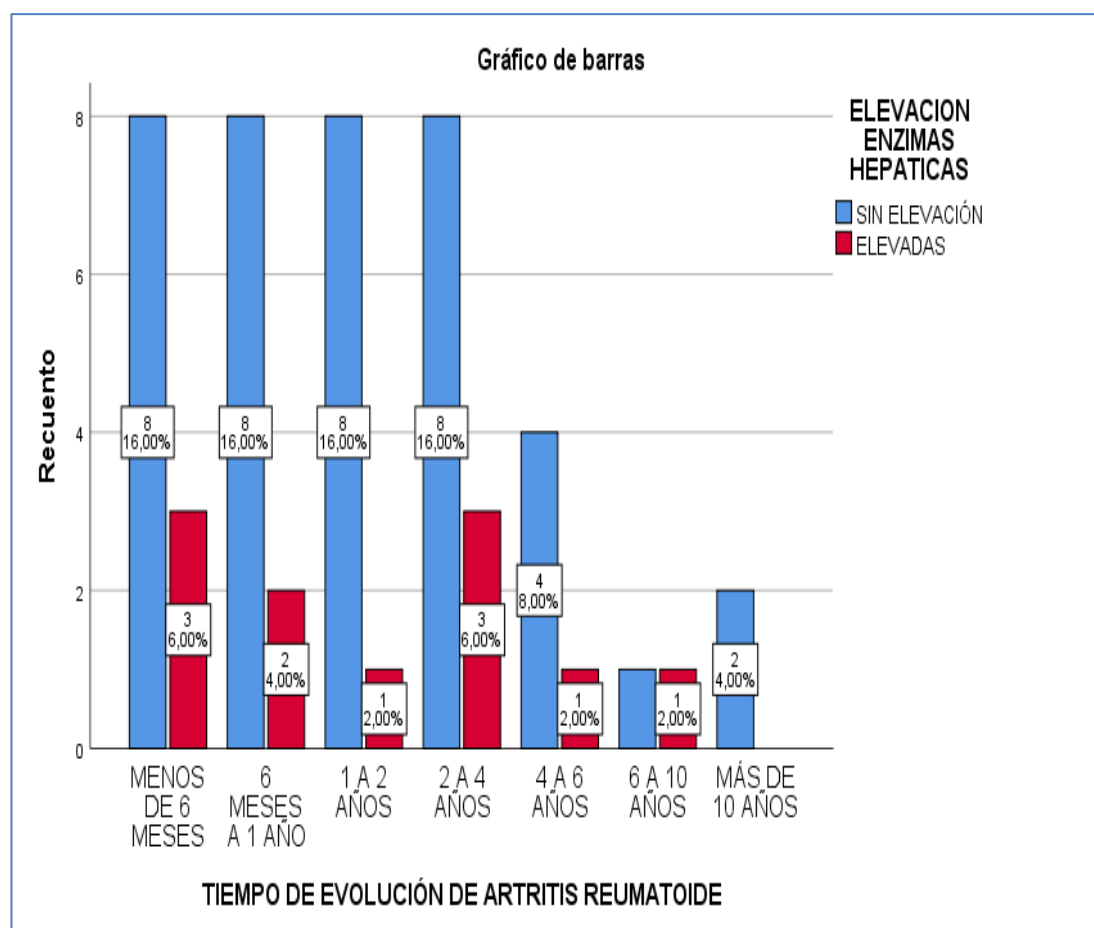


Gráfico 12 Elevación de Enzimas Hepáticas por Tiempo de Evolución de la AR.

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

Tabla 25 Prueba de Chi-cuadrado entre Tiempo de Evolución de la AR y Elevación de Enzimas Hepáticas.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,491 ^a	6	0,869
Razón de verosimilitud	2,845	6	0,828
N de casos válidos	50		
a. 10 casillas (71,4%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,44.			

Fuente: Base de datos estadísticos del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubio-Romero E, Díaz-Torné C, Moreno-Martínez MJ, De-Luz J. Methotrexate treatment strategies for rheumatoid arthritis: a scoping review on doses and administration routes. *BMC Rheumatology*. 2024 Mar 5;8(1): eleven. Doi:10.1186/s41927-024-00381-y
2. Ancuța I, Nedelcu IA, Stoleriu G, Brănișteanu DE. The Amazing History of Methotrexate – 75 Years Later from its Discovery, Still the “Golden Standard” Therapy. *Romanian Journal of Military Medicine*. 2023 Jan 2;126(1):3–9. Doi:10.55453/rjmm.2023.126.1.1
3. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St. Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul 8;73(7):924–39. Doi:10.1002/acr.24596
4. Zhao Z, Hua Z, Luo X, Li Y, Yu L, Li M, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Jun; 150:113074. Doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074
5. Di Martino V, Verhoeven DW, Verhoeven F, Aubin F, Avouac J, Vuitton L, et al. Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. *Nat Rev Rheumatology*. 2023 Feb 23;19(2):96–110. Doi:10.1038/s41584-022-00883-4
6. Santos Moreno P, García Salinas R, Caballero Uribe CV, Brance ML, Marín Zúcaro NM, Arrieta Vega D, et al. Pan American League of

