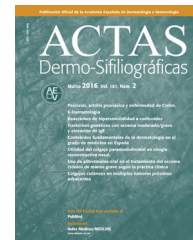




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Psoriasis e hígado graso no alcohólico



J.M. Carrascosa^{a,*}, C. Bonanad^b, E. Dauden^c, R. Botella^d y A. Olveira-Martín^e,
en nombre del Grupo de Trabajo en Inflamación Sistémica en Psoriasis

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona, Badadalonga, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital La Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^e Servicio de Aparato Digestivo, Hospital la Paz, Madrid, España

Recibido el 21 de julio de 2016; aceptado el 31 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Hígado graso no
alcohólico;
Esteatosis;
Tratamiento;
Biológicos;
Metotrexato

Resumen El hígado graso no alcohólico es la principal causa de enfermedad hepática en nuestro medio. Los pacientes con psoriasis presentan mayor prevalencia y gravedad y peor pronóstico de esta hepatopatía. El vínculo patogénico entre ambas es el estado de inflamación crónica y la resistencia periférica a la insulina, habitual en las comorbilidades asociadas a la psoriasis. Por este motivo, en la evaluación de los pacientes con psoriasis, en particular si existen componentes del síndrome metabólico y se requiere tratamiento sistémico, se recomienda descartar esta posibilidad. La coexistencia de psoriasis e hígado graso no alcohólico, con probable sinergia entre ambos, condiciona las medidas generales que deben recomendarse en estos pacientes y también la estrategia terapéutica, por la potencial hepatotoxicidad de algunos de ellos. En este sentido, algunos de los fármacos convencionales habituales como acitretino, metotrexato o ciclosporina presentan potenciales efectos hepatotóxicos cuya repercusión en cada paciente debe evaluarse de forma individualizada. Los fármacos anti-TNF podrían tener efectos beneficiosos fundamentados en el buen control del proceso inflamatorio y de una mejoría de la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se han descrito casos de hepatotoxicidad en algunos pacientes. No existe evidencia de efectos beneficiosos o perjudiciales de los fármacos anti p40 o anti IL-17.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com (J.M. Carrascosa).

KEYWORDS

Psoriasis;
 Nonalcoholic fatty
 liver disease;
 Steatosis;
 Treatment;
 Biologic agents;
 Methotrexate

Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Abstract Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most prevalent liver condition in the West. The prevalence and severity of NAFLD is higher and the prognosis worse in patients with psoriasis. The pathogenic link between psoriasis and NAFLD is chronic inflammation and peripheral insulin resistance, a common finding in diseases associated with psoriasis. NAFLD should therefore be ruled out during the initial evaluation of patients with psoriasis, in particular if they show signs of metabolic syndrome and require systemic treatment. Concomitant psoriasis and NAFLD and the likelihood of synergy between them place limitations on general recommendations and treatment for these patients given the potential for liver toxicity. As hepatotoxic risk is associated with some of the conventional drugs used in this setting (e.g., acitretin, methotrexate, and ciclosporin), patients prescribed these treatments should be monitored as appropriate. Anti-tumor necrosis factor agents hold the promise of potential benefits based on their effects on the inflammatory process and improving peripheral insulin resistance. However, cases of liver toxicity have also been reported in relation to these biologics. No evidence has emerged to suggest that anti-p40 or anti-interleukin 17 agents provide benefits or have adverse effects.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Hígado graso no alcohólico. Concepto

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la enfermedad por depósito de grasa en el hígado en ausencia de un consumo significativo de alcohol, uso de medicación esteatogénica (esteroides, metotrexato, tamoxifeno, amiodarona) o determinadas enfermedades hereditarias (enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, enfermedad de Wolman, enfermedad por depósito de ésteres de colesterol)¹. Excluidas estas causas, prácticamente todos los pacientes tienen un nexo epidemiológico común asociado a factores de riesgo metabólico, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial o dislipidemia. El mecanismo fisiopatológico compartido entre hígado graso y síndrome metabólico es la resistencia insulínica².

Histológicamente se distinguen 2 formas: la *esteatosis*, en la que existe un depósito de grasa sin daño hepatocitario y la *esteatohepatitis*, en la que, además, existe daño hepatocitario con inflamación y, eventualmente, fibrosis. En general, la mortalidad de los pacientes con hígado graso está aumentada respecto a población control ajustada sin hígado graso, de forma independiente a la variante histológica (esteatosis o esteatohepatitis), siendo la primera causa de muerte la cardiovascular³. Por su carácter inflamatorio, la esteatohepatitis tiene un potencial evolutivo hepático, de manera que un 15-25% de los pacientes habrá evolucionado a cirrosis en un plazo de 10 años. Una vez desarrollada la cirrosis, las complicaciones derivadas de ella (insuficiencia hepática, varices esofágicas, hepatocarcinoma) llevarán al 25% de los pacientes a la muerte en un plazo de 5 años⁴. Por qué en unos pacientes el depósito de grasa provoca inflamación y fibrosis y en otros no es desconocido, aunque probablemente intervienen factores genéticos y medioambientales⁵.

