

# Identificación de predictores pretratamientos para el desarrollo de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica en pacientes con artritis reumatoide y manejo con metotrexato y desenlaces en la actividad de la enfermedad

García-Rascón, R.<sup>a,b</sup>; Estrada-Reyes, L. I.<sup>a</sup>; Galindo-Oseguera, E.<sup>b</sup>; Apórtela-Rodríguez, M. F.<sup>a</sup>; Díaz-Hernández, L.<sup>b</sup>; Valencia-Ledezma, O. E.<sup>b\*</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta primordialmente a las articulaciones y suele tratarse con metotrexato (MTX), un fármaco efectivo, pero con posibles efectos secundarios, incluida la toxicidad hepática. El objetivo del estudio fue identificar factores de riesgo previos al tratamiento, que podrían predisponer a los pacientes con AR a desarrollar disfunción metabólica (MASH) mientras reciben MTX. **Metodología:** Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en pacientes con AR tratados con MTX en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca. Se analizaron datos de pacientes con diagnóstico confirmado de AR y evidencia de daño hepático por MASH mediante pruebas bioquímicas y ecografía. **Resultados:** Los resultados mostraron que el 12.33% de los pacientes desarrollaron MASH, con mayor prevalencia en personas con obesidad, diabetes tipo 2 y dislipidemia. Estos factores aumentaron hasta más del doble el riesgo de presentar enfermedad hepática. Aunque muchos pacientes con MASH no presentaron síntomas evidentes, se observaron alteraciones en pruebas hepáticas y metabólicas antes de iniciar el tratamiento con MTX, lo que sugiere que estos parámetros pueden servir como indicadores tempranos de riesgo. **Conclusiones:** El estudio concluye que es fundamental un monitoreo estrecho de la función hepática pre y durante el tratamiento en pacientes con AR que reciben MTX, especialmente si tienen factores de riesgo metabólicos como los descritos. También destaca la importancia de un enfoque multidisciplinario para prevenir o revertir el daño hepático sin comprometer el control de la AR.

**Palabras clave:** esteatosis hepática, metotrexato, artritis reumatoide, hepatotoxicidad, ecografía.

<sup>a</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca, Servicios de Salud para el Bienestar (IMSS Bienestar).

<sup>b</sup> Unidad de investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca, Servicios de Salud para el Bienestar (IMSS Bienestar).

\* ovalencia.hraei@imssbienestar.gob.mx

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune con afectación a las articulaciones diartrodiales que muestra inflamación simétrica y progresiva con destrucción del cartílago, erosión ósea y en algunos casos discapacidad (1). Esta representa un impacto directo sobre la calidad de vida, capacidad laboral del paciente y costos al sector salud.

Su evolución hacia el daño estructural articular es rápida y requiere de un diagnóstico oportuno y tratamiento certero para evitar la progresión de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es la remisión o baja actividad de la enfermedad mediante el control inflamatorio y del dolor (2). La prevalencia de la AR varía entre 0.4-1.3%, el género femenino tiene mayor afectación, con una relación 3:1. La prevalencia en México es de 1.49% (1.32-1.66) (3 – 6).

Las estrategias terapéuticas se basan en fomentar cambios en el estilo de vida, la ministración de medicamentos moduladores de la enfermedad (FARME) y analgésicos/antinflamatorios. Según, las guías del *American College of Rheumatology* (ACR) del 2021 el metotrexato (MTX) ha sido el tratamiento de primera línea en AR con actividad moderada-alta y dosis a razón de entre 15-30 mg administrado vía oral como monoterapia para los pacientes preferentemente con diagnóstico temprano (7,8). La eficacia de este tratamiento, en diversos ensayos clínicos va desde una respuesta ACR a 20 entre el 50 al 75% hasta una respuesta ACR 70 entre el 20 al 28% de los pacientes (9-13). Los principales efectos tóxicos reportados son lesiones gastrointestinales, mielotoxicidad, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. El uso crónico de este fármaco genera hepatotoxicidad en el 5% de los casos, y es debido a la inflamación crónica parenquimatosa por acción de fármacos esteroideogénicos como glucocorticoides que producen un daño metabólico-inflamatorio crónico, puede culminar con fibrosis hepática dependiente de la dosis acumulada.

La esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) es un trastorno que afecta alrededor del 25% de la población adulta debido a estilos de vida

poco saludables, es caracterizado por la acumulación de contenido graso, al menos 5% se acompaña de inflamación e hipertrofia de los hepatocitos, sin que se presenten factores de riesgo que contribuyan al desarrollo del padecimiento (14). La *British Society for Rheumatology* (BSR) refiere que los pacientes con AR que se han identificado con obesidad, hipercolesterolemia y diabetes mellitus tipo 2 tienen mayor riesgo para el aumento de enzimas hepáticas (TGO – TGP) durante el tratamiento con MTX (15).

Este esquema de tratamiento ha sido evaluado por varios estudios (16-18) y han demostrado su eficacia a corto plazo, en cuanto a la actividad de la enfermedad y estadio clínico. Sin embargo, esta se puede ver afectada por distintos factores de riesgo ya antes descritos (obesidad, DM2, dislipidemia), lo que lleva a la modificación de dosis de MTX y monitoreo constante de la función hepática para identificar cambios (elevación de transaminasas y alteraciones ecográficas hepatobiliares). Actualmente no se ha descrito la actividad de la enfermedad en la coexistencia de estas dos patologías durante el tratamiento con MTX (19-22). El desarrollo de MASH representa una carga creciente para los sistemas de salud y se asocia a complicaciones como cirrosis y hepatocarcinoma (19-22). Esta condición tiene una prevalencia global cercana al 25%, es más común en individuos con síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipidemia (19-22).

Para identificar clínicamente, si algún paciente presenta actividad de la enfermedad o recaída se emplea, entre otros, el Índice de actividad clínica de la artritis reumatoide (CDAI) que evalúa la actividad clínica de los pacientes mediante la evaluación global del médico (exploración clínica de las 28 articulaciones) y la autoevaluación del paciente. La remisión clínica se define con un puntaje menor a 2 puntos, una actividad de enfermedad baja de 3 a 10 puntos, actividad moderada a 11-22 puntos y finalmente una actividad severa a un puntaje mayor a 22 puntos (22).

El diagnóstico temprano de MASH puede lograrse mediante la combinación de biomarcadores séricos (transaminasas elevadas, glucosa, triglicéridos) y estudios de imagen como la ecografía hepatobiliar, que tiene una sensibilidad del 89% y especificidad del 93% para detectar infiltración grasa hepática (23). Asimismo, estudios recientes han resaltado la importancia de la vitamina D, no solo como marcador nutricional, sino también como posible modulador inmunometabólico en pacientes con AR y riesgo hepático (24).

En este contexto, se destaca la necesidad de un enfoque integral y multidisciplinario para la atención de pacientes con AR en tratamiento con MTX, incluyendo evaluación hepática periódica, optimización de factores metabólicos y coordinación con hepatología para prevenir complicaciones asociadas.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de revisión descriptivo, observacional, retrospectivo, de cohorte y transversal en pacientes de la consulta externa del servicio de Reumatología en el Hospital Regional de Alta Especialidad Ixtapaluca (HRAEI) con artritis reumatoide en monoterapia o terapia combinada de otros FARME con metotrexato. **Criterios de inclusión:** Pacientes con AR (definido por criterios de clasificación ACR 1985 o ACR/EULAR 2010) que fueron diagnosticados con seropositividad a uno, otro o ambos autoanticuerpos (anti péptido cíclico citrulinado -antiCCP- y Factor reumatoide), que no habían sido pretratados con MTX y que una vez integrados a la cohorte del hospital de referencia, comenzaron terapéutica con MTX a dosis estandarizadas convencionales de acuerdo al estado clínico del paciente y actividad de la enfermedad, y que además elevaron transaminasas con evidencia de esteatosis en la ecografía hepatobiliar, sin que esta alteración hepática fuera asociada a infección viral crónica, otras enfermedades autoinmunes hepatotrópicas o hepatotoxicidad farmacológica de otra índole. **Criterios de no inclusión:** Paciente con hepatopatía preexistente al inicio de tratamiento con MTX o aquellos con daño hepático durante el curso del seguimiento

en la cohorte por causas diferentes a MASH. Criterios de eliminación: pacientes que perdieron seguimiento en la consulta externa desde el año 2021 o que, durante su seguimiento se corroborarán otras causas específicas de daño hepático.

