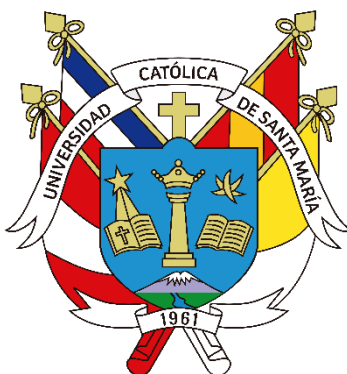


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Gastroenterología



Factores metabólicos asociados a fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea en tratamiento con metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.

Proyecto de investigación presentado por el M.C:

Medina Guillen Zaul Max

ORCID: 0009-0001-8226-6667

para optar el Título de Segunda Especialidad en Gastroenterología

Asesor (a):

Mgter. Medina Alvarez Judith

ORCID: 0009-0007-7136-293X

Arequipa - Perú

2025

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN GASTROENTEROLOGIA
SEGUNDA ESPECIALIDAD CON PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
DICTAMEN APROBACIÓN DE PROYECTO / PLAN

Arequipa, 25 de Junio del 2025

Dictamen: 015909-A-FMH-2025

Visto el proyecto / plan del expediente 015909, presentado por:

2022970971 - MEDINA GUILLEN ZAUL MAX

Titulado:

**FACTORES METABÓLICOS ASOCIADOS A FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDEA EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO DEL HOSPITAL III YANAHUARA DEL
AÑO 2025.**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29698155 - MIRANDA PINTO ALEJANDRO RUTHBALDO
DICTAMINADOR**



FACTORES METABÓLICOS ASOCIADOS A FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA EN TRATAMIENTO CON METOTREXATO DEL HOSPITAL III YANAHUARA DEL AÑO 2025.

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%	17%	9%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Católica de Santa María Trabajo del estudiante	4%
2	tesis.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	2%
3	reumatologiaclinica.org Fuente de Internet	2%
4	repositorio.ucsm.edu.pe Fuente de Internet	1%
5	pmc.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	1%
6	www.reumatologiaclinica.org Fuente de Internet	1%
7	www.ernestojerardo.com Fuente de Internet	<1%
8	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1%
9	repositorio.ucsg.edu.ec Fuente de Internet	<1%



DEDICATORIA

*Dedico este proyecto de investigación a todas las personas que buscan cumplir sus sueños,
con esa lucha constante muchas veces contra sí mismos en afán de crecer.*

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a todas personas que me estiman y siempre estuvieron en esta etapa dándome su apoyo constante, especialmente a mis padres Rogelio y Rosa sin los cuales no hubiera podido finalizar esta etapa; otro agradecimiento especial a mis docentes y asistentes del Hospital III Yanahuara por brindarme la oportunidad de conocer todo referente a la Gastroenterología; finalmente a la dra. Edith Ocola por sus valiosas enseñanzas, por la confianza brindada y a la dra. Judith Medina por su apoyo académico asesorando este proyecto de investigación.

RESUMEN

Introducción: El uso de metotrexato como primera línea de tratamiento en pacientes con Artritis reumatoidea desde hace décadas se ha relacionado con la aparición de fibrosis hepática en la progresión de la enfermedad hepática crónica avanzada en un porcentaje bajo, siendo esta si es diagnosticada en estadios tempranos tener capacidad de regresión, los factores metabólicos también son conocidos como una etiología frecuente aumentando el riesgo de aparición de la fibrosis en estos pacientes. **Objetivo:** El propósito de esta investigación es determinar la relación de factores metabólicos asociados a fibrosis hepática en pacientes con tratamiento de Metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025. **Metodología:** El tipo de investigación es analítico, de campo, de corte transversal y de nivel descriptivo y correlacional. Se hará una base de datos de acuerdo a una ficha de recolección que consta de catorce ítems, que incluye la revisión de historias clínicas electrónicas de los (las) pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Artritis reumatoidea según criterios de inclusión, exclusión y posteriormente la toma de exámenes de laboratorio que incluyen un perfil lipídico y hepático además de la toma de Elastografía transitoria hepática para determinar el grado de fibrosis. **Resultados:** Posteriormente la información recolectada será analizada usando un programa estadístico, para finalmente, responder a los objetivos planteados en las conclusiones.

Palabras claves: Fibrosis hepática, factores metabólicos, metotrexato

ABSTRACT

Introduction: The use of methotrexate as first line treatment in patients with rheumatoid arthritis for decades has been linked to the appearance of liver fibrosis in the progression of advanced chronic liver disease in a low percentage, being this if diagnosed in early stages have the capacity to regress, metabolic factors are also known as a frequent etiology increasing the risk of fibrosis in these patients. **Objective:** The purpose of this research is to determine the relationship of metabolic factors associated with liver fibrosis in patients with methotrexate treatment at Hospital III Yanahuara in 2025. **Methodology:** The research is analytical, field-based, cross-sectional, and descriptive and correlational. A database will be created based on a collection form consisting of fourteen items. This includes a review of the electronic medical records of patients over 18 years of age diagnosed with rheumatoid arthritis according to inclusion and exclusion criteria. Laboratory tests will be performed, including a lipid and liver profile, as well as transient hepatic elastography (TEE) to determine the degree of fibrosis. **Results:** The collected information will be subsequently analyzed using statistical software to ultimately address the objectives outlined in the conclusions.

Keywords: Liver fibrosis, metabolic factors, methotrexate

ÍNDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

RESUMEN

ABSTRACT

INTRODUCCIÓN 1

CAPITULO I..... 3

1 PLANTEAMIENTO TEORICO 3

1.1 Enunciado del problema..... 3

1.2 Descripción del problema 3

1.3 Interrogantes de la Investigación 4

1.4 Justificación del Problema 4

2 OBJETIVOS..... 5

2.1 Objetivo General 5

2.2 Objetivos Específicos..... 5

3 MARCO TEÓRICO 6

3.1 Conceptos Básicos 6

4 REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS..... 14

4.1 A nivel Local..... 14

4.2 A nivel Nacional 14

4.3 A nivel Internacional..... 15

5 HIPOTESIS 17

CAPÍTULO II 18

2. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL..... 18

2.1 Técnicas, instrumentos y materiales de Verificación..... 18

2.2 Campo de verificación 18

2.3 Unidad de estudio, ámbito y población..... 18

2.4 Criterios de Inclusión 19

3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCION DE DATOS 19

3.1. Organización 19

3.2. Recursos 20

3.3. Criterios para manejo de resultados 21

CRONOGRAMA	22
REFERENCIAS.....	23



ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	26
ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS	27



INTRODUCCIÓN

En los últimos años, se está viendo el incremento de casos de fibrosis y cirrosis hepática de múltiples etiologías, constituyendo con esto el aumento en la morbilidad y mortalidad de cada paciente con factores de riesgo metabólicos a desarrollar esta enfermedad.