La trascendencia de la enfermedad reside en que, actualmente, es la primera causa de hepatopatía en Occidente. Aproximadamente un 20% de la población adulta general padece hígado graso no alcohólico y, de ellos, ≈20%

presenta la forma agresiva o esteatohepatitis⁶. En personas con síndrome metabólico la prevalencia de HGNA es mucho más elevada, de forma que la padece el 38% de las personas con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] 25-30), el 46% de los obesos (IMC 30-40), el 65% de los pacientes con obesidad grave (IMC 40-45) y hasta un 90% de los pacientes con obesidad mórbida (IMC > 45, de ellos, un 5% con cirrosis). En diabéticos la prevalencia de HGNA es del 69%, y de un 50% en los pacientes con hipertrigliceridemia⁷. Como manifestación de esta gravedad, la esteatohepatitis no alcohólica es, actualmente, la segunda causa de trasplante hepático en Estados Unidos y se espera que pase a ser la primera en los próximos años⁸.

Pese a estas cifras la enfermedad está claramente infra-diagnosticada debido a que, salvo en las formas ya muy avanzadas, carece de síntomas o signos que permitan sospecharla, y también porque, desde el punto de vista analítico, se caracteriza por una alteración leve e inespecífica de la bioquímica hepática, que incluso puede mantenerse dentro de los límites de la normalidad en un 15-39% de los pacientes^{9,10}.

El diagnóstico de enfermedad por hígado graso se basa en la demostración de la existencia de esteatosis en la biopsia hepática o en pruebas de imagen y en la exclusión de otras causas generales de enfermedad hepática, consumo de alcohol o de desencadenantes específicos de esteatosis¹. Teniendo en cuenta que el listado de motivos de enfermedad hepática está bien establecido¹¹, y que las causas alternativas de esteatosis son muy infrecuentes y, en principio, relativamente fáciles de identificar, la acción diagnóstica fundamental es la demostración de esteatosis. La biopsia hepática es la prueba de elección, pero se trata de una exploración invasiva, asociada a morbimortalidad, y no exenta de costes¹². Además, es evidente que no es posible ni razonable biopsiar al 20% de la población. Por ello, existe un creciente interés en conseguir un diagnóstico no invasivo de la enfermedad. El diagnóstico más habitual de hígado graso es mediante técnicas de imagen como ecografía, TAC

y RMN, que logran alta sensibilidad y especificidad (de entre el 60-94%, respectivamente^{13,14}). Por su inocuidad y accesibilidad, la ecografía es la prueba de elección habitual¹. No obstante, ni la bioquímica hepática ni las pruebas de imagen permiten distinguir adecuadamente entre esteatosis y esteatohepatitis, ni establecer o descartar la existencia de fibrosis hepática. Por ello, se han desarrollado diversos índices serológicos, siendo el más aceptado el *Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score*. En este índice¹⁵, a través del cálculo mediante una fórmula (<http://naflscore.com>) basada en variables fácilmente accesibles (índice de masa corporal, edad, plaquetas, albúmina, GOT y GPT [tabla 1]) se obtiene elevada sensibilidad y especificidad en el objetivo de excluir (90% y 60%, respectivamente) o detectar (67% y 97%, respectivamente) la existencia de fibrosis avanzada, según determinados puntos de corte en la puntuación obtenida, con un AUROC de 0,85. La gravedad del daño hepático a través de elastometría podría potencialmente también valorarse de forma indirecta mediante medición de la rigidez hepática. Su utilidad en el hígado graso sería, principalmente, la de identificar pacientes con bajo riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis debido a su menor precisión en los estadios de daño más avanzados¹⁶.

