

**UNIVERSIDAD CATÓLICA REDEMPTORIS MATER
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**



**TESIS MONOGRÁFICA PARA OPTAR AL TÍTULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA
LINEA DE INVESTIGACIÓN: Medicina Interna**

**Hepatotoxicidad asociada al abuso de fármacos antiinflamatorios
no esteroideos en la población adulta del continente americano,
Revisión sistemática**

AUTORES

Blandón-Leiva, Luis Antonio
Marín-Aleman, Luis Felipe
Pérez Vidaure, Herry Dolores

TUTORA CIENTÍFICA Y METODOLÓGICA

Dra. Haida Castilblanco Urbina

Especialista en pediatría

Master en salud Pública

REVISORES DE LA INVESTIGACIÓN

REVISOR DE CONTENIDO

Dr. René Alfonso Gutiérrez, MD, MSc

Epidemiólogo, Salubrista Publico

REVISOR Y CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Manuel Téllez, MSc.

Docente de Facultad de Ciencias Médicas, UNICA

18 de noviembre, 2020

Managua, Nicaragua

Dedicatoria

A Dios, quien nos ha llenado de sabiduría y paciencia para lograr los objetivos propuestos y por ende lograr la culminación de nuestro proyecto.

Luis A. Blandón: Dedico este largo y arduo trabajo investigativo que lleva todo mi empeño y corazón a una parte de mí que se fue para no volver, que se encuentra en el cielo desde donde, sé que me cuida y que algún día volveremos a ser uno, mientras desde aquí lo sigo queriendo y tratando de enorgullecer con cada éxito, té amo, Pedro A. Blandón Leiva. *(q.e.p.d)*.

Luis F. Marín: Esta dedicatoria va dirigida a mis padres, ya que ellos son los únicos que incondicionalmente me han ayudado a luchar contra todas las adversidades y me han enseñado a alcanzar mis sueños y que todo se puede lograr si uno se lo propone. A mi abuelito Eulogio Marín *(q.e.p.d)*, quien siempre me inculcó el respeto, la honestidad, el amor y a darles la mejor cara a los obstáculos de la vida.

Henry P. Vidaurre: Dedicada a la memoria de mi madre (Gilma Vidaurre), quien me dio el sueño, el anhelo y la vocación de poder llegar a ser médico.

Agradecimientos

Al concluir esta etapa maravillosa de nuestras vidas queremos extender el profundo agradecimiento, a quienes nos ayudaron a hacer posible este sueño, aquellos que junto a nosotros caminaron en todo momento y siempre fueron inspiración, apoyo y fortaleza. Esta mención en especial para Dios, quien como nuestro gran padre celestial nos cuida y nos prepara para enfrentar cualquier adversidad

Luis A. Blandón: Agradezco a mi madre Lydia T. Leiva, porque nunca me faltó su apoyo, sus consejos y sus valores; por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada por darme su amor incondicional en todo momento. A mi padre Pedro A. Blandón, por siempre inculcarme la perseverancia y constancia que lo caracterizan, por el valor mostrado de siempre salir adelante y que cada pequeño esfuerzo siempre es una gran victoria. Agradezco a mis familiares siempre presentes con palabras de apoyo tía Mariel Blandón, tía Mildred González y los no de sangre, pero sí de corazón, que siempre estuvieron para el empujón y apoyo emocional Norma L. Corea y Roberto P. Baldovinos.

Luis F. Marín: Agradezco a mis padres, Amílcar A. Marín y Blanca L. Alemán, por haberme apoyado en cada etapa de mi vida y enseñarme que con dedicación, perseverancia y esfuerzo podré lograr cada meta que me proponga.

Henry P. Vidaurre: Agradezco a mi padre Henry M. Pérez, a mi hermano Norman J. Pérez, a mi cuñada Janeth González y demás familiares que me acompañaron durante mi formación profesional, ayudándome a culminar mi sueño.

Muchas gracias a ustedes por demostrarnos que “el verdadero amor no es otra cosa, que el deseo inevitable de ayudar al otro para que este se supere”.

También agradecemos a nuestra tutora, quien con sus conocimientos y enseñanzas constituyeron las bases de nuestro profesionalismo, que nos guiaron en cada una de las etapas de este proyecto. De igual forma, extendemos nuestra gratitud, a la Facultad de Medicina de la Universidad Católica Redemptoris Mater por brindarnos todos los recursos y herramientas necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

Opinión del tutor

“La salud es sinónimo de vida y alegría por eso recuerda siempre que si tienes salud tendrás lo más importante”.

Como todos sabemos, sobre todo los trabajadores de la salud, el hígado es un sistema perfecto, que realiza múltiples procesos vitales para el funcionamiento del organismo, siendo además el centro de la química corporal.

Sin embargo, a pesar de su poder y potencia, es vulnerable no sólo al tipo de alimentos que consumimos, sino, a la ingesta de muchas sustancias tóxicas, entre ellas la ingesta de fármacos. Es meritorio señalar que la ingesta de algunos medicamentos, sobre todo que se metabolizan en el hígado pueden llevarnos a una hepatotoxicidad, que puede variar en dependencia del tipo de fármacos y su cantidad y/o variedad y de la condición basal de éste hígado.

Esta situación se vuelve de mayor riesgo si se considera que los fármacos asociados al daño, mayoritariamente son de fácil acceso y una buena parte de la población los adquiere sin receta médica.

La hepatotoxicidad asociada al abuso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos en la población adulta es cada vez más frecuente y un motivo de alerta en la comunidad médica.

Felicito a los autores de esta investigación por haberse sensibilizado sobre éste problema y decidir hacer una revisión del mismo. Los autores encontraron datos interesantes como el hecho de la relación directamente proporcional con la edad de los pacientes, sobre todo si tomamos en cuenta que, a mayor edad, mayor probabilidad de que se consuman otros fármacos por alguna morbilidad.




Dra. Haída Castilblanco Urbina
Especialista en pediatría
MSc. Salud Pública

Resumen

La presente revisión sistemática tuvo como objetivo identificar los principales AINES asociados a hepatotoxicidad en la población adulta del continente americano.

Metodología: fue una revisión sistemática tipo pronóstico, de enfoque cualitativo, la muestra fueron 09 estudios científicos, el periodo de busque se fue del 22 de septiembre al 27 de octubre del 2020. Se realizó una exhaustiva búsqueda en Google Académico, PubMed, Scielo, Cochrane y Medline. Se utilizaron los siguientes tesauros ““Liver diseases “, “acute liver, injury”, “fármaco antiinflamatorio no esteroideo”, “analgésico antiinflamatorio” y “adulto”.

Resultados: La mayor parte de los estudios fueron observacionales descriptivos, realizados principalmente en EE. UU y publicados entre los años 2001 al 2017. El grupo estudiado fueron adultos. La mayoría de los participantes rondaron entre las edades de 60 a 67 años. Se encontró que el sexo más afectado fue el femenino. Todos los participantes presentaron algún grado de hepatotoxicidad.

Conclusiones: teniendo en cuenta todas las variables presentadas en la mayoría del estudio, es notorio que la población presenta poco conocimiento sobre el uso irracional de los AINE, por lo cual conlleva al paciente a lesiones hepática.

Recomendaciones: fomentar charlas informativas a nivel de atención primaria sobre el uso racional y posibles complicaciones hepáticas que pueden presentar los AINE en la población. A nivel del gremio médico, tener en cuenta que al ser estos fármacos de fácil acceso para la población y de producir hepatotoxicidad, se debe de mantener el uso de estos fármacos para indicaciones específicas.

Palabras claves: ““Liver diseases “, “acute liver, injury”, “fármaco antiinflamatorio no esteroideo”, “analgésico antiinflamatorio”, “adulto”.

Correo electrónico de los autores:

- henryperezvidaurre19@gmail.com

Summary

The aim of this systematic review was to identify the main NSAIDs associated with hepatotoxicity in the adult population of the American continent.

Methodology: it was a systematic review type prognosis because, with a qualitative approach, the sample was 09 scientific studies, the search period was from September 22 to October 27, 2020. An exhaustive search was carried out in Google Academic, PubMed, Scielo , Cochrane and Medline. The following thesauri "" Liver diseases "," acute liver, injury "," non-steroidal anti-inflammatory drug "," anti-inflammatory analgesic "and" adult "were used.

Results: Most of the studies were descriptive observational studies, carried out mainly in the United States and published between 2001 and 2017. The group studied were adults. Most of the participants were between the ages of 60 to 67 years. It was found that the sex most affected was the female. All participants had some degree of hepatotoxicity.

Conclusions: taking into account all the variables presented in the majority of the study, it is notable that the population has little knowledge about the irrational use of NSAIDs, which leads the patient to liver damage.

Recommendations: promote informative talks at the primary care level on the rational use and possible liver complications that NSAIDs may present in the population. At the level of the medical profession, take into account that since these drugs are easily accessible to the population and cause hepatotoxicity, the use of these drugs for specific indications should be maintained.

Keywords: "" Liver diseases "," acute liver, injury "," non-steroidal anti-inflammatory drug "," anti-inflammatory analgesic "," adult ".

Email Address

- henryperezvidaurre19@gmail.com

Contenido

Dedicatoria	2
Agradecimientos.....	3
Opinión del tutor.....	4
Resumen	5
I. introducción	1
II. Antecedentes	2
III. Justificación.....	3
IV. Planteamiento de la pregunta de investigación.....	4
V. Objetivos	5
5.1 Objetivo general.....	5
5.2 Objetivos específicos	5
VI. Marco de referencia	6
VII. Diseño metodológico	17
7.1 Tipo de estudio	17
7.2 Criterios de elegibilidad.....	17
7.3 Diagrama de PRISMA.....	19
7.4 Fuente de información	20
7.5 Técnica de obtención de información	20
7.6 Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	21
7.7 Periodo de búsqueda de información	22
7.8 Método de revisión bibliográfica	23
7.9 Proceso de extracción de datos.....	23
Tabla de resumen de hallazgos 1:	23

Datos de publicación.....	23
Tabla de resumen de hallazgos 2:	25
Contenido de publicación.....	25
Tabla de resumen 3. Hallazgos de artículos excluidos.	33
Características de artículos excluidos.....	33
El efecto del paracetamol (cuatro gramos al día durante tres días consecutivos) en las pruebas hepáticas en pacientes alcohólicos – un estudio aleatorizado multicéntrico.....	34
7.11 Control de sesgos entre los estudios.....	35
Sesgo de selección	35
Sesgo de publicación	35
VIII. Consideraciones éticas.....	35
7.10 Análisis estadístico descriptivos	36
Tabla 1. Características generales de los estudios.....	36
Gráfico 1. Características generales de los estudios	37
Resultados y discusión	37
Tabla 2: variables estudiadas.....	38
Gráfico 2. Variables estudiadas	38
Resultados y discusión	39
Tabla 3. Edad.....	39
Gráfico 3. Edad	40
Resultados y discusión	40
Tabla 4. Edad por grupos etarios	41
Gráfico 4. Edad por grupos etarios	41
Resultados y discusión	41

Tabla 5. Sexo	42
Gráfico 5. Sexo	42
Resultados y discusión	43
Tabla 6. Hepatotoxicidad.....	43
Gráfico 6. Hepatotoxicidad	44
Resultados y discusión	44
Tabla 7. Grado de severidad.....	45
Gráfico 7. Grado de severidad	45
Resultados y discusión	46
Tabla 8. Patrón de lesión hepática	46
Gráfico 8. Patrón de lesión hepática	47
Resultados y discusión	47
Tabla 9. Marcadores bioquímicos	48
Gráfico 9. Marcadores bioquímicos.....	48
Resultados y discusión	49
Tabla 10. Marcadores bioquímicos	49
Gráfico 10. Marcadores bioquímicos.....	50
Resultados y discusión	50
Tabla 11. AINE	51
Gráfico 11. AINE	51
Resultados y discusión	52
Tabla 12. Niveles de GRADE	52
Gráfico 12. Niveles de GRADE	53
Resultados y discusión	53

Tabla 13. Calidad metodológica	53
Gráfico 13. Calidad metodológica	54
Resultados y discusión	54
IX. Conclusiones	55
X. Recomendaciones	56
Al Ministerio de Salud	56
A los profesionales de la salud	56
A la Universidad Católica “Redemptoris Mater” UNICA.....	56
XI. Referencia bibliográfica.....	57
XII. Anexos	61
Anexo N°1: formulario de obtención de datos.....	62
Anexo N° 2.....	63
Anexo N° 3: Declaración de CONSORT.....	64
Anexo N° 4: Declaración STROBE	65
(Vandenbroucke, et al. 2009).....	65
Anexo N°: 5.....	66

I. introducción

La hepatotoxicidad se define como una lesión o daño hepático ya sea funcional o estructural causada por la exposición a un medicamento u otros agentes no farmacológicos; es una reacción adversa a medicamentos que suele ser poco frecuente, pero grave, según OMS, teniendo un gran impacto sobre la salud. El abuso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) guarda una estrecha relación con el desarrollo de una hepatotoxicidad por ser uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel global y de mayor accesibilidad a la población.

“A pesar de que la información epidemiológica sobre el efecto tóxico de los fármacos en el hígado es escasa, se sabe que la incidencia de hepatotoxicidad está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes farmacológicos en el mercado, al aumento de la esperanza de vida y la polimedicación”. En Estados Unidos un 2,2% de la población son hospitalizados por hepatotoxicidad, sin embargo, a nivel global se estima que la incidencia varía entre 1 en 10,000 o 1 en 100,000 pacientes. (Bessone y Tanno, 2000)

Por lo antes descrito, fue importante realizar esta revisión sistemática para sintetizar el conocimiento existente sobre hepatotoxicidad asociada al abuso de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos por parte de adultos del continente americano, se proporcionarán recomendaciones acerca del control y prevención de este evento adverso y con ello disminuir la tasa de morbimortalidad por daño hepático en los pacientes adultos.

II. Antecedentes

En España, Zoubek, et al, (2020) realizaron una revisión sistemática acerca de lesión hepática inducida por ibuprofeno hasta 2018, donde se seleccionaron 59 estudios reportando como resultado 22 casos identificados con lesión hepática por ibuprofeno concluyendo que dicho fármaco puede causar lesión hepática con una baja prevalencia, pero se ve más relacionado con complicaciones vasculares y gastrointestinales.

En Colombia, Cano et al, (2017) realizaron una revisión estructurada de hepatotoxicidad por antiinflamatorios no esteroideos, se elaboró un listado de 180 medicamentos hepatotóxicos. Uno de los fármacos utilizados fue el metotrexato el cual reportó aumento en las enzimas hepáticas, no se identificó correlación entre las concentraciones de metotrexato y la probabilidad de causar hepatotoxicidad.

En Estados Unidos, Rubenstein y Laine (2004) realizaron una investigación sistemática durante 38 años para establecer el riesgo causado por la hepatotoxicidad del antiinflamatorio no esteroideo, se incluyeron 17 artículos potenciales dentro de los cuales concuerdan que existe una incidencia del 20% de hospitalización por daño hepático causado por antiinflamatorio no esteroideos.