La recolección de datos se hizo mediante la captura de estos a través del expediente clínico electrónico de la plataforma *Saludness*.

Para el análisis, se usó la base de datos diseñada en el HRAEI, misma que fue vaciada y contenida en una hoja de cálculo de *Microsoft Excel (Microsoft Corporation)* para posteriormente ser procesados en el software *JMP® 16 (JMP Statistical Discovery LLC, SAS Institute Inc.)*, con el que se realizó la determinación de las distribuciones de variables, análisis de tendencia central y dispersión. Se presentó mediante frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar y tablas. Se realizó un análisis de varianza para la y determinar la ausencia o presencia de MASH además de realizar una razón de probabilidades para calcular la probabilidad de ocurrencia de esta enfermedad.

## RESULTADOS

Se tuvo una población total de 373 pacientes (335 mujeres y 38 varones) de pacientes con AR en la cohorte, con un intervalo de edad de 44-50 años, todos poseían artritis reumatoide en terapia con metotrexato a dosis óptimas. De acuerdo con el estado nutricional, por orden de prevalencia se encontraron 129 (34.5%) con sobrepeso, 117 (31.3%) con peso normal y 76 (20.3%) con obesidad grado I. Se identificaron 114 (30.5%) pacientes con comorbilidades asociadas, de estos 44.73% tuvieron dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia), 36.84% eran fumadores, 20.9% presentaban DM2 y 19% tenían hipertensión arterial sistémica (HAS).

### Desarrollo de esteatohepatitis

Del total de sujetos, hubo 46 (12.33%) pacientes (40 mujeres y 6 varones) que desarrollaron MASH diagnosticada mediante ecografía hepatobiliar y perfil bioquímico hepático. Según la gravedad de la enfermedad, 35 (76.08%) fue de tipo leve, 10 (21.73%)

fue moderada y un solo paciente (2.17%) del tipo severo. La mayoría de los pacientes poseían alguna de las comorbilidades o alteraciones en el índice de masa corporal.

En cuanto a la actividad inflamatoria, en 15 pacientes (39.4%) en comparación con las visitas previas, la escala CDAI aumentó de puntaje, lo que representa una recaída clínica. El resto permaneció sin alteraciones clínicas aparentes, sin referir sintomatología nueva o agregada.

Al estudiar si existen asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia de MASH en pacientes con diagnóstico de AR y las comorbilidades previas al inicio de tratamiento, se identificó que, la DM2 (OR = 2.96; 95% IC [1.48 - 5.89];  $p < 0,05$ ), la obesidad (OR = 2.66; 95% IC

[1.42 - 4.98];  $p < 0,05$ ) y las dislipidemias (OR = 2.5; 95% IC [1.25 - 4.6];  $p < 0,05$ ) son factores de riesgo que aumenta más de 2 veces la probabilidad de padecer esteatosis hepática en los pacientes con AR en tratamiento con MTX (**Tabla 1**).

Al estudiar si existe una diferencia de medias estadísticamente significativa en los parámetros clínicos y bioquímicos previos y posteriores al tratamiento entre los sujetos con presencia o ausencia de MASH. Se observó que, en los parámetros previos al tratamiento, las articulaciones inflamadas, la vitamina D, la Aspartato aminotransferasa (TGO), la Alanina aminotransferasa (TGP), glucosa y triglicéridos, si hubo diferencias de medias entre los pacientes que presentaron o no esteatosis hepática (**Tabla 2**).

**Tabla 1.** Asociación entre la presencia o ausencia de esteatosis hepática y las comorbilidades previas.

		Ausencia de MASH (n= 327)	Presencia de MASH (n= 46)	OR	p-valor	95% CI
Tabaquismo	Ausencia	266	33	1.71	0.12	0.85 - 3.45
	Presencia	61	13			
Alcoholismo	Ausencia	306	42	1.38	0.72	0.45 - 4.24
	Presencia	21	4			
LES <sup>1</sup>	Ausencia	323	45	1.79	0.6	0.19 - 16.41
	Presencia	4	1			
DM2 <sup>2</sup>	Ausencia	281	31	2.95	0.05*	1.48 - 5.89
	Presencia	46	15			
HAS <sup>3</sup>	Ausencia	289	42	1.24	0.55	0.24 - 2.13
	Presencia	38	4			
Obesidad	Ausencia	232	22	2.66	0.05*	1.42 - 4.98
	Presencia	95	24			
Dislipidemia	Ausencia	258	28	2.5	0.05*	1.25 - 4.6
	Presencia	69	18			