Recientemente, la Asociación Europea para el Estudio del Hígado, conjuntamente con la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad, ha propuesto una nueva guía clínica para el manejo de los pacientes con HGNA¹⁷. En ella recomiendan el despistaje de hígado graso mediante ecografía

Tabla 1 Cálculo de la puntuación del hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*)¹⁵

<p>HGNA fibrosis score = $-1,675 + 0,037 \times \text{edad}$ (años) + $0,094 \times \text{IMC}$ (kg/m²) + $1,13 \times \text{intolerancia}$ glucosa/diabetes (sí = 1, no = 0) + $0,99 \times \text{AST/ALT ratio}$ - $0,013 \times \text{plaquetas}$ ($\times 10^9/\text{l}$) - $0,66 \times \text{albúmina}$ (g/dl) Cálculo en: http://naflscore.com < -1,455: predictor de bajo riesgo de fibrosis avanzada > 0,676: predictor de fibrosis avanzada Indeterminado entre -1.455 y 0,676</p>
--

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IMC: índice de masa corporal; NAFLD *fibrosis score*: puntuación de fibrosis del hígado graso no alcohólico.

abdominal y bioquímica hepática a todos los pacientes con resistencia insulínica o factores de riesgo de síndrome metabólico. Se considera valorable cualquier alteración en el perfil de las transaminasas, GOT, GPT y/o GGT, independientemente de su cuantía. Dicho despistaje se aplicaría de acuerdo al algoritmo desarrollado en la figura 1¹⁷.

Manejo terapéutico del hígado graso no alcohólico

En el momento actual no existe un tratamiento específico del hígado graso. La pérdida de peso superior a un 7-10% y el ejercicio permiten una mejoría histológica¹⁸, pero son difíciles de lograr y, sobre todo, de mantener en el largo plazo.

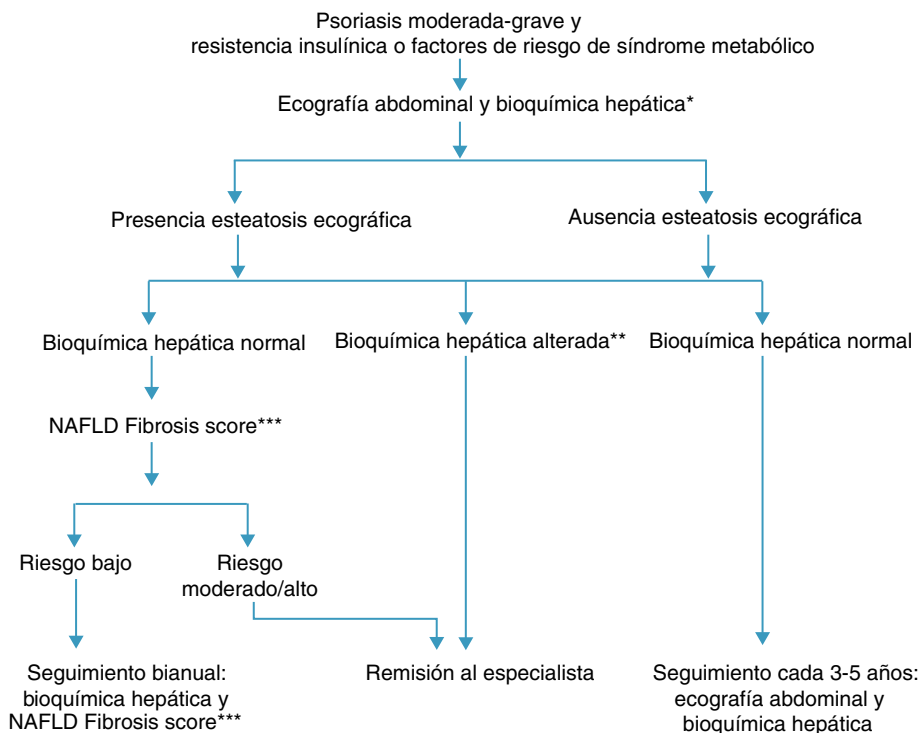


Figura 1 Hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con psoriasis¹⁷.

*GOT, GPT, GGT.

**Cualquier incremento en GOT, GPT o GGT.

***NAFLD *fibrosis score*: puntuación de fibrosis del hígado graso no alcohólico.

Debe evitarse el consumo de alcohol, de grasas saturadas y de bebidas edulcoradas con fructosa¹⁹. Por el contrario, el consumo de café puede ser recomendable²⁰. Se han intentado múltiples fármacos (metformina, pioglitazona, ácido eicosapentanoico, estatinas, vitamina E), pero ninguno de ellos presenta unas evidencias que permitan recomendar su empleo de manera firme^{1,6,21-24}.