- Associations for Rheumatology recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Lancet Rheumatology*. 2026 Jan;8(1):e53–65. Doi:10.1016/S2665-9913(25)00259-0
7. Theran León JS, Otero Rueda AF. Implementando las recomendaciones PANLAR 2025 para artritis reumatoide desde la Medicina Familiar: protocolos operacionales para América Latina. *Global Rheumatology*. 2026 Mar 4. Doi:10.46856/grp.2026.0003
 8. Rodríguez López M, Meza Solis FJ, Riofrio Sotomayor DS, Zeas Gonzales A, Eguez del Pozo MF, Quezada López I, et al. Adherencia al tratamiento en pacientes ecuatorianos con artritis reumatoide. *Reumatología al Día*. 2025 Aug;19(2):10–6.
 9. Maldonado Restrepo AI, González Rodríguez JL. Artritis reumatoide: carga económica y calidad de vida relacionada con la salud en Colombia y en el mundo: Revisión de alcance. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2023 Oct 18;32(3):197–207. Doi:10.31260/RepertMedCir.01217372.1486
 10. Díaz-González F, Hernández-Hernández M V. Artritis reumatoide. *Med Clin (Barcelona)*. 2023 Dec;161(12):533–42. Doi: 10.1016/j.medcli.2023.07.014
 11. Immediato Daien C. Artritis reumatoide. *EMC - Tratado de Medicina*. 2025 Dec;29(4):1–8. Doi:10.1016/S1636-5410(25)51061-9
 12. Organización Mundial de la Salud. WHO Web site. 2023. Arthritis rheumatoid.

13. Cai Y, Zhang J, Liang J, Xiao M, Zhang G, Jing Z, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *J Clin Med*. 2023 Feb 6;12(4):1291. Doi:10.3390/jcm12041291
14. Miguel-Lavariega D, Elizarrás-Rivas J, Villarreal-Ríos E, Baltiérrez-Hoyos R, Velasco-Tobón U, Vargas-Daza ER, et al. Epidemiological profile of rheumatoid arthritis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023 Mar 13;61(5):574–82.
15. Abud-Mendoza C, Aceves-Ávila FJ, Arce-Salinas CA, Álvarez Nemegyei J, Barile-Fabris L, Durán-Barragán S, et al. Actualización de las Guías para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología 2023. *Rheumatology Clin*. 2024 May;20(5):263–80. Doi:10.1016/j.reuma.2024.02.002
16. Rodríguez Reyes E, Troya Altamirano C. Utilidad del metrotexato en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2024 Oct 3;23(1):1–10.
17. Atayan Y, Yolbas S, Bodakci E. Liver Enzyme Elevations in Rheumatoid Arthritis: Clinical Relevance and Influence on Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2025 Oct 13;14(20):7213. Doi:10.3390/jcm14207213
18. Feather KE, Fleming C, Sofat N, Singanaygam A. OA22 Methotrexate drug monitoring and referral patterns to Hepatology - can we improve detection and monitoring of hepatotoxicity with methotrexate use? *Rheumatology*. 2025 Apr 1;64(Supplement_3). Doi:10.1093/rheumatology/keaf142.022

19. Collere Melara A, Ishisak VI, Skare TL, Beckhauser AP, Kahlow BS. Tasa de retención de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica. *Rev Argent Reumatol.* 2025 Sep 22;36(2). Doi:10.47196/rar.v36i2.961
20. Lertnawapan R, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Jatuworapruk K. Correlation between Cumulative Methotrexate Dose, Metabolic Syndrome and Hepatic Fibrosis Detected by FibroScan in Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicina (B Aires).* 2023 May 26;59(6):1029. Doi:10.3390/medicina59061029
21. Lahmar W, Slouma M, Mohamed G, Dhrif O, Abdelli N, Metoui L, et al. Liver fibrosis in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: hypoalbuminemia, the biological pitfall. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jun; 82:1437. Doi:10.1136/annrheumdis-2023-eular.6479
22. Chauhan K, Jandu JS, Brent LH, Al-Dhahir MA. Stat Pearls Publishing. 2023. Rheumatoid Arthritis.
23. Black RJ, Cross M, Haile LM, Culbreth GT, Steinmetz JD, Hagins H, et al. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatology.* 2023 Oct;5(10): e594–610. Doi:10.1016/S2665-9913(23)00211-4
24. Huang C, Liang Y, Li Y, Wei Q, Ouyang L, Zhang J. The epigenetic landscape of rheumatoid arthritis: Pathogenesis and drug therapeutic potentials. *Acta Pharm Sin B.* 2025 Nov;15(11):5601–31. Doi:10.1016/j.apsb.2025.08.022