La información se registró de la primera consulta y la sexta consulta en Reumatología, la cual se analizó con una *Chi-cuadrada*, asumiendo asociaciones estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05^*$ . Además, se presentan los valores de odds ratio (OR) para cada variable con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). <sup>1</sup>Lupus Eritematoso Sistémico, <sup>2</sup> Diabetes Mellitus tipo 2, <sup>3</sup> Hipertensión arterial sistémica.

**Tabla 2.** Parámetros clínicos y bioquímicos basales

	Ausencia de MASH	Presencia de MASH	Resultados estadísticos	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	p valor	95% CI
Índice de masa corporal	27.14 (5.92)	29.24 (5.47)	0.22	-3.88 a -0.32
<b>Articulaciones inflamadas</b>	9.44 (10.42)	8.58 (9.68)	<0.05*	-2.37 - 4.10
Articulaciones dolorosas	12.33 (10.55)	12.84 (10.01)	0.74	-3.73 - 2.69
Escala visual análoga del paciente	5.04 (2.88)	4.68 (2.94)	0.5	-0.736 - 1.459
Escala visual análoga del médico	4.25 (2.57)	4.39 (2.56)	0.76	-1.10 - 0.81
Escala CDAI	26.98 (22.25)	27.99 (20.73)	0.79	-8.57 - 6.56
Velocidad de sedimentación globular	34.84 (14.78)	34 (14.35)	0.71	-3.86 - 5.55
Proteína C reactiva	17.12 ( 38.6)	20.54 (33.11)	0.53	-14.44 - 7.61
<b>Vitamina D</b>	18.5 (7.25)	16.34 (5.59)	<0.05*	0.05 - 4.26
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	23.05 (17.55)	35.72 (21.27)	<0.05*	-18.96 a -6.37
<b>Alanina aminotransferasa</b>	24.14 (23.97)	45.91 (33.94)	<0.05*	-30.62 a -12.92
<b>Glucosa</b>	95.76 (26.34)	104.48 ( 38.56)	<0.05*	-17.80 - 0.36
Colesterol	182.06 (114.37)	177.27 (50.72)	0.64	-15.65 - 25.21
<b>Triglicéridos</b>	136.49 (62.16)	169.73 (119.60)	<0.05*	-56.86 -9.60
Dosis de metotrexate	13.89 (28.21)	10.38 (8.56)	0.086	-0.496 - 7.50

La información se registró de la primera consulta y la sexta consulta en Reumatología, la cual se analizó con una *t* de student, asumiendo asociaciones estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05^*$ . Además, se presentan la media y desviación estándar (D.E.) de acuerdo con la presencia o ausencia de esteatosis hepática, esto fue para cada variable con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Mientras que, en los parámetros clínicos y bioquímicos posteriores al tratamiento en los pacientes con ausencia o presencia de esteatosis hepática, se mostró que, si hubo diferencias estadísticamente significativas en las articulaciones inflamadas, la escala visual análoga referida por el médico, la velocidad de sedimentación globular y los triglicéridos (**Tabla 3**).

### DISCUSIÓN

En esta unidad hospitalaria de tercer nivel se identificó a un 30% de pacientes con artritis reumatoide con comorbilidades, las que posee una asociación con el desarrollo de MASH en pacientes con AR en

tratamiento con MTX fueron la DM2, obesidad y dislipidemia que aumentan más de 2 veces el riesgo de MASH. Mori *et al.*, Machado *et al.* y Zobair *et al.*, concuerdan en que estas patologías mencionadas, además aumentar el riesgo cardiovascular, también aumentan dos veces más el riesgo de MASH en este tipo de población, identificando a la dislipidemia con el mayor riesgo (15-17), a diferencia de esta población donde se identificó a la DM2 con mayor riesgo.