Hígado graso no alcohólico y psoriasis

Hace aproximadamente una década se empezaron a publicar los primeros estudios observacionales en los que se documentaba la relación entre hígado graso y psoriasis^{25,26}, la cual fue confirmada en otros posteriores (tabla 2)^{27,28}. Gisoni et al. encontraron una frecuencia de HGNA —diagnosticada por ecografía— mayor en los pacientes con psoriasis que en los controles (47% vs 28%) en una serie de 130 pacientes consecutivos con psoriasis y 260 controles sanos ajustados por edad, sexo e IMC. Además de mayor probabilidad de padecer síndrome metabólico y concentraciones de PCR y mayor gravedad, los pacientes con psoriasis e HGNA tuvieron mayor IL-6 y menores niveles de adiponectina con respecto a aquellos con psoriasis sin HGNA. Abedini et al. describieron HGNA en el 65,6% de pacientes psoriásicos vs. 35% de controles sanos²⁸. Van der Voort et al. encontraron HGNA en el 46,2% de pacientes con psoriasis frente al 33,3% en los controles en una serie de 2.292 individuos mayores de 55 años en un estudio poblacional que formaba parte del estudio Rotterdam²⁷. Estos datos podrían tener que ver con la relación entre psoriasis y síndrome metabólico, ya que estos últimos son factores patogénicos del HGNA²⁹. Miele et al., en una cohorte en la que los autores comparaban pacientes con psoriasis y con o sin HGNA, encontraron además relación entre esta última variable y la artropatía psoriásica²⁶. La relación entre las formas más graves de psoriasis y HGNA también ha sido reportada por otros autores³⁰. Roberts et al. encontraron además esteatohepatitis en el 22% de los pacientes con psoriasis y HGNA que fueron biopsiados. En comparación con los pacientes con NHGA sin esteatohepatitis, aquellos fueron con mayor frecuencia obesos, con mayores niveles de insulina y también mayores niveles de transaminasas³⁰. Estos mismos autores describieron diferencias notables en el riesgo de HGNA en función del origen étnico. De este modo, los pacientes de origen hispánico fueron los que tuvieron mayor probabilidad de ser diagnosticados de HGNA (83%) seguido de los caucásicos (39%) y afroamericanos (33%)²⁷.

Sospecha y cribado del hígado graso no alcohólico por el dermatólogo

El dermatólogo debe tener un alto índice de sospecha del HGNA, porque en la mayor parte de los casos va a cursar de forma asintomática. En primer lugar deberá conocer su elevada prevalencia en los pacientes con psoriasis. Por otro lado, deberá identificar sus factores de riesgo, relacionados con los componentes del síndrome metabólico: DM, obesidad, dislipidemia y HTA. Las alteraciones bioquímicas pueden ser poco evidentes, en forma de elevación, normalmente discreta —por debajo de 2-3 veces los valores normales— y con un cociente ALT/AST > 1, y ocasionalmente

con elevación leve de la fosfatasa alcalina (FA) y de la gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)³¹. Hay que tener en cuenta que en aproximadamente un 15-30% o más de los pacientes con HGNA la bioquímica hepática va a ser normal¹⁰, aun cuando hasta el 35% de estos últimos presentará fibrosis hepática avanzada o cirrosis. De este modo, en presencia de componentes del síndrome metabólico, factor de riesgo más prevalente del HGNA, estaría indicada también una prueba de imagen complementaria —ecografía— para descartar esta posibilidad, incluso en el caso de normalidad de la bioquímica hepática¹⁷. Tal y como se comentaba previamente, la aplicación del algoritmo recomendado por sociedades especializadas se refleja en la figura 1. En pacientes psoriásicos sin elementos del síndrome metabólico no está determinada la conveniencia de realizar estudios de imagen en ausencia de alteraciones en la bioquímica hepática en el momento actual.

Una vez confirmada la existencia de HGNA, el dermatólogo colaborará con las medidas generales recomendadas en cuanto a los hábitos alimentarios y generales y al ajuste de las dosis de fármacos en el caso de incremento de las transaminasas.

La ausencia de daño hepático en una primera valoración no excluye su aparición a lo largo de los años. Por ello, estos pacientes requerirían nueva valoración si presentan signos bioquímicos de daño hepático o desarrollan síndrome metabólico¹⁷.

Patogénesis del hígado graso no alcohólico en psoriasis

Aunque no es el objetivo de este trabajo profundizar sobre la patogénesis del HGNA, sí que vale la pena conocer que en su origen y desarrollo se ha propuesto la llamada *multiple-hit hypothesis*³². En un primer paso se produciría un cúmulo anómalo de triglicéridos en los hepatocitos, fenómeno en el que desempeña un papel de gran relevancia la resistencia insulínica. En una segunda fase este hígado esteatótico aparece susceptible a la lesión inducida por diversas adipocinas y al estrés oxidativo en el retículo endoplásmico, la disfunción mitocondrial y la apoptosis hepática, que favorecería la transición desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis. En esta evolución, además de la resistencia insulínica —que está implicada en los 2 pasos del HGNA, así como en la inducción y activación de citocinas profibróticas— pueden contribuir citocinas proinflamatorias procedentes de procesos inflamatorios crónicos, como la psoriasis³³. En este contexto, la relación patogénica entre el hígado graso y la psoriasis es compleja y probablemente multifactorial, aunque presumiblemente relacionada con la existencia de un estado subyacente de inflamación crónica persistente.