III. Justificación

Hasta la fecha más de 1.100 medicamentos se han relacionado a reacciones de hepatotoxicidad. Se estima que los fármacos suponen de 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios en Estados Unidos además se conoce que entre el 3 y el 5% de los ingresos por ictericia y un 10% de las hepatitis agudas ictericas se da por esta causa. Se estima que la hepatotoxicidad por medicamentos es la primera causa de insuficiencia hepática aguda entre los pacientes referidos a un programa de trasplante hepático, según estadísticas de la U.S Food and Drug Administration (FDA), siendo el acetaminofén la primera causa de insuficiencia hepática aguda en pacientes sin antecedente de enfermedad hepática previa. (García-Cortés et al., 2005)

En Nicaragua, la hepatotoxicidad es una problemática de salud pública ya que se asocia con la venta libre y amplia disponibilidad de AINES en cualquier comercio. También se relaciona a la falta de información de la población acerca de los efectos adversos que tienden a producir en el organismo, lo que hace más susceptible al paciente a este tipo de padecimientos. Por medio de esta revisión sistemática se pretende analizar los casos de hepatotoxicidad asociada al uso de AINES que se reportan en otros países. La utilidad práctica de esta investigación será brindar aportes para el diseño e implementación de estrategias para la prevención y manejo de la hepatotoxicidad en la población del continente americano, también se beneficiará el gremio médico y los gerentes de salud ya que tendrán una visión amplia sobre los efectos adversos de estos medicamentos y así se procurará un mayor control de los mismos.

IV. Planteamiento de la pregunta de investigación

¿Cuáles son los principales fármacos antiinflamatorios no esteroideos asociados a hepatotoxicidad en la población adulta del continente americano?

Dando origen a las siguientes variables:

P: Población adulta del continente americano

I: Antiinflamatorios no esteroideos

C: -----

O: Hepatotoxicidad.

V. Objetivos

5.1 Objetivo general

Sintetizar los principales fármacos antiinflamatorios no esteroides asociados a hepatotoxicidad de la población adulta del continente americano, descritos en la literatura científica disponible.

5.2 Objetivos específicos

1. Identificar el perfil clínico de la población a estudio descrito en la literatura científica disponible.
2. Determinar los principales antiinflamatorios no esteroideos asociado a la hepatotoxicidad en la población adulta del continente americano.
3. Comparar el perfil farmacológico y efectos adversos reportados de los antiinflamatorios no esteroideos usados por la población.

VI. Marco de referencia

Dentro de las bases anatomofisiológicas del hígado, se considera el órgano glandular más grande del cuerpo humano, ubicado en el cuadrante superior derecho del abdomen. "Siendo su estructura funcional los hepatocitos, que son células encargadas de metabolizar sustancias como los fármacos, principalmente de carácter lipofílico" (Cano, 2017, p.10).

Retomando algunos aspectos básicos de la fisiología hepática mencionada ampliamente en las literaturas consultadas; dicha víscera fundamental interviene en múltiples funciones orgánicas: a nivel vascular recibe del 30 - 40% del gasto cardiaco desempeñando función hemodinámica al actuar como un reservorio; además desarrolla una función inmunitaria; entre sus funciones metabólicas se encuentran transformar carbohidratos, lípidos y proteínas; Otra función es la secretora de bilis y excretora de metabolitos, también regula la glucosa, almacena vitaminas, grasas y minerales. (Martín et al., s.f.)

El hígado también metaboliza las sustancias farmacológicas que ingresan en el organismo y puede resultar afectado por las reacciones adversas que ocasionan ciertos medicamentos, esta situación se conoce como hepatotoxicidad y se caracteriza por un daño de la estructura anatómica y funcional del hígado. (Tejada, 2010, pp. 177-178)

Basados en la revisión según Cano et al. (2017) concuerda con otros estudios que la hepatotoxicidad inducida por los fármacos se clasifica en dos tipos de reacciones, dividiéndose en reacciones intrínsecas y reacciones idiosincrásicas. (pp. 337-338)

También afirman lo siguiente:

- Reacciones intrínsecas: predecibles, dependientes de la dosis y reproducibles. La lesión se produce, fundamentalmente, a través de metabolitos tóxicos de los fármacos, que pueden ser radicales libres (producen peroxidación de lípidos de membrana), moléculas electrofílicas (se unen covalentemente con proteínas del hepatocito) u oxígenos activos (también producen peroxidación).

- Reacciones idiosincrásicas: no predecibles, no dependientes de la dosis, no reproducibles y existe un amplio número de medicamentos capaces de causar este tipo de reacción. Se cree que el mecanismo subyacente es un polimorfismo genético de las isoenzimas del CYP450, responsables de las reacciones de biotransformación hepática de fase I de los fármacos. En este sentido, la generación en exceso de metabolitos tóxicos (radicales libres o compuestos electrofílicos que reduce el glutatión de las células) puede inducir peroxidación lipídica o unirse covalentemente a proteínas, originando derivados proteicos, que pueden inhibir enzimas celulares, bloquear la síntesis de proteínas y la replicación de ADN y ARN. Las consecuencias pueden ser necrosis hepatocelular, apoptosis o sensibilización a citosinas o productos inflamatorios. La hepatotoxicidad de tipo idiosincrásica se divide en inmune y metabólica. (Cano et al., 2017, pp. 10-11)

En el estudio de Aguilar Ramírez (2001) se presentan algunos datos epidemiológicos de Estados Unidos de Norteamérica muy relevantes, la población que se administra AINE (por prescripción o automedicación) son aproximadamente 20 millones de personas, presentando una prevalencia del 0.1% con daño hepático. (p. S35)

“En la población de admisiones hospitalarias en Michigan y Florida reportó una incidencia anual de hepatitis aguda por AINES de 2.2 por 100,000 pacientes”. (Aguilar Ramírez, 2001, p. 35)

De acuerdo a Bessone y Tanno (2000), "de los dieciocho AINES autorizados para el uso comercial en Estados Unidos, solamente el ketorolaco y el meclofenamato no han sido todavía vinculados con hepatotoxicidad”.

6.1 Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo mayormente relacionados con reacciones adversas hepáticas se describen los siguientes:

❖ **Edad**

La población de mayor edad, por sus cambios fisiológicos y polimedicación, "es la de mayor posibilidad de sufrir un daño hepático" (Bessone y Tanno, 2000). Este punto ha sido muy cuestionado en los últimos años; Tejada Cifuentes (2010) indica que la toxicidad hepática inducida por aspirina (síndrome de Reye) es más frecuentes en la edad infantil. También influye la incidencia de reacciones adversas en el pronóstico de las mismas, como ocurre en el caso de la intoxicación por paracetamol que en mayores de 40 años es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fallo hepático fulminante y mortalidad. (pp. 181)

❖ **Sexo**

Entre hombres y mujeres: es un factor de riesgo importante, siendo el femenino, según Bessone y Tanno (2000) el más susceptible a la toxicidad hepática por medicamentos. Principalmente en la hepatitis crónica o la toxicidad producida por determinados fármacos como el halotano, la alfa-metildopa, la tetraciclina, la nitrofurantoína y el diclofenaco. (Tejada, 2010, pp. 182)

❖ **Estado Nutricional**

Por su parte, Bessone y Tanno (2000) indican que "los obesos tienen mayor probabilidad de desarrollar hepatitis por halotano mientras que los desnutridos tienen mayor susceptibilidad al daño producido por acetaminofén, relacionado con la disminución en las reservas de glutatión intrahepático".

6.2 Utilización Concomitante de Fármacos

Se convierte en factor de riesgo por la ocurrencia de interacciones medicamentosas (Cano Paniagua, 2017, pp. 13) por inducción de isoenzimas del CYP, incrementando la producción de metabolitos reactivos, como por inhibición del mismo. (Tejada, 2010, pp. 182)

6.3 Enfermedades Subyacentes

Las enfermedades hepáticas previas, subyacentes o enfermedades asociadas pueden aumentar el riesgo hepatotóxico de los medicamentos. (Cano, 2017, pp. 13) “En casos de pacientes con artritis reumatoide tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico y están más predispuestos a la hepatotoxicidad con salazopirina que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal” (Tejada, 2010, pp. 182).

En el estudio de Bessone y Tanno (2000) remarcan que en el embarazo y algunas enfermedades como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en los cuales la desnutrición, la hipoalbuminemia y la disminución en la enzima glutatión-deshidrogenasa, facilita una mayor toxicidad. Por ejemplo: la aspirina en el LES y el paracetamol indicado en dosis terapéuticas en los pacientes con SIDA.

6.4 Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES)

Dentro de los principios farmacológicos, los AINES son un grupo de ácidos orgánicos débiles, disociados en un pH ácido, facilitando su penetración en algunos tejidos lo que explica su aplicación en el tratamiento de enfermedades reumáticas. Los efectos de dichos fármacos se deben primeramente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (que son las mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación) por el bloqueo de la enzima ciclooxigenasa; por tal razón se conocen como fármacos anticiclooxigenasa. (Malgor y Valsecia, 2006, p. 112)

Los AINES son también denominados "tipo aspirina", ya que la aspirina es el prototipo del grupo, y es el agente de mayor demanda a nivel mundial por su prescripción o automedicación. Brooks y Day (1991, como se citó en Malgor y Valsecia, 2006) observaron que ocho AINES fueron utilizados en el 70% de las prescripciones; y catorce fueron usados en el 90% de los pacientes (automedicación).

Existe una gran variación interindividual en la respuesta analgésica, antiinflamatoria, antipirética y antiagregante plaquetario de estos agentes. “Son

fármacos de uso crónico, por ejemplo en el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, etc... por lo que la relación costo-riesgo-beneficio, debe ser considerada siempre por el médico” (Malgor y Valsecia, 2006, pp. 112-113).

6.5 Mecanismo del daño hepático por AINES

En las investigaciones realizadas por Bessone y Tanno (2000) y Aguilar Ramírez (2001) concuerdan que son tres los mecanismos para lesión hepática:

1- La toxicidad directa (intrínseca) o dosis-dependiente. Por ejemplo: son el paracetamol y la aspirina

2- La toxicidad indirecta (extrínseca) o dosis-independiente; incluye reacciones de tipo idiosincrásico debido a susceptibilidad individual del huésped.

3- La idiosincrasia metabólica puede a su vez clasificarse en dos subgrupos:

a- El daño celular producido a través de un mecanismo de tipo inmunológico. Por ejemplo: el daño inducido por diclofenac, donde en algunas ocasiones puede observarse la formación de anticuerpos antinúcleo y antimúsculo liso, asociados a cambios histológicos de hepatitis crónica que retrogradan tras la administración de terapia esteroidea.

b- El daño que ocurre tras la acumulación de un metabolito tóxico.

6.6 Características clínicas

La hepatotoxicidad en muchos de los pacientes puede no ser bien identificado, ya que los síntomas y signos con frecuencia obedecen a la enfermedad misma. Entre el cuadro clínico que deben llamar la atención del galeno se describen los siguientes síntomas generales como: fatigabilidad, astenia, fiebre, anorexia, náusea, ictericia y coluria; cuando evoluciona a insuficiencia hepática aparecen ascitis, coagulopatía, encefalopatía y coma. La presencia de ictericia, coluria, prurito, fiebre, leucocitosis y dolor abdominal obligan a descartar obstrucción de vías biliares. (Aguilar, 2001, p. 36)

“La indicación clínica fundamental para los AINES es el tratamiento sintomático de la inflamación y el dolor de cualquier etiología, aunque el área de uso más común es la reumatología” (Aguilar, 2001, pp. 36-37)

En menos del 15% de los pacientes, los AINE producen elevación de las enzimas hepáticas hasta tres veces por arriba del valor normal, en algunos casos puede ser transitoria o puede mantenerse dichas concentraciones y obligar a suspender el fármaco. (Aguilar Ramírez, 2001, p. 36)

6.7 Hepatotoxicidad por diversos AINES

Se ha estudiado ampliamente el daño a nivel hepático; Aguilar Ramírez (2001) describió que entre los tipos de lesión se encontró: la hepatitis aguda y crónica, la colestasis mixta, la esteatosis, colestasis y granulomas. Además, se ha indicado que para la valoración del cuadro es importante el tipo de lesión, los mecanismos involucrados y la susceptibilidad. (p. 36)

Aguilar Ramírez (2001) concluyó en su investigación que es importante considerar los factores de riesgo para desarrollar daño hepático en conjunto con la relación entre el fármaco, su toxicidad intrínseca, la relación entre hepatopatía, dosis y tiempo de tratamiento. (pp. 36-37)

❖ Diclofenaco

Lazarska, et al., (2017) indicaron en su estudio que el diclofenaco es el antiinflamatorio no esteroideo más prescrito a nivel mundial, A manera general presenta una buena tolerancia por parte de los pacientes, pero puede causar eventos adversos cardiovasculares y gastrointestinales potencialmente fatales. Además, está asociado con mayor frecuencia al daño hepático. El diclofenaco es una de las principales causas de lesión hepática inducida por fármacos a pesar que la frecuencia es baja. (p. 70) En conjunto con el sulindac, son los dos AINES más incriminados en cuadros de hepatotoxicidad. (Bessone y Tanno, 2000)

En múltiples estudios realizados durante el período de 1990- 2009 se ha observado elevación de las transaminasas hepáticas en plasma en los primeros 4 - 6 meses de terapia en 3 a 15% de los pacientes. En 6 a 23 de cada 100.000 pacientes se

observa una lesión hepática grave que requiere hospitalización. (Lazarska, et al., 2017, p. 70)

Posterior a la absorción oral, el diclofenaco se metaboliza por reacciones de fase I y fase II; conduciendo a metabolitos reactivos a proteínas, que pueden desempeñar un papel en la lesión hepática inducida por diclofenaco. (Lazarska, et al., 2017, p. 70)

Según la investigación de Lazarska, et al. (2017) considera comúnmente que la formación de metabolitos reactivos a proteínas por UDP-glucuronosiltransferasas y citocromos P450 juega un papel importante, como lo indica la detección de aductos de proteínas covalentes y anticuerpos en el suero de pacientes por lesión hepática inducida por diclofenaco. Dado que no se han encontrado asociaciones con alelos HLA, los polimorfismos de genes que codifican proteínas implicadas en la disposición del diclofenaco pueden ser importantes. Estudios de asociación anteriores mostraron que la posesión de los alelos UGT2B7 * 2 y CYP2C8 * 4 es más común en casos de DILI inducido por diclofenaco.

En el estudio se comparó el metabolismo del diclofenaco por UGT2B7 * 2 y CYP2C8 * 4 con sus correspondientes enzimas de tipo salvaje. El análisis cinético de la enzima reveló que la UGT2B7 * 2 recombinante mostró un aclaramiento intrínseco casi 6 veces menor de glucuronidación de diclofenaco en comparación con UGT2B7 * 1. El CYP2C8 * 4 mutante mostró aproximadamente un 35% de actividad reducida en los 4 hidroxilación de diclofenaco acil glucurónido. Por lo tanto, se espera una menor exposición hepática al acil glucurónido de diclofenaco en pacientes con el genotipo UGT2B7 * 2. El mayor riesgo de hepatotoxicidad, por lo tanto, podría ser el resultado de un cambio a la bioactivación oxidativa a quinoneimas citotóxicas (Lazarska, et al. 2017, pp. 70-78)

❖ **Salicilatos (aspirina)**

Bessone y Tanno (2000) evidencian que el daño por aspirina está relacionado por el uso de dosis altas en enfermedades reumatológicas; por la sobredosis en intento de suicidio, y como causante en el desarrollo de Síndrome de Reye vinculado al tratamiento de una enfermedad aguda viral en niños.

El estudio de Bessone y Tanno (2000) mencionan que el mecanismo por el cual este fármaco producen daño celular se relaciona con un mecanismo de toxicidad directa dosis-dependiente. Los pacientes con artritis juvenil, LES y fiebre reumática parecen ser más vulnerables al daño hepático, existiendo habitualmente una estricta correlación entre la actividad de la enfermedad y la producción de hepatitis.