Los pacientes con MASH suelen ser asintomáticos, solo algunos pueden presentar síntomas inespecíficos como malestar general, astenia y adinamia, es por ello la importancia de la monitorización estre-

**Tabla 3.** Parámetros clínicos y bioquímicos de seguimiento

	Ausencia de MASH	Presencia de MASH	Resultados estadísticos	
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	p valor	95% CI
Índice de masa corporal	27.51 (6.27)	27.97 (6.10)	0.78	-3.79 - 287
<b>Articulaciones inflamadas</b>	0.22 (0.69)	0.45 (0.82)	<0.05*	-0.62 - 0.16
Articulaciones dolorosas	1.61 (3.68)	1.10 (3.11)	0.56	-1.27 - 2.28
Escala visual análoga del paciente	2.57 (2.44)	2.65 (2.03)	0.88	-1.26 - 1.09
<b>Escala visual análoga del médico</b>	1.02 (1.22)	1.40 (1.60)	<0.05*	-1.10 - 0.35
Escala CDAI	5.38 (6.41)	5.45 (4.90)	0.95	-3.01 - 2.86
<b>Velocidad de sedimentación globular</b>	30.78 (10.96)	35.80 (7.39)	<0.05*	10.45 - 0.41
Proteína C reactiva	7.66 (9.54)	11.51 (12)	0.21	-10.11 - 2.40
Vitamina D	31.53 (15.56)	31.14 (16.74)	0.94	-10.63 - 11.41
Aspartato aminotransferasa	24.95 (16.66)	23.95 (9.08)	0.75	-5.36 - 7.36
Alanina aminotransferasa	25.44 (27.24)	26.55 (15.40)	0.84	-12.07 - 9.84
Glucosa	95.76 (18.06)	105.30 (49.49)	0.41	-33.26 - 14.14
Colesterol	170.97 (40.50)	173.90 (38.99)	0.78	-24.62 - 18.77
<b>Triglicéridos</b>	133.54 (72.67)	121.40 (39.23)	<0.05*	-22.63 - 46.92
Dosis de metotrexate	12.61 (8.46)	9.87 (8.82)	0.25	-2.01 - 7.49

La información se registró de la primera consulta y la sexta consulta en Reumatología, la cual se analizó con una *t* de student, asumiendo asociaciones estadísticamente significativas con un valor de  $p < 0,05^*$ . Además, se presentan la media y desviación estándar (D.E.) de acuerdo con la presencia o ausencia de esteatosis hepática, esto fue para cada variable con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

cha de la función hepática por métodos bioquímicos simples, como la determinación de transaminasas. La ecografía hepatobiliar es una medida no invasiva que revela la infiltración de tejido graso en el hígado, posee una sensibilidad y especificidad del 89 y 93% respectivamente, aunado a la monitorización serológica de la función hepática en pacientes con AR, nos puede indicar el momento de la elevación de transaminasas para confirmar el diagnóstico de MASH (18-19). Según Barbaroja *et al.*, la elevación de enzimas hepáticas en este tipo de pacientes se presenta en un 43% y persistente durante el tratamiento con dosis bajas de MTX (17).

En este estudio, como se observa en la **Tabla 2**, los parámetros bioquímicos basales como los niveles de vitamina D sérica, TGO, TGP, glucosa y triglicéridos plasmáticos, aunque no se encuentran importante-mente fuera de los parámetros normales, excepto los triglicéridos, si se observa que en los pacientes que desarrollaron MASH estaban más alterados desde antes del inicio del tratamiento con MTX, los cuales podrían fungir como factores predictores de MASH en poblaciones similares a estas características. También es destacable que el número de articulaciones inflamadas eran basalmente más alto en pacientes con ausencia de MASH, lo que podría

interpretarse como un área de oportunidad para requerir menor dosis de FARME con el objetivo de alcanzar un mejor control de la AR y consecuentemente impactar en menor grado los desenlaces hepáticos en MASH.