Es probable que la relación entre HGNA y psoriasis se fundamente en parte en que algunas comorbilidades frecuentes en la psoriasis sean también causa de HGNA. De entre ellas debe destacarse la obesidad. Existe una indudable relación epidemiológica entre la obesidad y la psoriasis, en particular en las formas graves, probablemente bidireccional, de forma que la obesidad favorece la psoriasis y su gravedad y viceversa³⁴. También la prevalencia de HGNA es claramente superior en pacientes obesos, en particular en el caso de la obesidad central, con un exceso

Tabla 2 Principales resultados de los estudios sobre prevalencia y características epidemiológicas del HGNA y psoriasis

Autores	Población	N (ps)	N (sin Ps)	Resultados	Población
Roberts et al. ³⁰	Pacientes con psoriasis o PsA	103	–	Prevalencia de HGNA del 47%. Esteatohepatitis en el 22% de aquellos con HGNA	Caucásicos/hispánicos Afroamericanos/asiáticos
Gisoni et al. ²⁵	Pacientes de dermatología de un hospital Controles: personal del hospital	130	260	Frecuencia de HGNA mayor en pacientes psoriásicos que en controles (47% vs. 28%; $p < 0,0001$). Los pacientes con psoriasis y HGNA ($n = 61$) tuvieron con mayor frecuencia síndrome metabólico y PCR y mayor gravedad de la psoriasis (PASI) ($14,2 \pm 12,6$ vs. $9,6 \pm 7,4$; $p < 0,01$) que aquellos con psoriasis sin HGNA ($n = 69$)	No descrito Caucásicos (¿)
Miele et al. ²⁶	Pacientes con psoriasis comparados con pacientes con HGNA sin psoriasis	142	125	59,2% fueron diagnosticados de HGNA. Los pacientes con psoriasis e HGNA tuvieron con mayor frecuencia más síndrome metabólico, obesidad, dislipidemia, ratio AST/ALT incrementado y artritis psoriásica. Los pacientes con psoriasis tuvieron HGNA más grave que aquellos sin psoriasis	No descrito Caucásicos (¿)
Abedini et al. ²⁸	HGNA en psoriasis vs controles sanos	123	123	Prevalencia de HGNA mayor en psoriasis (65,6% vs. 35%, $p < 0,01$, OR = 3,53) Grado medio de HGNA mayor en psoriasis (grado 2 vs. grade 1, $p < 0,01$). Mayor frecuencia de hipertensión (16,5%), alteraciones en la función hepática (16,4%) y síndrome metabólico (46,6%)	No descrito Caucásicos (¿?)
Van der Voort et al. ²⁷	Prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis vs sin psoriasis > 55 años	118	2.174	Prevalencia de HGNA del 46,2% vs 33% en pacientes sin psoriasis, independiente de consumo de alcohol, ALT, o síndrome metabólico la psoriasis siguió siendo un factor predictivo	Caucásicos 95%

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; HGNA: hígado graso no alcohólico; PCR: proteína C reactiva; PsA: artritis psoriásica.

de tejido adiposo visceral, más activo desde un punto de vista metabólico que el subcutáneo³⁵. La obesidad se relaciona con un riesgo de desarrollo de resistencia insulínica que, como se indicaba anteriormente, representa un factor patogénico fundamental en el HGNA³⁶. El exceso de depósito graso condiciona un desbalance entre las citocinas pro y antiinflamatorias que favorecería la progresión de la hepatopatía. El incremento de adipocitocinas procedentes de los adipocitos pueden condicionar una acción proinflamatoria —TNF-alfa, IL-6, leptina, visfatin, resistina— tanto en la piel psoriásica —condicionando la proliferación queratocitaria,

la angiogénesis, la respuesta Th1 o la expresión de moléculas de adhesión— como en el HGNA, contribuyendo a la resistencia a la insulina o a la fibrogenesis hepática. Por el contrario, disminuye la presencia de adipocitocinas protectoras frente a la inflamación, tales como la adiponectina, que promueve citocinas antiinflamatorias en la piel y favorece la sensibilidad a la insulina³⁷.