Es sabido que en nuestro medio, la clásica enfermedad por hígado graso actualmente llamada enfermedad hepática esteatósica siendo relacionada por la disfunción metabólica (por sus siglas en inglés: MASLD) es el origen más frecuente asociada a esta fibrosis (1), seguida del trastorno por consumo de alcohol crónico, las hepatitis infecciosas a la cabeza de etiología viral y endémica en algunas regiones de nuestro país, además y que últimamente se está viendo más casos de hepatopatías crónicas de causa autoinmune y las asociadas a fármacos, la cual muchas veces se manifiesta de forma silente y asintomática pudiendo reconocerla recién cuando la fibrosis ya se encuentra establecida. Muchos fármacos participan y tienen riesgo de desarrollo de fibrosis hepática los cuales a la cabeza y en nuestro medio se encuentran los AINES, metrotexato y la amiodarona (2).

A su vez también en la consulta médica especialmente en el servicio de Reumatología se ve el aumento de pacientes con artritis reumatoidea, en los cuales el tratamiento de primera línea recibe de manera crónica el metrotexato según recomendación de las guías actuales de su especialidad, generando con ello mayor riesgo de fibrosis si es que no se realiza el monitoreo adecuado, en muchos casos recién siendo evaluados cuando la enfermedad hepática se encuentra en estadio de cirrosis.

Clásicamente se relacionó el riesgo de hepatotoxicidad y consiguiente fibrosis hepática del metrotexato, a la cantidad de dosis acumulada, sin embargo, en últimos estudios y revisiones se ha visto que estaría más en relación a ciertos factores de riesgo previamente y durante el tratamiento con este fármaco (3), los cuales deberían ser identificados y monitorizar durante este, aun como mencionan dichos estudios se requiere mayor evidencia que pueda respaldar esta teoría.

La monitorización del riesgo de fibrosis a nivel mundial cuenta con diversas modalidades desde estudios no invasivos donde por exámenes sanguíneos y detección de ciertas moléculas podemos calcular scores e índices, el uso de Elastografía transitoria y hasta la biopsia hepática con el riesgo de eventos adversos que esta conlleva (4). Dichos estudios de moléculas no

estarían disponibles en nuestro medio y muchos de ellos requieren de laboratorios especializados por ende no son tan útiles en la práctica diaria, tan solo se contaría con hematología y bioquímica hepática para poder valorar esta patología, y es donde el uso de la Elastografía transitoria jugaría un rol más importante como marcador no invasivo; dejando los casos más difíciles a la biopsia hepática.

El monitoreo del riesgo de fibrosis secundaria a fármacos resulta útil y sencilla, para poder disminuir la prevalencia de pacientes con cirrosis hepática en nuestro medio y así abaratar costos en salud y disminuir la morbimortalidad.



CAPITULO I

1. PLANTEAMIENTO TEORICO

1.1 Enunciado del problema:

Determinar la relación de los factores metabólicos asociados a fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.

1.2 Descripción del problema:

1.2.1 Área del conocimiento:

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Gastroenterología
- Línea: Hepatología

1.2.2 Operacionalización de Variables:

VARIABLE	INDICADOR	SUBINDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
FACTORES METABOLICOS	Prediabetes/ Diabetes mellitus	Prediabetes HbA1C: 5.7 – 6.4% Diabetes mellitus HbA1C: $\geq 6,5$ %	Cualitativo
	Sobrepeso/ Obesidad	Circunferencia abdominal: Varones: ≥ 90 cm. Mujeres: ≥ 80 cm. IMC: 25.0 - 29.9: Sobrepeso 30.0 o más: Obesidad	
	Dislipidemias	Triglicéridos ≥ 150 mg/dl HDL-colesterol ≤ 39 mg/dl en hombres ≤ 50 mg/dl en mujeres	
	Hipertensión arterial	$\geq 130/85$ mmHg o tratamiento para la hipertensión	
FIBROSIS HEPATICA	Valor obtenido por Elastografía transitoria registrado: kPa	F0-F1: < 7 kPa F2: 7-8.8kP F3: 8.8-10.5kPa F4: > 10.5 kPa	Cualitativo

1.3 Interrogantes de la Investigación

1.3.1 Interrogante General:

¿Cuál es la relación de los factores metabólicos y la fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025?

1.3.2 Interrogantes Especificas

- ¿Cuál es la frecuencia de factores metabólicos en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025?
- ¿Cuál es la frecuencia de fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025?
- ¿Cuáles son los grados de fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025?
- ¿Cuál es la relación entre el tipo del factor de riesgo metabólico y la fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025?

1.4 Justificación del Problema:

La fibrosis hepática como paso hacia la cirrosis, es una condición patológica hacia el final de una enfermedad crónica del hígado; esta es producida por diversos factores muchos de ellos prevenibles, sin embargo debido a la falta de o mala información a la población sobre estas condiciones hacen que veamos muy frecuentemente en nuestra práctica diaria pacientes con hepatopatía crónica avanzada con descompensaciones que deterioran enormemente su calidad de vida aumentando la mortalidad y cada costos en el sistema de salud.

Entre las causas más continuas y que menos se distingue es la asociada al uso crónico de ciertos fármacos, siendo en nuestro Hospital, uno de ellos el metotrexato en el servicio de Reumatología, donde se maneja un gran número de pacientes con artritis reumatoidea, además teniendo muchos de ellos factores de riesgo metabólicos siendo la prediabetes o diabetes tipo 2, el sobrepeso/obesidad, la HTA y la dislipidemia; los cuales a su vez son muy prevalentes en nuestra población para el desarrollo de la fibrosis.

La originalidad del presente proyecto de investigación consiste en que no se ha realizado estudios similares a nivel local, por ende, estudiar el presente tema es muy

importante, porque destaca la identificación de factores metabólicos de fibrosis hepática, lo que permitirá un mejor seguimiento de los pacientes que tienen uso prologando de metotrexato.

Es factible debido que se revisaran cada historia clínica electrónica de cada paciente con diagnóstico de Artritis reumatoide; posteriormente se les realizara toma de exámenes de laboratorio como perfil hepático, lipídico y posteriormente de les realizara Elastografía transitoria procedimiento que no presenta efectos adversos directos además que no es doloroso y con las gestiones debida estaría al alcance de poder proporcionarlo para realizar dicho estudio.

La relevancia académica radica en que se podrá proporcionar más información sobre esta condición en los pacientes del servicio de Reumatología y unidad de infusiones reumatológicas, pudiendo establecer medidas más personalizadas de prevención y control del uso de esta droga, contribuyendo a la salud pública del Hospital Yanahuara y de la región Arequipa.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Determinar la relación entre los factores metabólicos y la fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.

2.2 Objetivos Específicos

- Determinar los factores metabólicos en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.
- Determinar la frecuencia de factores metabólicos en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.
- Determinar el grado de fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.
- Determinar la relación entre tipo de factor metabólico y grado de fibrosis hepática en pacientes con artritis reumatoidea con tratamiento de metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Conceptos Básicos:

3.1.1 Definición:

La fibrosis hepática es una etapa reversible, que acompaña a la progresión de la enfermedad hepática crónica independientemente de la etiología (5), la cual puede progresar hacia la cirrosis, insuficiencia hepática y la hepatocarcinoma sino se toman medidas necesarias para poder revertirla, generando un aumento en la morbilidad y mortalidad; además de aumento de costos en el sistema de salud (3). Se asocia comúnmente con daño hepático, inflamación y muerte celular (5).

3.1.2 Etiología:

La etiología de la fibrosis hepática es multifactorial (3), incluso pudiendo tener asociaciones y superposiciones entre sí, las causas más importantes en nuestro medio las enumeramos en la siguiente tabla.

PRINCIPALES ETIOLOGIAS DE LA FIBROSIS HEPATICA (4)	MASLD (Enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica)
	Alcohol
	Hepatitis virales
	Desordenes autoinmunes y colestásicos
	Fármacos
	Desordenes hereditarios del metabolismo (los más raros)
	Exceso de vitamina A

Entre los fármacos más asociados a fibrosis hepática tenemos: amiodarona, clorpromazina, metotrexato, metildopa, algunos AINES (antiinflamatorios no esteroideos) como el diclofenaco, naproxeno y los esteroides anabólicos (2).

La fibrosis hepática secundaria a fármacos a largo plazo parte desde un inicio de la hepatotoxicidad o injuria hepática asociada a drogas (DILI), su incidencia es difícil de establecer ya que muchas veces esta es sobreestimada y no hay un consenso para ello, además que existen diversos scores y criterios para establecer su diagnóstico siendo en muchos casos de exclusión. Se sabe que existen alrededor de mil fármacos que pueden

causarla y muchos productos herbolarios, podemos encontrar una amplia gamma establecida en una base de datos en el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales (NIDDK) llamada LiverTox. En países desarrollados como Estados Unidos y probablemente a nivel mundial está relacionada al origen más habitual de insuficiencia hepática aguda, aunque es importante destacar que sigue siendo una etiología mucho menos común de lesión hepática aguda en general. Se conocen dos mecanismos de injuria los cuales son de la forma intrínseca que está relacionada a la dosis y la idiosincrática que resulta siendo más impredecible. Además, esta entidad tiene diferentes formas de presentación clínica las cuales son manifestadas por alteraciones en el perfil hepático teniendo patrones como el de daño hepatocelular, colestásico y cuando tiene de ambos de forma significativa se denomina de patrón mixto (6).

3.1.3 Fisiopatogenia:

La fisiopatogenia de la fibrosis inducida por fármacos está en relación a un excesivo aumento del depósito de matriz extracelular debido a una respuesta de cicatrización incontrolada secundaria a una lesión hepática crónica en este caso por fármacos con potencial a ello. En este proceso participan diversos mecanismos que incluyen a la cascada inflamatoria, la activación de células estrelladas formando cicatrices fibrosas por la acumulación de matriz extracelular; todo ello es desencadenado en primera instancia por la necrosis y apoptosis de hepatocitos y colangiocitos creando un microambiente fibrótico para mediar las respuestas proinflamatorias (7).

3.1.4 Metrotexato (MTX):

Seguido de los AINES, el uso de Metrotexato, inicialmente desarrollado como agente quimioterapéutico contra el cáncer en la década de 1950, actualmente usado para el tratamiento entidades autoinmunes como la Artritis Reumatoidea está ampliamente conocida desde hace muchos años, forma parte de las recomendaciones de primera línea en las Guías NICE (The National Institute of Clinical Excellence). Durante décadas se ha descrito el daño hepático que produce el uso prolongado de este fármaco en diversos estudios de cohortes y retrospectivos (8). No son bien conocidos los mecanismos precisos de la hepatotoxicidad inducida por metrotexato, se han teorizado diversas vías, tanto dependientes como independientes del folato (9).

El mecanismo de acción del MTX cuando es usado como agente antiinflamatorio sistémico contra enfermedades de etiología autoinmune y no citotóxico, deriva de la inhibición de la enzima AICAR (o también llamado 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribósido o acadesina) e transformilasa, lo que altera el metabolismo de la adenosina y la guanina. Esto provoca la acumulación de adenosina, que ejerce una retroalimentación reprimiendo la activación de los linfocitos T, inhibiendo la función de los linfocitos B y aumentando la sensibilidad de los linfocitos T CD-95 activados. La combinación de estos procesos individuales produce un efecto antiinflamatorio sistémico. Además, el metotrexato suprime la actividad de la metiltransferasa e inhibe la unión de la interleucina-1 β a su receptor de superficie celular (10).

El MTX como otros fármacos, no está exento de efectos adversos, siendo los más frecuentes los gastrointestinales asociados a náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de apetito; el efecto adverso más significativo y grave es la hepatotoxicidad y posterior riesgo de fibrosis. Estos efectos secundarios son similares a la deficiencia de folato y pueden prevenirse suplementando el metotrexato con ácido fólico. Una hipertransaminasemia leve es típico, pero es poco común presentar esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis al tomar una dosis baja de metotrexato (10).

El verdadero impacto clínico deriva del riesgo potencial de fibrosis hepática significativa con el uso prolongado del MTX, que se ha estimado que ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes (rango: 3,5-7%), con algunos informes que vinculan la fibrosis con la dosis acumulada total (3).

La dosis acumulada total de MTX no es bien clara, difiere en muchos estudios, pero generalmente se establece dentro de un valor de 1000mg y 1500mg (11), en dosis máxima por semana de 25mg (12), además se recomienda el estudio no invasivo de la fibrosis y la monitorización antes del inicio, con seguimiento cada 4 a 8 semanas. Sin embargo, se encuentra otras revisiones donde nos dan el punto de dosis acumulada total de 3g y las dosis semanales de aproximadamente 15mg (26).

Hay factores de riesgo que estarían relacionados con mayor riesgo a la progresión hacia la fibrosis hepática (9):

- Consumo crónico de alcohol de forma moderada a severa
- Transaminasas aumentadas
- Antecedentes de hepatopatía (incluida la hepatitis)
- Diabetes mellitus
- HTA
- Obesidad
- MASLD
- Consumo de medicamentos hepatotóxicos (diferentes del metotrexato)
- Dislipidemias
- Ausencia de suplementación con ácido fólico durante la administración del metotrexato.

3.1.5 Factores de riesgo metabólicos

Siendo los primordiales factores de riesgo metabólico: La pre diabetes o diabetes mellitus, Obesidad, MASLD, dislipidemias y la Hipertensión arterial (HTA); siendo estos muy prevalentes en nuestro país.

De acuerdo con la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) “Perú: Enfermedades no transmisibles y transmisibles 2024”: el 25.7 % de individuos que tienen más de 15 años poseen obesidad y el 36.5 % sobrepeso, en cambio el 62.2 % tiene exceso de peso. Además, el 5.3% de personas que tienen 15 años a más se diagnosticaron con diabetes mellitus por un especialista médico, a veces en su vida, se toman como parámetros para su diagnóstico: Circunferencia abdominal: Varones: ≥ 90 cm, Mujeres: ≥ 80 cm y el Índice de Masa Corporal (IMC): ≥ 25 kg/m². En cuanto a la HTA el 14.2% de la población mayor de 15 años, tiene la enfermedad, el registro de presión arterial sostenido para su diagnóstico es de PA $\geq 130/85$ mmHg.

La diabetes mellitus según la última Guía del años 2025 de la American Diabetes Association (ADA), se diagnostican clásicamente con valores de hemoglobina glicosilada A1C $\geq 6,5$ %, glicemia en ayunas de mínimo 8 horas de ≥ 126 mg/dL, glicemia plasmática a las 2 h ≥ 200 mg/dl en la prueba de tolerancia a la glucosa oral y una glicemia plasmática aleatoria ≥ 200 mg/d, con síntomas de hiperglicemia; y la prediabetes con valores de hemoglobina glucosilada A1C 5,7–6,4%, glicemia

plasmática en ayunas de 100 mg/dL a 125 mg/dL y glicemia plasmática de 2 h durante OGTT de 75 g 140 mg/dL a 199 mg/dL durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral. (13)

La enfermedad hepática esteatósica relacionada con la disfunción metabólica (EHMA ó MASLD por sus siglas en inglés) se convirtió en la enfermedad hepática crónica más habitual. La presencia de MASLD está estrechamente relacionada con otras enfermedades siendo: la obesidad, diabetes tipo 2 y demás factores de riesgo metabólico como la dislipidemia y la hipertensión arterial. Siendo definida como la presencia de esteatosis en el hígado en presencia de un factor de riesgo cardiometabólico. El término MASLD abarca diferentes afecciones, como la esteatosis hepática aislada (hígado esteatósico asociado a disfunción metabólica, MASL), la esteatohepatitis relacionada a disfunción metabólica (MASH), así como la fibrosis y la cirrosis. La MASLD reemplaza el antiguo término de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y se integra en la nueva definición de consenso de enfermedad hepática esteatósica (SLD) (14).

En cuanto a las dislipidemias, se refieren a niveles anormales de lípidos en el torrente sanguíneo, representando un factor de riesgo relevante para las enfermedades cardiovasculares y MASLD. Esta entidad se diagnostica por pruebas bioquímicas pudiendo tener desde niveles elevados y aislados de colesterol hasta dislipidemias mixtas donde los triglicéridos también se encuentran elevados. Tenemos como referencia los siguientes valores laborales asociados a síndrome metabólico: colesterol total ≥ 200 mg/dL LDL colesterol (Colesterol de lipoproteínas de baja densidad) ≥ 100 mg/d, HDL colesterol ≤ 39 mg/dl en hombres ≤ 50 mg/dl en mujeres y triglicéridos ≥ 150 mg/dL (15).

3.1.6 Diagnóstico de la Fibrosis Hepática:

En estadios iniciales de la fibrosis hepática, el hígado como órgano noble tiene capacidad de regeneración, por ende, es importante detectar esta condición para evitar su progresión a la cirrosis siendo ya un estadio irreversible y posteriormente insuficiencia hepática (16).

El diagnóstico de la fibrosis hepática viene dado por pruebas no invasivas y las invasivas siendo el Gold estándar la biopsia hepática.

3.1.6.1 Pruebas no invasivas (4):

Últimamente, se han desarrollado diversos biomarcadores sanguíneos no invasivos y modalidades o pruebas de diagnóstico por imagen, determinando la presencia y la gravedad de la fibrosis hepática. Entre ellas tenemos las pruebas serológicas y las pruebas imagenológicas

Pruebas serológicas (16):

Estos métodos se basan en la interacción compleja y dinámica entre la respuesta inflamatoria y la fibrogénesis, incluyendo elementos de la síntesis y degradación de la matriz extracelular.

Entre los diferentes que se usan y están disponibles tenemos el panel de biomarcadores sanguíneos tanto directos los cuales se asocian con el proceso de formar y degradar la matriz extracelular o con la patogénesis de la fibrogenesis y fibrinolisis como el ácido hialurónico (AH) e indirectos como las metaloproteasas que indican alteraciones en la función y daño hepático; que correlacionadas con datos demográficos resultan en formulas y algoritmos que nos ayudan a predecir como el índice de fibrosis 4 (FIB-4), score Índice de relación aspartato aminotransferasa plaquetas (APRI), entre otros.

En esta revisión nos enfocaremos más en los marcadores indirectos, entre ellos las transaminasas y en los scores en los cuales utilizando parámetros demográficos y bioquímicos con hematológicos básicos; y dejando solo mencionando los marcadores directos ya que estos no se disponen con facilidad en nuestro medio y solo se realizan en laboratorios especializados.

• Marcadores indirectos:

- **Transaminasas:** La alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST) son enzimas hepáticas que indican daño a los hepatocitos. En pacientes que tiene la enfermedad hepática, es común encontrar niveles bajos de ALT junto con un aumento de AST y de la relación AST/ALT, lo que sugiere un posible proceso de fibrosis hepática; sin embargo, esta relación no nos distingue el grado de fibrosis.
- **Score FIB-4:** Este índice se basa en la interacción de la edad con la AST, ALT y las plaquetas, es de los índices más usados y recomendados por las sociedades especialmente en pacientes con

enfermedad esteatósica metabólica, teniendo como punto de corte para fibrosis de 2.67; aunque algunos estudios lo aumentan hasta 3.25. Esta herramienta es eficaz para el cribado de fibrosis hepática por su alto valor predictivo positivo, y proponiendo un punto de corte de 1,3 como referencia descartando una fibrosis avanzada.

- **Score APRI:** Se calcula con la relación de AST/plaquetas. En la actualidad se calcula el índice m-APRI, que es score modificado al cual se le ha añadido la edad y la albumina sérica; Este índice ha demostrado mejorar la capacidad predictiva de fibrosis avanzada y cirrosis en el contexto de la hepatitis vírica. Sin embargo, en pacientes de 65 años o más, su especificidad para detectar fibrosis avanzada disminuye, conllevando a un aumento en la proporción de falsos positivos. Por esta razón, se ha ajustado el punto de corte del FIB-4 en este grupo etario, elevándolo a 2 para mejorar la precisión diagnóstica.

- **Marcadores directos:**

- **Proteínas de la matriz extracelular:** La utilidad clínica de estos biomarcadores directos al evaluar la fibrosis hepática ha sido ampliamente respaldada, evidenciando un aumento significativo en su sensibilidad y especificidad cuando se emplean de manera combinada. Entre los más relevantes está el ácido hialurónico (AH), el propéptido N-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP), colágeno tipo IV (CIV), la laminina (LN), el fragmento de escisión de la N-proteasa del PIIINP (PRO-C3), las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y su inhibidor tisular (TIMP), junto con otros marcadores menos utilizados en la práctica clínica habitual.
- **Índices calculados usando las proteínas de la matriz extracelular:** se tiene el Enhanced Liver Fibrosis (ELF) es una prueba sanguínea patentada en el que mide tres moléculas estando en el metabolismo de la matriz hepática (TIMP-1, PIIINP y ácido hialurónico), dando un valor reflejado en la gravedad de la fibrosis hepática.

Con esta prueba se distingue la fibrosis grave, moderada y descarte de fibrosis; siendo comparable según guías internacionales del

hígado con la elastografía transitoria al estudiar la fibrosis hepática, cuyo método se detalla más adelante.

Pruebas imagenológicas:

- **Elastografía transitoria (ET) (24):** es una prueba que se utiliza para estimar de modo no invasiva el grado de fibrosis y esteatosis hepática. Consiste en un transductor de ondas ultrasónicas montado en un vibrador. Las vibraciones se transmiten al tejido hepático mediante la propagación de una onda transversal elástica. Posteriormente, se mide la velocidad de la onda transversal y el resultado expresado en kilopascales (kPa). El kPa corresponde a la rigidez hepática, ya que las ondas sonoras se propagan más rápido en medios con mayor elasticidad. Por lo tanto, el kPa representa la medida de la rigidez hepática (LSM), siendo los valores que nos da la medición: F0-F1: < 7kPa, F2: 7-8.8kPa, F3: 8.8-10.5kPa y F4: >10.5 kPa (25)

La esteatosis hepática se representa mediante el parámetro de atenuación controlada (PAC o CAP en inglés). El CAP se mide por la pérdida de energía a medida que la onda sonora atraviesa el medio y se expresa en dB/m.

La ET se ha adoptado como una técnica de investigación de rutina para el monitoreo de la lesión hepática en pacientes tratados con MTX (17).

3.1.6.2 Pruebas invasivas:

Como Gold estándar para diagnosticar fibrosis hepática tenemos la biopsia hepática (26).

Biopsia hepática

Sigue siendo la prueba de referencia para cuantificar y estadificar la fibrosis hepática, es un procedimiento invasivo. Conllevando a riesgos significativos, que incluyen sangrado y hospitalización, con una tasa general de sangrado hasta 7 días después de la biopsia de 6,5 por 1000 biopsias (3).

Existen sistemas de puntuación (índices de actividad histológica, IHA) para la estadificación de las enfermedades hepáticas: Los más usados son el score de Metaanálisis de Datos Histológicos en Hepatitis Virales (METAVIR) el cual utiliza cinco estadios (0 a 4), y el Ishak HAI se refiere a siete estadios (0 a 6).

Estos estadios se resumieron como fibrosis nula a leve (F0-1), fibrosis significativa (F2), fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4), y Ishak define las etapas como F0-2, F3, F4 y F5, respectivamente (18). La puntuación representa categorías de gravedad creciente basadas en una combinación de la cantidad de fibrosis y las formas fibrosas como septos, puentes y nódulos. La principal desventaja del diagnóstico histológico de grados de fibrosis basado en sistemas semicuantitativos es la subjetividad del observador (19).

3.1.7 Tratamiento

Desafortunadamente, la reversión de la fibrosis hepática es lenta y, con frecuencia, imposible en casos de fibrosis avanzada o cirrosis (5).

Actualmente las opciones terapéuticas para la fibrosis hepática se concentran en prevenir cada factor causante inicial de la inflamación hepática, la muerte celular de los hepatocitos y el estrés oxidativo. El trasplante de hígado se considera como opción única terapéutica para la etapa avanzada de la cirrosis hepática y el cáncer. Para evitar la etapa potencialmente mortal de la fibrosis hepática avanzada y la cirrosis, se necesitan tratamientos antifibróticos que incluyan fármacos biológicos, medicamentos, cambios en la dieta y prevención del comportamiento.

Los tratamientos prometedores para la fibrosis hepática siguen siendo las estrategias preventivas, como un tratamiento de la infección viral de la hepatitis, la inhibición de la progresión de MASLD y la obesidad, la modificación dietética. Se requieren evaluaciones preclínicas y clínicas para nuevos tratamientos de la fibrosis hepática, mientras aún carecemos de estrategias actualmente efectivas para el tratamiento de la fibrosis hepática. (5).

4. REVISIÓN DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

4.1 A nivel Local: No se cuenta con antecedentes investigativos del tema a este nivel.

4.2 A nivel Nacional:

Título: “Efectos adversos del tratamiento con metrotexato en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna 2008-2012” (20)

Autor: “Turpo Ponce Pablo Joe” (20)

Resumen: Esta tesis desarrollada en la ciudad de Tacna del 2013, con un estudio observacional, retrospectivo y de corte transversal, en la cual se investigó historias clínicas y se realizó una ficha para recolectar datos de pacientes diagnosticados con artritis reumatoide, recibían metotrexato, cumpliendo criterios de inclusión y de exclusión como parte de su tratamiento; específicamente analizando los efectos adversos que se describían posteriormente se hizo una base de datos y finalmente se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15 para analizar los datos; siendo los efectos adversos más frecuentes los gastrointestinales como la dispepsia en la mayor parte de los pacientes, seguido de la hipertransaminasemia y la anemia como más frecuentes. Concluyendo que entre los efectos adversos más frecuentes en esos pacientes en ese tiempo de estudio fue los gastrointestinales.

4.3 A nivel Internacional

Título: “Correlation between Cumulative Methotrexate Dose, Metabolic Syndrome and Hepatic Fibrosis Detected by FibroScan in Rheumatoid Arthritis Patients”. (21)

Autor: Lertnawapan, R., Chonprasertsuk, S., Siramolpiwat, S., & Jatuworapruk, K. (2023). (21)

Resumen: Este trabajo de investigación realizado en el Hospital Universitario Thammasat, Tailandia, entre noviembre de 2020 y noviembre de 2021, se analizaron 295 pacientes que habían recibido al menos 1000 mg de MTX en dosis acumulada, fueron examinados mediante elastografía transitoria. Todos los pacientes, independientemente de si tenían fibrosis hepática, fueron comparados para identificar los factores de riesgo. Se encontró que ciento siete pacientes (36,27%) tenían fibrosis hepática ($TE > 7$ kPa). Tras el análisis multivariado, solo el Índice de masa corporal (IMC), la resistencia a la insulina y la dosis acumulada de MTX se asociaron con fibrosis hepática. Llegando a la conclusión que, si bien la dosis acumulada de MTX y el síndrome metabólico son factores de riesgo de fibrosis hepática, el síndrome metabólico, que incluye un IMC elevado y resistencia a la insulina, supone un elevado riesgo. Por ende, los pacientes con Artritis Reumatoide prescritos con MTX y que presentan factores de síndrome metabólico deben ser monitorizados atentamente para detectar signos de fibrosis hepática.

Título: “Dosis acumulada de metotrexato y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis: cuantificación mediante Elastografía transitoria” (22)

Autor: Eva Vilarrasa (2023) (22)

Resumen: El objetivo de este trabajo de investigación tipo observacional, no intervencionista, prospectivo y bicentrico elaborado en la ciudad de Barcelona en el 2023, como tesis doctoral de la Universidad Autónoma de Barcelona fue determinar la asociación entre el tratamiento prolongado con metotrexato (MTX) y otros factores de riesgo con la esteatosis hepática (estudiado a través de ecografía) y la fibrosis (cuantificada a través de elastografía transitoria), en 170 pacientes con psoriasis que se les realizó una elastografía transitoria para evaluar la fibrosis hepática. El estudio se llevó a cabo una evaluación integral que incluyó ecografía hepática y el cálculo de índices no invasivos de fibrosis, como el FIB-4 y el NAFLD Fibrosis Score (NFS). Asimismo, se analizó la posible correlación entre la dosis teniendo metotrexato (MTX) y la rigidez hepática, medida mediante elastografía transitoria (expresada en kPa), así como con los parámetros antes mencionados. Los resultados evidenciaron que no existía una asociación relevante entre la dosis total acumulativa de MTX y los valores de rigidez hepática en la cohorte estudiada. En cambio, se identificó una relación independiente entre la presencia de fibrosis hepática y factores siendo la diabetes mellitus, obesidad y la edad avanzada. También, se obtuvo una correlación positiva entre los índices FIB-4 y NFS con los valores obtenidos por Fibroscan. En conclusión, en pacientes con psoriasis tratados con MTX, la fibrosis hepática avanzada es poco frecuente y no parece estar directamente vinculada a la exposición acumulada al fármaco. Factores metabólicos y relacionados con el envejecimiento parecen tener un rol más determinante en la progresión de la fibrosis hepática en este grupo de pacientes.

Título: “Assessment of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: Utility of fibroscan and biochemical markers in routine clinical practice”. (23)

Autor: Andrea de Diego-Solaa, Agustín Castiella Eguzkizab, Luis María López Domínguez, Iratxe Urreta Barallobrec, María José Sánchez Iturrib, Joaquín María Belzunegui Otañoa, Eva María Zapata Morcillo, On behalf of Methotrexate fibrosis group. (2022) (23)

Resumen: El objetivo fue evaluar la prevalencia de fibrosis hepática, medida mediante Fibroscan y el índice APRI, en 59 pacientes que tienen más de 18 años con Artritis Reumatoide tratados con MTX reclutados entre el 1 de febrero de 2019 y el 31 de enero de 2020 en las consultas de reumatología de un único centro (Hospital Universitario Donostia). Asimismo, se analizó la posible relación entre la fibrosis hepática y tanto la duración del tratamiento con metotrexato (MTX) como la dosis acumulada del fármaco. En promedio, los pacientes habían recibido tratamiento durante $82,4 \pm 65,1$ meses, con una dosis acumulada media de $5214,5 \pm 4031,9$ mg. De los evaluados, cinco pacientes cumplieron criterios de fibrosis hepática según los resultados del FibroScan, mientras que solo uno presentó una puntuación sugestiva de fibrosis a través del índice APRI. No se observó diferencias relevantes en la presencia de fibrosis hepática, evaluada por APRI o FibroScan, entre los pacientes con dosis acumulativas mayores o menores a 4000 mg de MTX. Además, no se demostró una relación significativa entre la fibrosis hepática y la duración del tratamiento. En conclusión, la fibrosis hepática en pacientes que tienen artritis reumatoide tratados con MTX parece ser un fenómeno multifactorial, más allá del efecto acumulativo del fármaco. En este contexto, el uso de FibroScan se perfila como una herramienta clínica útil para detectar tempranamente esta complicación.

5. HIPOTESIS:

Dado que en la historia natural de la enfermedad hepática crónica la progresión hacia la fibrosis esta influenciada por varios factores: uno de ellos el uso de medicamentos como metotrexato, siendo en nuestro medio muy prevalentes las enfermedades relacionadas al síndrome metabólico; es probable que exista relación entre los factores metabólicos y fibrosis hepática en pacientes con tratamiento de Metotrexato del Hospital III Yanahuara del año 2025.

CAPÍTULO II

2. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

2.1 Técnicas, instrumentos y materiales de Verificación:

2.1.1. Técnicas:

La técnica utilizada la revisión documental de historias clínicas virtuales del sistema ESSI de pacientes con diagnóstico CIE 10 de artritis reumatoidea que estén en tratamiento con metotrexato del Hospital III Yanahuara.

Los pacientes que tengan los datos completos se ubicaran para ser citados y realizar toma de análisis de laboratorio y la medición de fibrosis hepática mediante elastografía transitoria.

2.1.2. Tipo de Investigación:

El tipo de investigación es analítico, de campo, de corte transversal y de nivel descriptivo y correlacional.

2.1.3. Instrumento:

El instrumento principal será una ficha para recolectar los datos (Anexo 2) compuesta de catorce ítems, las preguntas fueron cerradas, principalmente dicotómicas, y otros incluyeron opciones de varias respuestas.

2.2 Campo de verificación:

2.2.1 Ubicación espacial:

El ámbito de investigación tiene por ubicación al servicio de reumatología y la unidad de terapia biológica dentro del Hospital III Yanahuara – EsSalud que pertenece a la ciudad y departamento de Arequipa, Perú.

2.2.2 Ubicación temporal:

La elaboración de tesis se ejecutará de mayo a julio del 2025.

2.3 Unidad de estudio, ámbito y población:

2.3.1 Población:

Son todos los Pacientes con diagnóstico CIE 10 de Artritis Reumatoidea del servicio de reumatología del Hospital III Yanahuara, de mayo a julio del 2025.

2.3.2 Muestra

De la población se obtendrá una muestra según cada criterio de inclusión y exclusión determinados.

2.4 Criterios de Inclusión:

- Pacientes que tiene más 18 años de ambos géneros que son diagnosticados con artritis reumatoidea.
- Pacientes que estén recibiendo tratamiento con metrotexato de forma regular sin periodos de interrupción en los últimos 6 meses según historia clínica electrónica.

2.5 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con tratamiento irregular de metrotexato.
- Pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de etiología determinada.
- Pacientes que reciban otros fármacos con riesgo de hepatotoxicidad.
- Pacientes que no firmen consentimiento informado para la toma de exámenes laboratoriales y/o realización de Elastografía transitoria hepática.

3. ESTRATEGIAS DE RECOLECCION DE DATOS

3.1. Organización:

La investigación se ejecutará de acuerdo con las subsiguientes etapas:

1. **Primera etapa:** se presentará una solicitud al área encargada de investigación del Hospital III de Yanahuara, al área de especialidades médicas y el servicio de reumatología autorizó para poder recolectar los datos de cada historia clínica de los pacientes que se atendieron entre 2019 y 2024.
2. **Segunda etapa:** se hará una coordinación con el personal que se encarga de las instalaciones de dicho hospital para revisar historias clínicas virtuales, considerando cada criterio de inclusión y exclusión.
3. **Tercera etapa:** Luego de elegir cada historia clínica que cumplen con los criterios establecidos, se procederá a completar la ficha para recolectar los datos (Anexo 2). La extracción de información se llevará a cabo de forma segura y bajo estrictos principios éticos, garantizando el adecuado manejo y confidencialidad de los datos recopilados.

4. **Cuarta etapa:** se ubicará a dichos pacientes y se programará un estudio de Elastografía transitoria y toma de análisis laboratorio, peso, talla y perímetro abdominal, según indicaciones y contraindicaciones de realizarse el estudio, previo consentimiento informado.
5. **Quinta etapa:** cada dato obtenido será acopiado en una base de dato usando el programa Microsoft Excel versión 2021, para luego ser analizados con un programa estadístico y posteriormente se elaborarán las tablas respectivas.
6. **Sexta etapa:** según revisión de tablas, se usarán para poder responder a las interrogantes de la investigación, posteriormente se realizará la discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones finales.

3.2. Recursos

La investigación contará con los siguientes recursos:

3.2.1 Recursos Humanos:

- Responsable: M. C. Zaul Max Medina Guillen
- Asesor: Dra. Judith Medina Alvarez
- Personal de apoyo: Personal capacitado en apoyo de consulta externa de Elastografía transitoria que incluyen licenciadas en enfermería y personal de informática del Hospital III Yanahuara.

3.2.2 Recursos Materiales:

Para la elaboración del estudio científico:

- Investigaciones previas como artículos científicos, revisión de casos, tesis de grado o postgrado y revisión de expertos en revistas científicas.

Como material e insumos:

- Papel bond A4.
- Lapiceros, lápiz y borrador.
- Engrapador, clips y demás útiles de oficina.
- USB (memoria).
- Laptop con los programas de Microsoft Excel y SPSS versión 27

3.2.3 Recursos Económicos

La investigación está financiada por recursos propios.

3.3. Criterios para manejo de resultados

3.3.1A nivel de recolección:

Los datos se recolectarán en el mes de julio del 2025, cumpliendo con cada criterio de inclusión y exclusión establecidos del Hospital.

3.3.2A nivel de sistematización:

Los datos se procesarán en una hoja del programa de Microsoft Excel y posteriormente analizar con el programa estadístico SPSS v.27.

3.3.3A nivel de estudio de datos:

Una vez de analizar la estadística descriptiva se realizará al armado de tablas y elaboración de gráficos con la interpretación correspondiente y discusión de acuerdo con otros estudios realizados con el fin de realizar la comparación de los hallazgos obtenidos.

CRONOGRAMA:

ACTIVIDADES	MESES								
	MAYO	JUNIO				JULIO			
	SEMANAS								
Investigación bibliográfica	X	X	X	X					
Elaboración del proyecto de tesis		X	X	X	X				
Aprobación del proyecto de tesis					X				
Recolección de datos						X	X	X	
Procesamiento de datos									X
Elaboración de tesis									X

REFERENCIAS

1. Altamirano-Barrera, A., Barranco-Fragoso, B., & Méndez-Sánchez, N. (2017). Management Strategies for Liver Fibrosis. *Annals of Hepatology*, 16(1), 48
2. Disorders and Medications/Substances That Can Cause Hepatic Fibrosis. MSD manual. Professional versión. Citado de: <https://www.msmanuals.com/professional/multimedia/table/disorders-andmedicationssubstances-that-can-cause-hepatic-fibrosis>. (Citado el 17 de junio del 2025).
3. Atallah, Edmond et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *Journal of Hepatology* 2023, Volume 78, Issue 5, 989 – 997.
4. Sterling, Richard K.; Patel, Keyur; Duarte-Rojo, Andrés; Asrani, Sumeet K.; Alsawas, Mouaz; Dranoff, Jonathan A.; Fiel, María Isabel; Murad, M. Hassan; Leung, Daniel H.; Levine, Déborah; Taddei, Tamar H.; Taouli, Bachir; Rockey, Don C. Guía práctica de la AASLD sobre la evaluación no invasiva de la enfermedad hepática basada en la sangre para la fibrosis y la esteatosis hepática. *Hepatología* 81(1):p 321-357, enero de 2025.
5. Zhang CY, Liu S, Yang M. Treatment of liver fibrosis: Past, current, and future. *World J Hepatol.* 2023 Jun 27;15(6):755-774.
6. Francis P, Navarro VJ. Drug-Induced Hepatotoxicity. [Updated 2024 Sep 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
7. Zeng Xiangchang , Huang Deliang , Zhu Zhibin , Cai Qingxian , Yang Yang , Lu Hongzhou , Chen Jun. Mechanism-guided drug development and treatment for liver fibrosis: a clinical perspective. *Frontiers in Pharmacology*, Volume 16 – 2025. (2025)
8. Mehonaz Sultana, Md Asrarul Islam, Rhema Khairnar, Sunil Kumar, A guide to pathophysiology, signaling pathways, and preclinical models of liver fibrosis, *Molecular and Cellular Endocrinology*, Volume 598, 2025, 112448, ISSN 0303-7207
9. Labadie JG, Jain M. Noninvasive Tests to Monitor Methotrexate-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019 Mar 29;13(3):67-71.
10. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. [Updated 2024 Dec 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.

11. Igualada Quintanilla, Jesús, Romero Candel, Gregorio, & Tejada Cifuentes, Francisco. (2016). Metotrexato: toxicidad pulmonar, hepática y hematológica. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(3), 159-166.
12. Bishnoi P, Kumari R, Thappa DM. Monitoring methotrexate hepatotoxicity in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77:545-548
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 1 January 2025; 48 (Supplement_1): S27–S49.
14. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) Tacke, Frank et al. *Journal of Hepatology*, Volume 81, Issue 3, 492 - 542
15. Pappan N, Awosika AO, Rehman A. Dislipidemia. [Actualizado el 4 de marzo de 2024]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025.
16. Maroto-García J, Moreno-Álvarez A, Sanz de Pedro MP, Buño-Soto A, González Á. Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Adv Lab Med*. 2024 Feb 14;5(2):131-147. Spanish.
17. Tim Brotherton, Maya Mahmoud, Sam Burton, Kamran Qureshi. Liver Elastography for the Detection of Methotrexate-Induced Liver Injury: A Retrospective Study (2024). *EMJ*. 2024;9[1]:118-125.
18. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. Guía del Colegio Americano de Reumatología de 2021 para el tratamiento de la artritis reumatoide. *Arthritis Care Res* 2021; 73: 924–939.
19. Arjmand, A., Tsiouras, MG, Tzallas, AT, Forlano, R., Manousou, P. y Giannakeas, N. (2020). Cuantificación de la fibrosis hepática: un estudio comparativo. *Applied Sciences*, 10 (2), 447.
20. Turpo Ponce, Pablo Joe. “Efectos adversos del tratamiento con metrotrexato en pacientes diagnosticados con artritis reumatoide en el hospital III Daniel Alcides Carrión de la ciudad de Tacna 2008-2012”. Tesis de grado para optar el título profesional de médico cirujano, Universidad Privada de Tacna; 2013.
21. Lertnawapan, R., Chonprasertsuk, S., Siramolpiwat, S., & Jatuworapruk, K. (2023). Correlation between Cumulative Methotrexate Dose, Metabolic Syndrome and Hepatic Fibrosis Detected by FibroScan in Rheumatoid Arthritis Patients. *Medicina*, 59(6), 1029.

22. Villarrasa Rull, Eva. “Dosis acumulada de metotrexato y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis: cuantificación mediante elastografía transitoria”. Tesis de doctorado. Universidad Autónoma de Barcelona. Programa de Doctorado en Medicina (2023). Citado el 25 de junio del 2025.
23. Andrea de Diego-Sola, Agustín Castiella Eguzkiza, Luis María López Domínguez, Iratxe Urreta Barallobre, María José Sánchez Iturri, Joaquín María Belzunegui Otaño, Eva María Zapata Morcillo, On behalf of Methotrexate fibrosis group (2022). Assessment of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: Utility of fibroscan and biochemical markers in routine clinical practice. *Reumatol Clin.* 19 (2023) 412–416.
24. Andrea de Diego-Sola, et al. Assessment of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: Utility of fibroscan and biochemical markers in routine clinical practice, *Reumatología Clínica*, Volume 19, Issue 8, 2023, Pages 412-416,
25. Tim Brotherton, Maya Mahmoud, Sam Burton, Kamran Qureshi. Liver Elastography for the Detection of Methotrexate-Induced Liver Injury: A Retrospective Study. (2024); 9[1]:118-125.
26. AkbariRad M, Rezaieyazdi Z, Tajik A, Ataei B, Sarabi M, MehradMajd H, Vossoughinia H, Firoozi A. The relationship between dose of methotrexate and incidence of liver fibrosis in patients with rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2025 Feb;63(1):3-11.



ANEXOS

ANEXO N° 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE EXÁMENES DE LABORATORIO Y ELASTOGRAFIA TRANSITORIA HEPÁTICA

Yo, _____ identificado (a) con
DNI n° _____ en mi condición de paciente (padre, madre, representante legal
del (de la) paciente) _____ con historia
clínica n° _____, autorizo al (los) medico (s): Dr.
(a) _____ a
practicar el procedimiento: TOMA DE EXAMENES DE LABORATORIO Y DE
ELASTOGRAFIA TRANSITORIA HEPATICA, que consiste el medir mediante una sonda de
ultrasonido la rigidez y grado de esteatosis hepática; además de toma de análisis de laboratorio.

Habiendo oído informado y recibido explicación de lo siguiente:

Procedimiento: El paciente debe permanecer acostado boca arriba y levemente desviado a la izquierda sobre la camilla con su brazo derecho detrás de la cabeza, durante el examen debe contener la respiración en múltiples ocasiones mientras se adquieren las imágenes. Se aplica gel de ultrasonido sobre el lado derecho del abdomen y se explora con el transductor **¿Cuáles son los beneficios?** Ayuda a determinar el tratamiento del paciente según el grado de fibrosis, permitiendo actuar oportunamente en el tratamiento de las patologías del hígado. Sus indicaciones son las siguientes: ● Fibrosis: cicatrices en el hígado. ● Rigidez del hígado: dureza del hígado relacionada con las cicatrices del hígado. ● Cambios grasos: una acumulación anormal de grasa en el hígado. ● Esteatosis: una afección causada por tener demasiada grasa en el hígado. ● Puntuación CAP: la forma en que se mide el porcentaje de cambio grasa en su hígado. La fibrosis y la esteatosis se miden por separado.

Riesgos: Esta técnica no tiene riesgos ni tienen efectos secundarios, no utiliza radiación y adicionalmente es completamente indolora.

En virtud de lo anterior y entendido el contenido del presente consentimiento informado, así como, habiendo recibido la información solicitada, firmo y autorizo se me realice el procedimiento.

Fecha: Día: _____, mes: _____, año: _____.

Firma del paciente/padre/madre/representante legal

ANEXO N° 2: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

- SEXO:** c) HDL colesterol ≤ 39 mg/dl en
hombres ≤ 50 mg/dl en mujeres
- EDAD:** d) triglicéridos ≥ 150 mg/dL
- TALLA:** e) No

PESO:

Fibrosis hepática:

PRESION ARTERIAL:

1. Resultado de Elastografía
transitoria:

Factores metabólicos:

1. Pre diabetes o diabetes tipo 2:

- a) Prediabetes (HbA1C 5.7-6.4%)
b) Diabetes tipo 2 (HbA1C $\geq 6.5\%$)
c) Ninguno

- a) F0-F1: < 7 kPa
b) F2: 7-8.8kPa
c) F3: 8.8-10.5kPa
d) F4: >10.5 kPa

2. IMC:

- a) IMC igual o superior a 25kg/m^2
b) IMC igual o superior a 30kg/m^2
c) Ninguno

Metotrexato:

1. Dosis _____ y vía de
administración de MTX semanal de
a) Oral
b) SC

3. Perímetro abdominal:

- a) Hombre > 102 cm
b) Mujer > 88 cm
c) No

2. Cumple tratamiento según
indicaciones médica en los últimos
6 meses:
a) regularmente
b) Irregular
c) No cumple

4. HTA:

- a) PA $\geq 130/85$ mmHg o
tratamiento para la hipertensión
b) No

3. Tiempo de tratamiento con
MTX: _____

5. Dislipidemia:

- a) colesterol total ≥ 200 mg/dL
b) LDL colesterol ≥ 100 mg/dL

4. Tiempo de enfermedad con
MTX: _____