25. Romão VC, Fonseca JE. Etiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis: A State-of-the-Art Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 26;8. Doi:10.3389/fmed.2021.689698
26. Toro-Gutiérrez CE, Arbeláez-Cortés Á, Fernández-Aldana AR, Mejía-Romero RA, Méndez Patarroyo P, Quintana L. G, et al. Guía de práctica clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con artritis reumatoide. Asociación Colombiana de Reumatología, 2022. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2024 Apr;31(2):205–22. Doi:10.1016/j.rcreu.2023.02.001
27. Hanoodi M, Mittal M. Stat Pearls [Internet]. 2025. Methotrexate.
28. Kosminski P, Halik PK, Chesori R, Gniazdowska E. Overview of Dual-Acting Drug Methotrexate in Different Neurological Diseases, Autoimmune Pathologies and Cancers. *Int J Mol Sci*. 2020 May 14;21(10):3483. Doi:10.3390/ijms21103483
29. Álvarez-Femayor KDJ, Aray-Álvarez JA, Fuentes-Silva YJ. Adverse effects of methotrexate in a rheumatology outpatient clinic. *Revista Paraguaya de Reumatología*. 2022 Dec 30;8(2):72–6. Doi:10.18004/rpr/2022.08.02.72
30. de Diego-Sola A, Castiella Eguzkiza A, López Domínguez LM, Urreta Barallobre I, Sánchez Iturri MJ, Belzunegui Otaño JM, et al. Assessment of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: Utility of fibroscan and biochemical markers in routine

clinical practice. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2023 Oct;19(8):412–6. Doi:10.1016/j.reumae.2022.12.002

31. Maroto-García J, Moreno-Álvarez A, Sanz de Pedro MP, Buño-Soto A, González Á. Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*. 2024 Jun 26;5(2):131–47. Doi:10.1515/almed-2023-0172
32. Esteves Fajardo ZI, Quiñonez Bustos JP, Vilaña Chungandro JW, Tipán Simbaña SM, Cueva Lasso MC, Acaro Calva OH, et al. *Fundamentos pedagógicos de la educación latinoamericana. Tomo IV. 1st ed.* Quito: Mawil Publicaciones de Ecuador, 2023; 2023. Doi:10.26820/978-9942-622-56-3



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Nosotros, **Coronel Díaz, Joao Antonio** con C.C: # **0927127571** y **Cujilema Cujilema, Adriana Katherine**, con C.C: # **2450582834**, autores del trabajo de titulación: **Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, en el área de consulta externa del Hospital Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025**, previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaramos tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizamos a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **1 de mayo de 2026**

f. _____

Nombre: **Coronel Díaz, Joao Antonio**

C.C: **0927127571**

f. _____

Nombre: **Cujilema Cujilema, Adriana Katherine**

C.C: **2450582834**

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, en el área de consulta externa del Hospital Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025.		
AUTOR(ES)	Joao Antonio, Coronel Díaz y Adriana Katherine, Cujilema Cujilema		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Andrés Mauricio, Ayón Genkuong		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	1 de mayo de 2026	No. DE PÁGINAS:	48
ÁREAS TEMÁTICAS:	Epidemiología clínica, Hepatología, Farmacovigilancia		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Artritis reumatoide – Metotrexato – Lesión Hepática Inducida por Fármacos – Hepatotoxicidad - Pruebas de Función Hepática - Pacientes Ambulatorios.		
RESUMEN/ABSTRACT	<p>Introducción: La Artritis reumatoide es una patología inflamatoria sistémica y crónica que requiere tratamiento farmacológico prolongado para controlar la actividad de la enfermedad y prevenir el daño articular. El Metotrexato constituye el pilar terapéutico de primera línea; sin embargo, su uso sostenido puede asociarse a efectos adversos, destacando la hepatotoxicidad como una de las complicaciones más relevantes en la práctica clínica. Objetivo general: Caracterizar los factores asociados a hepatotoxicidad en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato en el área de consulta externa del Hospital General Dr. Liborio Panchana Sotomayor durante el año 2024-2025. Metodología: Fue analítica, retrospectiva, transversal y observacional Resultados: El estudio incluyó 50 pacientes, de ellos el 90% de sexo femenino y el 10% masculino, el 64% corresponde al grupo etario de 46 a 69 años. El 32% presentó antecedente de hipertensión y diabetes mellitus y el 20% que manifestó hipertensión previa y familiar. El 31,91% tuvo sobrepeso, Los valores de las enzimas hepáticas incrementaron en 11 pacientes (22%). La hepatotoxicidad asociada al sexo, grupo etario, estado nutricional y evolución de AR mostró una prueba de Chi-cuadrado de 0,211; 0,662; 0,340 y 0,869 respectivamente. Conclusión: La edad media de los pacientes con AR tratados con metotrexato fue 49,54 años, predominó el sexo femenino, el 22% de la muestra mostró hepatotoxicidad, la hipertensión fue un factor prevalente; y el sexo, grupo etario, estado nutricional y tiempo de evolución de la AR no influyen en la hepatotoxicidad de la población estudiada.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-958721210 / +593-991019272	E-mail: Adriana.cujilema@gmail.com JoaoCD2405@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)	Nombre: Ayón Genkuong, Andrés Mauricio		
	Teléfono: +593997572784		
	E-mail: andres.ayon@cu.ucsg.edu.ec		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			