Resulta muy interesante la implicación de la IL-17 tanto en la psoriasis como en el HGNA. Los linfocitos T del tejido adiposo sintetizan IL-17, con capacidad para regular la adipogénesis y el metabolismo de la glucosa. En el HGNA, tanto

las células Th17 como la IL-17 podrían favorecer la evolución desde la esteatosis simple hacia la esteatohepatitis³⁸.

Implicaciones terapéuticas con la terapia sistémica convencional

La elevada prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis condiciona las perspectivas terapéuticas en una dermatosis que deberá ser tratada durante décadas.

En el ámbito de las enfermedades inflamatorias crónicas, es conocido que la incidencia de toxicidad hepática por metotrexato es superior en la psoriasis³⁹ a la observada en otros procesos crónicos. A modo de ejemplo, en un reciente estudio retrospectivo, el 58% de 710 pacientes con psoriasis tratada con metotrexato presentaban elevación de las transaminasas⁴⁰, circunstancia que, a la luz de los nuevos conocimientos, podría tener que ver en la relación conocida en la actualidad entre HGNA y psoriasis. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de hígado graso y de esteatohepatitis en los pacientes con psoriasis, debería valorarse descartar la existencia de esteatosis significativa de forma previa a iniciar el tratamiento, al menos en aquellos pacientes con elementos del síndrome metabólico. En este sentido, además de la ecografía, se ha propuesto la utilidad de fibrotest[®] o de la elastografía hepática (fibroScan[®]) para identificar el riesgo de fibrosis hepática subyacente⁴¹.

La toxicidad hepática de MTX presenta hallazgos histológicos —y por lo tanto, quizás mecanismos patogénicos— distintos a los asociados al HGNA. Sin embargo, los factores de riesgo que favorecen y agravan la hepatotoxicidad por MTX y el HGNA, tales como la obesidad, la diabetes o la hiperlipidemia son comunes y frecuentes en pacientes con psoriasis grave⁴².

La hepatotoxicidad se encuentra entre los efectos secundarios potenciales de ciclosporina A, tanto de forma directa como a través de un deterioro del perfil lipídico⁴³. Acitretina también puede incrementar los triglicéridos y se ha asociado a un incremento de las transaminasas en uno de cada 4 pacientes, aunque no se han detectado daños histológicos después de su uso intermitente de forma prolongada⁴⁴.

Biológicos en pacientes con psoriasis e hígado graso

Al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas, TNF-alfa desempeña un papel central en el proceso inflamatorio del HGNA⁴⁵. De hecho, se estudia su uso como herramienta diagnóstica y pronóstica en el hígado graso⁴⁶. Teniendo como punto de partida este papel patogénico, incluso se ha evaluado el uso de medicamentos anti-TNF-alfa, tales como infliximab o adalimumab en el HGNA^{47,48}, considerando que el empleo de fármacos anti-TNF ha permitido mejorar los parámetros bioquímicos hepáticos y metabólicos en series de pacientes tratados en diversas enfermedades inflamatorias^{49,50}.

El perfil de seguridad de los fármacos biológicos en cuanto a la interacción con el HGNA es, en su conjunto, mejor al de la terapia convencional discutida con anterioridad. A modo de ejemplo, adalimumab fue utilizado durante una media de 5 años en 32 pacientes con enfermedad

hepática y psoriasis, no observándose ningún caso de progresión de la hepatopatía ni de hepatotoxicidad⁵¹.

La terapia biológica podría ejercer efectos regulatorios sobre algunas adipocitoquinas. De este modo, Shibata et al. demostraron un incremento en los niveles de adiponectina e IL-6 durante el tratamiento con infliximab⁵². Por otro lado, se ha comprobado cómo adalimumab y etanercept podrían ejercer un efecto inhibitor de las adipocitoquinas proinflamatorias⁵³.

Existen estudios contradictorios acerca del impacto de los fármacos anti-TNF sobre el perfil lipídico, factor de riesgo relevante en el HGNA. De este modo, mientras que en algunos trabajos no se ha demostrado un impacto significativo, en otros estudios se observó un incremento de los niveles de triglicéridos y un descenso del colesterol HDL en pacientes con artropatía psoriásica tratados con infliximab⁵⁴ o, por el contrario, una modulación favorable del HDL-C, Apo A1 y Apo B, de la reducción en la peroxidación lipídica y en las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de HDL en el caso de etanercept⁵⁵.