El cuadro clínico se presenta mayormente anictérico, en cambio las transaminasas pueden incrementar entre 5 y 40 veces su valor; en la biopsia se evidencia necrosis focal con leve respuesta inflamatoria en las áreas portales y sinusoidales. Estas anomalías desaparecen al suspender la ingesta del fármaco. También se observa esteatosis microvesicular en casos de sobredosis por envenenamiento. (Bessone y Tanno, 2000)

❖ **Sulindac**

En un estudio realizado por la FDA en 91 casos se observó una lesión de tipo colestásico en el 75% de los casos y hepatocelular en el restante. Así mismo, el 5% de mortalidad fue relacionada a necrosis masiva hepática, en el contexto de un cuadro de hipersensibilidad generalizada. (Bessone y Tanno, 2000)

“El mecanismo podría ser inmunoalérgico y el comienzo de los síntomas aparece frecuentemente alrededor de las 6 semanas de iniciada la ingesta” (Bessone y Tanno, 2000).

❖ **Ibuprofeno**

El ibuprofeno es considerado uno de los fármacos más seguros dentro de la familia de AINES, únicamente se han descrito 10 casos, el tipo de daño registrado fue hepatocelular o mixto. El daño hepatotóxico se manifiesta con un síndrome de hipersensibilidad, por tal razón, se considera que el mecanismo implicado sea la idiosincrasia inmunológica. Uno de los casos reportados se constató una esteatosis microvesicular de curso fatal. (Bessone y Tanno, 2000)

El ibuprofeno es el prototipo de los derivados del ácido propiónico, se absorbe rápido por vía gastrointestinal, con picos máximos en 1-2 horas. La ingesta con alimento afecta poco la biodisponibilidad de este fármaco. Se enlaza a proteínas plasmáticas en un 99%, se metaboliza en el hígado, los metabolitos se excretan por

orina (cerca del 1% de droga libre). Se administra cada 6-8 horas. (Malgor y Valsecia, 2006, pp. 128-129)

Los efectos colaterales primarios son gastrointestinales (nausea, dolor epigástrico precordial). Entre otros incluyen discrasias sanguíneas, mareos, cefaleas, meningitis aséptica, edema, sangrado GI, nefrotoxicidad, reacciones de piel y ambliopía tóxica. (Malgor y Valsecia, 2006, pp. 129)

❖ **Piroxicam**

Al igual que los fármacos anteriormente mencionados, la piroxicam es catalogado como un fármaco de bajo potencial hepatotóxico; en contradicción de dicha aseveración, los casos con daño presentan severa necrosis hepatocelular asociada a curso fatal. Únicamente algunos pacientes pudieron sobrevivir tras un trasplante hepático. Por otra parte, recientemente se ha reportado una colestasis de larga duración en un paciente medicado con piroxicam, que resolvió su cuadro sin complicaciones al cabo de 4 meses. (Bessone y Tanno, 2000)

A pesar de que no se conoce el mecanismo de producción de la lesión hepática, en algunos casos hay evidencias de un mecanismo de tipo autoinmune. observandose la presencia de eosinofilia en sangre periférica, se documentó eosinofilia con exantema eritematoso en piel e hipergammaglobulinemia, y altos títulos de anticuerpos antinucleares. (Bessone y Tanno, 2000)

❖ **Acetaminofén (paracetamol)**

El acetaminofén ha sido utilizado mayormente por sus propiedades analgésicas y antipiréticas, aunque tiene un débil efecto antiinflamatorio. En pacientes con factores de riesgo como alcohólicos, desnutridos y enfermos de SIDA el daño hepático es observado en sobredosis asociada a intento de suicidio. El mecanismo del daño hepático es de tipo dosis-dependiente a través de un metabolito tóxico, excediendo la capacidad de detoxificación hepática debido a la imposibilidad de una buena conjugación con glutatión. (Bessone y Tanno, 2000)

Bessone y Tanno (2000) señalaron que existe una correlación directa entre los valores del fármaco en sangre y el grado de lesión hepatocelular; en los casos que los pacientes que ingirieron un mínimo de 15 g del fármaco y tienen valores por

encima de 300 μ g/l a la 4 h o 45 μ g/l a las 16 h, generalmente desarrollan un cuadro de hepatitis grave.

En la actualidad se explica los mecanismos de lesión hepática a través del conocimiento con mayor exactitud de los pasos metabólicos del medicamento y su biotransformación a través del sistema citocromo P-450. El paracetamol induce a las enzimas metabolizadoras P4502E1, las cuales son inducidas por el alcohol y la isoniazida. Esto explica por qué alcohólicos severos presentan hepatitis por paracetamol con la ingestión de dosis terapéutica del fármaco. Con respecto a la obesidad, la desnutrición y la ingestión de difenilhidantoína, carbamacepina o fenobarbital pueden reproducir un daño similar a la asociación de alcohol y paracetamol. (Bessone y Tanno, 2000)

El curso clínico posterior a la ingesta de altas concentraciones del fármaco incluye tres fases: (Bessone y Tanno, 2000)

- La presencia del cuadro clínico con síntomas gastrointestinales que duran entre una hora a 4 horas
- Posteriormente, las náuseas y vómitos seguidos por un período de relativo bienestar que dura 48 horas o dos días.
- Por último, el daño hepático evidente tras dos a cuatro días de la ingestión del fármaco.

La severidad del cuadro estará en dependencia de la instauración precoz del tratamiento dentro de las primeras 16 horas de la ingesta o antes de la asociación con insuficiencia renal, la cual ocurre en el 50% de los casos. Entre los resultados de los exámenes de laboratorio se muestra a nivel hepático un aumento de transaminasas hasta 1.000 veces el valor normal, asociado a un discreto aumento de bilirrubina. Si en dicho caso se continúa incrementando su tiempo de protrombina más allá del tercer día, superando los 100 segundos sobre el control, la tasa de mortalidad sin trasplante hepático alcanza el 90%. El pronóstico está dado en función de los valores de bilirrubina, el grado de encefalopatía hepática y la tasa de protrombina. (Bessone y Tanno, 2000)

El lavado gástrico dentro de las primeras 4-6 horas de la ingesta y la administración del antídoto (N-acetil-cisteína o metionima) han sido la base del tratamiento médico dentro de las primeras 10 horas asegurando la supervivencia del paciente, si se realiza tras 24 horas puede ofrecer protección en menor porcentaje. (Bessone y Tanno, 2000)

❖ **Nimesulida**

La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio, antipirético y antiagregante plaquetario, del grupo de la familia sulfonamida. Por su potencial riesgo hepatotóxico fue retirada del mercado en algunos países. (Bessone y Tanno, 2000).

Los eventos hepáticos están asociados con necrosis hepatocelular, colestasis e insuficiencia hepática aguda. La hepatotoxicidad es poco común, sin embargo, es un fármaco que induce con mayor frecuencia a hepatitis aguda, se considera que presenta una toxicidad idiosincrásica. (Santos et al., 2014)

Licata, et al. (2009, citado por Santos et al., (2014) en su estudio retrospectivo sobre la lesión hepática inducida por fármacos, encontraron que la nimesulida correspondía al 70% de todos los casos relacionados con AINE. Además, se ha informado que la hepatotoxicidad inducida por NIM parece ser más común en mujeres de mediana edad.

VII. Diseño metodológico

7.1 Tipo de estudio

Esta revisión sistemática es de tipo pronóstico porque se analizaron los factores asociados a la hepatotoxicidad y al uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), es de enfoque cualitativo porque se sintetizó la información sin realizar un meta análisis.

7.2 Criterios de elegibilidad

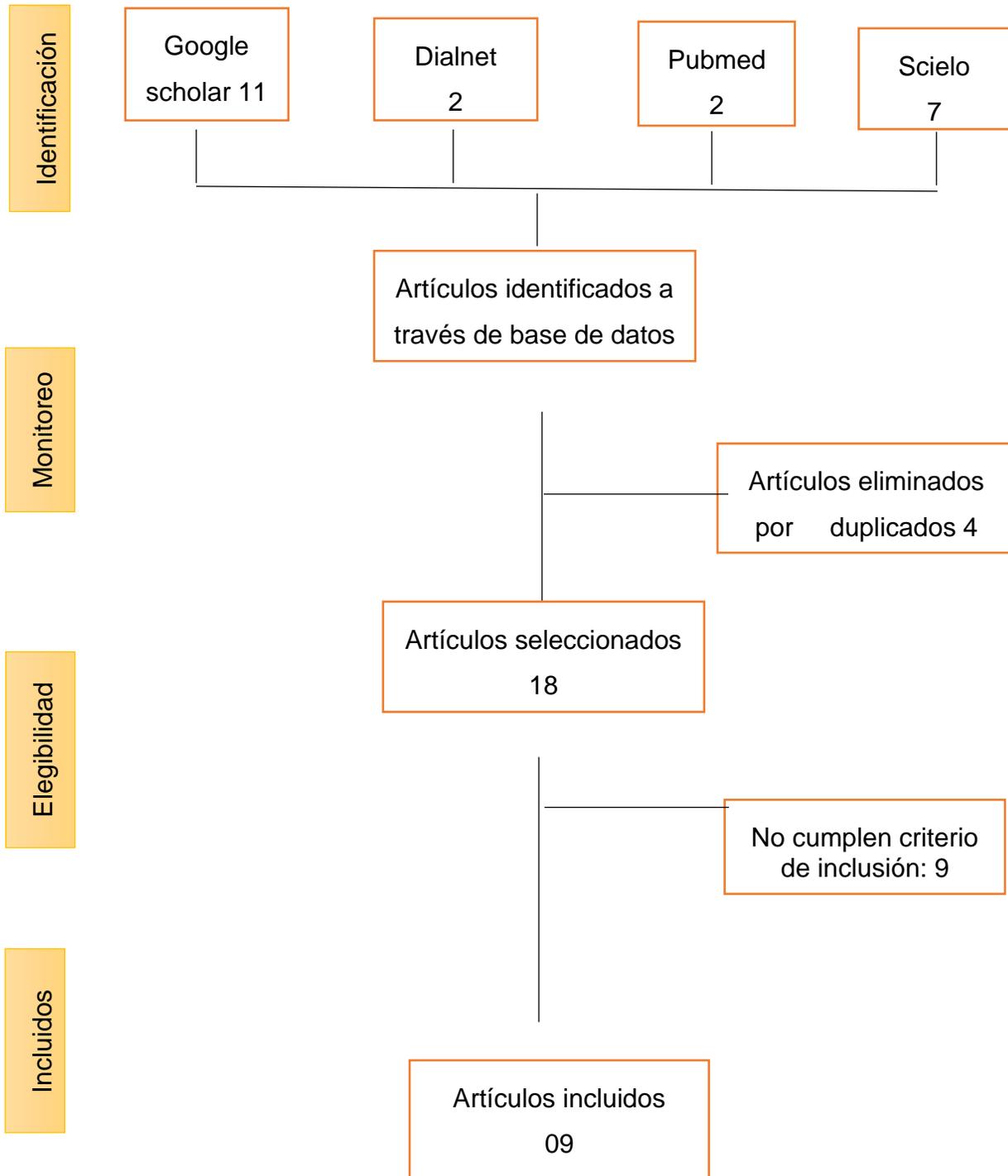
Criterios de inclusión

1. Artículos o publicaciones científicas realizadas con adultos del continente americano que presentaron hepatotoxicidad por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. Artículos o publicaciones científicas con diseño de tipo descriptivo, transversal, analítico y ensayos clínicos.
3. Artículos o publicaciones científicas que presentaron calidad metodológica (indexados correctamente en las revistas científicas, repositorios institucionales y con puntaje STROBE o CONSORT mayor de 10).
4. Artículos o publicaciones científicas publicadas en los últimos 20 años.
5. Artículos o publicaciones científicas redactados en idioma inglés y español.
6. Artículos o publicaciones científicas encontradas en revistas indexadas o repositorios institucionales de acceso libre y gratuito
7. Artículos o publicaciones científicas que tengan una confiabilidad mayor o igual a 95%.

Criterios de exclusión

1. Artículos o publicaciones científicas que no incluyan hepatotoxicidad por AINES
2. Artículos o publicaciones científicas que aborden la hepatotoxicidad por otros grupos farmacológicos
3. Artículos o publicaciones científicas de otro continente que no sea americano
4. Artículos o publicaciones científicas de tipo revisión sistemática y enfoque cualitativo.
5. Artículos o publicaciones científicas que no demuestren calidad metodológica.
6. Artículos o publicaciones científicas que tengan una confiabilidad menor del 95%.

7.3 Diagrama de PRISMA



7.4 Fuente de información

Fueron los artículos primarios extraídos de los metabuscadore. En este caso, se obtuvieron por medio del metabuscador Google académico donde se ingresaron palabras claves como “hepatotoxicidad”, “AINES”.

7.5 Técnica de obtención de información

Se realizó búsqueda en distintos metabuscadore y base de datos que se detallan a continuación:

Metabuscador: Google académico. Dirección de sitio web:

https://scholar.google.com.ni/scholar?q=hepatotoxicidad+por+antiinflamatorios+no+esteroideos&hl=es&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart

Metabuscador: Scielo Dirección del sitio Web:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006

Metabuscador: PubMed: Dirección del sitio web:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=hepatotoxicidad>

Base de datos: Embase Dirección del sitio web:

<http://eds.b.ebscohost.com/eds/search/basic?vid=0&sid=50891729-9a91-4bb9-bcfc-d04347a43c75%40pdc-v-sessmgr03>

Base de datos: Medline. Dirección del sitio Web:

<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IisScript=iah/iah.xis&base=MEDLINE&lang=e&form=F>

Base de datos: Biblioteca virtual en salud (BVS). Dirección de sitio web:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=es&home_url=http%3A%2F%2Fvilacs.bvsalud.org&home_text=Pesquisa&q=hepatotoxicidad+por+medicamentos+&submit

Base de datos: ELSEVIER Dirección de sitio web:

https://pesquisa.bvsalud.org/portal/?lang=es&home_url=http%3A%2F%2Fvilacs.bvsalud.org&home_text=Pesquisa&q=hepatotoxicidad+por+medicamentos+&submit

7.6 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Paso 1: Se realizó la identificación de los términos de búsqueda (tesauro)

Se ingresó a la página web de los descriptores en ciencias de la salud (DeSC)

<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>, se seleccionará la opción “Consulta al DeSC”, donde se inició la búsqueda de los tesauros que serán utilizados en esta revisión sistemática, para esto se usarán las variables PICO.

Paso 2: Comprobación de similitud de tesauros con descriptores DeSC y MeSH.

A continuación, se procedió a encontrar las similitudes de los tesauros encontrados en la página de los descriptores de Ciencias de la Salud (DeSC) con los descriptores MeSH de MEDLINE, se usará el identificador único.

Variables	Descriptores DeSC	Descriptores MeSH
P (población adulta del continente americano)	<ul style="list-style-type: none"> • “Adulto” 	<ul style="list-style-type: none"> • “Adulto”
I (antiinflamatorios no esteroideos)	<ul style="list-style-type: none"> • “Fármaco Antiinflamatorio no Esteroideo” • Analgésico antiinflamatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • “Antiinflammatory agents, non steroidal”
C -----	-----	-----
O (hepatotoxicidad)	<ul style="list-style-type: none"> • “Liver diseases “ • “Acute liver, injury” • Drug induced liver injury 	<ul style="list-style-type: none"> • “Lesión hepática crónica inducida por fármacos” • “Hepatotoxicity”

Paso 3: Construcción y definición de cadena de búsqueda utilizando operadores booleanos.

Con el objetivo de hacer más específica la estrategia de búsqueda, se realizó la combinación de tesauros haciendo uso específico del booleano: AND

AND: Intersección, recupera solo las citas que contengan los términos.

- Ejemplo: “hepatotoxicity” AND “antiinflammatory agents, non-steroidal”.

Paso 4: Aplicación de estrategia de búsqueda.

En primera instancia tecleamos los tesauros de manera individual en los metabuscadores de PubMed, Medline y posteriormente tecleamos los tesauros combinándolos, haciendo uso de los operadores booleanos.

Aplicación de límites o filtros en la estrategia de búsqueda.

Una vez tecleado los tesauros para delimitar o filtrar los resultados, definimos los límites de nuestra búsqueda, aplicando los siguientes filtros:

- Artículos publicados en los últimos 20 años
- Población adulta del continente americano
- Idioma español o inglés
- Estudios en especie humana
- Artículos de publicación científica
- Sin restricción de sexo

7.7 Periodo de búsqueda de información

Los estudios que se incluyeron en esta investigación son aquellos elaborados en el periodo 2000, a 2020. La búsqueda de los artículos que constituyeron la muestra del estudio se realizó en el lapso del veinte y dos de Septiembre al veinte y siete de Octubre de 2020.

7.8 Método de revisión bibliográfica

Se utilizaron los criterios de elegibilidad a través de los filtros disponibles en los distintos metabuscaadores, luego se procedio a la selección de las publicaciones que cumplan con los criterios de inclusión. Se tomaron en cuenta los estudios en los que se observaron una buena calidad metodológica a través de la aplicación de la lista de verificación de STROBE, para estudios epidemiológicos y la lista CONSORT para ensayos clínicos, dándole 1 punto por cada ítem cumplido y o puntos por cada ítem no cumplido. (Ver anexo 2 y 3).

7.9 Proceso de extracción de datos

Tabla de resumen de hallazgos 1:						
Datos de publicación.						
N. artículo	Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	País de publicación	Idioma de publicación	Publicado en:
1	Randall et al..	Originales Indexado	2012	EE. UU	Ingles	<u>PunMed.</u> DOI: 10.2165 / 11595890-000000000-00000
2	Schmeltzer et al.	Originales Indexado	2015	EE. UU	Ingles	<u>Online Librery.</u> DOI: 10.1111 / liv.13032.
3	Contreras et al.	Originales Indexado	2003	Chile	Español	<u>Scielo.</u> DOI: dx.doi.org/10.4067/S0034-98872003001000005
4	Laine et. Al.	Originales Indexado	2009	EE. UU	Ingles.	<u>PubMed.</u>

						<u>URL:</u> https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174782/
5	Chacón et al.	Monografía	2011	Guatemala	Español	<u>GOOGLE Academic.</u> <u>URL:</u> http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8751.pdf
6	Huamán, De la O.	Monografía	2017	Chile	Español	<u>GOOGLE Academic.</u> <u>URL:</u> http://repositorio.uroosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/46/Efectos%20Del%20Consumo%20Indiscriminado%20Del%20Paracetamol%20Con%20Y%20Sin%20Receta%20En%20Poblaci%C3%B3n%20de%20Los%20Establecimientos%20Farmac%C3%A9uticos%20De%20Huancayo.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7	Restrepo et al.	Original indexado	2008	Colombia	Español	<u>Redalyc</u> <u>URL:</u> http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113824002
8	Mengual-Moreno et al.	Originales Indexado	2015	Venezuela	Español	<u>Redalyc</u> <u>URL:</u> https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937695002
9	Nachimuthu et. Al.	Originales Indexado	2001	EE. UU	Ingles	<u>BMJ Journals</u> <u>DOI:</u> /10.1136/pmj.77.910.548

Tabla de resumen de hallazgos 2:

Contenido de publicación.

ID Art.	Diseño de investigación	Período, muestra	Variables estudiadas	Principales resultados	Conclusiones del estudio	Puntaje STROBE	Puntaje CONSORT	GRADE
1	Estudio Retrospectivo analítico.	2000-2007 Muestra (246,561).	Lesión hepática Acetaminofén con opioides. Acetaminofén simple. Marcadores bioquímicos Hepatotoxicidad Grado de lesión	<p>Se revisaron un total de 246,561 casos de con lesión hepática, de los cuales se dividen dos grupos:</p> <p>Grupo 1: acetaminofén y opioides. Se identificaron 119,731 casos los cuales el 1.3% de los casos presentaron lesión hepática leve; el 0.9% de los casos presentaban lesión hepática grave, dando un total de casos con lesión hepática del 2.3%.</p> <p>Grupo 2: acetaminofén simple. Se identificaron 126,830 casos de los cuales el 1,6% presentaron lesión hepática leve; 2,0% presentaron lesión hepática grave, dando un total de casos con lesión hepática del 12,4% de los casos</p> <p>Marcadores bioquímicos: se utilizó como categoría para AST mayor de 100 UI lo que reportó el 1.3% (n:1614)</p> <p>Hepatotoxicidad: se reportó una media de 4674 pacientes que equivale a un 3.7% de hepatotoxicidad por AINE.</p> <p>Grado de lesión: Se identificó el 1.6% (n:2091) para lesión leve y 2% (n:2583) para lesión grave. No se encontraron reportes de lesión moderada.</p>	Las lesiones relacionadas con el paracetamol con el uso de opioides han aumentado de forma espectacular. El abuso y el mal uso explicaron la mayoría de las lesiones. Estos datos respaldan las acciones para abordar esta epidemia, incluidas las propuestas para abordar el abuso de estos productos, eliminar el paracetamol de los productos con opioides y educar al público sobre el riesgo del uso excesivo de paracetamol.	15		Bajo

2	Estudio prospectivo longitudinal.	Septiembre 2004- febrero 2014. Muestra (1221 casos)	Sexo. Edad. Signos y síntomas. Antiinflamatorios no esteroideos. Marcadores bioquímicos Patrón de lesión	<p>Sexo: La mayoría eran mujeres (80%).</p> <p>Edad: La edad promedio fue de 52 años y todos eran adultos (rango de edad 22 - 83 años). hispanos (70%).</p> <p>Signos y síntomas: Los síntomas más comunes en la presentación fueron náuseas (73%), orina oscura (67%) e ictericia (67%).</p> <p>Antiinflamatorio no esteroideo: El diclofenaco fue el AINE más frecuentemente implicado (16/30 casos) y</p> <p>Marcadores bioquímicos: La media inicial de los resultados de las pruebas hepáticas fueron bilirrubina 6,9 (0,3 - 33,4) mg / dl, ALT 946 (29 - 4640) U / L, AST 733 (45 - 2880) U / L y ALK P 240 (79 - 901) U / L. Los valores máximos de bilirrubina promediaron 12,2 mg / dl (rango 0,4 - 38,3 mg / dl) y 20 (67%) estuvieron por encima de 2,5 mg / dl, criterio utilizado para definir los casos de ictericos.</p> <p>Patrón de lesión: El patrón de lesión más común fue hepatocelular 70% (n:21), lesión colestásica 0.24% (n:3) y 0.32% (n:4) para lesión mixta.</p>	El diclofenaco es el infractor más frecuente y se presenta con una lesión hepatocelular. Se ha informado que se produce una lesión hepática grave por diclofenaco en 6,3 por 100 000 usuarios de diclofenaco. Por lo tanto, los médicos deben considerar agentes alternativos al diclofenaco, pero si se prescribe y las pruebas hepáticas están elevadas, se debe suspender.	16		Bajo
---	-----------------------------------	--	---	--	---	----	--	------

3	Estudio descriptivo de corte transversal.	1988 – 2000 Muestra (33 casos).	<p>Edad.</p> <p>Sexo. Antiinflamatorios no esteroideos.</p> <p>Hepatotoxicidad.</p> <p>Hallazgos Histopatológicos en pacientes con daño hepático por fármaco.</p>	<p>Edad: El estudio muestra una edad promedio del paciente de 40 años.</p> <p>Sexo: Predominio femenino.</p> <p>Antiinflamatorios no esteroideos: Los fármacos más involucrados fueron diclofenaco y piroxicam sumando entre ambos 18.1% en el grupo de AINES involucrados que causaron daño hepático</p> <p>Hepatotoxicidad: Las manifestaciones clínicas de daño hepático por fármaco fueron en primer lugar cuadro colestásico con el 34.4% (n=10), hepatitis aguda 24.2% (n=8), cuadro mixto 24.2% (n=8), asintomático 9.1% (n=3), insuficiencia hepática fulminante 9.1% (n=3) y cirrosis 3% (n=1).</p> <p>Hallazgos histopatológicos: La primera causa histopatológica fue el daño hepatocelular con 42.5% (n=14), seguido de daño mixto con 30.3% (n=10), colestasis pura con 15.1% (n=5), necrosis submasiva 9.1% (n=3) y cirrosis con 3% (n=1)</p>	<p>El daño hepático por fármacos es un problema frecuente en la práctica clínica, y si bien muchas veces es sospechado, es difícil su confirmación. No existen exámenes objetivos para un diagnóstico definitivo</p> <p>Los grupos de fármacos que causaron mayor daño fueron antibióticos, antineoplásicos y AINES. El sexo de mayor afectación fue el femenino.</p>	13		Bajo
---	---	------------------------------------	---	--	---	----	--	------

4	Estudio Ensayo clínico	Junio 2002 – mayo 2006 Muestra (34701 pacientes)	Edad Sexo. Diclofenaco Etoricoxib Marcadores bioquímicos	<p>Edad: La edad media para ambos grupos fue de 63 años.</p> <p>Sexo: En el grupo diclofenaco predominó el sexo femenino con 74.2% (n:12 823) y masculino con 25.8% (4466). Mientras que en el grupo etoricoxib reporta 74.2% (n:12925) para femenino y 25.7% (n:4487) para masculino.</p> <p>Diclofenaco: 17 289 pacientes sometidos a tratamiento por diclofenaco con enfermedades reumáticas previas</p> <p>Etoricoxib: 17 412 pacientes sometidos a tratamiento con etoricoxib con enfermedades reumáticas previas.</p> <p>Marcadores biológicos: El marcador que predominó fue la ALT con un aumento de 3 veces sobre su valor normal en un 3% (n:511) y AST con un 1.4% (n:246)</p>	Los resultados de nuestra amplia evaluación prospectiva confirman que el diclofenaco se asocia con una elevación de las aminotransferasas > 3 x LSN en más del 3% de los pacientes con artritis que toman el fármaco con regularidad. Un marcador potencialmente más grave de lesión hepatocelular, las aminotransferasas > 10 x LSN, se identificó en 0,5% de los pacientes que toman diclofenaco		22	Moderado
5	Estudio observacional descriptivo transversal.	Mayo – junio 2011. Muestra (228 pacientes).	Edad. Sexo. Etnia. Patrón de daño hepático.	<p>Edad: el grupo etario más afectado fue el de 50 a 59 años con 26%.</p> <p>Sexo: El sexo que predominó fue el femenino con 79%</p> <p>Etnia: La etnia con mayor porcentaje de hepatotoxicidad fue la no indígena con 92% de los casos.</p> <p>Patrón de daño hepático: Según el perfil bioquímico, de los 228 pacientes</p>	La hepatotoxicidad es un evento multicausal que puede afectar al paciente con artritis reumatoide, de baja prevalencia en el presente estudio. Los antiinflamatorios no esteroideos con	15		Bajo

			<p>Antiinflamatorios no esteroideos.</p>	<p>evaluados 53 pacientes, 23% presentaba alguna alteración en dicho perfil. Se calculó que el riesgo de daño hepático, definido como la elevación de la gama glutamiltransferasa (GGT) por encima de los límites de referencia fue de 9%. El daño hepático definido como elevación de alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) y/ o bilirrubinas (BBSS) totales superior del valor de referencia (10,35) fue de 12% de los cuales 17 pacientes presentaron patrón de daño hepatocelular, 7 colestásico y 3 mixto. En cuanto hepatotoxicidad definida como elevación de ALT, FA y /o BBSS totales dos veces superior al valor de referencia (10,35) fue de 2%. De este grupo, tres pacientes presentaron patrón hepatocelular y dos pacientes patrón colestásico. En estudios que evalúan daño hepático relacionado a fármacos, se describe que el patrón de daño hepático más frecuente es el hepatocelular</p> <p>Antiinflamatorios no esteroideos: Se encontró que 89% de los casos tomaba antiinflamatorios no esteroideos (AINES), dentro de este grupo, el más prescrito fue el aceclofenaco con 42%; estos datos concuerdan con los encontrados por Guruprasad en 2011, quien describió que el uso de AINES es la causa más común de hepatotoxicidad idiosincrática.</p>	<p>89% dentro de los cuales, el más prescrito fue el aceclofenaco. El 23% de los pacientes que presentaron lesión hepática se determinaron así: 9% se encontraba en riesgo de daño hepático, 12% en daño hepático y 2 % en hepatotoxicidad. El patrón de daño hepático más encontrado correspondió al hepatocelular. Por ende se concluye y recomienda tener mayor énfasis en la vigilancia de pacientes vulnerables como mujeres de 50 a 59 años y realizar pruebas de función hepática previo a iniciar cualquier intervención terapéutica y controles con regularidad.</p>			
--	--	--	--	---	---	--	--	--

			Polifarmacia.	Polifarmacia: El presente estudio se encontró que 53% de los pacientes con artritis reumatoide y hepatotoxicidad presentaban polifarmacia.				
6	Estudio descriptivo de corte transversal.	Marzo 2017- abril 2017 Muestra (344)	Edad. Sexo. Signos y síntomas. AINE. Antecedentes patológicos.	Edad: El grupo etario que mayormente predominó de 91 pacientes (27%) fueron los que estaban en el rango de 28 a 37 años Sexo: el sexo más afectado fue el femenino con una población de 174 (52 %) de pacientes. Signos y síntomas: En general se encontró que los 2 síntomas predominantes que se presentaron en los pacientes que fue el motivo para el consumo del AINE fueron Dolor y problemas respiratorio. AINE: en este estudio el AINE implicado y estudiado solamente fue Acetaminofén. Antecedentes patológicos: Se observó que el 50% de la muestra (167 pacientes) presentaban un daño hepático como antecedentes. El 34% (113) daño real, 14% (47) anemia.	El grupo etario más afectado se encuentra en los adultos jóvenes y siendo el sexo femenino más afectado. Se observó que el motivo del porque los pacientes consumían acetaminofén fue por problemas respiratorios y dolor; por lo cual se considera que debería de fomentar charlas informativas sobre el uso racional del acetaminofén.	16		Bajo
7	Reporte de casos	Enero 2001 - enero 2008 Muestra (42 casos)	Edad. Sexo. Marcadores bioquímicos	Edad: Se reportó una edad media de 40,9 años. Sexo: En cuanto a sexo el 55% fueron mujeres y 45% hombres. Marcadores: se encontró una media de BT de 13,4 mg/dL y BD de 8,9	El estudio actual representa un registro amplio reportado en la literatura colombiana de hepatotoxicidad	17		Bajo

			Patrón de lesión	<p>mg/dL. Los marcadores de daño hepatocelular, como son la AST y ALT, tuvieron un valor de mediana de 170 UI/L y 138,5 UI/L respectivamente; al igual que para la FA de 218 UI/L y GGT 255 UI/L. Y con relación a las pruebas de función hepática, la media de albúmina se ubicó en 3,5 g/L y el TP una mediana de 14 segundos. Las pruebas de función renal por su parte, mostraron una mediana de creatinina de 0,65 y el BUN una media de 20,4.</p> <p>Patrón de lesión: El patrón clínico de presentación resultó ser en su mayoría de tipo mixto con un 47,5%, seguido de un 20% colestásico, 20% hepatocelular y 10% infiltrativo.</p>	<p>medicamentosa, bajo la revisión de la unidad de hepatología de un hospital de cuarto nivel, donde los 42 casos de pacientes con diagnóstico de toxicidad hepática, fueron corroborados mediante la escala de daño hepático inducida por drogas.</p>			
8	Estudio prospectivo de reporte de casos	2012 - 2013. Muestra. (13 pacientes)	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Marcadores bioquímicos</p> <p>Patrón de lesión</p> <p>Grado de lesión</p>	<p>Edad: el mayor porcentaje de casos de DILI se presenta en una media de 38 años.</p> <p>Sexo: El sexo de mayor predominio fue el masculino</p> <p>Marcadores bioquímicos: La media reportada fue de ALT: 1528, FA: 689, BT: 4.36.</p> <p>Patrón de lesión: En relación al patrón bioquímico, presentaron un patrón mixto (n=3) 23,1% seguido de un patrón hepatocelular (n=2) 15,4%.</p> <p>Grado de lesión: Reportó casos leves 69,3% (n=9).</p>	<p>La frecuencia de casos de DILI atendidos fue baja, asociada a una amplia variedad de fármacos y suplementos nutricionales, siendo ibuprofeno, acetaminofén, isoniacida y productos Herbalife®, los agentes mayormente implicados.</p>	15		Bajo

9	Estudio descriptivo de corte transversal	2 semanas Muestra (1 paciente)	<p>Edad.</p> <p>Sexo.</p> <p>Marcadores bioquímicos.</p> <p>AINE</p> <p>Grado de lesión</p> <p>Patrón de lesión</p>	<p>Edad: 67 años</p> <p>Sexo: femenino</p> <p>Marcadores bioquímicos: Se reporto una media de bilirrubina total de 83.7, ALT: 603, AST: 753 y BD: 51.3 durante los 4 controles en dos semanas de estancia intrahospitalaria</p> <p>AINE: Celecoxib</p> <p>Grado de lesión: grave</p> <p>Patrón de lesión: Mixto</p>	<p>La paciente desarrolló signos y síntomas de lesión hepática aguda una semana después de comenzar con celecoxib. Los signos y síntomas desaparecieron a los pocos días de suspender el celecoxib. Las pruebas de función hepática volvieron a los valores iniciales después de dos semanas de suspender el medicamento.</p>	13		Bajo
---	--	-----------------------------------	---	---	---	----	--	------

Tabla de resumen 3. Hallazgos de artículos excluidos.

Características de artículos excluidos.

N. de artículo	Autor (es)	Título de la investigación	Criterio que no cumple	Publicado en
1	Hartmut Jaeschke	Acetaminofén dependiente de la dosis farmacológica e insuficiencia hepática en pacientes	Revisión sistemática	DOI: 10.1159 / 000374090
2	Cano, Cifuentes, Amariles	Toxicidad hepática causada por medicamentos	Estudia más de un grupo farmacológico	DOI : 10.22516/25007440.177
3	Zoubek, Lucena, Andrade, Stephens	Injuria hepática inducida por ibuprofeno	Publicado en España, revisión sistemática	DOI: 10.1111/apt.15645
4	Bessone	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: ¿Cuál es el riesgo real de daño hepático?	Revisión sistemática	DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651
5	Dardo et al.	Los efectos del paracetamol (acetaminofeno) en las pruebas hepáticas en pacientes que abusan crónicamente del alcohol – un estudio aleatorizado	No hay reportes de hepatotoxicidad	DOI: 10.1111 / j.1365-2036.2010.04364.x
6	Alfaro, Paucar.	Perfil del consumidor de antiinflamatorios no esteroideos (aines) en los pobladores mayores de 18 años de la	No hay reportes de hepatotoxicidad	URL: http://191.98.185.106/bitstream/handle/UMA/216/57-2019%20%28FINAL%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y

		urbanización musa - la molina, marzo - mayo, 2019		
7	Kuffner et al.	El efecto del paracetamol (cuatro gramos al día durante tres días consecutivos) en las pruebas hepáticas en pacientes alcohólicos – un estudio aleatorizado multicéntrico	No hay reportes de hepatotoxicidad	DOI: 10.1186/1741-7015-5-13
8	Garcia et al. 2011	Métodos de evaluación de la causalidad en la lesión hepática inducida por fármacos: fortalezas y debilidades	Artículo publicado en España	URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349301/
9	Suk et al. 2012	Un estudio prospectivo a nivel nacional de la lesión hepática inducida por fármacos en Corea	Artículo publicado en Corea	URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22733303/

7.11 Control de sesgos entre los estudios

Sesgo de selección: Este tipo de sesgo se controló tomando en cuenta sólo los artículos o publicaciones que cumplan los criterios de inclusión.

Sesgo de publicación: Al tomar en cuenta estudios correctamente indexados en sitios web que garanticen la calidad científica y metodológica, se controló este sesgo, también se incluyeron estudios que abordaron aspectos positivos y negativos de esta temática. Como principales limitantes se encontraron que la mayoría de los estudios son de tipo descriptivo con bajo nivel de evidencia ya que no establecen causa efecto; otra limitante es que no todas las publicaciones brindaron datos de todas las variables estudiadas.

VIII. Consideraciones éticas

Se respetaron los principios bioéticos fundamentales establecidos en la declaración de Helsinki sobre investigaciones en humano, siendo acatados en la siguiente manera:

- A. No maleficencia: No se incluirían estudios que hayan ocasionada lesiones a la integridad física de los participantes.
- B. Beneficencia: La información presente en esta investigación será útil para el aprendizaje del buen uso de dichos fármacos, siendo beneficiados trabajadores de la salud, pacientes y estudiantes de ciencias médicas.
- C. Justicia: Se seleccionaron los estudios que no discriminen a la población ya sea por etnia, condición social o estatus económico.

En la presente investigación no se reporta conflictos de interés, se realiza con fines académicos como parte de proceso de culminación de estudios para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía, los comentarios generados por estudio pertenecen únicamente a los autores y no representan la ideología de la Universidad Católica.

7.10 Análisis estadístico descriptivos

Tabla 1. Características generales de los estudios

Variable	n	%
Tipo de estudios		
Observacionales descriptivos	5	55.5
Observacionales analíticos	3	33.3
Ensayo clínico	1	11.1
País de publicación		
EEUU	4	44.4
Chile	2	22.2
Guatemala	1	11.1
Colombia	1	11.1
Venezuela	1	11.1
Año de publicación		
2001	1	
2003	1	11.1
2008	1	11.1
2009	1	11.1
2011	1	11.1
2012	1	11.1
2015	2	22.2
2017	1	11.1

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

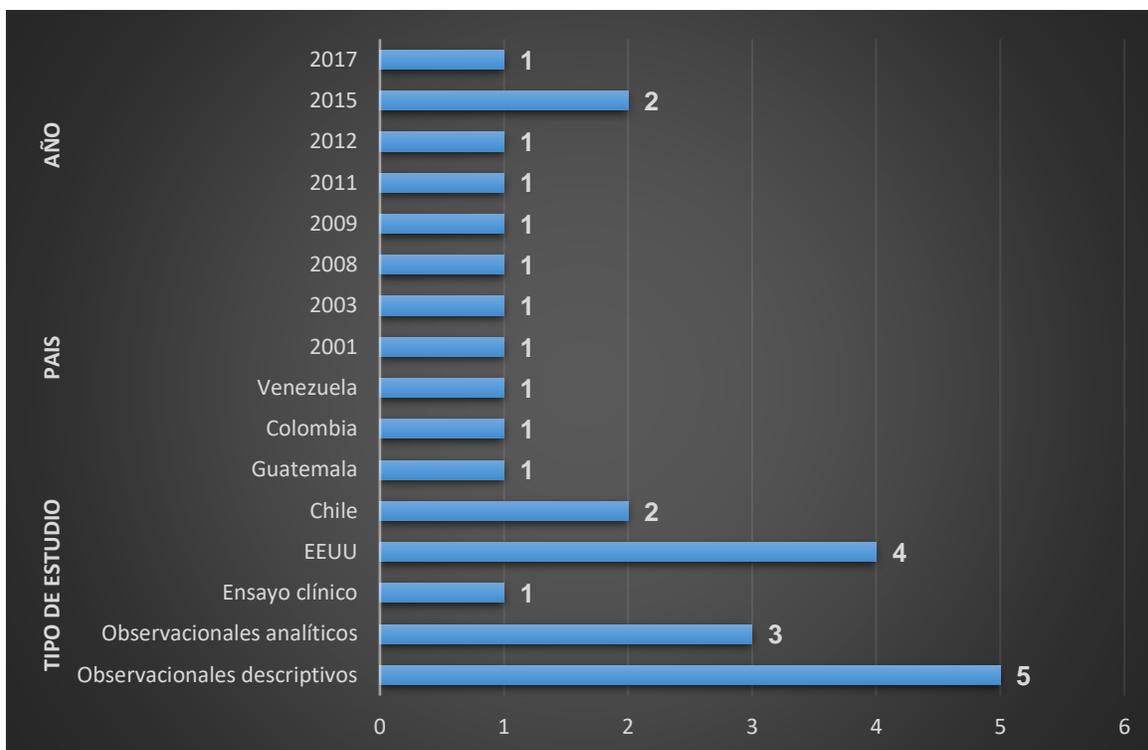


Gráfico 1. Características generales de los estudios

Fuente: Tabla 1.

Resultados y discusión

El 55.5% (n=5) de los artículos incluidos en esta revisión sistemática eran estudios observacionales descriptivos, seguido de estudios observacionales analíticos en un 33.3% (n=3) y un 11.1% (n=1) para ensayo clínico. Esto concuerda con el estudio de Zoubek et. al (2020) donde la mayoría de los estudios fueron observacionales descriptivos.

El país donde se realizó la mayoría de las publicaciones fue EE UU con el 44.4% (n=4), seguido de Chile con 22.2% (n=2), posteriormente Guatemala, Colombia y Venezuela con el 11.1 (n=1) respectivo para cada uno.

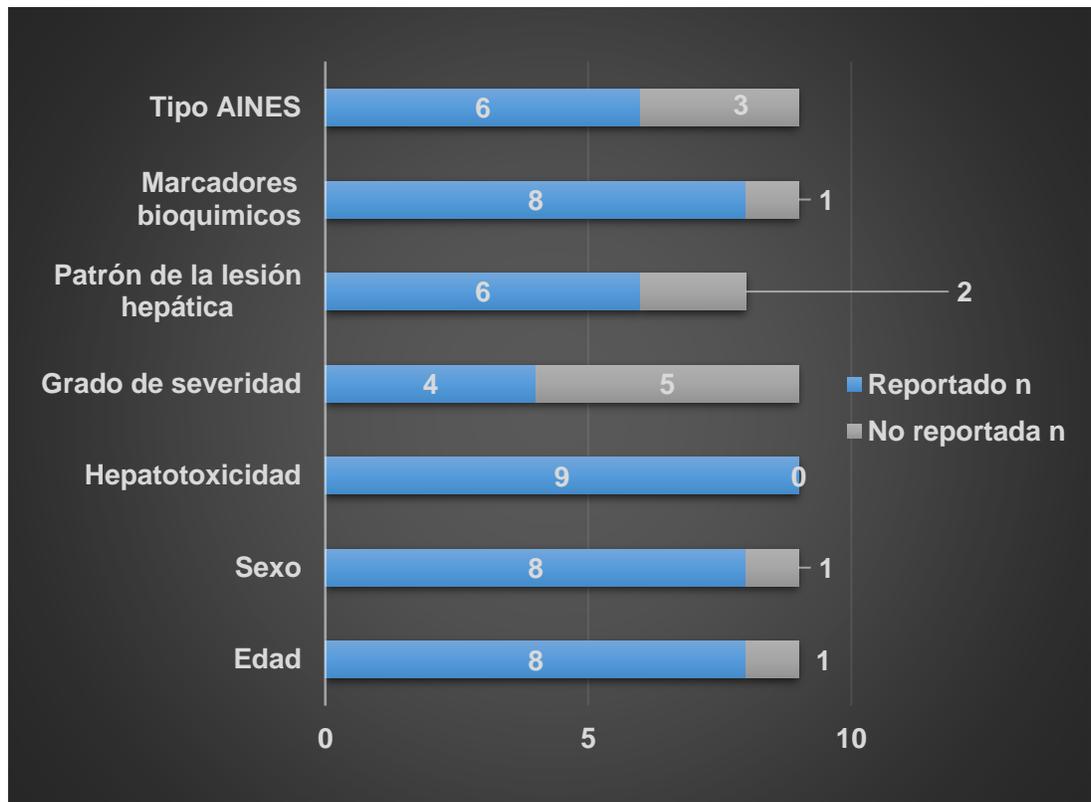
En cuanto al año de publicación, 2015 fue el año de prevalencia de con un 22.2% (n=2), el restante fue en años diferentes, equivalente al 11.1% (n=1) para cada uno.

Tabla 2: variables estudiadas

Variables	Reportado		No reportada		Total	
	n	%	n	%	F	%
Edad	8	88.9	1	11.1	9	100.0
Sexo	8	88.9	1	11.1	9	100.0
Hepatotoxicidad	9	100.0	0	0.0	9	100.0
Grado de severidad	4	44.4	5	55.6	9	100.0
Patrón de la lesión hepática	6	66.7	2	22.2	8	88.9
Marcadores bioquímicos	8	88.9	1	11.1	9	100.0
Tipo AINES	6	66.7	3	33.3	9	100.0

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 2. Variables estudiadas



Fuente: Tabla 2

Resultados y discusión

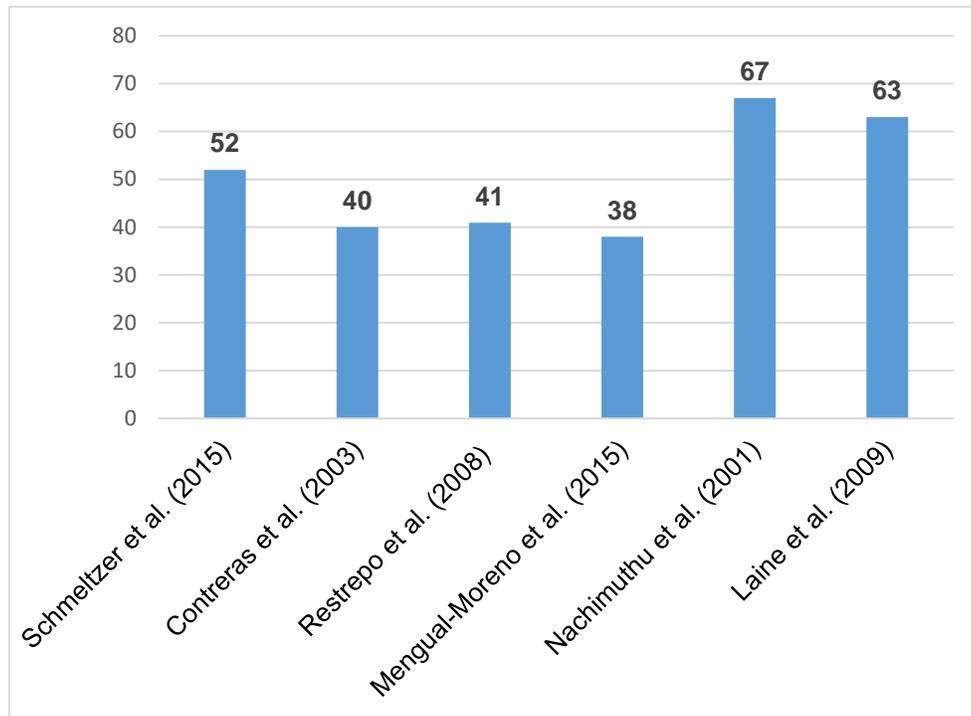
La variable más reportada fue hepatotoxicidad con un 100% (n=9), continuando en descenso las variables edad, sexo y marcadores bioquímicos con un porcentaje del 88.9 (n=8) para cada uno, seguido del patrón de lesión y los tipos de AINE con un 66.7% (n=6) para cada uno y en menor frecuencia el grado de severidad con un 44.4% (n=4). Esto concuerda con el estudio de Cano et. al (2017) el cual incluye la mayoría de las variables de esta revisión.

Tabla 3. Edad

Autor	Media de edad
Schmeltzer et al. (2015)	52
Contreras et al. (2003)	40
Restrepo et al. (2008)	41
Mengual-Moreno et al. (2015)	38
Nachimuthu et al. (2001)	67
Laine et al. (2009)	63

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 3. Edad



Fuente: Tabla 3

Resultados y discusión

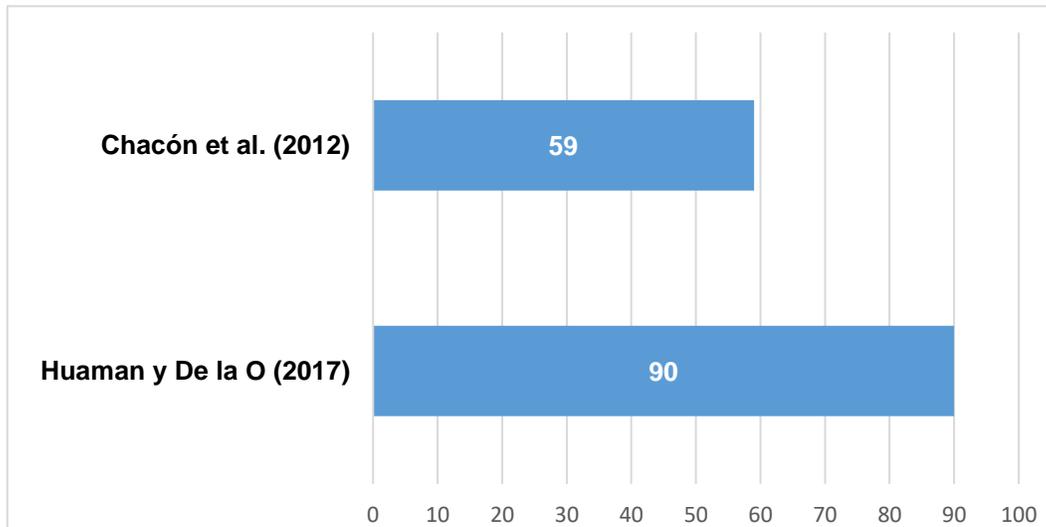
Schmeltzer et al. (2015) reportaron una media de edad de 52 años, Contreras et al. (2003) documento una edad media de 40 años, Restrepo et al. (2008) reportó una edad media de 41 años, Mengual-Moreno et al. (2015) informo una media de edad de 38 año, Nachimuthu et al. (2001) documento una media de edad de 67 años y Laine et al. (2009) reportaron una media de edad de 63 años. Este promedio de edades difiere con el estudio de Bessone y Tanno (2000) en el que la edad media fue de 50 años.

Tabla 4. Edad por grupos etarios

Grupo etarios		F	%
Huamán y De la O (2017)	28- 37	90	27
Chacón et al. (2012)	50-59	59	26

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 4. Edad por grupos etarios



Fuente: Tabla 4

Resultados y discusión

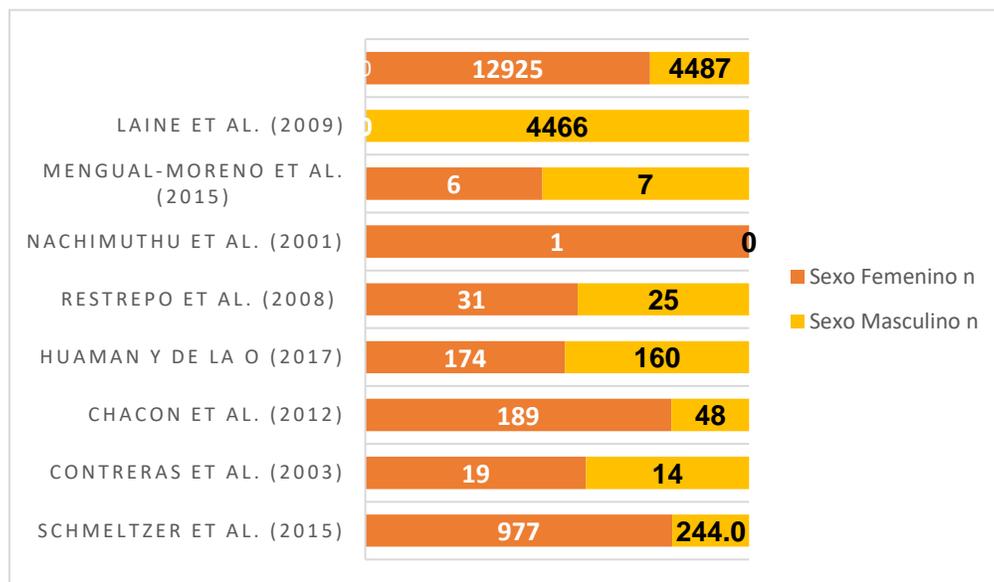
Huamán y D la O (2017) reportó que el 27% (n=90) de su población tenía entre 28 – 37 años, mientras que Chacón et al. (2012) encontró que el 26% (n=59), tenía de 50 – 59 años. Cabe recalcar que las personas de mayor edad por su fisiología y polimedicación son más susceptibles a padecer hepatotoxicidad (Bessone y Tanno, 2000).

Tabla 5. Sexo

Autor	Sexo				
	Femenino		Masculino		
	n	%	n	%	
Schmeltzer et al. (2015)	977	80.0	244.0	20.0	
Contreras et al. (2003)	19	57.5	14	42.5	
Chacón et al. (2012)	189	79.0	48	21.0	
Huamán y De la O (2017)	174	52	160	48	
Restrepo et al. (2008)	31	55	25	45	
Nachimuthu et al. (2001)	1	100	0	0	
Mengual-Moreno et al. (2015)	6	47	7	53	
Laine et al. (2009)	Diclofenac	12 823	74.2	4466	25.8
	Etoricoxib	12925	74.2	4487	25.7

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 5. Sexo



Fuente: Tabla 5

Resultados y discusión

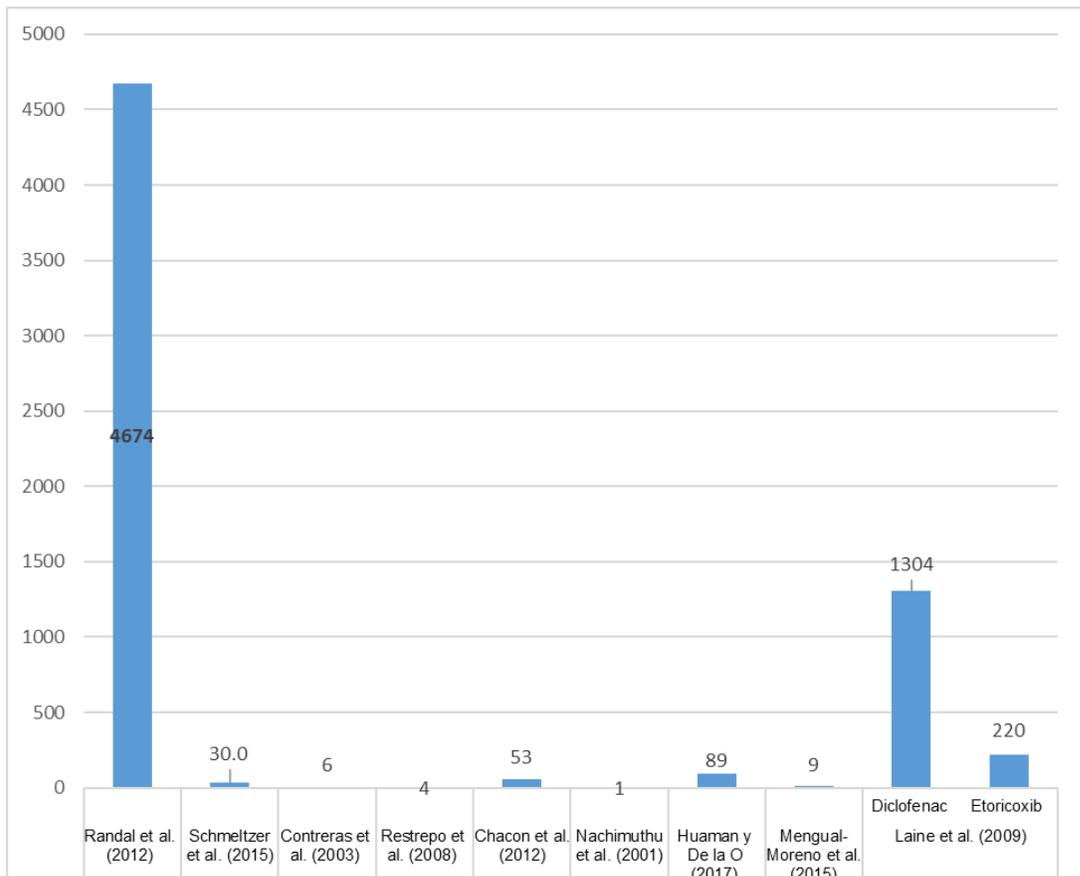
Schmeltzer et al. (2015) reportaron que el sexo femenino predominó en un 80% (n=977) y solo el 20% (n=244) eran del sexo masculino. Contreras et al. (2003) expresó que predominó el sexo femenino con un 57.5% (n=19) y el masculino en un 42% (n=14). Chacón et al. (2012) informó que un 79% (n=189) eran mujeres y el 21% (n=48) eran hombres, Huamán y De la O (2017) mencionó que el sexo femenino representó el 52% (n=174) y el masculino fue de 48% (n=160). Restrepo et al. (2008) reportó un predominio femenino con el 55% (n=31) y el 45% (n=25) para masculino. Nachimuthu et al. (2001) reportó el 100% (n=1) para femenino y Mengual-Moreno et al. (2015) reportó un 53% (n=7) masculino y el 47% (n=6) en femenino. Según Bessone y Tanno (2000) el sexo femenino es más susceptible a presentar hepatotoxicidad.

Tabla 6. Hepatotoxicidad

Autores	Hepatotoxicidad por AINES		
	N	%	
Randall et al. (2012)	4674	3.7	
Schmeltzer et al. (2015)	30.0	3.0	
Contreras et al. (2003)	6	18.1	
Restrepo et al. (2008)	4	7.2	
Chacón et al. (2012)	53	23	
Nachimuthu et al. (2001)	1	100%	
Huamán y De la O (2017)	89	51	
Mengual-Moreno et al. (2015) (n=13)	9	69.3	
Laine et al. (2009)	Diclofenac	1304	7.63
	Etoricoxib	220	1.25

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 6. Hepatotoxicidad



Fuente: Tabla 6

Resultados y discusión

Randall et al. (2012) reporta una cifra de hepatotoxicidad por AINE del 3.7% (n=4674). Schmeltzer et al. (2015) Informa un 3% (n=30). Contreras et al. (2003) reporta un 18.1% (n=6). Restrepo et al. (2008) documenta un 7.2% (n=4). chacón et al. (2012) reporta un 23% (n=53). Nachimuthu et al. (2001) notifica un 100% (n=1). Huamán y De la O (2017) notifica un 51% (n=89). Esto contradice al estudio de Rubenstein y Laine (2004) donde reportan 20% de hospitalización por daño hepático.

Tabla 7. Grado de severidad

Autore	Grado de severidad					
	Leve		Moderada		Grave	
	N	%	n	%	n	%
Randal et al. (2012)	2091	1.6	--	--	2583	2
Schmeltzer et al. (2015)	10	33	11	37	9	30
Nachimuthu et al. (2001)	--	--	--	--	1	100
Mengual-Moreno et al. (2015)	9	69.3	2	15	1	7.5

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 7. Grado de severidad



Fuente: Tabla 7

Resultados y discusión

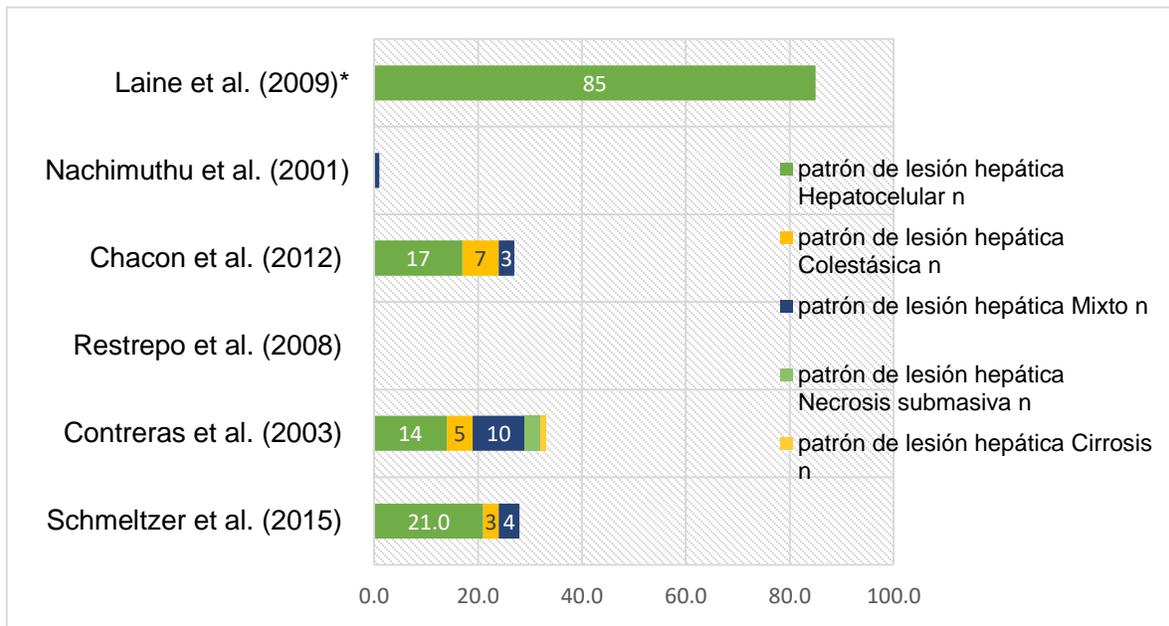
En cuanto al grado de severidad de la lesión hepática Randall et al. (2012) expresó que el 1.6% (n=2091) tenía lesión leve y el 2% (n=2583) grave. Schmeltzer et al. (2015) reporta un 33% (n=10) para leve, un 37% (n=11) para moderada y el 30% (n=9) casos graves. Nachimuthu et al. (2001) reporta una cifra de 100% (n=1) con lesión grave. Aguilar (2001) concluyó que el riesgo a desarrollar daño hepático es dependiente de los factores de riesgo que presente cada paciente, la relación con el fármaco, su toxicidad intrínseca, y tiempo de tratamiento.

Tabla 8. Patrón de lesión hepática

Autores	patrón de lesión hepática									
	Hepatocelular		Colestásica		Mixto		Necrosis submasiva		Cirrosis	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Schmeltzer et al. (2015)	21.0	70.0	3.0	0.2	4	0.32	--	--	--	--
Contreras et al. (2003)	14	42.5	5	15.1	10	30.3	3	9.1	1	3
Restrepo et al. (2008)		20.0		20.0		47.5	--	--	--	--
Chacón et al. (2012)	17	63	7	26	3	11	--	--	--	--
Nachimuthu et al. (2001)	--	--	--	--	1	100	--	--	--	--
Laine et al. (2009)	85	0.5	--	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 8. Patrón de lesión hepática



Fuente: tabla 8

Resultados y discusión

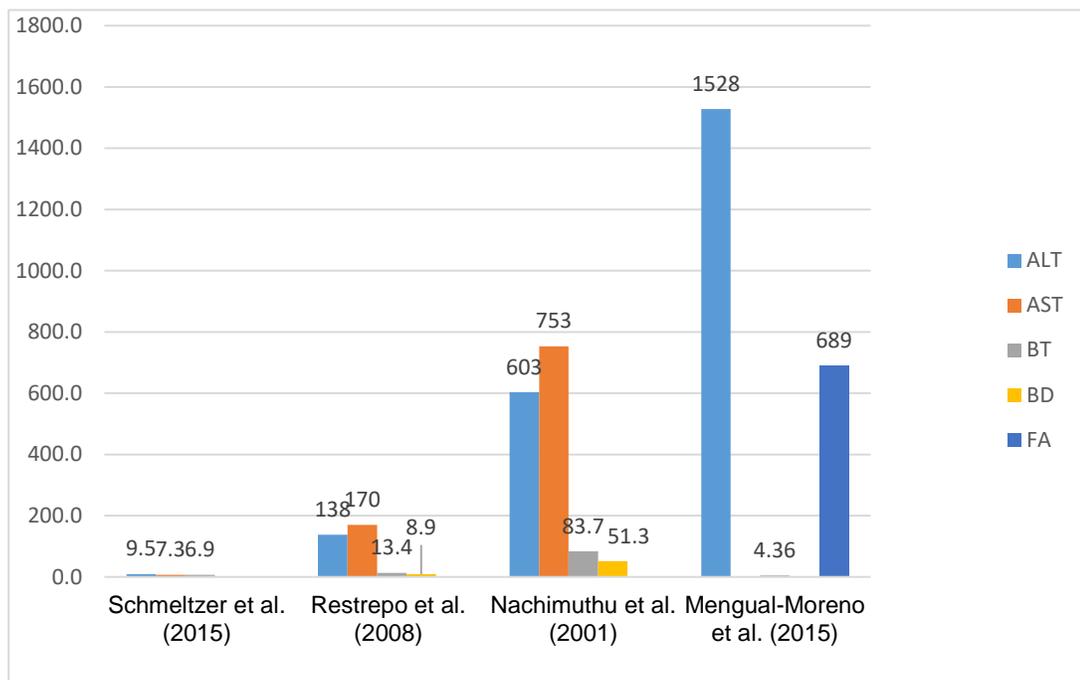
Schmeltzer et al. (2015) reporta un patrón de la lesión hepatocelular en un 70% (n=21), seguido del patrón colestásico en un 0.2% (n=3) y el patrón mixto en el 0.32% (n=4). Contreras et al. (2003) reporta en un 42% (n=14) la lesión hepatocelular, seguida de un 30.3% (n=10) la mixta, en 15% (n=5) la colestásica, en un 9.1% (n=3) la necrosis submasiva y por último en 3% (n=1) la cirrosis. Los datos encontrados contradicen el estudio de Aguilar (2001) donde describe que los tipos de lesión encontrados fueron: la hepatitis aguda y crónica, la colestasis mixta, la esteatosis, colestasis y granulomas.

Tabla 9. Marcadores bioquímicos

Autores	Marcadores bioquímicos				
	ALT	AST	BT	BD	FA
Schmeltzer et al. (2015)	9.5	7.3	6.9	--	--
Restrepo et al. (2008)	138	170	13.4	8.9	--
Nachimuthu et al. (2001)	603	753	83.7	51.3	--
Mengual-Moreno et al. (2015)	1528	--	4.36	--	689

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 9. Marcadores bioquímicos



Fuente: Tabla 9

Resultados y discusión

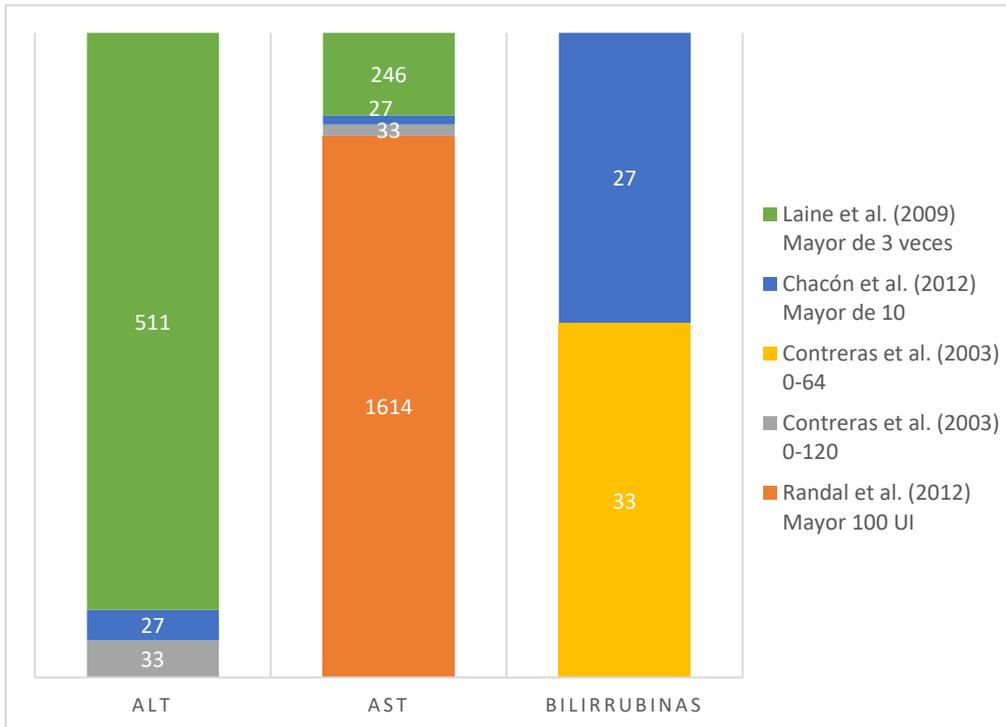
Schmeltzer et al. (2015) reporta una ALT media de 9.5, una AST media de 7.3, y una BT media de 6.9. Restrepo et al. (2008) reporta una ALT media de 138, una AST media de 170, una BT media de 13.4 y un BD media de 8.9. Nachimutlhu et al. (2001) reporta una ALT media de 603, una AST media de 753, una BT media de 83.7 y una BD media de 51.3. Mengual-Moreno et al. Reporta una ALT media de 1528 y una BT media de 4.36.

Tabla 10. Marcadores bioquímicos

Autores	Categorías	Marcadores bioquímicos		
		ALT	AST	Bilirrubinas
		n (%)	n (%)	n (%)
Randal et al. (2012)	Mayor 100 UI		1614 (1,3)	
Contreras et al. (2003)	0-120	33(100)	33(100)	
	0-64			33(100)
Chacón et al. (2012)	Mayor de 10	27(10.35%)	27(10.35%)	27(10.35%)
Laine et al. (2009)	Mayor de 3 veces	511 (3%)	246 (1.4)	

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 10. Marcadores bioquímicos



Fuente: Tabla 10

Resultados y discusión

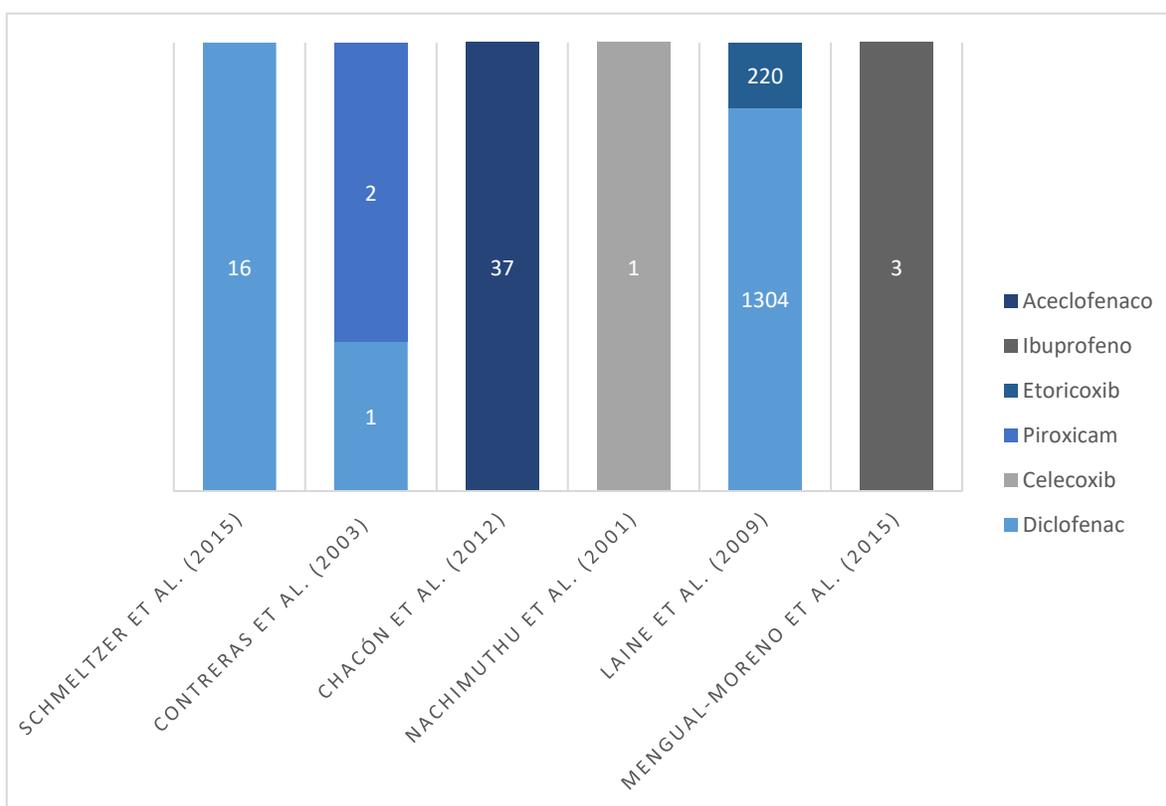
Randall et. al (2012) reporta una AST de categoría mayor de 100 en 1.3% (n=1614), Contreras et al. (2003) reporta para ALT y AST 100% (n=33) en categoría de 0 – 20 para cada uno y el mismo dato para bilirrubinas en categoría mayor de 0.64. Chacón et al. (2012) reporta 10.35%(n=27) para AST, ALT y bilirrubinas para cada uno. Laine et al (2009) reporta para ALT 3% (n=511) y el 1.4% (n=246) para AST, ambos con una categoría mayor de 3 veces su valor normal.

Tabla 11. AINE

Autores	Tipo de AINES											
	Diclofenac		Celecoxib		Piroxicam		Etoricoxib		Ibuprofeno		Aceclofenaco	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Schmeltzer et al. (2015)	16	53	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Contreras et al. (2003)	1	3	--	--	2	6	--	--	--	--	--	--
Chacón et al. (2012)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	37	42
Nachimuthu et al. (2001)	--	--	1	100	--	--	--	--	--	--	--	--
Laine et al. (2009)	1304	7.63	--	--	--	--	220	1.25	--	--	--	--
Mengual-Moreno et al. (2015)	--	--	--	--	--	--	--	--	3	23	--	--

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 11. AINE



Fuente: Tabla 11

Resultados y discusión

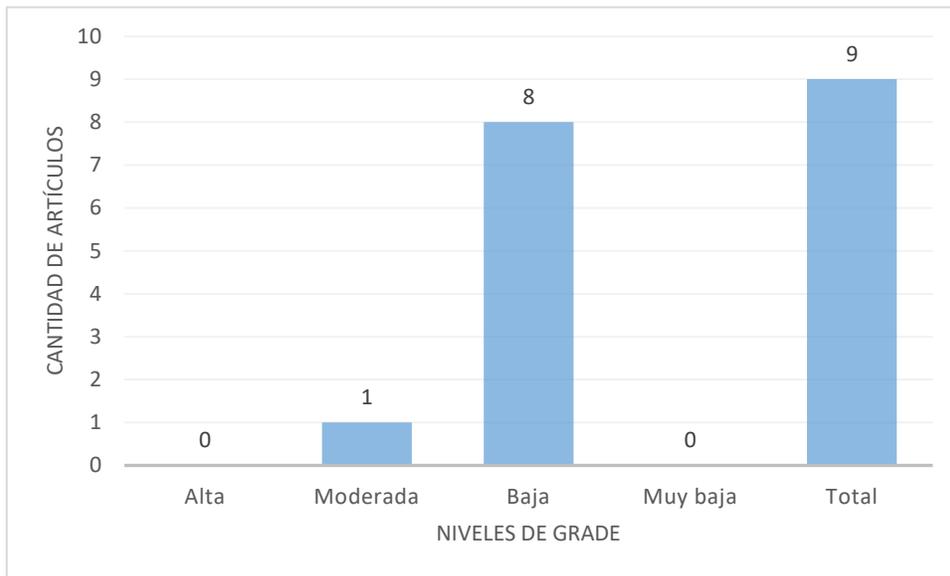
En el estudio de Schmeltzer et. al. (2015) el AINE de mayor prevalencia fue el diclofenac con un 53% (n=16), seguido del aceclofenaco en el estudio de Chacón et. al. (2012) con un 42% (n=37), continuando con el ibuprofeno en el estudio de Mengual-Moreno et. al. (2015) con un 23% (n=3), nuevamente aparece el diclofenaco en el estudio de Laine et. al (2009) con un 7.63% (n=1304) luego está la piroxicam con el 6% (n=2), Laine et. al (2009) reportó también etoricoxib en un 1.25% (n=220) y finalmente el celecoxib con un 100% (n=1). Según Lazarska et al. (2017) indicaron en su estudio que el diclofenac es el AINE más prescrito a nivel mundial, esto concuerda con las cifras encontradas, por lo que podemos atribuirle el mayor porcentaje de hepatotoxicidad en esta revisión sistemática.

Tabla 12. Niveles de GRADE

Nivel de evidencia según GRADE	F	%
Alta	0	0
Moderada	1	11.1
Baja	8	88.8
Muy baja	0	0
Total	9	100

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 12. Niveles de GRADE



Fuente: Tabla 12

Resultados y discusión

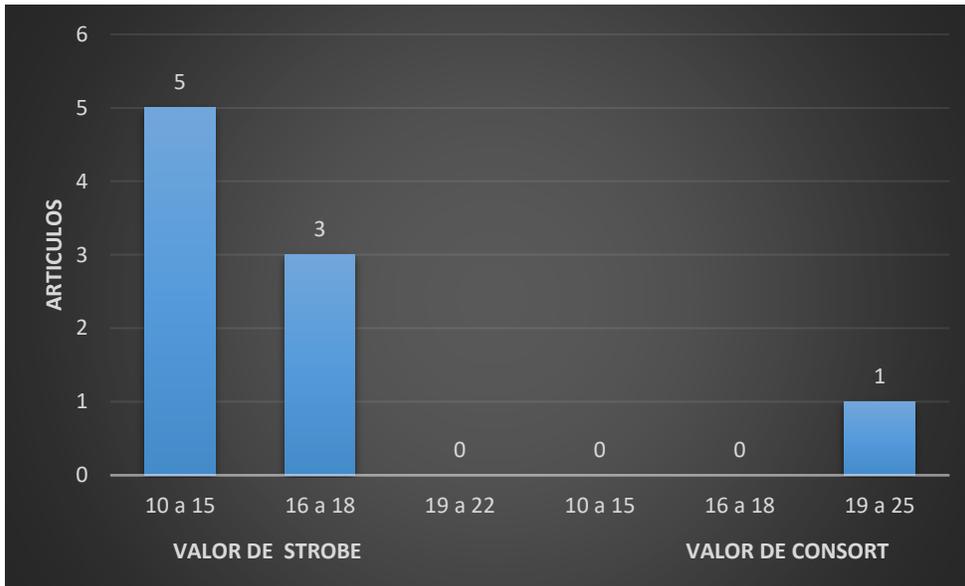
El nivel de evidencia de principal prevalencia fue el bajo con un 88.8% (n=8), seguido de la moderada con el 11.1% (n=1).

Tabla 13. Calidad metodológica

STROBE	F	%
10 a 15	5	55.6
16 a 18	3	33.3
19 a 22	0	0
CONSORT	F	%
10 a 15	0	0
16 a 18	0	0
19 a 25	1	11.1

Fuente: Elaborado a partir de la información extraída de los artículos primarios seleccionados para este estudio.

Gráfico 13. Calidad metodológica



Fuente: tabla 13

Resultados y discusión

El rango más reportado fue de 10 – 15 con un 55% (n=5), seguido el de 16 – 18 con un 33.3% (n=3) para la declaración de STROBE y solamente un 11.11% (n=1). Para la declaración de CONSORT

IX. Conclusiones

1. La mayor parte de los estudios analizados eran observacionales descriptivos y el país que más predominó fue EE. UU y el año de publicación reportado con más frecuencias fue en 2015. Las variables más estudiadas fueron hepatotoxicidad, edad, sexo y patrón de lesión. Todos los participantes fueron adultos del continente americano.
2. En relación a las características sociodemográficas de los participantes, la edad osciló entre los 18 y 70 años, teniendo una media predominante de 67 años. El sexo mayormente afectado fue el femenino.
3. Todos los estudios presentaron hepatotoxicidad. El grado de severidad, mayormente encontrado fue el grave. Se observa que en seis de los nueve artículos se reportó un patrón de lesión hepatocelular.
4. con respecto de los marcadores bioquímicos, las cifras reportadas fueron de 3 a 10 veces por encima de los valores normales.
5. En cuanto a los AINE solo 6 de los 9 estudios reportaron el tipo de AINE utilizados predominando en los artículos el diclofenaco.
6. En cuanto al nivel de evidencia científica el de mayor prevaecía fue el bajo.
7. En relación a la calidad metodológica de los artículos concluimos que el rango más reportado fue de 10-15.

X. Recomendaciones

Al Ministerio de Salud

1. Fortalecer las estrategias de educación y promoción en salud para concientizar a la población nicaragüense sobre los riesgos y daños que puede causar el consumo excesivo de AINES por la automedicación.
2. Realizar trabajo de campo para capacitar y orientar a los grupos líderes comunitarios para que éstos puedan identificar a la población más vulnerable de desarrollar hepatotoxicidad por consumo de AINES.

A los profesionales de la salud

1. Brindar información a los pacientes sobre los riesgos de desarrollar hepatotoxicidad por polimedición y automedicación.
2. Darle seguimiento a los pacientes con factores de riesgo que son más propensos a presentar hepatotoxicidad.

A la Universidad Católica “Redemptoris Mater” UNICA

1. Capacitar a los estudiantes de Medicina sobre hepatotoxicidad y otros efectos adversos que producen los AINES.
2. Realizar campañas de salud enfocadas en la prevención y administración correctas de los fármacos, a cargo de la Facultad de Ciencias Médicas
3. Continuar realizando investigaciones sobre esta temática, basándose en enfoque clínico y de la Salud Pública.

XI. Referencia bibliográfica

- Aguilar Ramírez, J. R. (2001). Hepatopatía por antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Hospital General de México* 2001, 64 (1): S35-S37. <https://www.medigraphic.com/pdfs/h-gral/hg-2001/hgs011g.pdf>
- Bessone, F. y Tanno, H. (2000). Hepatotoxicidad inducida por antiinflamatorios no esteroideos. *ELSEVIER* 2000, 23(4);pp: 200-205. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-hepatotoxicidad-inducida-por-antiinflamatorios-no-9820>
- Cabos-Carbos, A., y Augustovski, F. (2010). *Elsevier*. http://www.consort-statement.org/Media/Default/Downloads/Translations/Spanish_es/Spanish%20CONSORT%20Statement.pdf
- Cano Paniagua, A. (2017). *Epidemiología y factores asociados a hepatotoxicidad por medicamentos en pacientes de la IPS Universitaria Clínica León XIII*. (Trabajo de grado. Universidad Antioquia, Medellín, Colombia). http://bibliotecadigital.udea.edu.co/bitstream/10495/11330/1/CanoAlejandra_2017_EpidemiologiaHepatotoxicidadMedicamentos.pdf
- Cano, A., Cifuentes, L. y Ameriles, P. (2017). Toxicidad hepática causada por medicamentos: revisión estructurada. *Rev Colomb Gastroenterol* 32(4) 337-338. <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v32n4/0120-9957-rcg-32-04-00337.pdf>
- Contreras B., Poniachik T., Planzer D., Lazarte C., Smok S., Oksenberg R., Madrid S., Braham B. (2003). Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872003001000005
- García-Cortés, M., Andrade, R. J., Lucen, M. I., González-Grande, R., Camargo, R., Fernández-Bonilla, E., Martos, J. V. y Alcántara, R. (2005). Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(8):461-72. <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-13079002>

Huamán., De la O., Cunyas., (2017). Efectos del consumo indiscriminado del paracetamol con y sin receta en población de los establecimientos farmacéuticos de Huancayo.

<http://repositorio.uroosevelt.edu.pe/xmlui/bitstream/handle/ROOSEVELT/46/Efectos%20Del%20Consumo%20Indiscriminado%20Del%20Paracetamol%20Con%20Y%20Sin%20Receta%20En%20Poblaci%C3%B3n%20De%20Los%20Establecimientos%20Farmac%C3%A9uticos%20De%20Huancayo.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Lazarska, K. E., Dekker, S. J., Vermuelen, N.P.E. y Commandeur, J. N. M. (2017). Efecto de los polimorfismos UGT2B7 * 2 y CYP2C8 * 4 sobre el metabolismo del diclofenaco. *Cartas de toxicología* 284 (2018) 70–78 ELSEVIER
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427417314996?via%3Dihub>

Licata, A., Calvaruso, V., Cappello, M., Craxi, A., y Almasio, P. (2009). Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication [Evolucion clinica y resultados de la lesión hepática insucida por farmacos; nimesulide como primer medicamentos implicado]. *Dig Liver Dis.* 2010 Feb;42(2):143-8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19625223/>

Malgor, L. A. y Valsecia, M. E. (2006). Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos. En *Farmacología Médica* Vol 4(7): pp.112-132. Autoedición. Argentina.
<https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZGVmYXVsdGRvbWVpbmXmYXJtYWVnbG9naWFiYXNpY2FybXxneDo0NmNjOWE1NGE0ZTI2NDYw>

Martín, F., Díaz, A. y Martínez, J. A. (s.f.). Sección 3: Fisiopatología aplicada tema 18 Insuficiencia Hepática. En *Volviendo a lo Básico*. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.
<http://www.ffis.es/volviendoalobasico/introduccion.html>

Mengual-Moreno, E., Lizarzábal-García, M., Ruíz-Soler, M., Silva-Suarez, N., Andrade-Bellido, R., Lucena-González, M., Bessone, F., Hernández, N., Sánchez, A. y Medina-Cáliz, I. (2015). Reporte de casos de lesión hepática

inducida por medicamentos en un centro hospitalario de referencia del estado Zulia, Venezuela. *Investigación Clínica*, vol. 56, núm. 1, enero-marzo, 2015, pp. 3-12 Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.
<https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937695002>

Nachimuthu S., Volfinzon L., Gopal L., (2001). Lesión hepatocelular y colestásica aguda en un paciente que toma celecoxib.

<https://pmj.bmj.com/content/77/910/548>

Restrepo, J., Muñoz, J. F., Correa, G., Zuleta, J., Londoño, M., Botero, A., Osorio, G., Sepúlveda, M. y Yepes, N. (2008). Hepatotoxicidad detectada en un hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín. *Acta Med Colomb* vol.33 no.4 Bogotá Oct./Dec. 2008

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482008000400002

Rubenstein, J. y Laine, L. (2004). Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373–380. [Revisión sistemática: la hepatotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x>

Santos, S., Souza-Nogueira, A., Gastaldello, E., Okuyama, M., Losi, A., Luiz, T. y Aparecida, C. (2014). Insuficiencia hepática aguda mortal inducida por nimesulida en una anciana con adenocarcinoma biliar metastásico. Reporte de un caso. *Sao Paulo Med J.* 2015; 133(4):371-6
https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802015000400371&lang=es#B13

Tejada Cifuentes, F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos. *Rev Clín Med Fam* 2010, 3(3):177-191.

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300006

Vandenbroucke, J., Von-Elm, E., Altman, D., Gotzsche, P., Mulrow, C., Pocock, S., Poole, Ch., Schlesselman, J., y Egger, M. (2009). Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit.* 2009. <https://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE-Exp-SPANISH.pdf>

XII. Anexos

Anexo N°1: formulario de obtención de datos

Título de estudio: _____

Autores: _____

Número de participantes: _____

Año de publicación: _____

Tipo de estudio: _____

Intervención aplicada: _____

Resultados

Antiinflamatorios no esteroideos	Efectos adversos

Anexo N° 2.

Cuadro I. Hepatopatías relacionadas con antiinflamatorios no esteroides

Mecanismos	Tipo de lesiones	Fármacos	Susceptibilidad
Toxicidad intrínseca	Hepatitis aguda Hepatitis crónica Síndrome de Reye	Ac. acetilsalicílico	ARJ, LES, F. reumática
Hipersensibilidad	Hepatitis aguda	Sulindaco Fenilbutazona Oxifenbutazona Piroxicam Naproxeno Ibuprofeno Flurbiprofeno	Sens. cruzada c/diclofenaco Edad avanzada
	Colestasis	Piroxicam Fenilbutazona Fenoprofeno	
	Colestasis mixta	Diﬂunisal Sulindaco	ARJ, LES, edad avanzada
Idiosincrasia metabólica	Hepatitis aguda	Ácido mefenámico Tolmetin Etodolaco Ketoprofeno	
	Hepatitis crónica	Diclofenaco	Mujeres > 60 años. Sens. cruzada ibuprofeno
	Esteatosis, colestasis	Indometacina Indometacina	Niños

(Ramírez, 2001)

Anexo Nº 3: Declaración de CONSORT.

Sección/tema	Ítem n°	Ítem de la lista de comprobación	Informado en página n°
Título y resumen	1a	Identificado como un ensayo aleatorizado en el título	
	1b	Resumen estructurado del diseño, métodos, resultados y conclusiones del ensayo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for abstracts</i>)	
Introducción			
<i>Antecedentes y objetivos</i>	2a	Antecedentes científicos y justificación	
	2b	Objetivos específicos o hipótesis	
Métodos			
<i>Diseño del ensayo</i>	3a	Descripción del diseño del ensayo (por ejemplo, paralelo, factorial), incluida la razón de asignación	
	3b	Cambios importantes en los métodos después de iniciar el ensayo (por ejemplo, criterios de selección) y su justificación	
<i>Participantes</i>	4a	Criterios de selección de los participantes	
	4b	Procedencia (centros e instituciones) en que se registraron los datos	
<i>Intervenciones</i>	5	Las intervenciones para cada grupo con detalles suficientes para permitir la replicación, incluidos cómo y cuándo se administraron realmente	
<i>Resultados</i>	6a	Especificación <i>a priori</i> de las variables respuesta (o desenlace) principal(es) y secundarias, incluidos cómo y cuándo se evaluaron	
	6b	Cualquier cambio en las variables respuesta tras el inicio del ensayo, junto con los motivos de la(s) modificación(es)	
<i>Tamaño muestral</i>	7a	Cómo se determinó el tamaño muestral	
	7b	Si corresponde, explicar cualquier análisis intermedio y las reglas de interrupción	
<i>Aleatorización</i>			
<i>Generación de la secuencia</i>	8a	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria	
	8b	Tipo de aleatorización; detalles de cualquier restricción (como bloques y tamaño de los bloques)	
<i>Mecanismo de ocultación de la asignación</i>	9	Mecanismo utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (como contenedores numerados de modo secuencial), describiendo los pasos realizados para ocultar la secuencia hasta que se asignaron las intervenciones	
<i>Implementación</i>	10	Quién generó la secuencia de asignación aleatoria, quién seleccionó a los participantes y quién asignó los participantes a las intervenciones	
<i>Enmascaramiento</i>	11a	Si se realizó, a quién se mantuvo cegado después de asignar las intervenciones (por ejemplo, participantes, cuidadores, evaluadores del resultado) y de qué modo	
	11b	Si es relevante, descripción de la similitud de las intervenciones	
<i>Métodos estadísticos</i>	12a	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en cuanto a la variable respuesta principal y las secundarias	
	12b	Métodos de análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados	
Resultados			
<i>Flujo de participantes (se recomienda encarecidamente un diagrama de flujo)</i>	13a	Para cada grupo, el número de participantes que se asignaron aleatoriamente, que recibieron el tratamiento propuesto y que se incluyeron en el análisis principal	
<i>Reclutamiento</i>	13b	Para cada grupo, pérdidas y exclusiones después de la aleatorización, junto con los motivos	
	14a	Fechas que definen los períodos de reclutamiento y de seguimiento	
	14b	Causa de la finalización o de la interrupción del ensayo	
<i>Datos basales</i>	15	Una tabla que muestre las características basales demográficas y clínicas para cada grupo	
<i>Números analizados</i>	16	Para cada grupo, número de participantes (denominador) incluidos en cada análisis y si el análisis se basó en los grupos inicialmente asignados	
<i>Resultados y estimación</i>	17a	Para cada respuesta o resultado final principal y secundario, los resultados para cada grupo, el tamaño del efecto estimado y su precisión (como intervalo de confianza del 95%)	
	17b	Para las respuestas dicotómicas, se recomienda la presentación de los tamaños del efecto tanto absoluto como relativo	
<i>Análisis secundarios</i>	18	Resultados de cualquier otro análisis realizado, incluido el análisis de subgrupos y los análisis ajustados, diferenciando entre los especificados <i>a priori</i> y los exploratorios	
<i>Daños (perjuicios)</i>	19	Todos los daños (perjuicios) o efectos no intencionados en cada grupo (para una orientación específica, véase <i>CONSORT for harms</i>)	
Discusión			
<i>Limitaciones</i>	20	Limitaciones del estudio, abordando las fuentes de posibles sesgos, las de imprecisión y, si procede, la multiplicidad de análisis	
<i>Generalización</i>	21	Posibilidad de generalización (validez externa, aplicabilidad) de los hallazgos del ensayo	
<i>Interpretación</i>	22	Interpretación consistente con los resultados, con balance de beneficios y daños, y considerando otras evidencias relevantes	
Otra información			
<i>Registro</i>	23	Número de registro y nombre del registro de ensayos	
<i>Protocolo</i>	24	Dónde puede accederse al protocolo completo del ensayo, si está disponible	
<i>Financiación</i>	25	Fuentes de financiación y otras ayudas (como suministro de medicamentos), papel de los financiadores	

(Cabos-Carbos y Augustovski, 2010)

Anexo N° 4: Declaración STROBE.

Título y resumen	Punto	Recomendación
Introducción	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Contexto/ fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis prespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Indique las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad, y las fuentes y los métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios pareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, indique las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar posibles fuentes de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudios de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se parearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Indique el número de participantes en cada fase del estudio; p. ej., número de participantes elegibles, analizados para ser incluidos, confirmados elegibles, incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el periodo de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: indique el número de participantes en cada categoría de exposición o bien proporcione medidas resumen de exposición Estudios transversales: indique el número de eventos resultado o bien proporcione medidas resumen
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio, y si procede, del estudio previo en que se basa su artículo

(Vandenbroucke, et al. 2009)

Niveles de Evidencia (GRADE)

Nivel	Descripción
Alto	Cuando se estima que más investigaciones es poco probable que vayan a mejorar el nivel de confianza del resultado estimado.
Moderado	Cuando se piensa que el desarrollo de más investigaciones pueden modificar el nivel del efecto estimado.
Bajo	Cuando se estima que el desarrollo de más investigaciones es muy probable que modifique el nivel de confianza del efecto estimado.
Muy bajo	Cuando la estimación del efecto es muy incierta.

Atkins D, Best D, Briss PA, for the GRADE working group et al (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 328:1490 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/328/7454/1490>)

Niveles de evidencia



Levels of evidence tomado de <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>