Cabe resaltar que, se realizó una monitorización trimestral de las pruebas de funcionamiento hepático, al identificar alteraciones bioquímicas en las enzimas hepáticas se modificaron las dosis de la droga en el grado leve, midiendo riesgo-beneficio para cada paciente. En los sujetos que se identificó un grado moderado y severo, se suspendió de inmediato el fármaco, en todos estos pacientes se solicitó ultrasonido hepatobiliar y se realizó un abordaje multidisciplinario para el control de las enfermedades metabólicas, por ello al comparar los parámetros previos y posteriores al inicio de tratamiento, se observa una mejoría en el TGO, TGP, triglicéridos y glucosa aun con el desarrollo de MASH en estos pacientes, lo que nos hace inferir que el abordaje y monitoreo multidisciplinario puede ayudarnos a prevenir o revertir el MASH en este tipo de pacientes.

En el seguimiento clínico se documentó una diferencia estadísticamente significativa en el número de articulaciones inflamadas, EVA por el médico y la velocidad de sedimentación globular, lo que traduce que las modificaciones terapéuticas requeridas en la dosis de MTX, para impactar de menor forma al funcionamiento hepático, deterioraron indicadores de control en la AR.

Es importante destacar que la propuesta actual al respecto del papel que juega el MTX sobre las alteraciones de la funcionalidad o daño estructural hepático en pacientes con AR, se comprende de mejor forma al establecer la potencial hepatotoxicidad de MTX en relación directa a la coexpresión de comorbilidades como enfermedad hepática grasa y sus factores de riesgo en pacientes con AR, más que a la dosis neta ingerida de la droga (25). Los pacientes con AR bajo tratamiento y MASH asociado tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad por MTX, y el MTX puede empeorar el curso clínico de MASH (26). Los factores de riesgo reconocidos para daño hepático

por MTX y MASH son obesidad, DM2, dislipidemia y síndrome metabólico (27). En nuestra población estudiada documentamos a la DM2, obesidad y dislipidemia como tales, por lo tanto, son los blancos principales de monitoreo pretratamiento y de seguimiento clínico en la evolución de la AR bajo tratamiento con MTX para reducir el impacto de MASH.

## CONCLUSIÓN

La presencia de comorbilidades metabólicas previas al tratamiento con MTX en pacientes con AR, son en definitiva un factor de riesgo para el desarrollo de MASH y aumenta al menos 2 veces más la probabilidad de padecer esta complicación. Aun con parámetros bioquímicos dentro de intervalos normales, es importante realizar una monitorización estrecha de la función hepática e intervenir terapéuticamente de forma oportuna en los factores de riesgo para hepatotoxicidad por MTX identificados, mediante un manejo multidisciplinario, para identificar, retrasar, tratar y/o revertir el desarrollo de MASH en pacientes con AR y MTX. La muestra de pacientes con esta complicación en nuestro estudio es reducida, por tanto, para estudios posteriores, se requiere una muestra más amplia podría ejemplificar mejor, los puntos tratados y potencialmente identificar otros factores de riesgo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
2. Mueller, A. L., Payandeh, Z., Mohammadkhani, N., Mubarak, S. M. H., Zakeri, A., Alagheband Bahrami, A., Brockmueller, A., & Shakibaei, M. (2021). Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies. *Cells*, 10(11), 3017. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3390/cells10113017>
3. Lin, Y. J., Anzaghe, M., & Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, 9(4), 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
4. Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
5. Pelaez-Ballesteros I. et al (2011): Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. 38(86). Doi:10.3899/jrheum.100951
6. Friedman, B., & Cronstein, B. (2019). Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint bone spine*, 86(3), 301–

307. <https://doi.org/10.1016/j.jbbspin.2018.07.004>
7. Yan, H., Su, R., Xue, H., Gao, C., Li, X., & Wang, C. (2021). Pharmacomicrobiology of Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: Gut Microbiome as Predictor of Therapeutic Response. *Frontiers in immunology*, 12, 789334. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fimmu.2021.789334>
  8. Alfaro-Lara, R., Espinosa-Ortega, H. F., Arce-Salinas, C. A., & PRECIS study group, all physicians belong to Division of Internal Medicine. Hospital Central Sur de Pemex (2019). Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatología clínica*, 15(3), 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>
  9. Kapoor, S., Kaushik, V. V., Jain, R., Rao, V., & Gharia, M. (2019). Real-Life Tolerability and Effectiveness of Adalimumab Biosimilar in Rheumatoid Arthritis: ASPIRE Registry Data. *Rheumatology and therapy*, 6(3), 451–459. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s40744-019-0166-2>
  10. Van der Heijde, D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., Codreanu, C., Bolosiu, H., Melo-Gomes, J., Tornero-Molina, J., Wajdula, J., Pedersen, R., Fatenejad, S., & TEMPO Study Investigators (2006). Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and rheumatism*, 54(4), 1063–1074. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1002/art.21655>
  11. Keystone, E. C., Haraoui, B., Guérette, B., Mozaffarian, N., Liu, S., & Kavanaugh, A. (2014). Clinical, functional, and radiographic implications of time to treatment response in patients with early rheumatoid arthritis: a posthoc analysis of the PREMIER study. *The Journal of rheumatology*, 41(2), 235–243. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.3899/jrheum.121468>
  12. Mori, S., Arima, N., Ito, M., Ueki, Y., Abe, Y., Aoyagi, K., & Fujiyama, S. (2020). Incidence, predictive factors and severity of methotrexate-related liver injury in rheumatoid arthritis: a longitudinal cohort study. *Rheumatology advances in practice*, 4(2), rkaa020. <https://doi.org/10.1093/rap/rkaa020>
  13. Jiang, X., Zeng, J., Chen, F., & Li, J. (2021). Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of palliative medicine*, 10(10), 106520660-106510660.
  14. Maetzel, A., Wong, A., Strand, V., Tugwell, P., Wells, G., & Bombardier, C. (2000). Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*, 39(9), 975–981.
  15. Younossi, Zobair M. \* ; Koenig, Aaron B.; Abdelatif, Dinan; Fazel, Yousef; Enrique, Linda; Wymer, marca . Epidemiología mundial de la enfermedad del hígado graso no alcohólico: evaluación metaanalítica de la prevalencia, la incidencia y los resultados. *Hepatology* 64(1):p 73-84, julio de 2016. | DOI: 10.1002/hep.28431
  16. M. Machado, P. Marques-Vidal, H. Cortez-Pinto. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*, 45 (2006), pp. 600-606 <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2006.06.013>.
  17. Pouwels, S., Sakran, N., Graham, Y., Leal, A., Pintar, T., Yang, W., Kassir, R., Singhal, R., Mahawar, K., & Ramnarain, D. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC endocrine disorders*, 22(1), 63. <https://doi.org/pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s12902-022-00980-1>
  18. Jiang, X., Zeng, J., Chen, F., & Li, J. (2021). Systematic review and meta-analysis on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Annals of palliative medicine*, 10(10), 106520660-106510660.
  19. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., et al. (2018). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 67(1), 328-357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
  20. Singh, S., Allen, A. M., Wang, Z., Prokop, L. J., Murad, M. H., & Loomba, R. (2015). Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(4), 643-654.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>
  21. Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, 282(22), 2131–2135. <https://doi.org/10.1001/jama.282.22.2131>
  22. Wang, X., Lin, S. X., & Tao, J. (2020). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 26(5), 195-200. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001089>
  23. Zhu, J., Wang, J., & Sheng, G. (2022). Effect of Vitamin D Supplementation on Liver Enzymes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*, 9:832870. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.832870>
  24. Criswell, L. A., & Bathon, J. M. (2019). Rheumatoid Arthritis: Epidemiology and Pathogenesis. In: Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology (10th ed.). ISBN: 9780323396821
  25. Di Martino, V., Verhoeven, D. W., Verhoeven, F., Aubin, F., Avouac, J., Vuitton, L., Lioté, F., Thévenot, T., & Wendling, D. (2023). Busting the myth of methotrexate chronic hepatotoxicity. *Nature Reviews. Rheumatology*, 19(2), 96–110. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00883-4>.
  26. Fontana, R. J., Liou, I., Reuben, A., Suzuki, A., Fiel, M. I., Lee, W., & Navarro, V. (2023). AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 77(3), 1036–1065. <https://doi.org/10.1002/hep.32689>
  27. Mori, S., Arima, N., Ito, M., Fujiyama, S., Kamo, Y., & Ueki, Y. (2018). Non-alcoholic steatohepatitis-like pattern in liver biopsy of rheumatoid arthritis patients with persistent transaminitis during low-dose methotrexate treatment. *PloS One*, 13(8), e0203084. <https://doi.org/10.1371/jou>