Marra et al. demostraron una mejoría en la sensibilidad a la insulina en pacientes tratados con etanercept por psoriasis, circunstancia que, potencialmente, podría ejercer un impacto favorable en el curso y pronóstico del HGNA⁵⁶.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, de forma infrecuente, los fármacos anti-TNF pueden inducir hepatitis autoinmunes o farmacológicas⁵⁷. Sin embargo, este riesgo es muy bajo, habiéndose reportado hasta el momento tan solo 20 casos de hepatitis autoinmune, la mayoría leves y asociados a infliximab y con rápida respuesta al tratamiento esteroideo⁴¹. Por otro lado, el empleo de fármacos anti-TNF se ha asociado a un incremento de peso en pacientes con psoriasis, en general limitado, pero apreciable en el uso a largo plazo en algunos pacientes, que podría agravar la obesidad frecuente en pacientes con psoriasis grave y HGNA⁵⁸.

En un estudio sobre una serie de 44 pacientes tratados durante un tiempo medio de 46,7 meses con ustekinumab se detectó elevación de transaminasas en 6 pacientes, de los cuales 5 presentaban toxicidad hepática asociada a otros fármacos, 3 tuvieron hígado graso y 3 estaban recibiendo fármacos hepatotóxicos de forma concomitante con ustekinumab. Los autores concluyeron que la hepatotoxicidad asociada a ustekinumab era leve e infrecuente⁵⁹. La toxicidad hepática no se describe como un efecto secundario detectado en ensayos clínicos de secukinumab⁶⁰.

Conclusiones

El HGNA es la principal causa de enfermedad hepática en nuestro medio (tabla 3). Los pacientes con psoriasis presentan una mayor prevalencia y gravedad y peor pronóstico de esta hepatopatía, y su evaluación debe ser una rutina dentro de su atención dermatológica. El vínculo patogénico entre ambas es el estado de inflamación crónica y la resistencia periférica a la insulina, habitual en las comorbilidades asociadas a la psoriasis. El dermatólogo debe conocer la elevada prevalencia de HGNA en los pacientes con psoriasis y también la mayor posibilidad de esteatohepatitis, en particular en aquellos con formas graves de la enfermedad y en presencia de elementos del síndrome metabólico. Los pacientes con psoriasis y resistencia insulínica o factores de riesgo

Tabla 3 Factores de riesgo de síndrome metabólico

Factores de riesgo de síndrome metabólico

Circunferencia de la cintura ≥ 94 cm (σ), ≥ 80 cm (φ)
 Tensión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o en tratamiento por hipertensión
 Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dl o en tratamiento por diabetes mellitus tipo 2
 Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl
 HDL colesterol < 40 mg/dl (σ) o < 50 mg/dl (φ)

Fuente: EASL-EASD-EASO¹⁷.

de síndrome metabólico deben realizarse una evaluación específica de hígado graso mediante ecografía abdominal y bioquímica hepática. La coexistencia de psoriasis y HGNA, con probable sinergia entre ambos, condiciona las medidas generales que deben recomendarse en estos pacientes y también la estrategia terapéutica, por la potencial hepatotoxicidad de algunos de los fármacos empleados o, por el contrario, por la posibilidad de que el buen control de la inflamación y de los factores patogénicos asociados al HGNA favorezcan un mejor pronóstico en otros.

Puntos clave

- La incidencia de HGNA en psoriasis es 1,5 a 3 veces mayor que en la población no psoriásica, lo que supone, en la práctica, que puede encontrarse en alrededor de la mitad de estos pacientes. También se encuentra incrementado el porcentaje de pacientes con esteatohepatitis.
- El pronóstico en el HGNA viene condicionado por la presencia y gravedad de la esteatohepatitis y la fibrosis hepática.
- En aquellos pacientes con resistencia insulínica o elementos de síndrome metabólico y psoriasis moderada-grave se recomienda la práctica de una ecografía abdominal, incluso en ausencia de alteraciones de la bioquímica hepática.
- Los pacientes con HGNA deberán ser remitidos al hepatólogo para control y seguimiento.
- La presencia de hígado graso condiciona la elección terapéutica y hace conveniente monitorizar de forma individualizada el uso de fármacos con potencial hepatotóxico.
- Los fármacos biológicos anti-TNF podrían aportar beneficios teóricos en pacientes con HGNA de forma secundaria al mejor control del proceso inflamatorio y de la resistencia periférica a la insulina. No existe evidencia de interacción de ustekinumab y secukinumab en la evolución del HGNA.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Abbvie ha facilitado reuniones para los integrantes del grupo, pero ninguno de sus empleados ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

JM Carrascosa ha participado en asesorías y/o ponencias invitadas y/o ensayos clínicos para Laboratorios Abbvie, Janssen, Lilly, Pfizer, Novartis, Pfizer y Celgene.

