

Portada Firmada

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“FRECUENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALHOCÓLICO MEDIANTE EL SCORE
NAFLD EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL CENTRO MÉDICO
ISSEMYM ECATEPEC”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
M. C. GUSTAVO EDUARDO RAZO HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
E. EN G DANTE JESÚS RIVERA ZETINA**

ÍNDICE

Resumen.....	6
1. Marco teórico	7
1.1 Introducción	7
1.2 Diagnostico EHGNA	8
1.3 Artritis Reumatoide	12
1.4 Factores de riesgo relacionados.....	13
2. Planteamiento del problema	14
3. Justificación	15
4. Hipótesis.....	16
5. Objetivos.....	17
5.1. Objetivo General.....	17
5.2. Objetivos Específicos	17
5.3 Objetivos Secundarios.....	17
6. Material y Métodos	18
7. Resultados.....	20
8. Discusión	28
9. Conclusiones	29
10. Conflicto de intereses	30
11. Referencias bibliográficas	31

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), con mecanismos fisiopatológicos inflamatorios, se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa hepática, varía de esteatosis simple a esteatohepatitis con fibrosis. El score NAFLD es superior a otros marcadores no invasivos y lo consideramos una herramienta válida y confiable para medir la presencia de EHGNA y fibrosis. La artritis reumatoide (AR) y la EHGNA tienen características clínicas y factores de riesgo compartidos. Parece ser que la frecuencia de EHGNA es mayor en pacientes con AR, sin embargo, no ha sido descrita en la población mexicana.

Objetivo: Determinar la frecuencia de la EHGNA en pacientes con Artritis Reumatoide del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

Metodología: Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, de 2016-2020 se analizaron pacientes de 18 a 70 años, con diagnóstico de AR (criterios ACR, EULAR 2010) del Centro Médico ISSEMYM Ecatepec. Pacientes con alcoholismo, y/o hepatopatías fueron excluidos. Se determinó la frecuencia de EHGNA con score NAFLD. Se realizó análisis multivariado para determinar factores de riesgo. Se utilizó chi cuadrada para variables cualitativas y T de student para variables cuantitativas. El proyecto fue aprobado por los comités de investigación y ética del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

Resultados: Se analizaron 74 pacientes, de los cuales el 82.4% fueron mujeres (n=61), la edad media fue de 52.03, el índice de masa corporal fue de 28.76 con una D.E 4.94. La media de evolución de AR fue de 5.65 años. Entre las características bioquímicas la media de VSG fue de 21.54 mm/h y una media de PCR ultrasensible de 2.61 mg/l. El 53% presentó actividad baja o remisión de la actividad de AR al momento del estudio, seguido del 41% y 5% para actividad moderada y alta respectivamente. De acuerdo al Score NAFLD, el 36.5% de los pacientes presentó fibrosis leve 36.5% y el 1.4% fibrosis grave. No se encontró significancia estadística ($p=0.44$) entre el índice de actividad DAS28 y el grado de fibrosis. Posterior al análisis multivariado se demostraron como factores de riesgo independientes el uso de Metotrexate con OR 1.10 (1.03-1.35), género femenino OR 1.96 (1.22-1.40), y diabetes OR 3.67 (1.82-9.70) $p<0.001$.

Conclusión: El 37% de los pacientes con AR del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec presenta EHGNA y fibrosis mediante el uso del score NAFLD, la cual es significativamente mayor a la reportada en la población general. Ser mujer,

edad mayor de 55 años, padecer obesidad, diabetes mellitus y estar en tratamiento con metotrexato son factores de riesgo independientes para desarrollar EHGNA en pacientes con AR

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), NAFLD por sus siglas en inglés, abarca un espectro de afecciones distintas con gravedad variable, se caracteriza por la acumulación excesiva de grasa hepática¹. El riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas a EHGNA es relativamente bajo², sin embargo, aproximadamente un tercio de estos pacientes progresará a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)³, la cual se define como la presencia de hígado graso más inflamación, con lesión de los hepatocitos que van desde fibrosis leve hasta avanzada, cirrosis o carcinoma hepatocelular⁴.

La EHGNA se ha convertido ultimamente en la causa más común de enfermedad hepática crónica en los países desarrollados, con una prevalencia global de 25% entre los adultos y 10% en los niños⁵. Dadas las tendencias crecientes de obesidad y síndrome metabólico, dos factores de riesgo básicos para la EHGNA, se espera que las tasas de incidencia aumenten aún más en las próximas décadas. Además de la morbi-mortalidad relacionadas, la EHGNA se asocia al aumento de enfermedades cardiovasculares (recordando que la causa más común de morbilidad en nuestro país) y complicaciones multisistémicas⁶.

Basado en meta-análisis reciente de Younossi et al., la EHGNA parece presentar una carga clínica y socio-económica significativa, que requiere la atención de médicos, investigadores y legisladores en salud⁷.

La EHGNA se define como la acumulación anormal de grasa hepática (5 al 10% del peso hepático total), principalmente en forma de triglicéridos en aquellos pacientes con consumo diario de alcohol (≤ 20 g etanol/día). El espectro de la enfermedad varía de esteatosis simple a esteatohepatitis con fibrosis. La comprensión actual de la fisiopatología de la EHGNA es que la obesidad y el síndrome metabólico conducen a una disfunción del tejido adiposo que provoca la liberación de ácidos grasos en exceso de los adipocitos hacia la circulación portal, lo que conduce a la acumulación excesiva de triglicéridos en los hepatocitos. Además de los ácidos grasos anteriormente descritos, los adipocitos liberan niveles elevados de mediadores inflamatorios, MCP-1 e IL-6, y niveles

reducidos de adiponectina. Además, el intestino libera productos bacterianos, que ingresan al hígado y activan receptores de reconocimiento de patrones, como el inflammasoma y receptores tipo Toll, entre otros, para producir mediadores inflamatorios como especies reactivas de oxígeno, IL-1b, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6, que a su vez, ocasionan inflamación en las células hepáticas y activan la fibrogénesis en las células estrelladas, acelerando así la progresión de EHGNA. Además, la sobrecarga de hierro hepático produce estrés oxidativo e inflamación mediada por NF- κ B, lo que promueve la progresión de la EHGNA, ocasionando cicatrización - fibrosis la cual finalmente conducirá a cirrosis⁸.

1.2 Diagnóstico de EHGNA.

Para determinar la presencia de esteatosis hepática, la ecografía ha sido recomendada como prueba de diagnóstico de primera línea, ya que ofrece 60 a 94% de sensibilidad y 66 a 97% de especificidad, incluyendo su fácil disponibilidad y bajo costo, con la desventaja de que es operador dependiente. A pesar de que la biopsia hepática es la técnica convencional para confirmar la EHGNA, es un procedimiento invasivo asociado a molestias, complicaciones y riesgo de muerte³. Además, no siempre está claro cuándo es necesaria. Por tal motivo, las biopsias no siempre son factibles ni ofrecen una estrategia sostenible a largo plazo⁹.

Una vez establecida la presencia de esteatosis, se deberán descartar criterios de exclusión para el diagnóstico de EHGNA en particular el consumo diario de alcohol (>30g para los hombres y > 20 g para las mujeres) así como otros factores esteatógenos por ejemplo: nutrición parenteral, medicamentos como la amiodarona, lomitapina, tamoxifeno, antirretrovirales , corticoesteroides a dosis elevadas, antirretrovirales, ácido valproico etc. Además de hepatitis viral, sobrecarga de hierro, enfermedades hepáticas autoinmunes, enfermedad de Wilson u otros trastornos metabólicos congénitos, después de la exclusión de otras causas de esteatosis, EHGNA puede ser finalmente considerado.

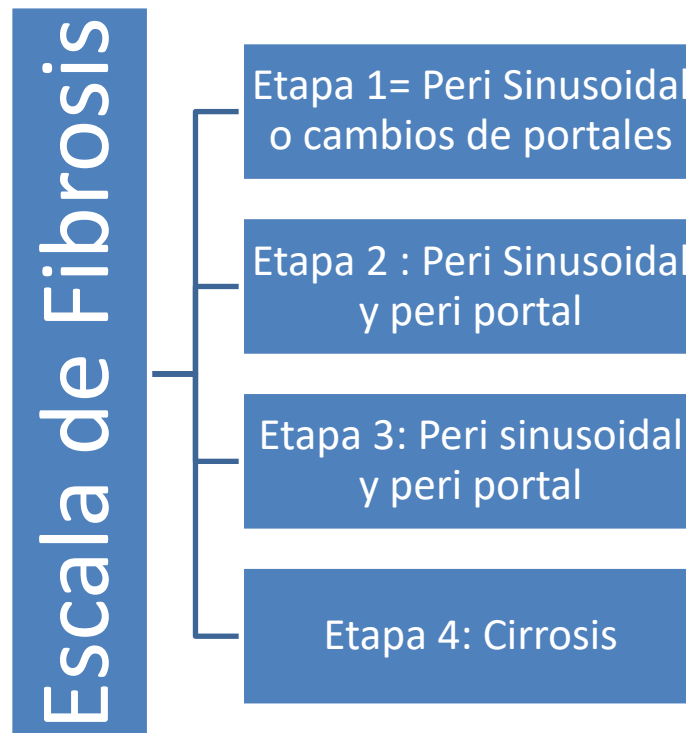
Dada la creciente prevalencia de EHGNA, es una necesidad la identificación de pacientes en riesgo de progresión a fibrosis. A pesar de distintos estudios de investigación, la biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo ya que muestra esteatosis, afectación de hepatocitos e inflamación lobulillar con o sin fibrosis¹⁰.

El mecanismo de la fibrosis implica una mayor producción de colágeno y ácido hialurónico (AH) y da como resultado una deposición acelerada de colágeno IV,

AH y propéptidos de colágeno como procolágeno III en la matriz extracelular del parénquima hepático y se han evaluado como biomarcadores candidatos.

Cada etapa de la enfermedad está asociada con cambios histológicos en el hígado.

La fibrosis se estadifica en etapas que van de 1 a 4:



Debido a la alta prevalencia de la enfermedad el diagnóstico de EHGNA requiere un enfoque cauteloso. En consecuencia, las organizaciones científicas han intentado actualizar guías clínicas con el objetivo de establecer un diagnóstico sistemático y optimización en la atención de los pacientes, para tal fin las asociaciones internacionales se han centrado en modalidades de diagnóstico sencillas y rentables considerando la alta prevalencia de la enfermedad que permite la estratificación del riesgo de pacientes que necesitan un seguimiento clínico a largo plazo o intervención de tratamiento, siendo lo menos invasivo posible.

Un gran panel de marcadores no invasivos que incluyen biomarcadores sericos y varias tecnicas de imagen abordan la necesidad de detección de EHGNA entra subgrupos de población general con aumento de riesgo metabólico en entornos de atención primaria y también ayudan a los médicos a predecir progresión de la enfermedad¹⁰.

Es poco probable que la tasa de progresión de la enfermedad hepática en la EHGNA sea lineal en el tiempo, pero es más bien una entidad dinámica influenciada por una multitud de factores. El desarrollo de herramientas para predecir la progresión de la enfermedad hepática en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica es un foco de investigación principal. La identificación y cuantificación de la fibrosis son clínicamente importantes porque la fibrosis se correlaciona con los resultados clínicos. Como lo demostró un estudio prospectivo de 619 pacientes a los que se les realizaron biopsias hepáticas con un seguimiento medio de 88 meses, la presencia y extensión de la fibrosis fueron las únicas características histológicas de la EHGNA que predijeron descompensación futura y muerte^{11 12}. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar el riesgo de fibrosis de los pacientes con EHGNA utilizando herramientas no invasivas fácilmente disponibles.

Se han desarrollado varios modelos predictivos utilizando parámetros clínicos y medidas de subproductos del proceso fibrogénico. Entre ellos, la puntuación de fibrosis: Score NAFLD (SN) , FIB-4, y APRI son ejemplos de parámetros clínicos y de laboratorio que permiten predecir la fibrosis grave en EHGNA con precisión bastante alta. De estos, el SN es el mejor validado y puede predecir los resultados relacionados con el hígado¹³. El SN se calcula utilizando datos clínicos fácilmente disponibles (edad, índice de masa corporal, presencia o ausencia de diabetes, recuento de plaquetas, nivel de albúmina y relación de AST a ALT) para ayudar a identificar a los pacientes con enfermedad más grave que pueden beneficiarse más de la biopsia hepática y destaca la importancia de los factores de riesgo metabólico en la progresión de la esteatohepatitis no alcohólica.

Una puntuación en el SN por debajo del punto de corte bajo es decir (-1,455) excluye la fibrosis avanzada con una sensibilidad y especificidad del 75% y el 58%, respectivamente mientras que la puntuacion por encima de 0.676 identifica la presencia de fibrosis avanzada con una sensibilidad y especificidad del 33% y el 98%, respectivamente, y un área bajo la curva característica operativa del receptor de 0.81 (IC del 95%, 0.71-0.91) ¹⁴.

El índice FIB-4 es otra herramienta que se utiliza para determinar el EHGNA. Utiliza medidas comúnmente disponibles como la edad, las enzimas hepáticas (AST, ALT) y los recuentos de plaquetas para determinar la presencia de EHGNA. La puntuación FIB-4 se calcula mediante las siguientes fórmulas: $\text{Edad [años]} \times \text{AST [U/L]} / (\text{plaquetas [10}^9\text{]} \times \sqrt{\text{ALT [U/L]}}$.

La relación AST/Plaquetas también conocida como puntuación APRI, se considera entre los métodos mejor validados para predecir fibrosis y progresión de la enfermedad por hepatitis C. En los últimos años, la APRI ha sido evaluado y validado externamente en pacientes con EHGNA. Para el punto de corte de APRI = 0.5, la sensibilidad se informó al 85% y especificidad 71% (AUC 0.86, y se encontró que el APRI era preciso para distinguir entre fibrosis leve (F0/F1) y fibrosis grave (F3/F4).

Durante los últimos años, los avances en la tecnología de imágenes han mejorado enormemente la capacidad de cuantificar la fibrosis hepática de forma no invasiva. Las 2 modalidades de imagen mejor estudiadas son la elastografía transitoria y la elastografía por resonancia magnética (ERM). La elastografía transitoria se puede realizar en un consultorio para la cuantificación de la fibrosis hepática en pacientes con EHGNA; sin embargo, se necesitan estudios para abordar las limitaciones del rendimiento de la prueba relacionadas con la obesidad o grados más altos de esteatosis hepática. Se han estudiado diferentes modalidades, incluida la elastografía transitoria controlada por vibración (Fibroscan) y la elastografía con impulso de fuerza de radiación acústica¹⁵. Tanto la Fibroscan como la elastografía con impulso de fuerza de radiación acústica son bastante precisas en la detección de fibrosis hepática y son las modalidades más fiables para el diagnóstico de fibrosis avanzada (cirrosis o precirrosis).

La elastografía por resonancia magnética (ERM) puede ser más confiable que la elastografía transitoria; sin embargo, la ERM es costosa y no está ampliamente disponible. Tiene sensibilidad de 0.86 (IC del 95%, 0.65 a 0.97) y una especificidad de 0.91 (IC del 95%, 0.83 a 0.96) para identificar aquellos con fibrosis más avanzada. En general, la tecnología de imágenes actual es bastante confiable para distinguir fibrosis avanzada de leve o sin fibrosis, pero sigue siendo inadecuada para identificar aquellos con fibrosis moderada¹⁵. Cuando las imágenes generan incertidumbre con respecto al grado de fibrosis, es necesaria la biopsia hepática¹⁶.

Con base a la disponibilidad en nuestro centro y en los resultados de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, llegamos a la conclusión que el score NAFLD es superior a los otros marcadores y lo

consideramos como herramienta válida y confiable para medir la presencia de fibrosis.

1.3 Artritis Reumatoide.

La artritis reumatoide (AR) con prevalencia > 1% de la población general, es una enfermedad crónica e inflamatoria sistémica. Se caracteriza por sensibilidad e inflamación articular, erosión ósea y destrucción de las articulaciones sinoviales¹⁷. La actividad de la enfermedad en AR se mide mediante el uso de varias medidas clínicas, como el recuento de articulaciones inflamadas y dolorosas, la evaluación global del paciente y el médico de la actividad de la enfermedad, la evaluación del dolor por parte del paciente, y también puede incluir pruebas de laboratorio para la respuesta de fase aguda a la inflamación. Estas medidas no siempre reflejan el grado de afección inflamatoria sistémica, la cual es prácticamente en todos los órganos y sistemas^{18, 1}.

La lesión hepática no se considera una característica extraarticular importante de la AR, pero las pruebas hepáticas anormales que fluctúan con la actividad de la enfermedad, principalmente fosfatasa alcalina elevada, se han observado en un 18 a 50% de los casos¹⁹. Ruderman *et al*, en un estudio retrospectivo de 188 pacientes con AR que se sometieron a biopsia hepática, el 65% presentaron biopsias hepáticas anormales, la mitad con infiltrado inflamatorio crónico leve del tracto portal y pequeños focos de necrosis, y uno de cada cuatro con cambios compatibles con hígado graso²⁰.

Shunshuke Mori *et al*, en su estudio observacional de 846 pacientes con AR encontraron que 42 pacientes tratados con metotrexato (MTX) tenían elevación persistente de enzimas hepáticas, confirmando la EHGNA por ecografía y los resultados histológicos revelaron esteatohepatitis no alcohólica como el patrón más prevalente de lesión hepática, sin embargo no se presentó un impacto significativo de la dosis acumulada de metotrexato con la gravedad histológica³.

Una revisión sistemática de Salliot y Van der Heijde identificó el aumento de los niveles de transaminasas (ALT, AST) como el segundo efecto adverso más frecuente con el tratamiento a base de metotrexato (20.2%) después de los problemas gastrointestinales²¹. Evidenciando que la enfermedad del hígado

graso diagnosticada ya sea por estudio de imagen o biopsia, se ha asociado con metotrexato desde hace mucho tiempo^{13 22}.

Rajalingham S. *et al*, en su estudio observacional encontraron que la prevalencia de EHGNA asociada a MTX era del 4.7% y la dosis de MTX era solo un predictor independiente de EHGNA asociada a MTX con trasaminasemia²³. Dada la escasez de estudios en AR, la información sobre la prevalencia de EHGNA en la población mexicana con AR sigue siendo un vacío en la literatura.

1.4 Factores de riesgo relacionados

La presencia de uno o más de los muchos factores relacionados con AR + síndrome metabólico, podría contribuir al desarrollo de EHGNA. La hipertensión arterial es un problema predominante para los pacientes con AR y también es un factor clave asociado con el síndrome metabólico. Dislipidemia o hipercolesterolemia, términos que a menudo se usan indistintamente, es otro factor de riesgo asociado con EHGNA y también prevalente en pacientes con AR. La resistencia a la insulina es otro factor de riesgo de EHGNA relacionado con los altos niveles sistémicos de inflamación y que también se asocia con AR.

En conclusión: La AR y la EHGNA tienen algunos factores de riesgo compartidos, como la edad, el género y la raza / etnia, junto con características clínicas como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipidemia²⁴. Varios de estos factores de riesgo clínico están asociados con la inflamación^{8 25}. Además, los pacientes que se medican con MTX pueden tener un mayor riesgo de EHGNA. No se sabe si la EHGNA puede ser frecuente entre pacientes con AR.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad del hígado graso no alcohólico se ha convertido en una de las enfermedades hepáticas más comunes en todo el mundo, lo que hace que el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad sea un problema emergente de salud pública.

Las manifestaciones hepáticas en artritis reumatoide son variables; la prevalencia de hígado graso no alcohólico aún no se conoce, pero es probable que la artritis reumatoide esté asociada con el aumento de la prevalencia, por lo que es importante identificar la disfunción del hígado no sólo por la farmacoterapia, sino también por desórdenes primarios asociados con el fin de que reciban tratamiento tan pronto como sea posible.

3. JUSTIFICACIÓN

A pesar de los reportes previos en la literatura internacional de un incremento en la prevalencia de la enfermedad de hígado graso no alcohólico esta aumentado en pacientes con artritis reumatoide, en México no existen estudios que exploren esta afirmación

Por lo cual, determinar la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con artritis reumatoide en un centro de tercer nivel de atención de salud en México, hacen del presente estudio innovador.

4. HIPÓTESIS

Los pacientes con artritis reumatoide tienen una frecuencia incrementada de enfermedad de hígado graso no alcohólico comparados con la población general.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de enfermedad de hígado graso no alcohólico en paciente con artritis reumatoide del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar a la población de acuerdo con criterios clínicos y demográficos.
- b) Determinar el peso y la estatura de la población de estudio para determinar Índice de Masa Corporal.
- c) Determinar la concentración sérica AST, ALT, cuenta plaquetaria y albúmina para aplicar el score NAFLD.
- d) Comparar la frecuencia de enfermedad de hígado graso en pacientes con artritis reumatoide contra la población general.

5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Determinar si factores tales como la edad, genero, años de evolución de la enfermedad, factor reumatoide, nivel de actividad, presencia de diabetes tipo 2, IMC y consumo de Metotrexate se asocian con aumento en la prevalencia.
- b) Comparar la frecuencia de EHGNA con score NAFLD y puntaje FIB-4.
- c) Determinar si existe asociación en las frecuencias de EHGNA obtenidas por score NAFLD vs FIB - 4.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño: Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

6.2 Muestreo: No probabilístico simple, población atendida en el servicio de reumatología del Centro Médico ISSEMYM Ecatepec.

6.3 Tamaño de la muestra: Al ser un estudio retrospectivo y observacional en población cautiva, no se calculó tamaño de muestra.

6.4 Criterios de selección:

6.4.1 Criterios de inclusión.

1. Hombres y mujeres.
2. Mayores de 18 años.
3. Diagnóstico de artritis reumatoide de acuerdo con los Criterios de Clasificación ACR 2010.
4. Peso y talla registrados en el expediente electrónico.
5. Reporte de perfil hepático (AST, ALT, Albúmina) y Citometría hemática (cuenta plaquetaria).

6.4.2 Criterios de exclusión.

1. Infecciones graves en el último mes.
2. Condiciones inestables clínicamente.
3. Infección con virus de Hepatitis C
4. Infección con virus de Hepatitis B
5. Alcoholismo
6. Padecer otra hepatopatía crónica

6.4.3 Criterios de eliminación.

1. Muestras o información insuficiente para un adecuado análisis.
2. Pérdida de seguimiento clínico.
3. Sin determinaciones completas en el expediente electrónico.

6.5 Conceptualización de variables: A continuación, se muestran las variables principales del presente estudio.

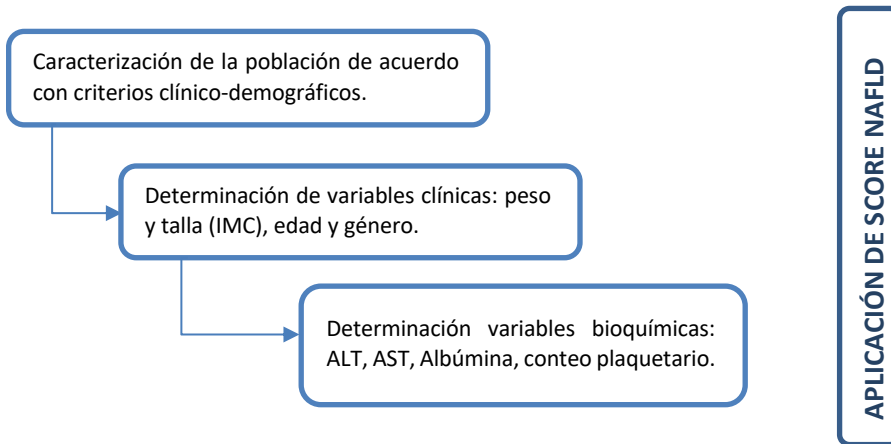
VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	La totalidad de las características de la estructura reproductiva, funciones, fenotipo, y genotipo, diferenciando el a organismos masculinos y femenino.	Sexo declarado al momento de la aplicación de cuestionario	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
Edad	Resultante del tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual referido por el encuestado.	Año	Cuantitativa discreta
Peso	Magnitud que expresa la cantidad de materia de un cuerpo.	Medición utilizando báscula, obtenida de los datos del expediente.	Kilogramo	Cuantitativa continua
Talla	La longitud de la planta de los pies a la parte	Medición utilizando un estadímetro,	Metro	Cuantitativa continua.

	superior del cráneo sobre una superficie plana y completamente extendida	obtenida de los datos del expediente		
Índice de masa corporal	Indicador de densidad corporal determinada por la relación entre el peso corporal y la altura corporal.	Con base a lo obtenido de medir con estadímetro y báscula (datos obtenidos del expediente) de los pacientes.	kg/m ²	Cuantitativa continua.
AST	Concentración plasmática AST medida por ELISA.	Concentración plasmática de AST obtenida por colorimetría.	mg/dl	Cuantitativa continua.
ALT	Concentración plasmática ALT medida por ELISA.	Concentración plasmática de ALT obtenida por colorimetría.	mg/dl	Cuantitativa continua.
Cuenta plaquetaria	Concentración de plaquetas por ml obtenido por colorimetría.	Concentración de plaquetas por ml obtenido por colorimetría.	#/ml	Cuantitativa continua.

6.6 Caracterización de la población. A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se caracterizaron de acuerdo con datos clínicos y demográficos.

6.7 Desarrollo del proyecto: El estudio fue realizado con pacientes de la consulta externa del servicio de Reumatología del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec. A los pacientes que cumplieron con criterios de inclusión se obtuvieron del expediente electrónico los datos clínicos y demográficos, así como las

determinaciones de resultados de laboratorio de pruebas de funcionamiento hepático y citometría hemática.



6.8 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó mediante:

- 1) Características clínico-demográficas mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión.
- 2) Se evaluó la distribución de normalidad de cada variable.
- 3) Se determinó la prevalencia de fibrosis en Enfermedad de Hígado graso no alcohólico al contar con los variables del score NAFLD.
- 4) Se realizó análisis multivariado para determinar si factores tales como la edad, género, años de evolución de la enfermedad, factor reumatoide, presencia de diabetes tipo 2, IMC y consumo de Metotrexate se asocian con aumento en la prevalencia.
- 5) Se realizó la comparación entre dos escalas para la medición de fibrosis: score NAFLD y FIB4.

En todos los análisis de inferencia estadística se consideró significancia estadística con $p < 0.05$.

6.9 Consideraciones éticas.

Todos los procedimientos propuestos en este protocolo tienen su fundamento en las normas éticas vigentes, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y en la Declaración de Helsinki.

El proyecto fue aprobado por los comités de investigación y ética Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo, en el que los parámetros utilizados son requeridos de forma rutinaria a los pacientes atendidos en la consulta externa del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, no se requirió el llenado especial de consentimiento informado.

Todos los datos obtenidos en la recolección de datos personales siguieron todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad.

7. RESULTADOS

Se analizaron los datos recolectados de 74 pacientes que cumplieron los criterios de selección en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2016 al 30 de junio del 2020.

De los 74 pacientes analizados, el 82.4% fueron mujeres (n=61), la edad media fue de 52.03, el índice de masa corporal fue de 28.76 con una D.E 4.94. La media de evolución de AR fue de 5.65 años. (Tabla 1).

Cuadro 1. Características clínicas n=74	
Sexo	H=13 (17.6%) M=61(82.4%)
Edad (años)	47.6 ±6.44
IMC (kg/m²)	28.76 ± 4.94
Tiempo de AR (años)	5.65 ±(4.13)

Entre las características bioquímicas se determinó la media de VSG la cual fue de 21.54 mm/h y una media de PCR ultrasensible de 2.61 mg/l. Estos parámetros se utilizaron para calcular el índice de actividad de AR por DAS-28 PCR. Las frecuencias de actividad al momento de ingresar a los pacientes a la base de datos fue la siguiente:

Cuadro 2. Actividad de AR (DAS 28-PCR) n=74	
Remisión	19 (25.7%)
Baja	20 (27%)
Moderada	31 (41.9%)
Alta	4 (5.4%)

Se analizaron parámetros bioquímicos obtenidos de la citometría hemática, glucosa en ayuno, creatinina, así como determinaciones de pruebas de funcionamiento hepático. De estos parámetros se utilizaron el conteo plaquetario, albumina, ALT, AST y glucosa alterada en ayuno para calcular el score NAFLD.

Cuadro 3. Parámetros bioquímicos.		D.E
n=74		
Hemoglobina (g/dl)	13.49	2.16
Leucocitos (células/ml)	7080	2.41
Plaquetas (células/ml)	268.59	69.01
Glucosa (mg/dl)	96.07	28.85
BUN (mg/dl)	18.54	29.18
Creatinina (mg/dl)	0.8132	0.68
Filtrado glomerular (ml/min por MDRD)	88.84	22.63
Albumina (g/dl)	4.00	0.40
Proteínas totales (g/dl)	7.08	0.78
Bilirrubinas totales (mg/dl)	0.36	0.33
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.11	0.11
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0.25	0.24
Fosfatasa Alcalina (U/L)	83.33	76.45
ALT (U/L)	26.37	11.61
AST (U/L)	27.55	13.49
GGT (U/L)	30.82	43.72
HDL (mg/dl)	43.91	9.74
Colesterol total (mg/dl)	157.76	81.92
Triglicéridos (mg/dl)	133.87	114.34

Después de determinar los parámetros necesarios del score NAFLD se calculó la prevalencia de EGHNA, se obtuvo lo siguiente:

Cuadro 3. Frecuencia de EHGNA por score NAFLD. n=74		%
Ausencia de fibrosis	46	62.2
Fibrosis leve	27	36.5
Fibrosis grave /Cirrosis	1	1.4

Así mismo se determinó la frecuencia de fibrosis en EHGNA mediante el índice de FIB-4 :

Cuadro 4. Frecuencia de EHGNA por índice FIB-4 n=74		%
Descarta fibrosis	60	81.1
Indeterminado	12	16.2.
Fibrosis Severa	2	2.7

Se realizó asociación de posibles factores descritos en la literatura que aumentan la frecuencia de EHGNA tales como edad, género, años de evolución de AR, cuantificación de factor reumatoide, presencia de diabetes tipo 2, IMC, uso de Metotrexato. Se analizaron diferencias entre grupo, se usó chi cuadrado para variables cualitativas y T de student para muestras independientes para variables cuantitativas. Adicionalmente se valoró la diferencia entre grupos en cuanto a parámetros bioquímicos, no se encontró significancia estadística.

Cuadro 5. Asociación de EHGNA con parámetros independientes n=74			
Factor	EGHNA		
	Si (n=28) Media / Prevalencia	No (n=46) Media / Prevalencia	
Edad (años)	57.96 ± 10.18	48.41 ± 8.73	<0.0001
Género	M = 23 (82.1%) H = 5 (17.9%)	M= 38 (82.6%) H = 8 (17.4%)	0.95
Tiempo de evolución de AR (años)	5.64 ± 3.34	5.65 ± 4.63	0.20
Factor reumatoide	90.13 ± 139.92	87.55 ± 115.60	0.80
Diabetes tipo 2	13 (46.4%)	9 (19.6%)	0.01
IMC (mg/m ²)	30.52 ± 5.91	27.70 ± 3.94	0.18
Uso de Metotrexato	12 (42.6%)	5 (10.9%)	<0.0001
ALT	27.19 ± 12.53	25.03 ± 9.97	0.44
AST	29.43 ± 18.74	26.41 ± 9.01	0.35
GGT	31.69 ± 53.37	30.90 ± 37.41	0.98
LDL	104 ± 42.28	104.83 ± 24.52	0.96
HDL	45.875 ± 14.56	42.86 ± 6.92	0.66
Colesterol total	161.92 ± 89.77	155.35 ± 78	0.75
Bilirrubinas totales	0.41 ± 0.35	0.34 ± 0.31	0.39
Triglicéridos	145.14 ± 83.04	113.21 ± 128.79	0.30

Se realizó asociación entre el índice de actividad DAS28 y el grado de fibrosis encontrada con el score NAFLD, no se encontró significancia estadística, (p=0.44):

Tabla cruzada Actividad*Escala NAFLD			
Actividad	Escala NAFLD		Total
	Fibrosis	Descarta fibrosis.	
Remisión	8	11	19
Baja	8	12	20
Moderada	11	20	31
Alta	0	4	4
Total	27	47	74

Posteriormente a identificar a las variables que mostraron significancia estadística con una $p < 0.05$, se determinó el riesgo incrementado de padecer EHGNA mediante el cálculo de Odds Ratio(OR), de la siguiente manera :

Cuadro 5. Estimación de Odds Ratio con IC 95% para el riesgo de desarrollar EHGNA n=74		Valor de p
Metotrexate	1.10 (1.03-1.35)	<0.0001
Género	1.96 (1.22-1.40)	0.04
Diabetes	3.67 (1.82-9.70)	0.03

Así mismo se determinó si existía asociación entre el índice FIB-4 y los resultados obtenidos por score NAFLD, se construyó una tabla cruzada con los siguientes resultados.

Tabla cruzada: Escala FIB - 4* Score EHGNA			
Escala FIB 4	EHGNA		r=0.54
	Sin EHGNA	EHGNA	
Descarta fibrosis significativa	45	15	60
Fibrosis leve	1	11	12
Fibrosis significativa	0	2	2
Total	46	28	74

8. DISCUSIÓN

La EHGNA es una enfermedad metabólica emergente ya que se ha visto que la frecuencia de esta enfermedad ha incrementado con el tiempo. La fisiopatología aún no se conoce por completo, pero se han propuesto varios mecanismos asociados los mayormente aceptados son: nivel de inflamación principalmente mediada por IL-6 al igual que en AR, deficiencia de folato, alto recambio celular, deficiencia de purinas, pirimidina timidina, metionina y acumulación de poliglutamatos de MTX con polimorfismos genéticos en el metabolismo del MTX como el polimorfismo C677T, esta aumentando las posibilidades de su toxicidad.²⁶

Se ha propuesto que los pacientes con enfermedades inflamatorias como es el caso de la AR, tienen por lo menos el doble de probabilidad de padecer EHGNA que la población general, sin embargo la prevalencia en la población mexicana no ha sido descrita.

El objetivo principal del presente estudio fue analizar la frecuencia de EHGNA en pacientes con AR a través de métodos no invasivos validados a nivel internacional.

Se obtuvo como era de esperarse que la mayoría de los pacientes fueron mujeres, ya que en es más frecuente que padezcan AR, la edad media del grupo estudiado también corresponde a la edad con mayor prevalencia de esta enfermedad autoinmune.

El sobrepeso y obesidad son factores de riesgo significativo para EHGNA , algunos estudios en los EE. UU. Informaron tasas de prevalencia general de EHGNA de más del 65% para los obesos Los resultados en este estudio fueron consistentes con estos informes, la gran mayoría de los obesos (IMC >30) desarrolló EHGNA.

Al analizar los parámetros bioquímicos de la población, se encontró que en términos generales, no presentaron alteraciones bioquímicas significativas.

Aplicando el score NAFLD el calculo de la frecuencia de EHGNA fue de 37.9%, lo anterior resultó mayor a lo reportado en la literatura internacional el cual varía de 20-30% en pacientes con AR⁶, y por arriba del porcentaje de la población general, la cual se estima en alrededor de 15-20%.

Adicionalmente al objetivo principal del estudio, se analizó la frecuencia por otro índice validado a nivel internacional: FIB-4, estimándose en 18.9%, correspondiente a la literatura internacional.

La diferencia significativa de estos dos métodos no invasivos para el diagnóstico de EHGNA varía debido que los dos utilizan parámetros clínicos y bioquímicos diferentes, los cuales pueden verse afectados por la AR, afectando la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos.

Otro método estandarizado para el diagnóstico de EHGNA es el USG hepático. El cual ofrece mayor sensibilidad y especificidad, con el inconveniente de que este método es operador dependiente. En el presente estudio, solo se logró realizar a 25 pacientes de los 74 analizados. Se identificó a 13 pacientes (56%) con EHGNA.

Elegir entre los distintos métodos para el diagnóstico de EHGNA continua siendo un gran reto, ya que los tres poseen ventajas y desventajas. Sin embargo, se puede concluir que el score NAFLD es el mejor validado y puede predecir los resultados relacionados con el hígado¹³. La elastografía por resonancia magnética (ERM) puede ser más confiable (especificidad de 0.91); sin embargo, es costosa y no está ampliamente disponible.

Se construyó una tabla cruzada para comparar los casos identificados de EHGNA con el score NAFLD y FIB-4, posteriormente se analizó la asociación entre estos dos puntajes. Se encontró que existe un índice de correlación de 0.53, lo cual se considera adecuado sin embargo no resultó estadísticamente significativo. Este resultado debe tomarse con reserva ya que se considera que el estándar de oro para el diagnóstico de EHGNA es la biopsia hepática.

Al analizar los factores independientes asociados al diagnóstico de EHGNA se encontró que edad, diabetes tipo 2 y el uso de Metotrexato están asociados significativamente con el diagnóstico de EHGNA utilizando el score NAFLD. Lo anterior con resultados controvertidos en la literatura; Shunsuke Mori et al. y Quintin et al. en los resultados de biopsias de pacientes con AR y dosis bajas de MTX encontraron a la esteatohepatitis no alcohólica como la lesión más frecuente, Ruderman et al. y Shunshuke et al. informaron que las lesiones grasas o fibrosis se presentaron antes del inicio de MTX. Kuo-Tung Tang et al en su estudio sobre pacientes con hepatitis B crónica y AR tratados con MTX durante 97 meses no dieron como resultado el desarrollo de cirrosis²⁷.

No se encontró significancia estadística al analizar otros factores como género, tiempo de evolución de AR, ni niveles séricos de factor reumatoide.

Se realizó un análisis logístico multivariado para determinar los odds ratio (OR) al considerar factores de riesgo independientes tales parámetros hallados como significativos. Se calculó un OR mayor a la diabetes tipo 2, la cual pudiese

ser explicado por la fisiopatología propia de esta enfermedad por la presencia de alteraciones metabólicas e inflamatorias intrínsecas de cada paciente.

EL uso de MTX se identificó como un predictor significativo para un mayor riesgo de EHGNA

La EHGNA no solo obstaculiza los esfuerzos en curso para lograr la remisión de la enfermedad en AR. El TNF α e IL-6, citocinas protagonistas en artritis reumatoide, también parecen ser un mediador clave en la EHGNA y fibrosis hepática, por lo que proponemos como un objetivo terapéutico potencial para los pacientes con EHGNA y AR. Esto podría justificar la introducción temprana de fármacos biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral y/o inhibidores del receptor de IL-6 los cuales podrían prevenir o retrasar la progresión de la EHGNA en AR. Así mismo este estudio da pie a una línea de investigación más amplia sobre riesgo cardiovascular en esta población que de por sí es elevado en pacientes con AR, así mismo promocionar el uso de herramientas no invasivas para determinar la presencia de fibrosis e identificar tempranamente a la población en riesgo para intervenciones terapéuticas tempranas. Score NAFLD demostró ser una herramienta práctica para el diagnóstico precoz y el tratamiento de EHGNA entre pacientes con AR.

Los resultados de este estudio y las publicaciones posteriores pueden agregar evidencia sustancial al cuerpo de la literatura y, por lo tanto, pueden permitir una mayor conciencia pública de la EHGNA entre los pacientes con AR

Se requieren estudios adicionales a largo plazo para determinar la tasa y el tiempo hasta la progresión de la enfermedad avanzada.

9. CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio establecieron por primera vez que aproximadamente el 37% de los pacientes con AR del Centro Médico ISSEMyM Ecatepec están en riesgo de desarrollar EHGNA mediante el uso del score NAFLD, la cual es significativamente mayor a la reportada en la población general.

Ser mujer, edad mayor de 55 años, padecer obesidad, diabetes mellitus y estar en tratamiento con metotrexato son factores de riesgo independiente para desarrollar EHGNA en pacientes con AR.

El Score NAFLD es una herramienta rápida, no invasiva y confiable para identificar las diversas etapas de EHGNA en pacientes con AR.

10. Limitaciones del estudio.

No se incluyó una dosis acumulativa de metotrexato la cual no se pudo calcular ya que no hay registros electrónicos de dosis acumulada disponible así como la adherencia terapéutica de los pacientes, el tamaño de la muestra es pequeño, y no podemos generalizar los resultados de nuestro estudio. Así mismo. Se ha descrito al síndrome metabólico como un importante factor dentro del desarrollo de EHGNA, sin embargo no pudo ser analizado por no contar con las variables para determinar dicho factor de riesgo.

11. CONFLICTO DE INTERESES

El presente estudio se llevó a cabo a interés del investigador e investigadores asociados, sin tener conflicto de interés alguno, ya que no cuenta con apoyo de iniciativa privada ni pública.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. 2018:4574-4586. doi:10.2174/1381612825666190117102111
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from

- the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/hep.29367
3. Mori S, Arima N, Ito M, Fujiyama S, Kamo Y, Ueki Y. Non-alcoholic steatohepatitis-like pattern in liver biopsy of rheumatoid arthritis patients with persistent transaminitis during low-dose methotrexate treatment. *PLoS One*. 2018;13(8):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0203084
 4. Byrne CD, Targher G. Review NAFLD : A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1):S47-S64. doi:10.1016/j.jhep.2014.12.012
 5. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension , diabetes , atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018;68(2):335-352. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.021
 6. Wagan AA, Bhutoo AQ. Fatty liver in Pakistani cohort with rheumatoid arthritis. 2020;(June).
 7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(6):811-826. doi:10.1038/ajg.2012.128
 8. de Piano A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), a Manifestation of the Metabolic Syndrome: New Perspectives on the Nutritional Therapy. *Endocrinol Metab Syndr*. 2014;03(03). doi:10.4172/2161-1017.1000135
 9. Zhou JH, She ZG, Li HL, Cai JJ. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J Gastroenterol*. 2019;25(11):1307-1326. doi:10.3748/wjg.v25.i11.1307
 10. Drolz A, Wehmeyer M, Diedrich T, Piecha F, Wiesch JS Zur, Kluwe J. Combination of NAFLD Fibrosis Score and liver stiffness measurement for identification of moderate fibrosis stages (II & III) in non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol*. 2018;56(1):43-50. doi:10.1055/s-0043-124956
 11. Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K. The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease : A systematic review and meta-analysis of. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41(6):629-634. doi:10.1016/j.clinre.2017.03.010
 12. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496
 13. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: Is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*. 2010;51(2):373-375. doi:10.1002/hep.23521

14. Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European liver fibrosis panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47(2):455-460. doi:10.1002/hep.21984
15. Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective study. *Hepatology*. 2014;60(6):1920-1928. doi:10.1002/hep.27362
16. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-1554. doi:10.1002/hep.27368
17. Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. *Características Clínicas de La Artritis Reumatoide*. Tenth Edit. Elsevier Espa8#241;a, S.L.U.; 2018. doi:10.1016/B978-84-9113-307-0/00070-9
18. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038. doi:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
19. Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(3). doi:10.1186/ar3319
20. Ruderiman EM, Crawford JM, Maier A, Liu JJ, Gravallesse EM, Weinblatt ME. Histologic liver abnormalities in an autopsy series of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36(2):210-213. doi:10.1093/rheumatology/36.2.210
21. Salliot C, Heijde D Van Der. Long term safety of Methotrexate monotherapy in Rheumatoid Arthritis patients: A Systematic Literature Research. Carine Salliot 1 , Désirée van der Heijde 2 . 1. *ARD Online First*. 2008:1-25.
22. Dyson J, Day C. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2014;32(5):597-604. doi:10.1159/000360511
23. Sakthiswary R, Chan GYL, Koh ET, Leong KP, Thong BYH. Methotrexate-associated nonalcoholic fatty liver disease with transaminitis in rheumatoid arthritis. *Sci World J*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/823763
24. Fromenty B. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *J Clin Transl Res*. 2017;3. doi:10.18053/jctres.03.2017s1.006
25. Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62(3):720-733. doi:10.1016/j.jhep.2014.10.039
26. Hider SL, Morgan C, Bell E, Bruce IN, Ranganathan P, McLeod HL. Will

pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with RA? [4] (multiple letters). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(6):591-592. doi:10.1136/ard.62.6.591

27. Tang KT, Hung WT, Chen YH, Lin CH, Chen DY. Methotrexate is not associated with increased liver cirrhosis in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis B. *Sci Rep.* 2016;6:1-7. doi:10.1038/srep22387