Bibliografía

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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. *Hepatology*. 2012;55:2005–23.
2. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47:181–90.
3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62 Suppl 1:S47–64.
4. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Taniai M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:248–54.
5. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J Hepatol*. 2015;7:1297–301.
6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:274–85.
7. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. The prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2006;26:856–63.
8. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547–55.
9. Ahn JS, Sinn DH, Gwak GY, Kim JM, Kwon CH, Joh JW, et al. Steatosis among living liver donors without evidence of fatty liver on ultrasonography: Potential implications for preoperative liver biopsy. *Transplantation*. 2013;95:1404–9.
10. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37:1286–92.
11. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Eng J Med*. 2000;342:1266–71.
12. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49:1017–44.

13. Schwenzer NF, Springer F, Schraml C, Stefan N, Machann J, Schick F. Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance. *J Hepatol.* 2009;51:433–45.
14. Lee SS, Park SH. Radiologic evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7392–402.
15. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A Noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846–54.
16. Castera L, Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH clinical practice guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63:237–64.
17. EASL–EASD–EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388–402.
18. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367–78.
19. Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1282–93.
20. Shen H, Rodriguez AC, Shiani A, Lipka S, Shahzad G, Kumar A, et al. Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: A systemic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016;9:113–20.
21. Lincoff A, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180–8.
22. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med.* 2012;17:171–6.
23. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: Omega-3 fatty acids—a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:679–92.
24. Klein EA, Thompson IM Jr, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA.* 2011;306:1549–56.
25. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:758–64.
26. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51:778–86.
27. Van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:517–24.
28. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40:722–7.
29. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:321–8.
30. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, Brown PJ, Battafarano DF, Brunt EM, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:293–300.
31. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl 1:1–64.
32. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221–31.
33. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103:71–83.
34. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vana-clocha F, Daudén E, et al. BIOBADADERM Study Group. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: Results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:907–14.
35. Koppe SW. Obesity and the liver: Nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res.* 2014;164:312–22.
36. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:129–39.
37. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol.* 2015;27:315–26.
38. Tang Y, Bian Z, Zhao L, Liu Y, Liang S, Wang Q, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;166:281–90.
39. Taylor WJ, Korendowych E, Nash P, Helliwell PS, Choy E, Krueger GG, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: Focus on methotrexate. *J Rheumatol.* 2008;35:1454–7.
40. Ng LC, Lee YY, Lee CK, Wong SM. A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia. *Int J Dermatol.* 2013;52:102–5.
41. Berends MA, Snoek J, de Jong EM, Van Krieken JH, de Knegt RJ, van Oijen MG, et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int.* 2007;27:639–45.
42. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:383–91.
43. Erarslan E, Ekiz F, Uz B, Koca C, Turkcu UO, Bayrak R, et al. Effects of erdosteine on cyclosporine-A-induced hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2011;34:32–7.
44. Silva FS, Ribeiro MP, Santos MS, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Custódio JB. Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: Potential mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicology.* 2013;306:93–100.
45. Tilg H, Moschen AR. Relevance of TNF-alfa gene polymorphisms in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:155–8.
46. Zahran WE, Salah El-Dien KA, Kamel PG, El-Sawaby AS. Efficacy of tumor necrosis factor and interleukin-10 analysis in the follow-up of nonalcoholic fatty liver disease progression. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:141–6.
47. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The treatment with antibody of TNF-alpha reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation.* 2008;31:91–8.
48. Yalcin M, Akarsu M, Celik A, Sagol O, Tunali S, Ertener O, et al. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25 Suppl 1:167–75.
49. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, Damiani A, Sandroni L, Rosa L, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol.* 2013;48:839–46.

50. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol.* 2008;46:1369–71.
51. Vilarrasa E, Puig L, Alomar A. Biologic treatments for psoriasis in patients with hepatitis C virus infection and other liver diseases: experience in 29 patients. *JEADV.* 2010;24:P013.
52. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, et al. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: Induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol.* 2011;164:667–70.
53. Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, Marra M, Bonfigli A, Testa R, et al. Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- α inhibitors: Results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol.* 2015;54:839–45.
54. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF- α antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:1004–7.
55. Puig L, Strohal R, Fuiman J, Pedersen R, Szumski A, Koenig AS, et al. Cardiometabolic biomarkers in chronic plaque psoriasis before and after etanercept treatment. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:470–81.
56. Marra M, Campanati A, Testa R, Sirolla C, Bonfigli AR, Franceschi C, et al. Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:731–6.
57. Germano V, Picchianti, Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1519–20.
58. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, de Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2013;168:1124–7.
59. Llamas-Velasco M, Concha-Garzón MJ, García-Diez A, Daudén E. Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: A retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:470–6.
60. Ficha técnica del producto [consultado 20 Jul 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf