



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

Traballo Fin de Grao en Medicina

Patoloxía cutánea e hígado graso no alcohólico
revisión sistemática

Autora: Alba Canosa Mira.

Titor: J. Enrique Domínguez Muñoz.

Cotitor: Juan Turnes Vázquez.

Cotitor: Santiago Pérez Cachafeiro.

Departamento: Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela.

Curso académico: 2020-2021.

Convocatoria: Xuño.

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
1.1 Hígado graso no alcohólico: concepto, h ^a natural y clínica	6
1.2 Hígado graso no alcohólico: factores de riesgo y epidemiología	7
1.3 Hígado graso no alcohólico: fisiopatología.....	9
1.4 Hígado graso no alcohólico: diagnóstico	12
1.5 Hígado graso no alcohólico: tratamiento	15
1.6 Hígado graso no alcohólico y patología cutánea	18
1.7 Hipótesis	19
1.8 Objetivos	19
2. Material y método.....	19
2.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica	20
2.2 Selección de los artículos	20
2.2.1 Criterios de inclusión.....	20
2.2.2 Criterios de exclusión	21
2.3 Extracción de datos y valoración de la calidad de los artículos	21
3. Resultados	22
3.1 Resultados de la búsqueda.....	22
3.2 Características de los estudios.	23
3.3 Prevalencia de EHGNA* en pacientes con psoriasis.....	23
3.4 Factores fisiopatológicos y socialdemográficos asociados con el desarrollo de EHGNA en pacientes con psoriasis.....	25
3.5 Grado de afectación hepática en pacientes con psoriasis y gravedad de la patología cutánea	30
3.6 EHGNA y grado de afectación hepática en pacientes con artritis psoriásica	34
3.7 Prevalencia de EHGNA en pacientes con hidradenitis supurativa	35
3.8 Factores fisiopatológicos y socialdemográficos asociados con el desarrollo de EHGNA en pacientes con HS*	36
3.9 Grado de afectación hepática en pacientes con HS y gravedad de la patología cutánea	37
4. Discusión	38
5. Conclusiones.....	41
6. Bibliografía.....	42
7. Anexo de tablas	46

*EHGNA: enfermedad hígado graso no alcohólico

*HS: hidradenitis

Resumen

Objetivos: Se ha observado una asociación entre la patología cutánea y el hígado graso. El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de hígado graso, y el grado de afectación hepática, en pacientes con psoriasis/hidradenitis. Se evaluará la asociación de distintos factores fisiopatológicos y socialdemográficos con la aparición de hígado graso en pacientes con patología cutánea.

Métodos: Se realizó una búsqueda en la base de datos Medline y BIREME. Se incluyeron aquellos estudios que documentaron datos de prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis/hidradenitis. Asimismo, se tuvieron en cuenta artículos que evaluaron factores de riesgo fisiopatológicos/socialdemográficos relacionados con ambas patologías.

Resultados: Se incluyeron 14 estudios en la revisión. Se aprecia mayor prevalencia de hepatopatía en sujetos con psoriasis (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46) e hidradenitis (OR 2.79; IC 95% 1.48-5.25; $p=0.001$). Estos pacientes presentan mayor afectación metabólica, siendo esta coexistencia sinérgica. No obstante, psoriasis e hidradenitis se han postulado como factores de riesgo independientes en cuanto al desarrollo de hígado graso. Se ha observado que la patología cutánea condiciona la gravedad del daño hepático, y viceversa. Pacientes con hepatopatía y afectación cutánea presentarán mayor rigidez/fibrosis hepática, y los índices de daño cutáneo también se verán alterados (índice PASI, ADDI, IHS4, DLQI).

Conclusión: El hígado graso no alcohólico es una entidad prevalente en sujetos con psoriasis/hidradenitis. El nexo fisiopatológico se explica por la afectación metabólica. No obstante, ambas patologías cutáneas se postulan como factores de riesgo independientes en base a las rutas proinflamatorias asociadas a la propia fisiopatología de la enfermedad. La evolución de la patología cutánea y digestiva muestra una relación de dependencia. Sería recomendable la realización de estudios prospectivos para poder discernir de manera adecuada la fuerza y dirección de la asociación entre ambas patologías.

Palabras clave: hígado graso no alcohólico, esteatosis, esteatohepatitis, rigidez hepática, fibrosis, psoriasis, hidradenitis, patología cutánea, síndrome metabólico, revisión sistemática.

Resumo

Obxectivos: Observouse unha asociación entre a patoloxía cutánea e o fígado graso. O obxectivo deste estudo é describir a prevalencia de fígado graso, máis o seu grado de afección, en doentes con psoríase/hidradenites. Estudarase o vínculo dos distintos factores fisiopatolóxicos/socialdemográficos co fígado graso en doentes con patoloxía cutánea.

Métodos: Realizouse unha búsqueda na base de datos Medline e BIREME. Incluíronse aqueles artigos que documentaron datos de afección e prevalencia de fígado graso non alcohólico en doentes con psoríase/hidradenites. Do mesmo xeito, tivéronse en conta aqueles artigos que estudaron os factores fisiopatolóxicos/socialdemográficos vinculados con ambas patoloxías.

Resultados: Incluíronse 14 artigos nesta revisión. Amósase unha maior prevalencia de patoloxía dixestiva en doentes con psoríase (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46) e HS* (OR 2.79; IC 95% 1.48-5.25; p=0.001). Estes suxeitos mostran maior afección metabólica, sen embargo, psoríase/hidradenites parecen ser factores de risco independentes de cara á aparición de fígado graso. Tense observado que a patoloxía cutánea marca o grado de efección dixestiva, e viceversa. Doentes con hepatopatía e dano dermatolóxico presentarán maior rixidez/fibrose no seu fígado. Do mesmo xeito, os parámetros de efección cutánea tamén se verán alterados (índice PASI, ADDI, IHS4, DLQI).

Conclusións: O fígado graso non alcohólico é unha entidade prevalente en suxeitos con psoríase e hidradenites. O nexo fisiopatolóxico explícase pola efección metabólica presente nestes doentes. Sen embargo, ambas patoloxías cutáneas postúlanse como factores de risco independentes dadas as rutas proinflamatorias asociadas a estas enfermidades. Recoméndase realizar estudos prospectivos para poder discernir con claridade a dirección da asociación entre ambas patoloxías.

Palabras clave: fígado graso non alcohólico, esteatose, esteatohepatite, rixidez hepática, fibrose, psoríase, hidradenites, patoloxía cutánea, síndrome metabólico, revisión sistemática.

*EHGNA: enfermidade hígado graso non alcohólico

*HS: hidradenitis

Abstract

Objectives: An association between cutaneous pathology and fatty liver has been noticed. The aim of this study is to describe the prevalence of the fatty liver, and the degree of liver involvement, in patients with psoriasis/hydradenitis. The association of different pathophysiological and sociodemographic factors with cutaneous pathology will be evaluated.

Methods: A search in the data base Medline and BIREME was made. Those studies which documented data of prevalence of non alcoholic fatty liver in patients with psoriasis/hydradenitis were included. In addition articles which evaluated pathophysiological and sociodemographic risk factors related to both pathologies were taken into account.

Results: Fourteen studies were included in the revision. It is appreciated that there is more prevalence of liver disease in individuals with psoriasis (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46) and hydradenitis (OR 2.79; IC 95% 1.48-5.25; p=0.001). These patients present increased metabolic involvement, being this coexistence synergistic. However, psoriasis and hydradenitis have been proposed as independent risk factors concerning the development of fatty liver. It has been noticed that cutaneous pathology determines the severity of hepatic damage and vice versa. Patients with liver disease and skin affection will show more stiffness/hepatic fibrosis, and the index of skin damage will be also altered (index PASI, ADDI, IHS4, DLQI).

Conclusions: Non alcoholic fatty liver is a prevailing entity in individuals with psoriasis/hydradenitis. The pathophysiological relation is explained by the metabolic affection. However, both skin pathologies are proposed as independent risk factors on the basis of the proinflammatory pathways associated with the pathophysiology of the illness itself. The evaluation of the skin and digestive pathology shows a dependence relationship. It would be advisable to carry out prospective studies to be able to discern properly the strength and direction of the association between both pathologies.

Key words: non alcoholic fatty liver disease, steatosis, liver stiffness, fibrosis, psoriasis, hydradenitis, skin disease, metabolic syndrome, systematic review.

1. Introducción

1.1 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: CONCEPTO, Hª NATURAL Y CLÍNICA

El hígado graso no alcohólico (EHGNA/NAFLD) se define como aquella enfermedad producto del depósito de grasa a nivel hepático, en ausencia de un consumo significativo de alcohol, uso de medicación esteatogénica (metotrexate, tamoxifeno, esteroides, amiodarona) o determinadas enfermedades hereditarias: enfermedad de Wilson, enfermedad de Wolman, abetalipoproteinemia y enfermedad por depósito de ésteres de colesterol. Excluidas estas causas, la mayoría de los pacientes comparten un nexo epidemiológico común, asociado con el síndrome metabólico (1).

Este depósito de ácidos grasos, en donde existe un predominio de triglicéridos (TG), debe suponer, al menos, un 5% del parénquima hepático. Anatomopatológicamente, suele presentarse en forma de macrovesículas; bien es cierto que en ocasiones, también se aprecian microvesículas, estando estas últimas asociadas a un mayor grado de lesión histológica (2).

Desde el punto de vista clínico, la EHGNA engloba un amplio espectro de lesiones, las cuales pueden partir desde una esteatosis simple de carácter benigno y evolucionar hacia un cuadro de esteatohepatitis (EHNA/NASH), para finalmente acabar desarrollando fibrosis o cirrosis. En la esteatosis simple existe depósito graso sin lesión del parénquima hepatocelular. Sin embargo, en el NASH ya se puede observar, fundamentalmente, inflamación lobulillar/portal y daño hepático. Generalmente, este daño se manifiesta en forma de balonización como consecuencia del estrés oxidativo que se produce, y en cuanto a la inflamación, esta suele ser mixta con predominio de mononucleares y células de Kupffer. La distribución de la fibrosis inicialmente es perisinusoidal, afectando a la zona 3 del lobulillo hepático, y a medida que avanza la enfermedad puede desaparecer de forma espontánea o puede progresar a un estado de cirrosis. Una vez llegados a este punto tan avanzado, el paciente puede padecer una serie de patologías relacionadas con este cuadro, como pueden ser la hipertensión portal, disfunción hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma (3).

Por qué en unos pacientes la esteatosis provoca inflamación y fibrosis y en otros no, es algo desconocido. Sin embargo, es un hecho de vital importancia, dado que la evolución de la EHGNA va a depender del estado histológico. Diferentes trabajos prospectivos han demostrado que aproximadamente un 10-40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a EHNA en 8-13 años. Aquellos pacientes con un estado de fibrosis menor/igual a dos y con EHNA evolucionarán a cirrosis en el 15% de los casos, llegando al 25% cuando el estadio fibrótico sea mayor que tres. Finalmente, un 7% de los pacientes cirróticos padecerán hepatocarcinoma en un período de 10 años, y alrededor de la mitad de estos individuos precisará un trasplante hepático.

Los pacientes con esteatosis simple tienen una progresión lenta de la enfermedad; sin embargo, cuando ya se manifiesta EHNA la evolución hacia un estadio hepático más grave ocurre rápidamente (2). Son predictores independientes para la progresión de la fibrosis, y tienen un impacto negativo sobre la supervivencia de estos pacientes los siguientes factores (4):

- Edad > 45-50 años.
- Índice de masa corporal (IMC) > 28-30 Kg/m².

- Grado de resistencia a la insulina.
- Diabetes Mellitus tipo II (DM-II).
- Hipertensión arterial (HTA).
- Pacientes de edad avanzada con presencia de inflamación necrótica en la histología.
- Pacientes de edad avanzada, con alteraciones en los niveles plasmáticos de glucosa y cirrosis hepática.

Por esta progresión del cuadro hepático, estos pacientes tienen una menor tasa de supervivencia en comparación con la población general, siendo los eventos cardiovasculares la principal causa de muerte.

En cuanto a la clínica, la EHGNA suele ser asintomática en la mayoría de los pacientes. Destaca la aparición de fatiga, astenia y molestias vagas a nivel del cuadrante hepático abdominal (5). En ocasiones es posible apreciar cierta hepatomegalia, y los signos propios de hepatopatía crónica son infrecuentes. Generalmente el 78% de los pacientes presentan niveles normales de transaminasas, y el cociente aspartato-aminotransferasa/alanina-aminotransferasa (AST/ALT) suele ser <1 ; puede revertirse este cociente en aquellos individuos con cirrosis hepática. De todas formas, los niveles de los enzimas hepáticos no guardan relación estable con el grado de lesión histopatológica, y el rango de las transaminasas puede fluctuar en cada individuo según el momento. Lo que sí es cierto, es que aquellas personas que presentan niveles aumentados de AST/ALT en un análisis rutinario llegan antes a un posible diagnóstico de EHGNA (6).

1.2 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: FACTORES DE RIESGO Y EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se considera que la EHGNA es el componente hepático del síndrome metabólico (2). De este modo, no es de extrañar que la obesidad, la DM tipo II y la dislipemia sean factores de riesgo importantes para su desarrollo. En general se ha estimado que la presencia de síndrome metabólico incrementa de 4-11 veces el riesgo de desarrollar NAFLD; además, se asocia con menor regresión de la enfermedad y con mayor gravedad de la misma (7).

La obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, $P > 90$ en población pediátrica) se considera una enfermedad multifactorial, y muchos de sus mediadores fisiopatológicos alteran el correcto funcionamiento del hígado, dado que el exceso de ácidos grasos procedentes del tejido adiposo favorece la infiltración grasa y la fibrosis del tejido hepático (8). La afectación hepática afecta al 20-65% de la población obesa, llegando al 40-85% en casos de obesidad mórbida (2). Por otro lado, el NASH afecta al 3% de la población sin sobrepeso y al 19% de los obesos (9). Se crea un efecto sinérgico con el resto de las patologías que conforman el síndrome metabólico, aumentando la prevalencia de pacientes obesos con hipertensión, dislipemia y resistencia a la insulina (5).

La resistencia a la insulina promueve la formación de lipoproteínas de baja densidad (VLDL), y favorece la β -oxidación peroxisomal y la activación de los receptores PPAR. Por otra parte, disminuye el metabolismo lipídico a nivel hepático desencadenando acúmulos ectópicos de grasa, y también propicia el desarrollo de fibrosis hepática como consecuencia de

los procesos inflamatorios que tienen lugar. Estos hechos sugieren que la infiltración de grasa hepática es directamente proporcional a la resistencia a la insulina y a los niveles de grasa visceral (8). Es decir, hay evidencias de que la DM tipo II acelera el curso de la hepatopatía y es predictor de enfermedad y fibrosis avanzada (10). En pacientes diabéticos la enfermedad hepática puede estar presente hasta en el 70% de los casos (2).

Numerosos estudios reflejaron que la hipertrigliceridemia, junto con la hiperlipidemia, incrementa 5-6 veces el riesgo de padecer EHGNA. Aquellos pacientes con niveles >200 mg/dl de TG presentan el triple de riesgo en comparación con la población con cifras normales (11).

No obstante, existen otros factores de riesgo no modificables a tener en cuenta. Pacientes de raza hispánica presentan mayor riesgo, y estos individuos están más predispuestos a padecer precozmente la patología, recurriendo al trasplante hepático con mayor frecuencia (12). También se han estudiado polimorfismos genéticos involucrados en el metabolismo lipídico, en la regulación de citosinas y mediadores de fibrosis. A partir de estos estudios genético-moleculares, se constata que la EHGNA presenta cierta agregación familiar. La heredabilidad se ha estimado en torno a un 27%, y es el gen PNPLA3 el factor desencadenante más importante; la variante I148 promueve un cuadro de mayor gravedad de la EHGNA, aunque paradójicamente estos pacientes presentan una mejor respuesta a la pérdida de peso y al ejercicio físico. Otras variantes genéticas incluyen los genes NCAN, GCKR y LYPLAL1 (10).

Históricamente se había asociado la hepatopatía con el sexo femenino, sin embargo, actualmente es una patología más prevalente en varones en la quinta década de la vida, ya que a mayor edad más presencia de factores de riesgo.

En términos de prevalencia, la EHGNA es la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente, de hepatopatía crónica y de cirrosis criptogenética en países desarrollados (9).

En el momento actual, no se conoce con exactitud la prevalencia. Puede variar según la población a estudio y en función de los métodos diagnósticos disponibles (2). Se estima una afectación alrededor del 3-51% en la población general. La EHNA presenta una menor prevalencia (3-5%). Pese a estas cifras, la enfermedad está claramente infradiagnosticada porque la hepatopatía se manifiesta sin síntomas/signos que faciliten la sospecha y tiene lugar una alteración de leve e inespecífica de la bioquímica hepática (valores de normalidad en el 15-39% de los pacientes) (1).

Tabla 1: prevalencias estimadas de EHGNA y EHNA (4).

<i>Región</i>	<i>Población estudiada</i>	<i>Prevalencia de EHGNA (%)</i>
<i>EE.UU</i>	<i>Población pediátrica</i>	13-14
	<i>Población general</i>	27-34
	<i>Obesidad mórbida</i>	75-92
	<i>Americanos-Europeos</i>	33
	<i>Hispano-Americanos</i>	45
	<i>Afro-Americanos</i>	24
<i>Europa</i>	<i>Población pediátrica</i>	2.6-10
	<i>Población general</i>	20-30
<i>Países de Occidente</i>	<i>Población general</i>	20-40
	<i>Obesidad o diabetes</i>	75
	<i>Obesidad mórbida</i>	90-95
<i>A nivel mundial</i>	<i>Población obesa</i>	40-90
<i>Medio Oriente</i>	<i>Población general</i>	20-30
<i>Lejano Oriente</i>	<i>Población general</i>	15
<i>Paquistán</i>	<i>Población general</i>	18

Población con EHGNA	Prevalencia de EHNA (%)
Donantes de hígados sanos seleccionados	3-16
Sin inflamación ni fibrosis	5
Población general	10-20
Alto riesgo. Obesidad severa	37
Pacientes en centros de cuidados terciarios	40-55

La prevalencia predomina en países occidentales, y en Europa nos encontramos con el 24% de la población afectada. Concretamente, la prevalencia estimada en España es del 33% en la población masculina y del 20% en la femenina (10).

Especialmente en el continente americano, se prevé que la incidencia y prevalencia continúe en aumento debido a las modificaciones del estilo de vida que han ocurrido en las dos últimas décadas (19-46%). En México, se ha encontrado una afectación del 17%, y en otros países de América latina presentan mayor incidencia, alcanzando datos del 23-40% (Chile y Brasil respectivamente). Finalmente, en Asia los países con mayor prevalencia de EHGNA son India (2-28%), Indonesia (30%) y Japón (9-30%) (7).

Con estas cifras se pretende aportar una perspectiva global de la hepatopatía, y es preciso abordar esta patología de forma integral dado la magnitud del problema.

1.3 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del hígado graso no alcohólico sigue siendo una cuestión no del todo comprendida. Se trata de una situación compleja en donde entran en juego múltiples procesos que incluyen tanto factores genéticos como ambientales.

En 1998 se propuso la hipótesis del “doble impacto”. Según esta propuesta, el “primer impacto” tiene que ver con el acúmulo de depósitos grasos en el parénquima hepático. El “segundo impacto” aparece cuando los niveles de lípidos alcanzan valores tóxicos que inducen una respuesta de estrés oxidativo en el órgano, involucrando a su vez procesos de inflamación; origina la liberación de catepsinas lisosomales, disfunción mitocondrial, estrés en el retículo endoplasmático y provoca apoptosis celular. Finalmente, se acabarán activando las células de Ito y tendrá lugar el depósito de colágeno en los sinusoides hepáticos. Todos estos procesos, en conjunto, condicionarán el desarrollo de EHGNA (13).

La esteatosis hepática es el resultado de una compleja interacción en donde tiene lugar un desequilibrio entre la cantidad de energía aportada y la cantidad de energía consumida. Se favorece el acúmulo hepático de lípidos, especialmente TG, por medio de los siguientes mecanismos (14):

- Incremento de ácidos grasos libres (AGL) a partir de la lipólisis periférica.
- Aumento de la ingesta grasa en la dieta.
- Disminución de la β oxidación de AGL.
- Aumento de la lipogénesis *de novo*.

- Menor secreción hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Estos mecanismos se verán fomentados por el estado de resistencia a la insulina presente en el paciente. A nivel del tejido adiposo la insulina inhibe la lipasa e incrementa el riesgo de lipólisis. Consecuentemente, se elevan los AGL. En el músculo esquelético disminuye la absorción de glucosa, mientras que en el hepatocito estimula la gluconeogénesis e inhibe la síntesis de glucógeno para favorecer su lisis, aumentando así la captación de AGL. Finalmente, altera el transporte de TG en forma de VLDL e impide la β oxidación de ácidos grasos. Por esta razón, se piensa que la resistencia a la insulina es el pilar fundamental de ese primer impacto (15). A pesar de la estrecha relación entre el acúmulo de TG y la resistencia a la insulina, existe controversia acerca de si la propia resistencia es responsable del exceso de grasa hepática, o si el aumento de TG es un requisito previo para el desarrollo de resistencia (13).

El depósito de TG no es perjudicial en sí mismo. El efecto deletéreo sobre los hepatocitos lo ejercen los metabolitos derivados de los AGL. Por esta razón, a día de hoy se propone una nueva alternativa: la teoría de la lipotoxicidad (2).

Los pacientes con EHGNA padecen defectos estructurales a nivel mitocondrial. Presentan deficiencias en la cadena de transporte electrónico, y en este contexto, ante un incremento de AGL, tiene lugar una oxidación lipídica defectuosa que dará paso a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), y se desencadenará la peroxidación lipídica de las propias membranas celulares (5). Productos intermedios de la peroxidación lipídica (malonilaldehído y 4-hidroxinoneal) son quimiotácticos de neutrófilos, estimulan las células estelares hepáticas y aumentan los niveles del factor de crecimiento transformante β (TGF β), factor de necrosis tumoral α (TNF α) e interleucina 8 (IL), causando inflamación y fibrosis (16).

A raíz de esta lipotoxicidad se altera la regulación de los sistemas que mantienen la viabilidad de los hepatocitos en condiciones de normalidad. El resultado neto es la muerte de hepatocitos y se activan vías de cicatrización encaminadas a reemplazar las células perdidas. Esta reparación implica la activación de miofibroblastos y células progenitoras, que degradan la matriz, remodelan la vascularización y generan hepatocitos sustitutos; además de atraer células inmunitarias que liberan factores moduladores de lesión y reparación hepática (17). El NASH es el resultado morfológico de la respuesta de reparación generada a raíz de la lipotoxicidad, ya que cuando la apoptosis ocurre en los tejidos adultos como respuesta a un mecanismo de injuria celular, el proceso se desregula y adquiere características de proceso crónico inflamatorio (18). Como la gravedad y duración de la lesión hepática determina la intensidad de la reparación parenquimatosa, las características y resultados histológicos del NASH son variables (17). Asimismo, la progresión a esteatohepatitis también se ve favorecida por la expresión del citocromo CYP2E1 (encargado de la activación de caspasas para la apoptosis) (13).

La cirrosis es consecuencia de una reparación ineficaz. El desarrollo de fibrosis perisinusoidal es producto de la activación de las células estelares hepáticas a raíz de un proceso inflamatorio crónico. La activación de estas células es consecuencia del aumento de TGF β , en respuesta a la acción de la leptina. También interviene la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGR) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) (16). Del mismo modo, la secreción de angiotensina II y norepinefrina parece ejercer un papel activador sobre las células estrelladas hepáticas (18).

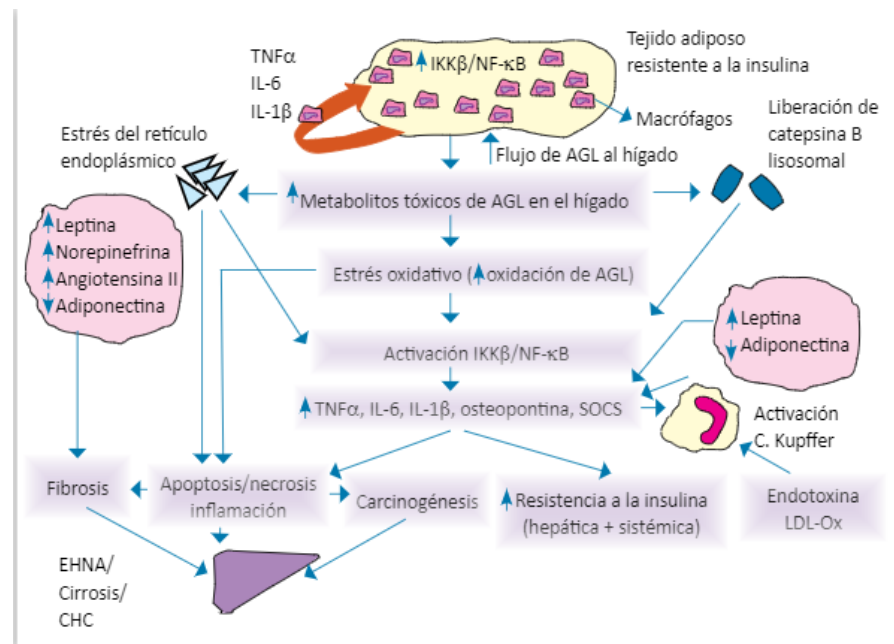


Figura 1: esquema integrado del nuevo modelo fisiopatológico de la EHGNA (2).

Una línea más de investigación es el comportamiento del tejido adiposo ante esta situación de estrés biológico. Procura modular la cascada inflamatoria y la situación de insulinoresistencia secretando hormonas (leptina y adiponectina) y citosinas.

La adiponectina y el $TNF\ \alpha$ son las adipoquinas más implicadas en la fisiopatología de la EHGNA, regulándose ambas mutuamente (2). La adiponectina reduce la producción hepática de $TNF\ \alpha$ y ejerce un efecto antagónico en los receptores tisulares del mismo (16). La adiponectina fomenta un incremento de la oxidación de AGL y promueve su exportación. Reduce la lipogénesis y ejerce un efecto antiinflamatorio (18). Los niveles de adiponectina son significativamente menores en pacientes con EHGNA, asociándose su concentración de forma inversamente proporcional con la severidad de la esteatosis (19).

Los niveles de leptina están aumentados en pacientes obesos con EHGNA. Estimula la síntesis de matriz extracelular en las células hepáticas, y fomenta la liberación de citoquinas inflamatorias por parte de los linfocitos T-helper (Th) (18). Induce la defosforilación del receptor de insulina haciendo a los hepatocitos más resistentes a esta hormona (20).

La resistina, sintetizada por los macrófagos y en el tejido adiposo, se ha relacionado con la resistencia a la insulina y favorece la respuesta inflamatoria. Se encuentra en grandes concentraciones en estos pacientes, y sus niveles se correlacionan con el grado histológico del NASH (16).

El descubrimiento de que el tejido adiposo está sometido a un proceso de inflamación crónica y que actúa como órgano endocrino acorde a este estado, ha permitido establecer un nexo de unión entre las alteraciones metabólicas que conducen al acúmulo de AGL y TG en el hígado y la inflamación hepática, reforzando el papel de la lipotoxicidad en la fisiopatología (2).

Otro proceso alternativo que favorece el desarrollo de EHGNA es el sobrecrecimiento bacteriano presente en estos pacientes. Bacterias y levaduras tienen la capacidad de generar acetaldehído y etanol. Del mismo modo, desconjugan sales biliares, inactivan lipotropos hepáticos y liberan TNF α , IL-6, IL-8 y lipopolisacáridos.

Tiene lugar una respuesta del retículo endoplasmático, que incluye resistencia a la insulina, apoptosis mediada por caspasas, disfunción mitocondrial e inflamación a causa del factor nuclear KB (NF-KB) (16).

Globalmente, deberíamos contemplar la hipótesis del “impacto múltiple” en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, dado que son varios los factores implicados conjuntamente (21).

1.4 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de EHGNA la primera aproximación se establece con una anamnesis dirigida, una exploración detallada y con imágenes hepáticas adecuadas (17). Ante la sospecha de un paciente con hígado graso, lo primero es descartar la presencia de otras hepatopatías: consumo excesivo de alcohol, antecedentes de medicación hepatotóxica, serologías para virus de la hepatitis C y B (VHC/VHB), enfermedades metabólicas como la hemocromatosis o la enfermedad de Wilson y déficit de α -1 antitripsina, patologías autoinmunes o cirrosis biliar primaria (22). Además, es necesario investigar la presencia de componentes del síndrome metabólico en estos individuos, por lo que será fundamental solicitar un análisis de sangre completo y realizar una exploración física acorde, con el objetivo de reconocer signos físicos de patología hepática avanzada (23).

Frecuentemente, los pacientes con EHGNA son diagnosticados a raíz de hallazgos incidentales en los estudios de laboratorio. Se caracteriza por una alteración leve e inespecífica de la bioquímica hepática. Suele presentarse con un cociente ALT/AST >1 , y esta proporción se acentúa a medida que avanza la fibrosis. Sin embargo, es importante señalar que el grado de elevación de las transaminasas no guarda correlación con el grado de lesión hepática (1). La elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT) puede presentarse en algún paciente. La albúmina, el tiempo de protrombina y la bilirrubina suelen estar dentro de límites de normalidad; sus valores se verán alterados ante casos de pérdida progresiva de funcionalidad hepática. En ocasiones, la ferritina sérica está aumentada (24).

A raíz de estos resultados, y junto con la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de la hepatopatía, iniciaremos la valoración diagnóstica mediante pruebas de imagen.

Los principales métodos de imagen que se pueden utilizar para el diagnóstico incluyen ultrasonidos, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y elastografía de transición (ET- Fibroscan ®) (14). Entre estas posibilidades, la ecografía es la técnica más asequible y económica y, por tanto, será la técnica a utilizar en primer lugar (sensibilidad del 89%; especificidad del 93%). La sensibilidad de esta prueba disminuye conforme aumenta el IMC del paciente, y es óptima cuando el porcentaje de esteatosis hepática es igual o superior al 30%. Los signos diagnósticos ecográficos de esteatosis incluyen:

- Aspecto hiperecogénico del hígado, en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico.

- Atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado.
- Disminución de la visualización del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar.

Aunque el depósito de grasa en el hígado suele ser difuso, en ocasiones la esteatosis puede ser focal y generar una falsa imagen de lesión nodular. En estos casos, la TC y la RM pueden ser de gran ayuda de cara al diagnóstico diferencial. En la TC, la diferencia en unidades Hounsfield (HU) medida entre el bazo y el hígado se corresponde con el número de hepatocitos con infiltración grasa. Por otro lado, la RM detecta la hepatopatía al hallarse un hígado hipointenso en T1 en relación al bazo (esteatosis moderada/severa), y logra estimar la concentración de TG mediante métodos de espectroscopia (16). Los resultados obtenidos por esta prueba se correlacionan fuertemente con los hallazgos histológicos (23).

La determinación de la gravedad de la lesión hepática por EHGNA es más compleja que el mero diagnóstico de la patología. El objetivo de esta estadificación es diferenciar aquellos pacientes con NASH de los que presentan esteatosis simple, y para ello es fundamental acudir a métodos diagnósticos invasivos. En la actualidad, la biopsia hepática es el estándar de referencia. Permite establecer el diagnóstico preciso y el pronóstico; no obstante, es un procedimiento invasivo, con riesgos potenciales y costosos (8). Asimismo, el estudio del tejido en un solo punto temporal no es del todo fiable para determinar si hay regresión o progresión de los procesos patológicos (17). Por estos motivos, en los últimos años se ha despertado un enorme interés en desarrollar métodos no invasivos serológicos capaces de estudiar estados avanzados de patología hepática.

“NAFLD fibrosis score” (NFS), que incluye seis parámetros (edad, IMC, AST/ALT, hiperglucemia, plaquetas y albúmina), predice con bastante fiabilidad la presencia de fibrosis avanzada (1). Otro modelo desarrollado es el FIBROTEST y el STEATOTEST; el principal inconveniente de estos dos últimos es que se trata de test patentados comerciales no financiados por nuestro Sistema Nacional de Salud (24). Finalmente, el Fatty Liver Index (FLI) evalúa el IMC, el perímetro abdominal y los niveles de TG y GGT del paciente (15). Al combinar estas pruebas con métodos de imagen se mejora significativamente su poder predictivo. Cabe destacar en este punto la importancia de la ET. Se trata de un nuevo método no invasivo que estima la rigidez del tejido hepático midiendo la velocidad de propagación de una onda de deformación elástica. Cuanto más rígido sea el tejido, mayor será la propagación de la onda (23):

- ET < 8 kPa: descarta fibrosis avanzada.
- ET 8-18 kPa: zona de riesgo (valorar la realización de una biopsia).
- ET > 18 kPa: muy sugestivo de fibrosis avanzada.

Demostó éxito en más del 90% de los pacientes, pero su sensibilidad y especificidad disminuyen ante estados fibróticos menos contundentes. Las limitaciones de su uso pasan por la presencia de ascitis y la obesidad (18).

Otro modo de aumentar el potencial de estas pruebas es asociar biomarcadores al diagnóstico. El Grupo Europeo para el Estudio de la Fibrosis Hepática diseñó un papel de

detección de fibrosis que incluye ácido hialurónico, colágeno IV, colágeno VI, fragmento amino terminal de procolágeno III, metaloproteasas y el inhibidor tisular de la metaloproteasa tipo 1. En el área de la injuria celular se muestra al alza marcadores tales como la citoqueratina-18 (CK-18) y la caspasa 3.

Pese al gran avance diagnóstico en cuanto a métodos no invasivos, existen casos en los que es necesario recurrir a la biopsia (25):

- Sospecha de fibrosis avanzada, cuando existe elevación de las enzimas hepáticas y la ecografía es positiva para esteatosis.
- Determinar la severidad de la EHGNA/fibrosis cuando las pruebas no invasivas son inconcluyentes.
- EHGNA diagnosticada junto con dos factores de riesgo metabólicos y esteatosis demostrada ecográficamente.
- Para excluir otras patologías hepáticas.

El diagnóstico de EHNA requiere la presencia conjunta de esteatosis, degeneración balonzante e inflamación lobulillar. Otros hallazgos histológicos que pueden observarse en la esteatohepatitis, pero que no son estrictamente necesarios para el diagnóstico son: inflamación portal, infiltrado de polimorfonucleares (PMN), cuerpos de Mallory-Denk, cuerpos apoptóticos, núcleos vacuolados, fibrosis perisinusoidal y megamitocondrias (26).

Siguiendo la clasificación de Brunt, podemos graduar los resultados histológicos del siguiente modo (2):

Grado:

1. Esteatosis Macrovesicular:

- Grado 0: no
- Grado 1: <33%
- Grado 2: 33 % - 66%
- Grado 3: >66%

2. Actividad necroinflamatoria:

- Grado 1 (leve): Esteatosis < 66%, algunos hepatocitos balonzados (zona 3), escasos neutrófilos +/- linfocitos (zona 3), inflamación portal mínima o inexistente.
- Grado 2 (moderada): Esteatosis, abundantes hepatocitos balonzados (zona 3), numerosos neutrófilos (zona 3), inflamación portal.
- Grado 3 (intensa): Esteatosis panlobulillar, degeneración balonzante difusa, infiltración difusa por neutrófilos, inflamación portal.

Estadio:

- 0. Sin fibrosis
- 1. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3).

2. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3) y fibrosis portal o periportal.
3. Fibrosis perisinusoidal/pericelular (zona 3), fibrosis portal y fibrosis en puentes focal o extensa.
4. Cirrosis.

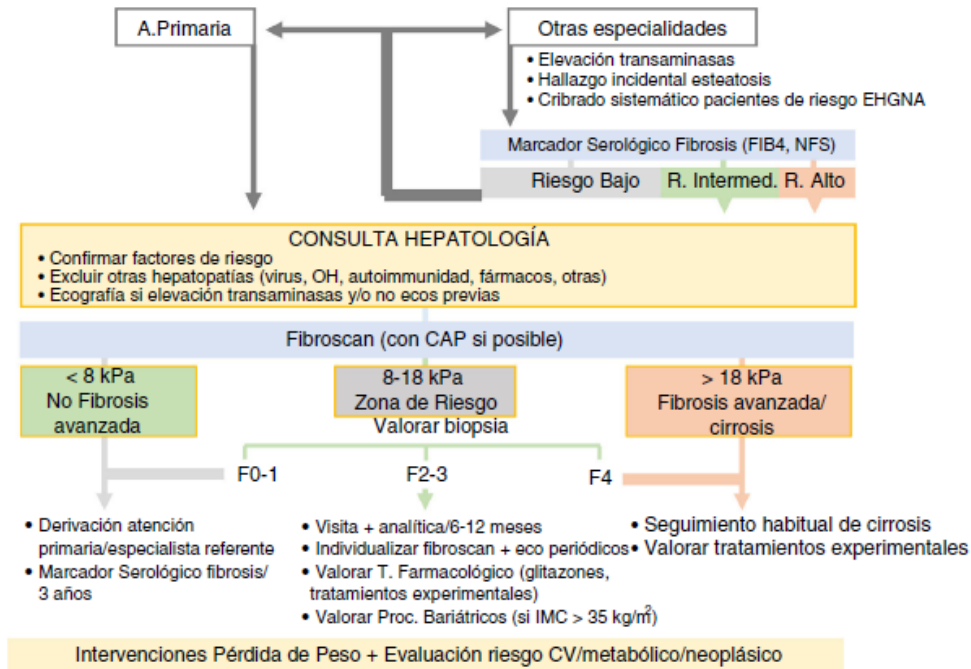


Figura 2: algoritmo para la detección y evaluación de la EHGNA en atención hospitalaria (23).

1.5 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO: TRATAMIENTO

Hoy por hoy, no se dispone de un tratamiento aprobado para la EHGNA, y el abordaje consiste, fundamentalmente, en realizar cambios en el estilo de vida y optimizar el tratamiento de los factores de riesgo. Parece lógico pensar que la evaluación completa de estos pacientes en unidades multidisciplinarias es la estrategia idónea para alcanzar mayor tasa de éxitos, y los objetivos a tener en cuenta por parte de estas unidades son los siguientes (23):

- Diagnosticar EHGNA y detectar a aquellos pacientes con fibrosis significativa.
- Ofrecer tratamiento no farmacológico para evitar la evolución de la enfermedad.
- Detectar la presencia de factores de riesgo (DM, obesidad, dislipemia...etc.) y pautar el tratamiento correspondiente.
- Diagnosticar y ofrecer tratamiento de las comorbilidades asociadas.
- Detectar enfermedad cardiovascular y cribar hepatocarcinoma (individualizar).

El manejo inicial de los pacientes con EHGNA debe incluir un programa de intervención sobre el estilo de vida, orientado a reducir el peso corporal e incrementar la actividad física. Reducir el peso corporal ha demostrado mejorar las variables bioquímicas de estas personas. Ha demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina, pero no siempre se logran cambios

histológicos. Se recomienda iniciar este proceso con el objetivo de obtener una pérdida del 10% en un período de seis meses (8). La pérdida de peso debe de ser gradual, ya que aquellos pacientes con una reducción brusca desarrollan inflamación portal o fibrosis, debido a un incremento de AGL derivados de la movilización del tejido adiposo a causa del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica (14). Se debe fomentar un programa de actividad física moderada 3-4 veces a la semana para alcanzar una frecuencia cardíaca de 60-75% del máximo para la edad. El deporte mejora la sensibilidad a la insulina, disminuye la concentración de citoquinas proinflamatorias, reduce la secreción de VLDL y previene la esteatosis hepática a raíz de estimular la β -oxidación e inhibir la síntesis de lípidos (4).

En algunos pacientes este manejo conservador no es suficiente, siendo necesario recurrir a la cirugía bariátrica (IMC >35 kg/m²). Esta técnica se ha asociado con una evidente mejoría de las lesiones histopatológicas, incluida la fibrosis y la necroinflamación; no obstante, no deja de ser un procedimiento invasivo con sus posibles efectos secundarios: malabsorción, malnutrición y déficit de micronutrientes (27).

Aquellos pacientes con esteatosis simple verán su tratamiento limitado a estas actividades mencionadas. Pacientes con EHNA progresiva / EHNA en un estadio inicial con un aumento del riesgo de progresión, o EHNA con actividad necroinflamatoria serán candidatos a recibir terapia farmacológica. No hay ningún fármaco autorizado por parte de las agencias reguladoras para el tratamiento específico de esta patología. En consecuencia, ninguna medida puede recomendarse firmemente (4). Los principales objetivos del tratamiento farmacológico son los siguientes (17):

- Tratamiento específico de la hepatopatía Las metas de la terapia son reducir las características histológicas, mejorar la resistencia a la insulina y disminuir los niveles de enzimas hepáticos.
- Tratamiento de las comorbilidades relacionadas con la EHGNA: obesidad, DM, sdr. metabólico...etc.
- Tratamiento de las complicaciones de la EHGNA avanzada.

En la actualidad, los fármacos más prometedores son los que mejoran la resistencia a la insulina.

La metformina mejora la sensibilidad a la insulina ejerciendo su efecto en el tejido adiposo y muscular. Mejora la bioquímica hepática y el grado de esteatosis. Sin embargo, no parece actuar sobre la inflamación y la fibrosis hepática (2). Por otro lado, las glitazonas actúan mediante la activación de la proteína PPAR-gamma, la cual incrementa el uso periférico de glucosa. También aumenta la expresión de adiponectina y disminuye los niveles de TNF α junto con la síntesis de colágeno (16). La pioglitazona mejoró todas las características histológicas (excepto la fibrosis) y logró una reducción del cuadro con mayor frecuencia que el placebo. No obstante, debemos vigilar los posibles efectos secundarios de este fármaco, ya que provoca un aumento de peso, fracturas óseas en las mujeres y, excepcionalmente, insuficiencia cardíaca congestiva.

Los miméticos de incretina han mostrado resultados favorables. Con inyecciones diarias de liraglutida se alcanzó la regresión histopatológica de la EHNA, sin observarse

empeoramiento de la fibrosis.

En el ensayo PIVENS, la vitamina E (800 UI/ día) mejoró la esteatosis, la inflamación y la degeneración balonizante. Indujo una resolución de la EHNA en el 36% de los pacientes estudiados. Se observó un descenso de los niveles de ALT, mostrando una buena correlación con la mejoría histológica comentada. A pesar de todo, existe cierta preocupación acerca de la seguridad a largo plazo de la vitamina E. Se ha visto un incremento de la mortalidad global asociada a este fármaco, y parece aumentar la incidencia de ictus hemorrágicos y cáncer de próstata en varones con más de 50 años. De esta forma, su uso se ha visto relegado a pacientes con EHNA no diabéticos y no cirróticos (27).

Otro antioxidante como la N-acetilcisteína ejerce su efecto incrementando los niveles hepáticos de glutatión. Se demostró su eficacia al disminuir ALT y GGT, pero no hubo cambios histológicos significativos. La terapia con ácido ursodesoxicólico muestra unos resultados similares.

Se debe valorar el riesgo cardiovascular de cada paciente, ya que probablemente nos encontremos ante sujetos que se beneficien del uso de estatinas. Estos fármacos poseen efecto antiinflamatorio e inmunomodulador (15). Los estudios con atorvastatina mejoraron la histología y la esteatosis del paciente (4). La falta de evidencia de que estos fármacos dañen al hígado en sujetos con EHGNA, combinado con el alto riesgo cardiovascular en dichas personas, justifica el uso de estatinas para tratar la dislipemia en pacientes con hígado graso (17). Del mismo modo, los fibratos también podrían ser de utilidad (16).

La manipulación de la microbiota mediante el uso de prebióticos/probióticos ha generado resultados satisfactorios para el tratamiento de la obesidad, diabetes mellitus y EHNA; mejoran la barrera epitelial y la inflamación intestinal (19).

Estudios en desarrollo con pentoxifilina (anti TNF α), inhibidores de la caspasa, sulfonilureas de segunda generación (repaglinida y nateglinida), podrían en un futuro ser opciones para nuestros pacientes (20).

Ante pacientes que sufran una progresión de la enfermedad, la única medida eficaz es el trasplante hepático. La supervivencia a los cinco años es similar a la población control, pero es cierto que la EHGNA conlleva un riesgo superior de muerte por sepsis o por complicaciones cardiovasculares (27). Además, debemos tener en cuenta que la patología puede presentarse de nuevo en el órgano trasplantado si no se modifican los factores de riesgo metabólicos (17).

Como podemos observar el manejo de los pacientes es complejo, siendo necesario recurrir a varias alternativas. Además, será fundamental realizar un seguimiento adecuado con el fin de detectar complicaciones hepáticas y extrahepáticas.

Aquellos pacientes con bajo riesgo de fibrosis (ET < 8 kPa) se beneficiarán de un seguimiento cada 3 años en su centro de atención primaria. Está indicada la realización de una analítica completa y repetir cada 3 años un test de estimación de fibrosis; en caso de presentar factores de riesgo, dicho test podrá llevarse a cabo de forma bianual. En caso de aumentar la fibrosis tendremos que derivar al paciente para realizar una nueva ET.

Se recomienda realizar biopsia en pacientes que han obtenido un resultado entre 8-18kPa

en la ET. Si el grado de fibrosis es <3 será conveniente un control anual con analítica y FibroScan. En caso de confirmarse fibrosis grado 3 individualizaremos el tratamiento. Valoraremos realizar visita semestral con analítica, y programaremos ET anual. Del mismo modo, podría estar indicada una ecografía semestral para el cribado de hepatocarcinoma en casos muy seleccionados.

Finalmente, pacientes con fibrosis grado 4, o con un resultado >18 kPa, tendrán indicación de cribado de hepatocarcinoma y será necesario valorar la posible aparición de varices esofágicas (23).

1.6 HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO Y PATOLOGÍA CUTÁNEA

La adiposidad visceral y la esteatosis hepática propician un estado de inflamación sistémica, lo cual parece predisponer a los individuos con hígado graso a enfermedades extrahepáticas (23).

Dada la estrecha relación, tanto de la psoriasis como de la EHGNA, con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, no es sorprendente que ambas patologías coexistan en el mismo individuo. Lo relevante es que esta coexistencia es sinérgica, de tal forma que el síndrome metabólico y sus componentes son más intensos cuando ambas entidades confluyen.

Los primeros casos de asociación entre psoriasis-hígado graso fueron descritos en el año 2001, en donde se pudo observar un aumento de la prevalencia de EHGNA en los pacientes con patología cutánea en comparación con el grupo control (17-66% vs 8-35%). Estudios posteriores corroboraron esta información, y se llegó a establecer una OR de padecer NAFLD entre pacientes con psoriasis de 2.15 (IC 95%: 1.57-2.94).

La gravedad de la EHGNA se relaciona con la gravedad de la psoriasis (índice PASI: "Psoriasis Area Severity Index"). La relación entre ambas patologías parece lineal, de manera que el aumento en una unidad del PASI se corresponde con un incremento en la ET. A la inversa, pacientes afectados por psoriasis y NAFLD también ven agravada su patología cutánea de base.

Como hemos visto, el tejido adiposo sintetiza leptina, adiponectina y resistina. Todos ellos intervienen en el metabolismo glucolipídico y en la resistencia a la insulina, pero también juegan un papel importante en la fisiopatología de la psoriasis en los pacientes con hígado graso (28). La leptina activa a los monocitos y a los macrófagos generadores de $\text{TNF}\alpha$, IL 6 e IL 9; también promueven la diferenciación de los linfocitos Th al fenotipo Th1 y estimula la angiogénesis y la proliferación de queratinocitos. Por otro lado, niveles bajos de adiponectina favorecen un estado inflamatorio constante. En condiciones de normalidad, esta molécula induce la síntesis de IL 10, inhibe a la IL 6 y disminuye la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1. Dado que en pacientes con psoriasis y EHGNA esta hormona está en baja concentración, existe un desequilibrio proinflamatorio en donde predomina la acción del $\text{TNF}\alpha$, la IL 6 y la IL 17 (29). Todo ello produce un círculo vicioso, basado en un diálogo inflamatorio entre el tejido adiposo-piel-hígado, que empeora tanto la patología cutánea como la digestiva.

El exceso de citoquinas inflamatorias originadas por la psoriasis aumenta la resistencia a la insulina y favorece la lipotoxicidad hepática, siendo un factor de riesgo para el desarrollo de EHGNA (28). A su vez, el proceso a nivel hepático empeora la gravedad de la psoriasis dado

que incrementa la proliferación de los queratinocitos y favorece la angiogénesis a nivel cutáneo (30).

Existen pacientes con psoriasis que desarrollan NAFLD no mediado por el síndrome metabólico, sino que el vínculo fisiopatológico se explica por un déficit de vitamina D. La vitamina D disminuye la expresión de moléculas inflamatorias como son el TNF α , la IL 6, IL 8 y IL 17, por lo que un déficit de esta vitamina se ha relacionado con mayor inflamación y gravedad hepática en pacientes con psoriasis (28).

Otra de las patologías cutáneas asociadas a EHGNA es la hidradenitis (HS). Se considera una patología de oclusión folicular, y es una enfermedad crónica que afecta principalmente a zonas intertriginosas, en donde predominan los nódulos inflamatorios subcutáneos recurrentes (31). Pacientes con HS están más predisuestos a desarrollar EHGNA. Este vínculo fisiopatológico ocurre debido al incremento de desórdenes metabólicos presentes en estos individuos, y por el estado inflamatorio persistente en el que se encuentran. Se aumenta el riesgo de hepatopatía al fomentar las vías fisiopatológicas dependientes de TNF α . De igual modo, tiene lugar un desequilibrio en la expresión de linfocitos Th, a favor de aquellos con características proinflamatorias. Todos estos hechos, han convertido a la HS en un factor de riesgo independiente para EHGNA (32).

1.7 HIPÓTESIS

Recientemente se ha observado una asociación entre la patología cutánea y el hígado graso. Este trabajo pretende estudiar la vinculación existente entre la psoriasis y la HS con dicha hepatopatía.

1.8 OBJETIVOS

Describir la prevalencia de hígado graso, y el grado de afectación hepática, en pacientes con enfermedades cutáneas (psoriasis e HS).

Evaluar la asociación de distintos factores fisiopatológicos y socialdemográficos con la aparición de hígado graso en pacientes con patología cutánea.

2. Material y método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica con el objetivo de recoger la evidencia disponible acerca de la prevalencia de EHGNA en pacientes con enfermedades cutáneas (psoriasis e HS). Del mismo modo, se pretende evaluar el grado de afectación hepática, y conocer aquellos factores fisiopatológicos y socialdemográficos relacionados con ambas entidades. Se utilizaron las recomendaciones de la guía metodológica PRISMA.

2.1 Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos Medline (PubMed), y en El Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME), desde que existen registros hasta el 31 de marzo del 2021.

En la base de datos Medline, se llevó a cabo una búsqueda de términos MeSH para la patología a estudio. Una vez identificados, se estableció la siguiente estrategia de búsqueda: ((non alcoholic fatty liver disease [MeSH Terms]) OR (fatty liver[MeSH Terms])) AND (skin disease[MeSH Terms]).

En BIREME se realizó la estrategia de búsqueda empleando términos libres y combinaciones de ellos: (non alcoholic fatty liver disease OR fatty liver) AND (psoriasis OR hidradenitis).

La búsqueda se limitó a los idiomas español, portugués e inglés. En primer lugar, los resultados obtenidos fueron cribados en base al resumen de los artículos. Posteriormente, de los artículos seleccionados por su potencial relevancia y aquellos de los que no se disponía de resumen, se realizó una lectura completa. Se incluyeron en la revisión sistemática aquellos que cumplían los criterios de inclusión establecidos. Las referencias de los estudios seleccionados también fueron revisadas manualmente para identificar estudios adicionales relevantes.

2.2 Selección de los artículos

La selección de artículos fue realizada por un solo investigador. Se seleccionaron los artículos basándose en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

2.2.1 Criterios de inclusión

- Se incluyen aquellos artículos cuyos estudios describan la prevalencia de EHGNA en pacientes con patología cutánea (psoriasis/HS).
- Se incluyen aquellos artículos cuyos estudios reflejen el grado de afectación hepática (grado de esteatosis, rigidez hepática, presencia de fibrosis o diagnóstico de NASH) en pacientes con diagnóstico de psoriasis/HS.
- Se incluyen aquellos artículos cuya población a estudio carezca de criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria, dado que estas entidades pueden causar esteatosis, rigidez y fibrosis hepática por sí mismas. Por lo tanto, nuestros sujetos deberán presentar los siguientes requisitos: ausencia de consumo significativo de alcohol, no historia de patología oncológica ni tratamiento quimioterapéutico en los cinco años previos a la realización del estudio, ausencia de hepatopatía autoinmune, ausencia de seropositividad para VHB y VHC y no criterios diagnósticos de hepatopatía crónica (déficit de α_1 antitripsina, enfermedad de Wilson, cirrosis biliar primaria,...etc.).

- Se incluyen aquellos artículos cuyos estudios describan factores fisiopatológicos y socialdemográficos vinculados con el desarrollo de EHGNA en pacientes con psoriasis/HS.
- Se incluyen aquellos artículos cuyos estudios cuenten con sujetos mayores de 18 años, independientemente del país de procedencia.
- Se incluyen ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales y series de casos. Estos estudios formarán parte de la revisión sistemática siempre y cuando presenten un tamaño muestral igual o superior a diez individuos.
- Se incluyen aquellos estudios publicados en español, portugués e inglés que cumplan estos criterios mencionados (desde que existen registros-marzo 2021).

2.2.2 Criterios de exclusión

- Se excluyen las publicaciones cuyos sujetos de estudio no presenten o bien un diagnóstico clínico de psoriasis/HS, o bien, un diagnóstico histopatológico de las patologías cutáneas mencionadas.
- Se excluyen aquellos artículos cuya población a estudio presente criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria. Del mismo modo, todos los participantes con historia de tratamiento regular previo con metotrexate, corticoides sistémico, amiodarona, tamoxifeno, estrógenos, nifedipino, isoniacida y α -metildopa, no serán candidatos a estudio por el riesgo de daño hepático que conlleva el uso de estos fármacos.
- Se excluyen estudios realizados sobre población pediátrica o con sujetos menores de 18 años, y aquellos artículos publicados en cualquier idioma que no sea español, portugués o inglés.
- Se excluyeron modelos matemáticos, estudios en animales, histológicos, de autopsias, poblaciones a estudio pequeñas (menos de 10 participantes), cartas al director o a editoriales, resúmenes, artículos de opinión, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

2.3 Extracción de datos y valoración de la calidad de los artículos

Para la extracción de datos y para valorar la calidad de los estudios incorporados, se utilizó la herramienta “Fichas de Lectura Crítica 3.0” (FLC 3.0). Plataforma creada por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba-Osakidetza).

Los datos relevantes para nuestro estudio fueron extraídos de manera uniforme, elaborado tablas de evidencia que recogían información sobre:

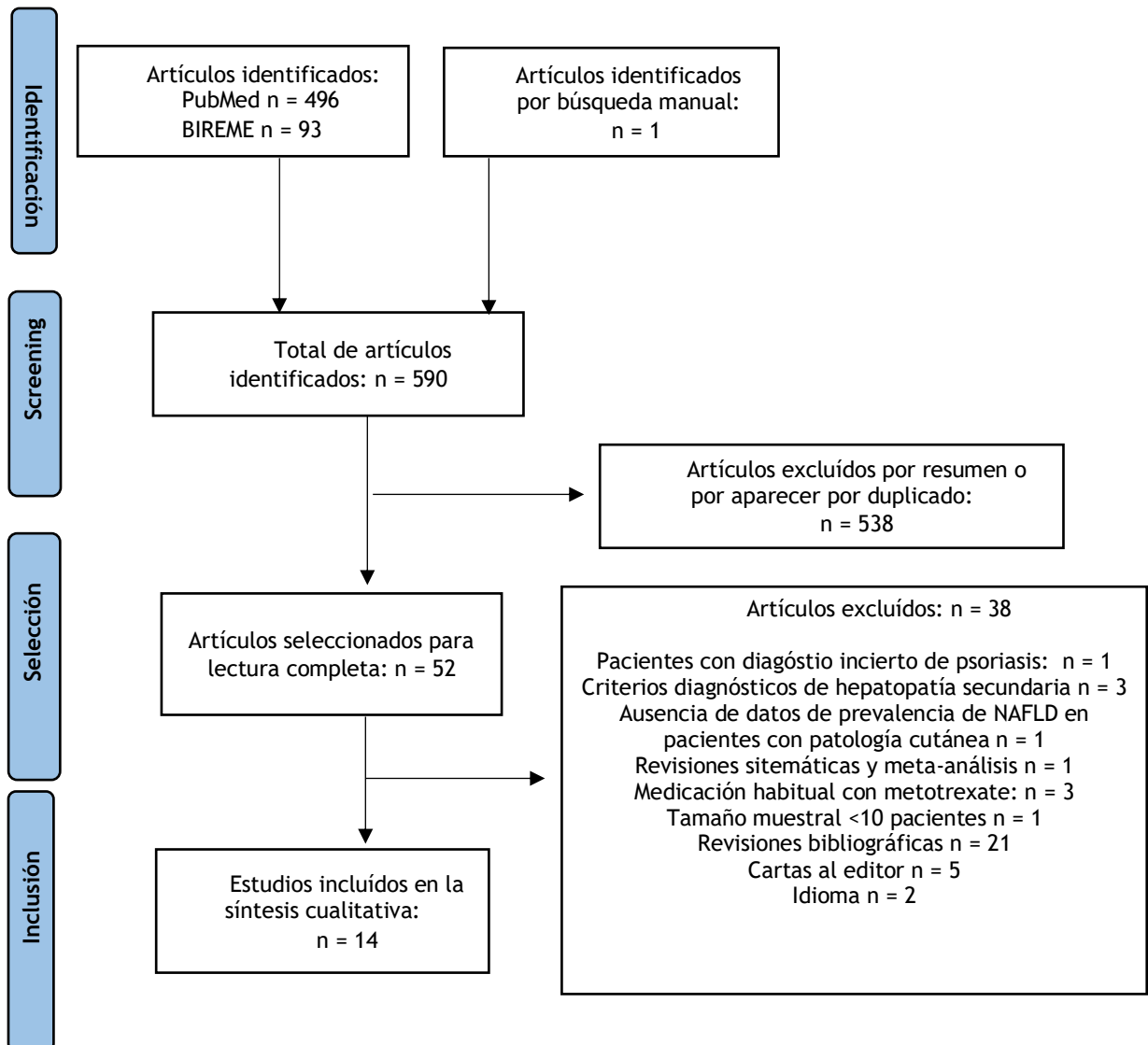
- Características generales: autor, año de publicación, lugar y diseño del estudio.
- Características de la muestra: número y distribución de los pacientes, datos

socialdemográficos, características basales de los sujetos en cuanto a parámetros clínicos y de laboratorio y distribución de factores de riesgo de perfil metabólico que puedan contribuir al desarrollo de la patología a estudio.

- Prevalencia de hepatopatía en sujetos con enfermedad cutánea establecida, criterios y método diagnóstico.
- Gravedad de patología hepática y cutánea: valorada mediante métodos invasivos/no invasivos, comprobando el grado de rigidez, fibrosis e inflamación hepática. En cuanto al grado de afectación cutánea, se estudiará gracias al uso de las escalas clínicas correspondientes.
- Se tuvieron en cuenta aquellas medidas de asociación que mostrasen un nexo común entre la patología hepática y cutánea.

3. Resultados

3.1 RESULTADO DE LA BÚSQUEDA



El proceso de identificación, cribado, selección e inclusión de los artículos puede verse en el diagrama de flujo. En total, se identificaron 590 artículos con la estrategia de búsqueda comentada. Mediante la búsqueda manual revisando las referencias de los artículos, se incorporó un estudio adicional. Los artículos fueron cribados en función del abstract/resumen y se eliminaron en el primer momento aquellos que aparecían por duplicado en las dos bases de datos que utilizamos. De esta forma, partimos con 52 artículos de base, que valoraremos mediante una lectura completa. A raíz de este análisis más profundo, se descartaron en total 38 artículos por no cumplir los criterios de inclusión deseados, o bien por presentar aquellas características que forman parte de los criterios de exclusión. Se incluyeron en el estudio un total de 14 artículos.

3.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Las características de los estudios pueden observarse en las tablas incorporadas al Anexo.

Las fechas de publicación de los artículos seleccionados oscilan desde el año 2009 hasta el 2020, y todos los estudios están en inglés. La mayor parte de los trabajos, 9 de 14, fueron realizados en Europa (concretamente, dos en España, cinco en Italia y dos en Holanda). Los estudios restantes tuvieron lugar en Irán (1/14), en la India (2/14) y en EE.UU (2/14). En cuanto al diseño, nueve presentaron un diseño transversal y cinco fueron estudios de casos y controles.

Los tamaños muestrales oscilaron entre 76 y 2292 participantes. En cuanto a la información aportada por los estudios, cabe destacar que todos ellos evaluaron la asociación de distintos factores fisiopatológicos y socialdemográficos con la aparición de EHGNA en pacientes con patología cutánea. Cuatro de los artículos, aportaron datos de prevalencia de NAFLD en un grupo de pacientes con diagnóstico de psoriasis, y un estudio hizo lo mismo pero en pacientes con HS. Los artículos restantes, además de los datos de prevalencia, aportaron información acerca del grado de afectación hepática en los sujetos a estudio; un total de siete referidos a población psoriásica, y dos para sujetos con HS.

3.3 PREVALENCIA DE EHGNA EN PACIENTES CON PSORIASIS

Abedini et al 2015: Este estudio realizado por el Departamento de Dermatología del Razi Hospital (Thehran, Irán) mostró una mayor prevalencia NAFLD en el grupo de pacientes con psoriasis, en comparación con la muestra de población sin patología cutánea. Pacientes con diagnóstico clínico o histopatológico de psoriasis, y sin criterios de hepatopatía secundaria, fueron estudiados junto con un grupo de individuos sin dicha patología cutánea. En total, 123 casos y 123 controles participaron en el estudio. Con el objetivo de conocer la prevalencia de NAFLD, todos los participantes realizaron una ecografía hepática. Concretamente, 80/123 pacientes con psoriasis desarrollaron EHGNA, descendiendo estas cifras a 42/123 en el grupo control (65.6% vs 35%; $p < 0.01$; OR: 3.53). Resultados similares fueron obtenidos de la realización del test de chi-cuadrado: ($\chi^2 = 22.62$; $n = 242$; $p < 0.01$; OR = 3.53) (33).

Gisondi et al. 2016 estudió la prevalencia de NAFLD en un grupo de pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de psoriasis (Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Verona). Para ello, se comparó esta población junto con un grupo de individuos sin dicha afectación, los cuales eran las parejas acompañantes de los propios pacientes. Partimos

de una muestra de 124 casos y 79 controles. El diagnóstico de NAFLD se realizó por estadio ecográfico, en donde se demostró una hiperecogenicidad hepática con respecto al parénquima renal y se observó una pobre visualización de las estructuras intrahepáticas. La prevalencia de NAFLD fue significativamente superior en el grupo de pacientes con psoriasis (44% vs 26%; $p < 0.001$) (34). Este mismo autor, junto con otros compañeros de investigación (Gisondi et al. 2009), ya había realizado con anterioridad otro estudio de las mismas características, en donde el tamaño muestral era de 130 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis vs 260 controles. En este caso, los datos de prevalencia reportados fueron del 47% en el grupo de psoriásicos y del 28% en los no psoriásicos ($p < 0.0001$) (35).

Miele et al. 2009 demostró una mayor prevalencia de NAFLD en el grupo de pacientes con diagnóstico de psoriasis (International Classification of Diseases), en comparación con los pacientes sin dicha patología (142 casos procedentes del Dermatology Outpatient Clinic vs 125 controles seleccionados del Outpatient Liver Disease Clinic). La prevalencia de NAFLD (diagnóstico ecográfico) en el grupo de psoriásicos fue del 59.2% (59.2% vs 20%). En algunos casos seleccionados, se recurrió a la biopsia hepática como método diagnóstico (cifras elevadas de transaminasas durante más de seis meses, pacientes mayores de 50 años con hígado graso e hiperglucemia basal > 110 mg/dl) (36).

Narayanasamy et al. 2016 estudió la prevalencia de NAFLD (diagnóstico ecográfico) en un total de 250 pacientes, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de psoriasis (49 pacientes con psoriasis en placa crónica; 45 con psoriasis palmoplantar; 38 psoriasis en cuero cabelludo; 28 pacientes con artritis psoriásica; 21 psoriasis pustulosa; 7 psoriasis ungueal). 113 pacientes acabaron por desarrollar hígado graso no alcohólico, lo que representa al 45.2% de la población a estudio (37).

Awosika et al. 2018 comparó a 101 pacientes, con edad comprendida entre los 18-80 años y con diagnóstico clínico de psoriasis moderada/grave (PASI > 10 ; Body Surface Area > 10 : BSA), con 51 controles sin dicha patología cutánea. El diagnóstico de la hepatopatía se realizará mediante un estudio ecográfico, siguiendo los criterios de la American Gastroenterology Association. La prevalencia de NAFLD ha sido significativamente superior en los pacientes con psoriasis (21.2% vs 7.8%; $p < 0.04$). No se observa este aumento de NAFLD cuando se estratifica ambos grupos en función de la edad, sexo e IMC (OR: 2.63, 95%IC: 0.51 - 13.6; $p = 0.25$). Sin embargo, sí es significativa cuando se analizan estudios de alta calidad ($n = 3345$, OR: 2.07, IC95%: 1.62 - 2.64) (38).

Van del Voort et al. 2016 incorporó a su estudio a pacientes con una edad igual/superior a los 55 años. Se realizó el diagnóstico de psoriasis gracias a una valoración clínica de los pacientes, y en total 74 pacientes presentaron psoriasis; 1461 individuos no cumplían criterios de patología cutánea. El estudio ecográfico abdominal permitió establecer el diagnóstico de NAFLD, siguiendo los criterios postulados por Hamaguchi et al. (39). Los resultados obtenidos reflejan una mayor afectación hepática en los participantes con psoriasis: 44.3% vs 34%; $p = 0.02$ (40). Resultados similares se observaron en otro estudio similar realizado previamente en el año 2014 (Van der Voort et al. 2014). Este trabajo cumple los mismos criterios que el estudio Van der Voort et al. 2016, y en este caso, se compararon un total de 118 pacientes psoriásicos vs 2174 pacientes sin patología cutánea. Los resultados obtenidos siguen la misma tendencia, mostrando una prevalencia significativamente superior en el grupo de los psoriásicos: 46.2% vs 33.3%; $p = 0.005$. Los análisis de regresión logística mostraron que la psoriasis se asoció con un aumento significativo de la prevalencia de NAFLD a un 70% (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46),

y el riesgo se mantuvo con el ajuste por edad y sexo (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.47) (41).

Roberts et al. 2015 estudiaron pacientes diagnosticados de psoriasis (Departamento de Medicina, Dermatología y Reumatología del San Antonio Military Medical Center), con una edad comprendida entre los 18 y 70 años. La presencia de NAFLD se comprobará con la realización de una ecografía abdominal, siendo criterio de esteatosis hepática la presencia de hiperecogenicidad hepática en comparación con el parénquima renal, la atenuación del diafragma y vena porta. Toda ecografía sugestiva de patología será confirmada por biopsia hepática (52 biopsias realizadas); aquellos pacientes con elevación de transaminasas (>19 en mujeres; >30 en hombres) también serán candidatos a realizar dicha prueba. El 47% de los pacientes cumplen criterios diagnósticos de NAFLD, siendo los Hispanos el grupo con mayor prevalencia (83%; n = 18), seguido por los Caucásicos (39%; n = 71) y los Afroamericanos (33%; n = 6) (42).

Madanagobalane et al. 2012 investigó la presencia de NAFLD en pacientes psoriásicos del Sur de India (n=333), en comparación con controles sin dicha patología cutánea (n= 330; seleccionados del Departamento de Dermatología). Se incorporó al estudio a pacientes mayores de 18 años y con diagnóstico de psoriasis siguiendo los criterios establecidos por la International Classification of Disease. El diagnóstico de la hepatopatía se realizará gracias a la realización de una ecografía abdominal, junto con el incremento de transaminasas (>50 en hombres y >19 en mujeres) y TG (>1.69 mmol/l). La prevalencia de NAFLD es significativamente superior en el grupo de los pacientes con psoriasis (17.4% vs 7.9%; p=0.002) (43).

3.4 FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y SOCIALDEMOGRÁFICOS ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE EHGNA EN PACIENTES CON PSORIASIS

Abedini et al. 2015 estudió la distribución de posibles factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD en una población de pacientes con psoriasis y sin psoriasis. En ambos grupos se estudiaron parámetros antropométricos y de laboratorio: altura, peso, perímetro abdominal, cifras de tensión arterial, diagnóstico de DM tipo II, síndrome metabólico (criterios diagnósticos ATP III), niveles de TG, colesterol total, LDL y HDL, glucemia basal, AST y ALT. Una vez obtenida esta información, ambos grupos fueron emparejados en función del sexo, edad e IMC.

Los pacientes psoriásicos y el grupo control presentaron características basales similares en cuanto a la edad, sexo, IMC, hábito tabáquico y perímetro abdominal (p>0.05). La prevalencia de NAFLD no difirió significativamente entre el grupo de fumadores vs no fumadores (54.7% vs 49.2%; $\chi^2 = 0.5$; n = 242; p=0.47), comportándose de forma similar al estudiar a los participantes en función del sexo (49.2% varones vs 51.8% mujeres; $\chi^2 = 0.15$; n= 242; p=0.69). No obstante, la prevalencia de NAFLD sí mostró una correlación significativa con la edad (Spearman $\rho = 0.16$; p=0.01), IMC (p=0.48; p=0.000) y perímetro abdominal (p=0.50; p=0.000). Estudios de regresión logística demostraron que el IMC, perímetro abdominal y la psoriasis eran factores de riesgo independientes para el desarrollo de la hepatopatía. La presencia de HTA (16.5% vs 0%; p=0.01), síndrome metabólico (46.6% vs 12.9%; p=0.001) y alteración de la función hepática (16.4% vs 0%; p=0.01) es significativamente superior en aquellos pacientes psoriásicos con NAFLD al compararlos con pacientes con psoriasis sin hepatopatía. Del mismo modo, pacientes psoriásicos con NAFLD presentan mayor IMC (30 kg/m² vs 26 kg/m²; p<0.001), perímetro abdominal (100 cm vs 89 cm; p<0.001), glucemia basal (100 mg/dl vs 89 mg/dl; p=0.001), TG (140 mg/dl vs 100 mg/dl; p<0.001), colesterol total (170 mg/dl vs 140 mg/dl; p=0.01) y LDL (120 mg/dl vs 95.5 mg/dl;

$p < 0.001$). Las cifras de HDL son más bajas en esta población determinada (48 mg/dl vs 53 mg/dl; $p < 0.01$) (33).

Gisondi et al. 2016 evaluó el efecto del IMC (kg/m^2), HTA (TA $> 140/90$, diagnóstico clínico confirmado, uso de medicación antihipertensiva), DM tipo II (hemoglobina glicosilada $\geq 7\text{mmol/l}$, tratamiento establecido), dislipemia (colesterol total > 200 mg/dl, TG > 150 mg/dl, tratamiento establecido con estatinas), nivel de transaminasas y albúmina, entre otros parámetros rutinarios de laboratorio. Esta información será recogida tanto de la población psoriásica (124 casos) como del grupo control (79 controles).

Las características basales de los individuos a estudio no mostraron diferencias significativas en cuanto al sexo y edad. Sin embargo, el grupo de pacientes con psoriasis presentó en mayor medida obesidad ($27.2 \pm 5 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $24 \pm 2 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p = 0.0001$), dislipemia (11% vs 5%; $p < 0.01$), hiperglucemia ($97 \pm 16 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $90 \pm 20 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0.01$) y elevación de enzimas hepáticas, en comparación con los pacientes sin psoriasis. Los pacientes con psoriasis y afectación hepática frecuentemente eran varones (82% vs 55%; $p = 0.008$), obesos (IMC $28.9 \pm 5 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $25 \pm 4 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p = 0.0002$) y con elevación de las enzimas hepáticas. La prevalencia de HTA (31% vs 25%; $p > 0.05$) y DM tipo II (16% vs 14%; $p > 0.05$) no difirieron de forma significativa en ambos grupos (34).

Gisondi et al. 2009 sigue la misma estrategia que la comentada en el estudio de Gisondi et al. 2016, incorporando a mayores, información sobre el perímetro abdominal y la presencia de síndrome metabólico (ATP III) entre los participantes. 130 pacientes con psoriasis se compararán con 260 individuos sin dicha patología cutánea; ambos grupos serán emparejados en función de la edad, sexo e IMC. Por el propio diseño del estudio, ambas poblaciones presentaban características similares en cuanto a la edad, sexo e IMC. La presencia de síndrome metabólico tampoco presentaba de inicio diferencias significativas.

Si comparamos a los pacientes con psoriasis y NAFLD con los pacientes con psoriasis sin hepatopatía, observamos que los primeros presentan mayor IMC ($29.6 \pm 5.4 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $25 \pm 5.3 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p < 0.001$), HTA (69% vs 26%; $p < 0.001$), hipertrigliceridemia ($1.70 \pm 1.3 \text{ mmol/l}$ vs $1.15 \pm 0.8 \text{ mmol/l}$; $p < 0.01$), elevación de las enzimas hepáticas (ALT U/l 36 ± 30 vs 26 ± 11 $p < 0.01$), elevación de la proteína C reactiva (PCR: $5.6 \pm 3.8 \text{ mg/l}$ vs $2.0 \pm 1.3 \text{ mg/l}$; $p < 0.001$) y síndrome metabólico (50% vs 3%; $p < 0.001$). Estos pacientes también presentan diferencias significativas si comparamos los niveles de adiponectina (7.8 ± 3.3 vs $10.9 \pm 2.7 \mu\text{g}/\text{ml}$; $p = 0.002$) e IL-6 (1.18 ± 0.76 vs $0.59 \pm 0.40 \text{ pg}/\text{ml}$; $p = 0.003$). Los pacientes con psoriasis y NAFLD suelen ser personas de mayor edad y con predominio del sexo masculino. La prevalencia de DM tipo II (16% vs 7%; $p = 0.14$), el hábito tabáquico (36% vs 29%; $p = 0.36$), los niveles de HDL ($1.41 \pm 0.4 \text{ mmol/l}$ vs $1.46 \pm 0.6 \text{ mmol/l}$; $p = 0.30$) y LDL ($3.65 \pm 0.6 \text{ mmol/l}$ vs $3.49 \pm 0.7 \text{ mmol/l}$; $p = 0.21$) no mostraron diferencias significativas en estos individuos (35).

Miele et al. 2009 recoge información acerca del peso, IMC, altura y perímetro abdominal de todos los participantes del estudio. Del mismo modo, también lleva a cabo un estudio del perfil hepático completo, y evalúa la presencia de síndrome metabólico (ATP III), los niveles de HDL, TG, glucosa basal e índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR). El estudio cuenta con 142 pacientes con psoriasis y 125 controles. Ambos grupos serán emparejados en función de su edad, sexo e IMC.

Partimos de una población de estudio en donde el 20% de los individuos padece obesidad. Además, la mitad de la muestra cumple criterios diagnósticos de síndrome metabólico, y alrededor del 20% padece DM tipo II. La dislipemia es un hallazgo frecuente, un tercio de los pacientes padece de HTA, y otro tercio presenta elevación de las enzimas hepáticas. Si comparamos individuos con psoriasis y NAFLD vs psoriásicos no NAFLD observamos que los primeros son más propensos a presentar hipertrigliceridemia (35.7 % vs 3.6%; $p=0.001$), hipercolesterolemia (52.4% vs 28.6% $p=0.029$), obesidad (25% vs 7.1%; $p=0.043$), sdr.metabólico (53.6% vs 32.1%; $p=0.049$) y transaminasas elevadas (33.3% vs 7.1% ; $p=0.05$). Las diferencias en cuanto al número de pacientes con DM (17.9 % vs 7.1%; $p>0.05$) e hiperglucemia (104 +/- 38 mg/dl vs 88 +/- 22 mg/dl; $p>0.05$) no fueron significativas. El coeficiente de correlación de Spearman demostró una asociación significativa entre la presencia de NAFLD y el síndrome metabólico ($r= 0.186$; $p<0.05$), obesidad ($r= 0.191$; $p=0.043$), hipercolesterolemia ($r= 0.207$; $p=0.029$), hipertrigliceridemia ($r= 3.433$; $p<0.001$) y transaminasas ($r=0.228$; $p=0.019$) (36).

Narayanasamy et al. 2016 cuenta con una muestra de 250 pacientes con psoriasis vulgar. Se estudiará la edad, sexo, altura, peso, perímetro abdominal, IMC, cifras de tensión arterial, se evaluará la presencia de DM (cifras de glucemia basal), dislipemia (colesterol total, HDL, LDL) y síndrome metabólico (ATP III); se realizará un estudio del perfil hepático completo para observar los niveles de bilirrubina, AST, ALT, proteínas totales y albúmina. La mayoría de los participantes eran varones (68%; $n= 170$), tenían una edad media de 44.74 +/- 11.989 años y la mayoría padecían sobrepeso (24.772 +/- 3.611 kg/m²). Más de dos tercios de los participantes cumplían criterios diagnósticos de síndrome metabólico (70.8%; $n=177$), y el 96 % eran dislipémicos. El 52.8% tenían niveles basales de glucosa elevados, el 53.6% padecían HTA y el 44% mostró elevación de las enzimas hepáticas (ALT).

Los pacientes psoriásicos con NAFLD, en comparación con psoriásicos sin NAFLD, eran pacientes más jóvenes (42.23 +/- 11.004 años vs 46.02 +/- 12.622 años; $p= 0.019$), frecuentemente varones (74.3% vs 61%; $p=0.042$), y con mayor perímetro abdominal (94.07 +/- 11.401 cm vs 88.00 +/- 15.038 cm; $p=0.001$). Estos presentaron en mayor medida síndrome metabólico (83.2% vs 65.7%; $p=0.005$) y la mayoría reflejó niveles altos de ALT (58.4% vs 33.3%; $p=0.0001$). La hiperglucemia (67.3% vs 41%; $p=0.0001$), la hipertrigliceridemia (78.8% vs 51.4%; $p=0.0001$) y la presencia de DM (68.1% vs 42.9%; $p= 0.0001$) fue significativamente superior en los pacientes con psoriasis y hepatopatía. Sin embargo, no se encontraron diferencias relevantes en cuanto a las cifras de bilirrubina total (0.748 +/- 0.841 vs 0.672 +/- 0.335; $p= 0.392$), albúmina (4.179 +/- 0.395 vs 4.262 +/- 0.476; $p=0.160$) y proteínas (7.635 +/- 0.849 vs 7.430 +/- 1.176; $p=0.140$). Finalmente, en los análisis de regresión logística, se ha observado que los parámetros con diferencia significativa entre psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos no NAFLD son: edad, sexo, peso, perímetro abdominal, glucemia basal, PASI, sdr.metabólico, ALT, duración de la psoriasis y el fibroscan patológico. Este estudio demostró que la EHGNA en pacientes con psoriasis está correlacionada, en concreto, con tres componentes del síndrome metabólico: la hiperglucemia, la hipertrigliceridemia y la obesidad abdominal. Sin embargo, no se demostró esta asociación con la HTA ni con el descenso de las cifras de HDL. En los análisis de regresión multivariable, acabaron mostrándose como factores de riesgo (FR) independientes para NAFLD la hipertrigliceridemia (OR = 3.174, 95% CI: 1.565–6.438, $p < 0.001$), la hiperglucemia (OR = 2.495, 95% CI: 1.191–5.227, $p < 0.015$), el fibroscan (OR = 0.692, 95% CI: 0.553–0.867, $p < 0.001$), el PASI (OR = 0.950, 95% CI: 0.922–0.979, $p < 0.001$), la duración de la psoriasis (OR = 0.865, 95% CI: 0.756–0.990, $p < 0.035$) y

el sexo (OR = 2.681, 95% CI: 1.244–5.778, $p < 0.012$) (37).

Awosika et al. 2018 tuvieron en cuenta: niveles de glucemia basal, niveles de insulina, colesterol total, TG, HDL, LDL, VLDL, PCR, AST, ALT y se evaluó el posible diagnóstico de síndrome metabólico (ATP III). Estos datos se obtuvieron de una muestra compuesta por 101 pacientes con psoriasis moderada/severa (BSA>10; PASI>10) y de sus respectivos controles (51 controles). Casos y controles fueron emparejados en función del sexo, edad e IMC, pero se observó mayor prevalencia de obesidad en el grupo de psoriásicos (29.2 kg/m² vs 25.4 kg/m²; $p < 0.01$). La edad media de los participantes fue de 44.2 +/- 13.6 años en el grupo de psoriásicos y de 44.7 +/- 14.5 años en el grupo control. En cuanto al sexo, contamos con 49 varones psoriásicos (48.5%), y 18 varones sin psoriasis (35.2%).

Los pacientes con psoriasis presentaron niveles basales de glucosa (90.6 +/- 17.0 mg/dl), HDL (56.3 +/- 17.7 mg/dl) y TG (106.7 +/- 63.6 mg/dl) más altos. El perímetro abdominal medio fue de 96.1 +/- 18cm, y dos individuos cumplían criterios de síndrome metabólico, estando este porcentaje aumentado en estudios de mayor calidad: (n= 1 053, OR: 1.39, 95% IC: 1.03-1.87). Si realizamos un análisis detallado y estudiamos a pacientes con psoriasis y NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD, observamos que en los primeros predominan los niveles elevados de glucosa (96.4 mg/dl vs 87.8 mg/dl; $p=0.04$), AST (26.6 UI vs 20.8 UI; $p=0.03$), ALT (34.4 UI vs 21.7 UI; $p < 0.01$), TG (134.9 mg/dl vs 79.5 mg/dl; $p < 0.01$) y VLDL. Del mismo modo, aquellos con NAFLD presentan en mayor medida obesidad (IMC 34.9 kg/m² vs 27.2 kg/m² IC 95%: 32.4-37.5 vs 25.9-28.5; $p < 0.01$). Análisis de regresión lineal consiguieron demostrar que el PASI está significativamente asociado con los niveles de PCR y HDL. Por cada aumento del 10% en las cifras de PCR, se ha visto un incremento del 2% en cuanto al PASI (R=1.02; $p=0.01$). Del mismo modo, por cada unidad que aumente el HDL el PASI disminuye hasta un 2.1% (R=0.979; $p < 0.01$) (38).

Van der Voort et al. 2016, integraron su estudio dentro del Estudio Rotterdam (Enero 1990). Partimos de una muestra de 74 pacientes con psoriasis y 1461 controles. Ambos grupos son inicialmente comparables en cuanto al sexo, edad (71.2 +/- 6.5 años vs 70.5 +/- 8.0 años; $p=0.34$), IMC (26.6 kg/m² vs 26.4 kg/m²; $p=0.47$) y presencia de síndrome metabólico (52.1 % vs 46.5%; $p=0.36$). Del mismo modo, no presentaron diferencias en cuanto a las cifras de TG, enzimas hepáticas y glucosa basal. Analizando pacientes con psoriasis y NAFLD vs no psoriásicos con NAFLD, nos encontramos que los psoriásicos suelen ser sujetos de mayor edad (73.6 +/- 6.5 años vs 69.6 +/- 7.6 años; $p=0.02$). Ambos grupos presentan resultados similares en cuanto a la presencia de síndrome metabólico (83.3 % vs 68.5 %; $p=0.18$), elevación de AST (21-30 UI vs 22-29 UI; $p=0.63$), ALT (17-25 UI vs 16-28 UI; $p=0.94$) e IMC (28.5 kg/m² vs 29.0 kg/m²; $p=0.74$) (40).

Estos factores fisiopatológicos y socialdemográficos ya habían sido estudiados con anterioridad por Van der Voort et al. 2014. En este estudio se tuvo en cuenta el hábito tabáquico de los participantes (paquetes/año), el IMC (kg/m²), perímetro abdominal (cm), la presencia de síndrome metabólico (ATP III) y cifras de tensión arterial. Se realizó un estudio del perfil lipídico completo, se evaluaron las cifras basales de glucosa e insulina, las cifras de AST, ALT y GGT. Partimos de una muestra de 118 pacientes psoriásicos vs 2174 no psoriásicos. En los estudios multivariados se procederá a un ajuste de ambas poblaciones en función de los datos demográficos, del estilo de vida y de los resultados de laboratorio.

Las características basales de los participantes (psoriásicos vs no psoriásicos) no mostraron

diferencias significativas en cuanto al sexo, edad (76 +/- 6.5 años vs 76.2 +/- 6.0 años; $p=0.86$), IMC (28.0 +/- 4.8 kg/m² vs 27.3 +/- 4.1 kg/m²; $p=0.07$), glucosa basal >100 mg/d (48.2% vs 48.1%; $p=0.89$), hipertrigliceridemia >150 mg/dl (44.1% vs 43.4%; $p=0.92$), cifras de ALT (17 U/L vs 18 U/L; $p=0.18$) y GGT (23 U/L vs 22 U/L; $p=0.22$). Si estudiamos la prevalencia de síndrome metabólico (62.2% vs 52.2%; $p=0.05$), perímetro abdominal >88cm en mujeres/>102cm en varones (54.7% vs 40.8%; $p=0.004$), elevación de las cifras de AST (24 U/L vs 25 U/L; $p=0.01$) y el hábito tabáquico (14.9% vs 8.2%; $p=0.04$), estos sí que presentan diferencias significativas. La prevalencia de síndrome metabólico fue superior en pacientes con NAFLD al compararlos con pacientes sin hepatopatía (72% vs 42%; $p<0.001$). AST, ALT, GGT y el HOMA-IR también alcanzaron cifras significativamente superiores en los pacientes con NAFLD ($p<0.01$).

Los análisis de regresión logística mostraron que la psoriasis se asoció con un aumento significativo de la prevalencia de NAFLD a un 70% (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46), y el riesgo se mantuvo con el ajuste por edad y sexo (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.47). Aun ajustando por hábito tabáquico, cifras de ALT y presencia de síndrome metabólico, los pacientes con psoriasis siguieron manteniendo este mayor riesgo de desarrollar NAFLD (OR 1.70; IC 95% 1.13-2.58) (41).

Roberts et al. valoró el perímetro abdominal, peso, altura, niveles de enzimas hepáticas, HgbA1C, perfil lipídico y hepático. También se analizaron los niveles de adiponectina, leptina, CK-18, IL-6, TNF α , IL-8 e IL-1b. La mayoría de los participantes presentaban una edad media de 53 años aproximadamente (52.7 +/-12 años), eran varones (53%; $n=54$), presentaban obesidad (30.1 +/- 5.9 kg/m²; rango: 19.8 – 52.5 kg/m²) y el 15% cumplían criterios diagnósticos de DM tipo II.

Los pacientes con psoriasis y NAFLD, en comparación con los psoriásicos no NAFLD, suelen ser más mayores (56.79 +/- 9.75 años vs 49.2 +/- 12.72 años; $p=0.001$), y generalmente varones (66.7% vs 40%; $p=0.01$). También presentan un perímetro abdominal más acusado (44.10 +/- 5.30 pulgadas vs 36.33 +/- 4.21 pulgadas; $p<0.001$) y un mayor IMC (33.21 +/- 5.79 kg/m² vs 27.46 +/- 4.62 kg/m²; $p<0.001$). Los parámetros que reflejan la homeostasis de la glucosa reflejan diferencias significativas; pacientes con NAFLD presentan niveles más altos de HgbA1C (media de 6.13 +/- 0.94 vs 5.58 +/- 0.40; $p<0.001$), glucosa basal (115.42 +/- 34.03 mg/dl vs 94.71 +/- 9.07 mg/dl; $p<0.001$) y HOMA-IR (media 6.50 +/- 5.54 vs 2.47 +/- 1.63; $p<0.001$). Este grupo tiene niveles más altos de ferritina (201.20 +/- 201.51 ng/ml vs 112.53 +/- 109.63 ng/ml; $p=0.008$), leptina (31 766.09 +/- 28 598.01 pg/ml vs 17 145.81 +/- 16 585.48 pg/ml; $p=0.004$), CK-18 (274 +/- 275.1 vs 159.2 +/- 85.4; $p=0.009$), IL-6 (4.49 +/- 5.24 pg/ml vs 2.58 +/- 3.78 pg/ml; $p=0.05$). Sin embargo, los niveles de adiponectina están descendidos (59.711 +/- 39.77 μ g/ml vs 92.201 +/- 81.22 μ g/ml; $p=0.02$). En el grupo de pacientes con psoriasis y diabetes, la prevalencia de NAFLD fue del 60%. En los no diabéticos este porcentaje se reduce al 22.7% (42).

Madanagobalane and Anandan 2012 estudiaron en todos sus participantes la altura (cm), peso (kg), perímetro abdominal (cm), IMC (kg/m²), cifras de tensión arterial (mmHg), niveles de glucosa basal (mmol/L), colesterol total (mmol/L), LDL (mmol/L), HDL (mmol/L), TG (mmol/L), ASL (IU/L), ALT (UI/L), GGT (IU/L), FA (UI/L) y bilirrubina. Del mismo modo, se diagnosticará a los participantes de síndrome metabólico según los criterios establecidos por la ATP III. En total, contamos con 333 pacientes con psoriasis (mayoritariamente psoriasis leve,

PASI <10) vs 330 controles. Ambos grupos serán emparejados en función de la edad, sexo e IMC. La edad media de estos participantes es de 46.26 +/- 11.52 años vs 46. 80 +/- 11.72 años.

En el grupo de psoriásicos, aproximadamente 2/3 de la población son obesos (73%; n= 243), y el 46.5 % cumple criterios diagnósticos de síndrome metabólico (46.5% vs 32.7%). Padecen DM (29.7%; n= 99), hipercolesterolemia (23.7%; n= 79) e hipertrigliceridemia (36.6%; n= 122) en mayor medida; 1/3 son hipertensos (26.4%; n=88) y 1/4 presentan cifras de transaminasas elevadas (28.5%; n=95).

Al comparar pacientes con psoriasis y NAFLD (n= 58) vs pacientes con psoriasis sin NAFLD (n= 254), observamos que los primeros presentan niveles alterados, al alza, de glucemia basal (72.4% vs 46%; p=0.0003) y TG (82.7% vs 25.5%; p=0.0001). La presencia de DM (44.8% vs 24.4%; p<0.05) y síndrome metabólico (84.48% vs 32.2%; p<0.05) fue significativamente superior en los pacientes con hepatopatía, y también obtuvieron niveles más altos en cuanto al IMC (32.3 +/- 5.2 kg/m² vs 26.95 +/- 4.8 kg/m²; p= 0.007), GGT (46.7 +/- 6.8 UI/L vs 27.85 +/- 5.5 UI/L; p<0.05), AST (37.4 +/- 8.2 UI/L vs 25.46 +/- 10.2 UI/L; p<0.05), ALT (39.5 +/- 5.7 UI/L vs 27.15 +/- 7.5 UI/L; p<0.05) y AST/ALT (1.11 vs 0.92; p<0.05). Sin embargo, las cifras de colesterol total (5.8 +/- 20.6 mmol/L vs 5.6 +/- 12.8 mmol/l; p>0.05), LDL (3.4 +/- 10.9 mmol/L vs 3.3 +/- 9.29 mmol/L; p>0.05), HDL (0.9 +/- 4.31 mmol/L vs 0.9 +/- 4.17 mmol/L; p>0.05) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Si estudiamos estos parámetros en pacientes con psoriasis y NAFLD (n=58) vs no psoriásicos con NAFLD (n=26), observamos que los primeros tienen mayor predisposición a la hora de desarrollar síndrome metabólico (84.48% vs 62%; p= 0.02). Presentan más obesidad abdominal (77.5% vs 46.2%; p=0.001), hipercolesterolemia (69.4% vs 46.2%; p=0.03), hipertrigliceridemia (2.3 +/- 49.2 mmol/L vs 2.1 +/- 26.7 mmol/L; p=0.04) y aumento de la GGT (46.7 +/- 6.8 UI/L vs 42.31 +/- 4.3 UI/L; p<0.05). Sin embargo, en los pacientes sin psoriasis con NAFLD predomina la hiperglucemia (72.4% vs 80.6%; p<0.05). Los parámetros restantes no reflejaron diferencias significativas.

Este estudio, con el objetivo de controlar posibles factores de confusión como pueden ser la DM, obesidad e HTA, llevaron a cabo un análisis de regresión lineal en donde compararon a dos grupos de pacientes. Un grupo presentaba dichos factores de riesgo y el otro no. Los resultados obtenidos no encontraron una relación significativa entre la hepatopatía y los pacientes psoriásicos sin DM, obesidad e HTA (43).

3.5 GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON PSORIASIS Y GRAVEDAD DE LA PATOLOGÍA CUTÁNEA

Abedini et al.2015 utilizó la ecografía abdominal para valorar el grado de afectación hepática. La hepatopatía, según los hallazgos, se clasificó cómo leve, moderada y severa. Tras utilizar el análisis estadístico de Mann-Whitney U-test, se comprobó que el grado de afectación hepática fue superior en los pacientes con diagnóstico de psoriasis (leve vs moderado; U= 881, 80 casos y 42 controles; p<0.01). Este daño se vio directamente correlacionado con la edad (Spearman p= 0.16; p=0.01), IMC (Spearman p=0.48; p= 0.000) y perímetro abdominal (Spearman p=0.50; p=0.000). Finalmente, el test de Spearman demostró que la afectación hepática está significativamente correlacionada con el IMC, perímetro abdominal, glucemia basal, TG, colesterol total, LDL y PASI. Sin embargo, se asocia de forma inversa con los niveles de HDL. Análisis de regresión logística corroboraron que el grado de NAFLD en pacientes

psoriásicos dependía del PASI, perímetro abdominal, HTA y del hábito tabáquico. Por lo que se ha demostrado que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para el grado de afectación hepática.

En cuanto a la patología cutánea, se tuvo en cuenta el año del diagnóstico, la duración de la enfermedad y el PASI. Se evidenció que pacientes psoriásicos con NAFLD presentan niveles más altos del PASI en comparación con los psoriásicos sin NAFLD (media de 10 vs 6; $p=0.001$). Del mismo modo, psoriásicos con síndrome metabólico presentan un índice PASI elevado (media 10 vs 8; $U=929$; $n=66$ con síndrome metabólico y 38 sin dicho diagnóstico; $p=0.02$). El PASI se ha visto correlacionado de forma significativa con el IMC (Spearman $p=0.23$; $p<0.01$) y el perímetro abdominal (Spearman $p=0.32$; $p<0.01$) (33).

Gisondi et al. 2016 estimó la presencia de fibrosis hepática (NFS). Pacientes con puntuaciones menores a -1.455 fueron clasificados como fibrosis F_0 - F_2 (F_0 : ausencia de fibrosis; F_1 : fibrosis perisinusoidal o portal; F_2 : fibrosis perisinusoidal y portal/peripoportal). F_3 - F_4 fueron considerados aquellos con NAFLD-FS mayor a 0.675 (F_3 : fibrosis septal o puentes fibróticos; F_4 : cirrosis). Una puntuación entre -1.455 y 0.675 fue considerado como indeterminado, y se realizará otro procedimiento para el estudio hepático. Para valorar la afectación cutánea se estudió el PASI a todos los pacientes, y se evaluó la presencia de artropatía psoriásica siguiendo los criterios CASPAR.

Los pacientes con psoriasis y NAFLD, en comparación con los psoriásicos sin NAFLD, presentan valores más altos de PASI (14.1 +/- 12 vs 5.7 +/- 2.7; $p=0.001$). La presencia de artritis psoriásica no mostró diferencias significativas en ambos grupos (49 % vs 49%; $p>0.05$).

El grado de afectación hepática fue mayor en los pacientes con psoriasis vs controles. El NAFLD-FS obtuvo valores superiores en los pacientes con patología cutánea (-1.57 +/- 1.4 vs -3.10 +/- 1.5; $p=0.0001$), lo que nos sugiere mayor riesgo de fibrosis hepática. Concretamente, se demostró fibrosis avanzada en 7% de los pacientes con psoriasis, siendo este porcentaje del 0% en los individuos sin dicha patología ($p<0.001$). Los pacientes con fibrosis avanzada eran todos ellos hombres, con una edad media de 66 +/- 2 años, con un IMC de 40 +/- 1.1 kg/m^2 , y con un PASI de 11.4 +/- 0.9. No se demostró fibrosis hepática avanzada en el 55% de los psoriásicos vs 86% controles ($p<0.001$). La psoriasis resultó ser un factor predictor de fibrosis avanzada, independientemente de la edad, del IMC, del sexo y de la presencia de DM o HTA (34).

Gisondi et al. 2009 estudió el PASI de todos sus pacientes. También se procuró llegar al diagnóstico de artritis psoriásica (CASPAR). La presencia de artritis psoriásica no mostró diferencias significativas al estudiar detalladamente a un grupo de pacientes con psoriasis y NAFLD vs psoriasis no NAFLD (33% vs 37%; $p=0.33$). Sin embargo, los psoriásicos con NAFLD alcanzan niveles de PASI más altos (14.2 +/- 12.6 vs 9.6 +/- 7.4; $p<0.01$). Del mismo modo, la presencia de NAFLD fue significativamente superior en aquellos pacientes con un $\text{PASI} \geq 10$, en comparación con aquellos pacientes con un $\text{PASI} < 10$ ($n=71$ vs $n=59$; $p<0.01$). En los análisis de regresión logística se demostró que la presencia de NAFLD fue el único factor predictor a la hora de obtener unos niveles de PASI más elevados, independientemente de la edad, sexo e IMC del paciente (35).

Miele et al. 2009 calculó el PASI y evaluó la presencia de artritis psoriásica en los sujetos de su muestra. El grado de afectación hepática se comprobó mediante el estudio histopatológico

del hígado y según el NAFLD Activity Scores. Inicialmente, un tercio de los pacientes con psoriasis que integraron la muestra presentaban artritis psoriásica, y dos tercios presentaban niveles de PASI >10.

Al comparar a pacientes con psoriasis y NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores del PASI (18 +/- 10 vs 16 +/- 9; $p > 0.05$), pero la proporción de pacientes con artritis psoriásica fue tres veces superior en el grupo con NAFLD (30.9% vs 10.7%; $p = 0.035$; OR 3.72; IC 95%: 1.03-13.47). El análisis de correlación de Spearman corroboró esta asociación ($r = 0.201$; $p = 0.036$), y los análisis de regresión lineal demostraron que la presencia de artritis es un factor de riesgo independiente para NAFLD (OR: 3.94; IC 95%: 1.07-14.46; $p < 0.005$).

Pacientes con psoriasis y NAFLD reflejaron mayor daño hepático (NAFLD-FS), tras ser comparados con sujetos no psoriásicos-NAFLD (-0.233 +/- 1.386 vs -0.901 +/- 1.288; $p < 0.05$). El grado de afectación hepática no mostró diferencias significativas al analizar pacientes con y sin artritis psoriásica (36).

Narayanasamy et al. 2016 evaluó el grado de afectación cutánea en 250 pacientes psoriásicos (PASI), y se estudió el grado de afectación hepática con el FibroScan. Pacientes con puntuaciones <6.5 kPa fueron clasificados como F₀ (no fibrosis); puntuaciones entre 6.6-8.0 kPa representan un F₁ (fibrosis perisinusoidal sin septos); resultados 8.1-12.5 kPa corresponden a un F₂ (fibrosis portal y periportal, siendo rara la presencia de septos de fibrosis); puntuaciones >21.6 kPa representan fibrosis portal/periportal con septos (F₃); y F₄ muestra cirrosis hepática.

Los pacientes psoriásicos con NAFLD exhibían valores aumentados del PASI al ser comparados con pacientes con psoriasis sin NAFLD (32.88 +/- 13.542 vs 23.19 +/- 12.052; $p < 0.0001$), y presentaron mayor daño hepático según los datos aportados por el Fibroscan (6.596 +/- 1.852 vs 5.422 +/- 1.431; $p = 0.0001$). El 36.2% de los pacientes psoriásicos cumplían criterios F₂-F₃, el 63.8% alcanzaron el nivel F₁ y ningún mostró datos de cirrosis hepática. En los análisis de regresión logística, tanto los resultados aportados por el Fibroscan (OR: 0.692; IC 95%: 0.553-0.867; $p < 0.0001$), como los niveles de PASI (OR: 0.950; IC 95%: 0.922-0.979; $p < 0.001$), están significativamente asociados con la hepatopatía en los pacientes con psoriasis (37).

Van der Voort et al. 2016 evaluó la afectación cutánea mediante el índice PASI (mayoría de los participantes media de PASI=2), y posteriormente se estudió la presencia de fibrosis hepática (Fibroscan). Una rigidez hepática superior a 9.5 kPa se estableció como punto de referencia para diagnosticar fibrosis avanzada. Cifras >13 kPa cumplen ya criterios de cirrosis hepática. La prevalencia de fibrosis avanzada fue significativamente superior en los pacientes con psoriasis (8.1 % vs 3.6%; $p = 0.045$), presentando aproximadamente el doble de riesgo para hepatopatía avanzada (OR: 2.36; IC 95%: 0.95-5.85). El OR se incrementa a 2.57 si valoramos la presencia de síndrome metabólico, esteatosis y las cifras de ALT (IC 95%: 1.00-6.63). Los análisis de regresión confirman que la psoriasis es un factor predictor del grado de fibrosis hepática ($p = 0.03$). Analizando a pacientes con psoriasis y NAFLD vs pacientes sin psoriasis con NAFLD, vemos que los primeros presentan en mayor medida fibrosis avanzada (15% vs 4%; $p = 0.02$), de hecho, los pacientes con psoriasis alcanzaron frecuentemente resultados >13 kPa en el Fibroscan (8.6% vs 1.6%; $p = 0.005$), por lo que presentan más riesgo de fibrosis hepática avanzada (OR: 4.2; IC 95%: 1.1-16.0); y si ajustamos a los participantes en función de la edad, sexo, presencia de síndrome metabólico y niveles de ALT, vemos los siguientes

datos: OR= 4.1; IC 95%: 1.01-17.0). Análisis de regresión lineal acabaron por corroborar que la presencia de psoriasis se asocia con mayor grado de fibrosis hepática ($p=0.04$) (40).

Van der Voort et al. 2014 según los criterios establecidos por Hamaguchi et al. (39) clasificaron los hallazgos hepáticos del siguiente modo: no esteatosis (scores 0-1); esteatosis hepática leve (scores 2-3); esteatosis hepática moderada/severa (scores 4-6). En cuanto a la patología cutánea, se contempló el grado de afectación estudiando el índice PASI (índice PASI promedio de los pacientes de 2.9 ± 2.8). Los resultados aportados por este estudio muestran que la patología hepática es significativamente más grave en los pacientes psoriásicos, en comparación con pacientes sin patología cutánea (9.3% de los pacientes con psoriasis presentaron NAFLD leve vs 5.4% en el grupo control; $p<0.01$). El 36.4% de los psoriásicos cumplen criterios de hepatopatía moderada/severa vs 27.8% en el grupo sin psoriasis ($p<0.01$). Análisis de regresión lineal corroboraron dicha asociación alcanzado un OR: 1.58; IC 95%: 1.06-2.38 después de ajustar la muestra en función de la presencia de síndrome metabólico, niveles de ALT y hábito tabáquico (41).

Roberts et al. 2015 clasificó a los pacientes con hepatopatía, según los resultados obtenidos por el NAFLD activity score y ante los hallazgos de la biopsia, del siguiente modo: (NAS): “no NALFD”; “no-NASH NAFLD”; “NASH”. El grado de afectación cutánea se valoró mediante el índice PASI. Comparando a pacientes psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD, vemos que los primeros alcanzan valores PASI más elevados (5.2 ± 5.0 vs 3.0 ± 2.7 ; $p=0.01$).

La prevalencia de NAFLD resultó ser del 47% (48/103), y 22/103 pacientes cumplen criterios de NASH (prevalencia del 22%). Al comparar ambos grupos de pacientes (pacientes con NASH vs pacientes no-NASH-NAFLD), observamos que los primeros presentan mayor perímetro abdominal (46.2 ± 5.75 pulgadas vs 42.2 ± 5.13 pulgadas; $p= 0.009$), padecen obesidad en mayor medida (91% vs 60%; $p=0.01$) y presentan cifras más elevadas de AST (33.1 ± 12.9 U/L vs 22.7 ± 7.0 U/L; $p=0.002$) y ALT (41.3 ± 18.9 U/L vs 26.9 ± 9.9 U/L; $p=0.003$). También cuentan con niveles incrementados de insulina basal (29.4 ± 21 μ IU/mL vs 15.2 ± 8 μ IU/mL; $p= 0.006$) y presentan un HOMA-IR más elevado (9.14 ± 6.8 vs 4.18 ± 2.4 ; $p= 0.003$). Los valores de PASI en estos sujetos no presentaron diferencias significativas (6.40 ± 5.97 vs 4.07 ± 3.53 ; $p=0.12$), pero sí se puede observar que la tendencia es al alza en los pacientes que presentan mayor afectación hepática. Los pacientes con NASH presentaron unos resultados promedios en el NAFLD activity score de 4.87 ± 1.7 . Además, el 35% de estos pacientes se catalogaron como estadio 2-3 de fibrosis hepática, aunque ningún participante llegó a desarrollar cirrosis hepática (42).

Madanagobalane and Anandan 2012 evaluó el grado de afectación cutánea estableciendo el índice PASI. A mayores, se comprobó si los pacientes cumplían criterios diagnósticos de artropatía psoriásica. El grado de afectación hepática se estudió mediante el FibroMax test, y el grado de fibrosis hepática se clasificó del siguiente modo: no fibrosis (F0); fibrosis perisinusoidal sin septos (F1); fibrosis portal/periportal con escasos septos (F2); fibrosis portal/periportal con abundantes septos (F3); cirrosis (F4). Del mismo modo, también se obtuvieron datos acerca del grado de esteatosis: ausencia de esteatosis (S0); esteatosis mínima (S1); esteatosis significativa (S2); esteatosis severa (S3). La presencia de esteatohepatitis vino definida como no NASH (N0), posible inflamación hepática (N1) e inflamación hepática (N2/NASH).

El índice PASI promedio de los sujetos del estudio alcanzó valores de 5.15 +/- 6.06. Únicamente el 14.4% presentaron un PASI>10, y sólo el 21.9% padecían artritis psoriásica. Comparando a pacientes psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD, observamos que el primer grupo presenta una duración más prolongada de la patología cutánea (p=0.003), y también presentan en mayor medida artritis (36.2 % vs 18.5%; p=0.003). Los pacientes con NAFLD alcanzan valores superiores en el índice PASI (6.5 +/- 10.8 vs 4.3 +/- 3.8; p=0.02).

Los pacientes con psoriasis, al ser comparados con sujetos sin dicha patología cutánea, presentan mayor afectación hepática. Presentan con mayor frecuencia fibrosis, esteatosis, y alcanzan puntuaciones superiores en el NASH score. La mayoría de los pacientes, en ambos grupos, no presentan indicios de fibrosis hepática (F0: 47/58 pacientes vs 23/25 pacientes; p=0.034). En caso de presentarla, este comprende, fundamentalmente el estadio F1 (5/58 vs 2/25; p=0.034). En el grupo de pacientes sin psoriasis, ningún participante presentó fibrosis más avanzada. Sin embargo, 2/58 y 3/58 pacientes con psoriasis alcanzaron un grado F2 y F3 respectivamente. Ningún participante del estudio desarrolló cirrosis hepática. En cuanto al grado de esteatosis, la mayoría de pacientes con psoriasis presentan indicios de esteatosis severa (48/57 pacientes; p=0.001). Por otro lado, los pacientes sin psoriasis con NAFLD, suelen estar representados por el grado S2 (15/25 pacientes; p=0.001). En este grupo, sólo 8 participantes cumplen criterios de esteatosis severa. Los resultados promedios de esteatosis hepática son de 0.864 +/- 0.089 vs 0.527 +/- 0.218; p= 0.001. El 82.4 % de los pacientes con psoriasis y hepatopatía presentan NASH. La gravedad de la esteatohepatitis es menor en el grupo de pacientes que no padecen psoriasis, en donde la mitad de los sujetos se encuentran en un grado N1 (13/25; p= 0.003), y sólo un cuarto padece con seguridad NASH (6/25; p= 0.003) (43).

3.6 EHGNA Y GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA

Ortolan et al. 2019 llevó a cabo un estudio en donde se pretende investigar la prevalencia de NAFLD en psoriásicos con artritis vs pacientes psoriásicos sin artropatía (criterios CASPAR). Se obtuvo una muestra de 43 pacientes psoriásicos con artritis y 33 controles. Al igual que en los estudios previos, este autor también estudió los factores fisiopatológicos/socialdemográficos que están relacionados con el curso de la hepatopatía, teniendo en cuenta los siguientes parámetros: presión arterial (mmHg), altura (cm), peso (kg), perímetro abdominal (cm), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), glucosa basal (mg/dl), niveles de insulina (mU/L), HOMA- IR, síndrome metabólico (ATP III), HbA1c (mmol/mol), ALT (U/L), AST (U/L) y PCR (mg/L). A todos los pacientes, con la finalidad de comprobar el grado de afectación cutánea, se le estudió el índice PASI, y a aquellos con artropatía se le valoró el “Disease Activity in Psoriatic Arthritis” (DAPSA). La presencia de daño hepático se diagnosticó mediante el estudio ecográfico, y el grado de fibrosis se estableció en función de la ET (rigidez hepática ≥ 7 kPa es indicativo de fibrosis).

Los pacientes con psoriasis y artritis vs psoriásicos sin artritis, presentan edades similares (60.2 +/- 8.4 vs 54.5 +/- 19.6 años; p= 0.10). También presentan una distribución en cuanto al sexo parecida (hombres: 74% vs 63%), y la duración de la patología cutánea es comparable en ambos grupos (12.6 +/- 8.5 vs 18.2 +/- 14.2 años). Los pacientes con artropatía presentan menor IMC (25.7 +/- 3.4 kg/m² vs 29.1 +/- 6.3 kg/m²; p= 0.009) y alcanzan valores más bajos en el índice PASI (1.5 +/- 2.5 vs 5.0 +/- 4.0; p= 0.035). Los niveles de insulina basal también son significativamente menores en este grupo (11.9 +/- 7.0 mU/L vs 14.8 +/- 6.5 mU/L; p= 0.02), sin embargo sí se aprecia un aumento en cuanto a las cifras de ácido úrico (5.7 +/- 1.4 mg/dl vs

4.9 +/- 1.5 mg/dl; $p=0.0001$). La presencia de síndrome metabólico (35% VS 33%; $p>0.05$) y los hallazgos de fibrosis hepática (28% vs 24%; $p>0.05$) no presenta diferencias significativas en ambos grupos. No obstante, la presencia de NAFLD fue significativamente superior en los pacientes sin artritis (13.9% vs 33.3%; $p=0.044$). Análisis de regresión logística mostraron una asociación significativa de la hepatopatía con los siguientes parámetros: PASI (OR 1.14; 95% IC: 0.01-0.26; $p=0.034$), IMC (OR 1.21; 95% IC: 1.07-1.36; $p=0.002$), perímetro abdominal (OR 1.06; 95% IC: 1.01-1.12; $p<0.001$), HOMA-IR (OR 1.32; 95% IC: 1.07-1.63; $p=0.009$), Hb glicosilada (OR 4.61; 95% IC: 1.55-13.63; $p=0.006$), DM (OR 7.85; 95% IC: 2.19-28.03; $p=0.002$), ácido úrico (OR 1.68; 95% IC: 1.14-2.49; $p=0.009$) e HTA (OR 3.57; 95% IC: 1.15-11.08; $p=0.027$). Cabe destacar que la presencia de artritis psoriásica parece estar negativamente correlacionada con la presencia de NAFLD (OR 0.32; 95% IC: 0.10-1.00; $p=0.05$).

A su vez, los análisis de regresión mostraron una asociación de la rigidez hepática con el HOMA-IR (beta 0.51; 95% IC: 0.45-1.08; $p<0.0001$), Hb glicosilada (beta 0.42; 95% IC: 0.83-2.6; $p<0.0001$), DM (beta 0.59; 95% IC: 4.17-8.33; $p<0.0001$) e HTA (beta 0.25; 95% IC: 1.14-3.88; $p=0.035$). Las cifras de colesterol total (beta -0.26; 95% IC: -0.04/-0.01; $p=0.027$) y las cifras de LDL (beta -0.28; 95% IC: -0.05/-0.01; $p=0.018$) muestran una correlación negativa.

La presencia de artritis psoriásica y el PASI no han demostrado ser un factor predictivo de la evolución y daño de la patología hepática (44).

3.7 PREVALENCIA DE EHGNA EN PACIENTES CON HIDRADENITIS SUPURATIVA

Durán-Vian et al. 2019 realizaron un estudio con la intención de determinar la prevalencia de NAFLD (estudio ecofradico y ET en aquellos sujetos con daño hepático) en pacientes con HS. Pacientes con diagnóstico de HS y sin patología cutánea concomitante fueron integrados (70 casos). En el caso de los controles, los individuos serán pacientes sin HS obtenidos de forma aleatoria de la base de datos Spanish Hepatitis C Prevalence Study (150 controles). Ambos grupos serán emparejados en función de la edad y sexo. La prevalencia de NAFLD fue significativamente superior en el grupo de pacientes con patología cutánea (72.9% vs 24.7%; $p<0.001$) (32).

González-Villanueva et al. 2020 estudiaron la asociación existente entre la HS y la EHGNA (diagnóstico ecográfico). Evaluaron la presencia de hepatopatía en estos pacientes, en comparación con un grupo control. Los pacientes con HS tenían edades comprendidas entre los 35-64 años, el grado de afectación cutánea era moderado/severo (Hurley stage II/III) y llevaban cinco años (como mínimo) con dicho diagnóstico. No entrarán a formar parte del estudio aquellos sujetos con otra patología de carácter inflamatorio crónico. En total, contamos con 125 casos y 120 controles, que serán emparejados por la edad, sexo e IMC.

Los resultados obtenidos muestran una prevalencia significativamente superior en el grupos de pacientes con HS (57.6% vs 31.7%; $p<0.001$); Se observó un aumento del riesgo de NAFLD (OR 2.79; 95% IC: 1.48-5.25; $p=0.001$), independientemente del efecto de la edad (OR 1.05; 95% IC 1.01-1.09; $p=0.012$), IMC (OR 1.17; 95% IC 1.09-1.27; $p<0.001$), niveles de transaminasas (OR 1.04; 95% IC 1.01-1.07; $p=0.016$) o HTA (OR 2.83; 95% IC 1.42-5.64; $p=0.003$) (45).

Damiani et al. 2019 evaluó la prevalencia y las características de la hepatopatía en un grupo

de pacientes con HS. Reclutaron a pacientes con HS, siguiendo los criterios establecidos por Dessau (46). En total, 83 sujetos participarán en el estudio, y se investigará la presencia de NAFLD mediante la realización de una ecografía abdominal. Además, aquellos pacientes con elevación persistente de las enzimas hepáticas serán candidatos a la realización de una biopsia hepática. El 38.5% de los individuos estudiados presentan hígado graso no alcohólico, de los cuales el 14.5% presenta NASH (47).

3.8 FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y SOCIALDEMOGRÁFICOS ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE EHGNA EN PACIENTES CON HS

Durán-Vian et al. 2019 estudió la distribución de posibles factores de riesgo para el desarrollo de NAFLD. Se estudiaron parámetros antropométricos y de laboratorio: altura (cm), peso (kg), IMC (kg/m^2), perímetro abdominal (cm), presión arterial (mmHg), colesterol total (mg/dl), DM, HOMA-IR. Se comprobó la posible presencia de síndrome metabólico (ATP III) y se realizó un estudio analítico del perfil hepático completo. Como punto de partida del estudio, se comprobó que en el momento inicial los pacientes con patología cutánea presentan en un IMC ($30.4 \pm 6.2 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $26.1 \pm 4.7 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p < 0.001$) y perímetro abdominal superior ($96.9 \pm 15.2 \text{ cm}$ vs $86.93 \pm 14.6 \text{ cm}$; $p < 0.001$), con respecto a los pacientes sin HS. Del mismo modo, la presencia de HTA (32.9% vs 7.3%; $p < 0.001$), dislipemia (28.6% vs 10.7%; $p = 0.001$) y síndrome metabólico (37.1% vs 9.3%; $p < 0.001$) fue significativamente superior en los casos del estudio, observándose cifras más altas en cuanto a la glucosa basal ($82.2 \pm 12.7 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $77.9 \pm 11.2 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0.01$). Sin embargo, los niveles de albúmina fueron superiores en el grupo de pacientes sin HS ($4.2 \pm 0.4 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $4.4 \pm 0.4 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0.001$). Los parámetros restantes no mostraron cambios significativos. Analizando en profundidad a los pacientes con HS, vamos a comparar a pacientes con HS y NAFLD vs pacientes con HS sin hepatopatía. Los resultados obtenidos demuestran que los pacientes con NAFLD presentan un IMC ($32.39 \pm 5.62 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $25.10 \pm 4.11 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p < 0.001$) y un perímetro abdominal superior ($102.37 \pm 13.16 \text{ cm}$ vs $82.47 \pm 10.12 \text{ cm}$; $p < 0.001$). También cumplen con más frecuencia criterios diagnósticos de síndrome metabólico (49.0% vs 5.3%; $p < 0.001$), y presentan elevación de TG ($121.35 \pm 56.51 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $94.63 \pm 37.46 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0.03$) y ALT ($28.51 \pm 17.82 \text{ U}/\text{L}$ vs $16.84 \pm 5.24 \text{ U}/\text{L}$; $p < 0.001$). No existen diferencias significativas a la hora de estudiar la presencia de HTA, DM y dislipemia.

A continuación, se comparan pacientes con HS y NAFLD vs pacientes sin patología cutánea con NAFLD. Los pacientes con patología cutánea presentan un IMC más alto ($32.39 \pm 5.62 \text{ kg}/\text{m}^2$ vs $29.19 \pm 4.85 \text{ kg}/\text{m}^2$; $p = 0.006$). Del mismo modo, la presencia de HTA (35.29% vs 10.81%; $p = 0.012$), dislipemia (35.29% vs 13.51%; $p = 0.027$) y síndrome metabólico (49.0% vs 16.22%; $p = 0.002$) es más prevalente en este grupo de individuos. Los valores de GGT ($37.84 \pm 48.16 \text{ U}/\text{L}$ vs $28.95 \pm 30.40 \text{ U}/\text{L}$; $p = 0.02$) y de ferritina ($131.57 \pm 125.44 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $82.38 \pm 86.06 \text{ mg}/\text{dl}$; $p = 0.02$) alcanzan valores más altos en los pacientes con HS, pero las cifras de albúmina ($4.20 \pm 0.45 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $4.38 \pm 0.24 \text{ mg}/\text{dl}$; $p < 0.0001$) y HDL ($51.29 \pm 30.90 \text{ mg}/\text{dl}$ vs $61.51 \pm 17.20 \text{ mg}/\text{dl}$; $p < 0.0001$) descienden en este grupo. Todos los componentes del síndrome metabólico se presentaron con más frecuencia en el grupo de pacientes con HS, a excepción del diagnóstico de DM, que no alcanzó diferencias significativas. En los análisis de regresión se acabó por determinar que la presencia de HS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD (OR 7.75; 95% IC: 2.54-23.64; $p < 0.001$), al igual que también lo es la presencia de cifras elevadas de perímetro abdominal (OR 1.15; 95% IC: 1.08-1.21; $p < 0.001$) (32).

Villanueva et al. 2020 tuvieron en cuenta factores demográficos y fisiopatológicos a la hora de realizar su investigación. La presencia de síndrome metabólico se estableció según los criterios ATP III, y se evaluaron los siguientes parámetros de laboratorio: glucemia basal, colesterol total, HDL, LDL, TG, ALT (mg/dl), AST (mg/dl), GGT (mg/dl), albúmina (mmol/l), niveles de insulina y marcadores inflamatorios. Las características basales de los participantes mostraron diferencias significativas en cuanto al IMC (31.2 kg/m^2 vs 28.8 kg/m^2 ; $p < 0.001$), perímetro abdominal ($106.9 \pm 14.4 \text{ cm}$ vs $101.7 \pm 10.9 \text{ cm}$; $p = 0.002$), HOMA-IR (2.19 vs 1.89 ; $p = 0.016$) y presencia de síndrome metabólico (43.4% vs 35.0% ; $p = 0.034$). Estos parámetros, junto con los indicadores de inflamación, alcanzan cifras superiores en los pacientes con HS. Sin embargo, las cifras de albúmina son inferiores en los casos (3.93 g/dl vs 4.08 g/dl ; $p = 0.007$). Los pacientes con HS tienen una mayor predisposición para padecer DM, HTA y dislipemia, pero en los resultados no se alcanzan diferencias significativas ($p > 0.05$) (45).

Damiani et al. 2019 parte de una muestra de 83 pacientes con HS. En este estudio se clasificaron a los pacientes en del siguiente modo: pacientes con HS exclusivamente, pacientes con HS – NALFD y pacientes con HS-NASH. La edad de los sujetos (HS 43 ± 8.9 años; HS-NAFLD 40.6 ± 10.3 años; HS-NASH 41.6 ± 7.4 años; $p = 0.56$) y el IMC (HS $28.3 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$; $p = 0.38$; HS-NAFLD $27.6 \pm 1.7 \text{ kg/m}^2$; $p = 0.22$; HS-NASH $27.6 \pm 2.7 \text{ kg/m}^2$; $p = 0.38$) fue similar en los tres grupos. DM se diagnosticó en el 24% de los pacientes con HS, en el 30% de los HS-NAFLD y en el 25% de los HS-NASH. Las comorbilidades inflamatorias asociadas presentan una correlación significativa con el grado de afectación hepática. De este modo, encontramos con más facilidad afectaciones tales como EEII, uveítis, etc. en pacientes con esteatohepatitis (HS 3.9% ; $p < 0.001$; HS-NAFLD 25.0% ; $p = 0.025$; HS-NASH 58.3% ; $p < 0.001$) (47).

3.9 GRADO DE AFECTACIÓN HEPÁTICA EN PACIENTES CON HS Y GRAVEDAD DE LA PATOLOGÍA CUTÁNEA

Durán-Vian et al. 2019 estudiaron el grado de afectación cutánea mediante el Hurley score, y el daño hepático se valoró con FibroScan. Los puntos de corte para el grado de esteatosis se establecieron en 248, 268 y 280 dB/m, lo que corresponde a un estadio $>S0$, $>S1$ y $>S2$. Los resultados obtenidos demuestran que los pacientes con HS, en comparación con pacientes sin HS, presentan mayor atenuación ($271.9 \pm 57.8 \text{ dB/m}$ vs $242.9 \pm 62.3 \text{ dB/m}$; $p = 0.002$) y rigidez hepática ($6.4 \pm 4.8 \text{ kPa}$ vs $4.77 \pm 1.7 \text{ kPa}$; $p < 0.001$). Se obtienen datos con la misma tendencia al observar los parámetros de atenuación hepática en pacientes con HS y NAFLD vs pacientes con HS sin hepatopatía ($295.45 \pm 47.13 \text{ dB/m}$ vs $208.68 \pm 29.13 \text{ dB/m}$; $p < 0.001$). Pacientes con HS y NAFLD vs pacientes sin HS con NAFLD: los pacientes con HS presentan mayor rigidez hepática ($6.8 \pm 5.5 \text{ kPa}$ vs $4.9 \pm 1.9 \text{ kPa}$; $p = 0.03$), sin embargo no se encuentran diferencias significativas en cuanto a los niveles de atenuación ($295.5 \pm 47.1 \text{ dB/m}$ vs $307.4 \pm 43.2 \text{ dB/m}$; $p > 0.05$).

En cuanto al grado de afectación cutánea, no se encontraron diferencias significativas al comparar un grupo de pacientes con HS y NAFLD vs a pacientes con HS sin hepatopatía: Hurley I (15.69% vs 15.79% ; $p > 0.05$); Hurley II (62.75% vs 63.16% ; $p > 0.05$); Hurley III (21.57% vs 21.05% ; $p > 0.05$) (32).

González-Villanueva et al. 2020 valoró la gravedad de la HS manejando los siguientes criterios: Hurley classification, Sartorius score, International Hidradenitis Suppurativa Severity

Score System (IHS4) y el Dermatology Life Quality Index (DLQI). También se comprobó la posible aparición de dolor, prurito, quiste pilonidal, y se estudiaron las distintas áreas de afectación cutánea. El daño hepática se clasificó como leve, moderado y severo en función de los hallazgos encontrados en el estudio ecográfico.

La prevalencia de NAFLD fue del 57.6% en el grupo de pacientes con HS vs 31.7% en los pacientes sin patología cutánea ($p < 0.001$). Pacientes con HS presentan más daño hepático en comparación con el grupo control: NAFLD leve 24% vs 15%; NAFLD moderada 20% vs 10%; NAFLD grave 13.6% vs 6.7%. De los 125 pacientes con HS, en lo referente al grado de afectación dermatológica, partimos de una muestra en donde el 77.6% de los sujetos están representados por el estadio Hurley II. El 22.4% restante corresponde a un grado Hurley III. Las áreas corporales afectadas por lo general son tres, en donde la axila representa la zona de mayor afectación. Los valores medios alcanzados en el Sartorius score fueron 28, siendo 8 puntos los alcanzados en el IHS4 y 6 puntos en el DLQI. El 33.6% de los individuos presentaron quiste pilonidal a la exploración. Finalmente, en los análisis de regresión logística de este estudio, no se han encontrado datos suficientes que demuestren una correlación significativa entre el grado de afectación cutánea y el desarrollo de hepatopatía (45).

Damiani et al. 2019 mediante el Hurley score, el IHS4, el DLQI y el Autoinflammatory Disease Damage Index (ADDI) estudiaron el grado de afectación cutánea en los pacientes con HS. El grado de afectación hepática se estimó gracias al estudio ecográfico, y en algunos casos se realizó un diagnóstico con biopsia. De los 83 participantes a estudio, 32 presentaron hepatopatía. 20/32 presentaron hígado graso sin datos de inflamación hepática, y 12/32 cumplen criterios de NASH. La elevación de enzimas hepáticas fue similar en todos los pacientes ($p = 0.62$): NASH 33.3% de los sujetos; NAFLD-no NASH 25.0%; HS 37.3%.

El grado de daño cutáneo es mayor en los pacientes con más afectación hepática. Aquellos pacientes con NASH presentan resultados más elevados en el IHS4 score (12.7 ± 3.6 ; $p = 0.03$), en comparación con los pacientes con NAFLD-no NASH y sujetos sólo con HS (9.4 ± 3.9 y 9.6 ± 3.6 respectivamente; $p = 0.86$). Los valores del ASSI fueron significativamente superiores en los pacientes con NASH (5.3 ± 2.2 ; $p < 0.001$). No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al Hurley score. Pacientes con NASH tienen tendencia a presentar grados de afectación más graves (83% de los sujetos cumplen criterios de estadio 3 de Hurley). Los pacientes con NASH, en comparación con los pacientes con NAFLD-no NASH y sujetos sólo con HS, presentan diferencias significativas en cuanto al IHS4 ($p = 0.009$), ADDI ($p < 0.001$) y comorbilidades inflamatorias ($p < 0.001$) (47).

4 Discusión

Estudios recientes muestran mayor prevalencia de EHGNA en pacientes con afectación psoriásica, y dicho dato se ve apoyado por los resultados obtenidos en nuestro estudio (33) (34) (35) (36) (37) (38) (40) (41) (43). Por lo general, la prevalencia de EHGNA en nuestro trabajo se sitúa en torno al 43.71% en la población afecta de psoriasis, siendo el máximo valor encontrado en esta revisión un 65.6% (33), y el mínimo el 17.4% (43). Por otro lado, la enfermedad está presente, en términos medios, en el 24% de la población general. Como podemos observar, los resultados obtenidos en cuanto a la prevalencia oscilan ampliamente de unos estudios a otros. Dichos cambios pueden ser explicados por el uso de distintos criterios

diagnósticos a la hora de valorar la presencia de patología, y por el efecto que ejercen otros parámetros, como por ejemplo las características basales de los sujetos que integran la muestra (edad, sexo, presencia de síndrome metabólico, etc.). De todos los estudios incorporados a nuestro trabajo, sólo uno (42), no halló una clara relación entre la presencia de psoriasis y la prevalencia de NAFLD. Se describe una prevalencia similar en ambos grupos de pacientes, sin embargo, los datos de los sujetos sin patología cutánea se obtienen de la estimación llevada a cabo por otros investigadores, dado que el artículo al que nosotros hacemos referencia sólo cuenta para su estudio a individuos con patología cutánea. Finalmente, Van der Voort et al. 2014 en sus análisis de regresión logística estima que la psoriasis se asoció con un aumento significativo de la prevalencia de NAFLD en un 70% (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46), y el riesgo se mantuvo con el ajuste por edad y sexo (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.47) (41).

Dada la estrecha relación, tanto de la psoriasis como de la EHGNA, con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, no es de extrañar que ambas patologías coexistan en el mismo individuo. Los pacientes con psoriasis, en comparación con sujetos sin psoriasis, suelen ser individuos obesos y con mayor perímetro abdominal (33) (34) (38) (41). Presentan tendencia a la hiperglucemia, dislipemia e HTA; de este modo, estudios como Narayanasamy et al. 2016 (43) cuentan con una población psoriásica en donde $\frac{1}{2}$ de la muestra presenta hiperglucemia e HTA, el 96% de los pacientes cumplen criterios de dislipemia y hasta un 44% presenta alteración de la función hepática. Algunos estudios (34) (41) no encontraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de HTA, DM/hiperglucemia, obesidad, hipertrigliceridemia y alteración a nivel hepático; no llegando a demostrarse dicha asociación, en ocasiones, debido al propio diseño del trabajo.

La presencia de estos componentes metabólicos en pacientes con patología cutánea es un FR para el desarrollo de EHGNA, dado que esta patología es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Lo relevante es que esta coexistencia es sinérgica, de tal forma que el síndrome metabólico y sus componentes son más intensos cuando ambas entidades confluyen. La obesidad, HTA, dislipemia, hiperglucemia y la resistencia a la insulina son características más prevalentes en sujetos con afectación cutánea y hepatopatía; así lo demuestran los estudios incorporados en esta revisión al comparar pacientes psoriásicos con NAFLD vs pacientes psoriásicos sin daño hepático (33) (34) (35) (36) (37) (38) (41) (42) (43). Estos resultados concuerdan con los hechos hasta ahora publicados, en donde se señala que la obesidad, la resistencia a la insulina, la presencia de DM y la hipertrigliceridemia son los FR más importantes para el desarrollo de EHGNA (33).

Asimismo, aquellos pacientes que presenten simultáneamente patología hepática y cutánea, manifestarán cuadros de mayor gravedad. La psoriasis ejerce su influencia a nivel hepático, y los pacientes presentan más rigidez/fibrosis hepática, o bien, un índice AST/ALT alto; y viceversa, aquellos pacientes con EHGNA verán aumentado su índice PASI. De este modo, estudios como Gisondi et al. 2009, junto con otros trabajos incorporados en esta revisión (33) (34) (36) (37) (40) (41) (42) (43), reflejan que la presencia de NAFLD es el único factor predictor a la hora de obtener unos niveles de PASI más elevados, independientemente de la edad, sexo e IMC del paciente (35). A pesar de estos resultados, es necesario tener en cuenta que en aquellos estudios en donde no se controlan de forma clara los factores de riesgo metabólicos no se puede establecer con claridad que la presencia de NAFLD sea un FR independiente.

A pesar del papel de estos parámetros metabólicos, algunos estudios destacan la influencia

que ejerce la psoriasis, de forma independiente, en cuanto al desarrollo de formas graves de enfermedad. Este hallazgo hace que nos planteemos nuevos mecanismos que puedan justificar dicha sinergia, uno de los cuales son las vías de inflamación que ocurren en el organismo. Las moléculas proinflamatorias (IL- 6, IL-17 y TNF α) que se producen en exceso en pacientes con psoriasis contribuyen al estado de resistencia a la insulina, y serán estos pacientes los que acaben desarrollando EHGNA. En concreto, el papel del TNF α también se ha visto asociado con la artritis psoriásica, condicionando la gravedad del cuadro, tal y cómo muestra Miele et al. en su estudio (OR 3.94) (36). No obstante, hallazgos documentado por Ortolan et al, reflejan que la presencia de artropatía no se ha correlacionado de forma significativa con la prevalencia de NAFLD. A raíz de este estudio, la presencia de artritis psoriásica parece estar negativamente correlacionada con la presencia de hígado graso (OR 0.32; 95% IC: 0.10-1.00; p=0.05), y su presencia no ha demostrado ser un factor predictivo de la evolución y daño de la patología hepática, pero cabe destacar que los pacientes con psoriasis sin artritis de este estudio presentaban un IMC y un PASI medio más alto. Por esta razón aquellos pacientes sin afectación reumática tenían prevalencias de NAFLD más altas, por el efecto que ejercían los componentes del síndrome metabólico (44). Otro estudio que no logró hallar una asociación significativa entre la artritis psoriásica y la EHGNA fue el realizado por Gisoni et al. 2016 (34). Como podemos apreciar, la relación entre ambas patologías no está claramente definida, por lo que serán necesarios estudios de mayor evidencia para esclarecer la correlación.

Todos los hechos comentados, hace que sea muy importante rastrear patología hepática en pacientes con psoriasis. La elección de un tratamiento adecuado se ha postulado como el principal reto en estos individuos. El metotrexato es un conocido hepatotóxico que, en pacientes con psoriasis, presenta un riesgo aumentado de complicaciones hepáticas respecto a pacientes con artritis reumatoide (OR 2,67; IC95%: 1,16-6,14). No obstante, es uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento de la psoriasis, de tal modo que en cada paciente, de forma individualizada, se debe sopesar el riesgo/beneficio. Recientemente, se ha descubierto el papel de los fármacos biológicos en los pacientes de estas características. El bloqueo de TNF α mediante el uso de infliximab, etanercept o adalimumab mejora los parámetros de resistencia insulínica, y en general, son fármacos seguros desde el punto de vista hepático (28).

En cuanto a la HS, estos pacientes siguen la misma tendencia descrita. En esta patología, tanto la vía metabólica como la inflamación subyacente ejercen un efecto similar, por lo que lo explicado anteriormente es superponible en estos casos. Los pacientes con HS tienen mayor riesgo de desarrollar NAFLD. Estudios iniciales reflejaron una OR 7.75 (IC 95% 2.54-23.64; p<0.001) (32); sin embargo, este OR está sobrestimado, dado que no se tuvo en cuenta el efecto confusor que ejercen los componentes del síndrome metabólico en estos pacientes. Por esta razón, aquellos estudios que sí controlan estos parámetros obtienen un OR menor, pero aun así significativo (OR 2.79; IC 95% 1.48-5.25; p=0.001) (45).

A raíz de estos trabajos comprobamos que la HS está independientemente asociada con la EHGNA, y estos pacientes manifiestan mayor daño hepático (32) (45) (47). Sin embargo, el efecto que ejerce el cuadro hepático sobre la enfermedad cutánea no está tan bien detallado. Algunos estudios no muestran una asociación significativa entre la EHGNA y el daño cutáneo (establecido en función de los índices Hurley, ADDI, DLQI e IHS4) (32) (45), pero trabajos recientes sí observan mayor afectación dermatológica (47), por lo que será necesario realizar estudios a posteriori para aclarar tal asociación.

A la hora de analizar los resultados obtenidos en nuestro trabajo, debemos tener en cuenta ciertas limitaciones de nuestro estudio. Para empezar, todos los artículos incorporados son estudios observacionales; no permiten establecer relaciones de causalidad de forma rotunda. La prevalencia y la gravedad del NAFLD se evaluó, mayoritariamente, con pruebas no invasivas (ecografía hepática, FibroScan); muy pocos participantes confirmaron daño hepático mediante la realización de biopsia. También debemos tener en cuenta las características de los sujetos estudiados. Algunos estudios incluían a pacientes con edades determinadas (población mayor de 55 años, individuos con edades comprendidas entre 35-64 años...etc.), por lo que los resultados obtenidos en estos casos no se pueden generalizar a toda la población de interés. Del mismo modo, algunos trabajos son realizados en centros de atención terciaria, y en casos seleccionados, los sujetos que integran el grupo control proceden del Departamento de Dermatología, por lo que estos individuos padecerán otra patología cutánea de base que puede interferir con los resultados obtenidos. Se verá comprometida la validez externa de nuestro trabajo. Asimismo, el tamaño muestral de algunos estudios es relativamente pequeño.

Pese a excluir a pacientes con historia de tratamiento regular previo con metotrexate, corticoides sistémico, amiodarona, tamoxifeno, estrógenos, nifedipino, isoniacida y α -metildopa, podríamos haber sido más exigentes en este sentido. Se podrá tener en cuenta, para estudios posteriores, el uso de ciclosporina y acitretina en pacientes con psoriasis.

Sería recomendable la realización de estudios prospectivos (cohortes) con un mayor tamaño muestral para poder discernir de manera adecuada la fuerza y dirección de la asociación entre ambas patologías.

5 Conclusiones

Los artículos de esta revisión muestran el nexo existente entre la EHGNA y ambas patologías cutáneas a estudio. La prevalencia de hígado graso se ve incrementada en sujetos con psoriasis e HS, dado que en estos pacientes podemos encontrar componentes del síndrome metabólico con mayor frecuencia, siendo esto un FR importante. No obstante, a partir de los resultados hallados, ambas patologías cutáneas se postulan como FR independientes en cuanto al devenir de la EHGNA; hecho que puede estar justificado en base a las rutas proinflamatorias asociadas a la propia fisiopatología de la enfermedad cutánea.

Estas moléculas inflamatorias, tales como el $\text{TNF}\alpha$, están vinculadas con la aparición de artropatía en pacientes psoriasicos; sin embargo, no se acaba de encontrar una asociación significativa entre la artritis y NAFLD.

A raíz de los resultados obtenidos, es lógico respaldar la hipótesis del “múltiple impacto” en cuanto a la aparición de EHGNA.

El hecho de presentar ambas patologías de forma simultánea parece condicionar la gravedad del cuadro (hepático y dermatológico), siendo esta sinergia más evidente en aquellos pacientes con psoriasis y EHGNA. Pacientes con HS e hígado graso parecen seguir la misma tendencia, pero los datos aportados por los artículos de esta revisión no son tan concluyentes, por lo que se debe seguir investigando al respecto.

En conclusión, los estudios incluidos parecen señalar una relación entre hígado graso y patología cutánea inmunomediada, pero no dejan de ser estudios principalmente descriptivos.

6. Bibliografía

1. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Olveira-Martín A. Psoriasis e hígado graso no alcohólico. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):506–14.
2. Soto González A, Bellido D, Martínez Olmos M, Buño Soto M, De Luis D, Vidal O. Enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Rev Esp Obes.* 2005;3(2):95–107.
3. Arab V. JP, Schalper C. K, Arrese J. M. Clasificación histológica para hígado graso no alcohólico: (NAS). *Gastroenterol latinoam.* 2014;25:308–13.
4. Takahashi Y, Fukusato T, Inui A, Fujisawa T. Guías de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica. *World Gastroenterol Organ* [Internet]. 2012;70(10):1827–34. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971751>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198569>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23971751>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198569>
5. Grant LM, Lisker-Melman M. Nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 3, *Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology.* 2004. p. 93–9.
6. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. Vol. 172, *CMAJ.* 2005. p. 899–905.
7. Manzano-Robleda MC, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. *Hepatología. Conceptos básicos y clínicos* □ CAPÍTULO 22: Epidemiología del hígado graso no alcohólico.
8. Almarza J. Hígado graso no alcohólico: ¿un componente inflamatorio del síndrome metabólico?: [revisión]. *Perspect en Nutr Humana.* 2010;12(2):163–75.
9. Moreno-Sánchez D. Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(4):244–54.
10. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol* [Internet]. 2019;70(3):531–44. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>
11. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002;122(6):1649–57.
12. Samji NS, Snell PD, Singal AK, Satapathy SK. Racial Disparities in Diagnosis and Prognosis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 16, *Clinical Liver Disease.* John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 66–72.

13. Aguilera Méndez A. Esteatosis hepática no alcohólica: una enfermedad silente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018;56(6):544–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85902>
14. Puntos clave Introducción Definición Epidemiología Epidemiología Fisiopatología. 2021;1–12.
15. Martín Domínguez V, González Casas R, Mendoza Jiménez-Ridruejo J, García Buey L, Moreno-Otero R. Pathogenesis, diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Rev esp enferm dig*. 2013;105(7):409–20.
16. Espera RC. Hígado graso y esteatohepatitis. *RevGacultad Med UNAM* [Internet]. 2011;54(3):29–45. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2011/un113e.pdf>
17. Natural PYE. Incidencia, prevalencia y evolución natural. 2021;
18. Eduardo Brodersen C, Silvina Tallis B, Carlos Perazzo J. Clínica y Fisiopatología de la Esteatosis y Esteatohepatitis. :1–18.
19. Delgado-Cortes H, García-Juárez F, García-Juárez I. La enfermedad por hígado graso no alcohólico y el trabajo del internista. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2018;85(2):86–93. Available from: www.medigraphic.com/hospitaljuarezwww.medigraphic.org.mx
20. Santos LF, Hernández G, Varón Puerta A, Beltrán Galvis OA, Botero RC, Mejía G. Enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica: la nueva pandemia del milenio: [revisión]. *Rev colomb gastroenterol*. 2010;380–98.
21. Klujszo EH, Parcheta P, Witkowska AB, Krecisz B. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: Therapeutic implications. *Postep Dermatologii i Alergol*. 2020;37(4):468–74.
22. Madridejos R. ¿ Ué Debería Saber El Médico De Familia Sobre...? 2018;24(7).
23. Caballeria L, Augustin S, Broquetas T, Morillas RM, Vergara M, Virolés S, et al. Recomendaciones para la detección, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico en atención primaria y hospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):169–77.
24. Barisio M, Mariel A OD. Hígado graso no alcohólico: una entidad cada vez más frecuente y de pronóstico incierto. *Rev Gastroenterol del Perú* [Internet]. 2009;29(1):44–50. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292009000100007
25. Labrecque DR, Abbas Z, Anania F, Ferenci P, Khan AG, Goh KL, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(6):467–73.

26. European Association for the Study of the Liver (EASL). NAFLD Management EASL Guideline. *J Hepatol* [Internet]. 2016;38(DEC):P-. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ipa&AN=40-17869&site=ehost-live>
27. Giulio Marchesini. Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. *J Hepatol* [Internet]. 2016;64:1388–402. Available from: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2016-NAFLD_ES.pdf
28. Oliveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis and fatty liver: A harmful synergy. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2019;111(4):314–9.
29. Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013;20(4):228–36.
30. Rosato V, Masarone M, Dallio M, Federico A, Aglitti A, Persico M. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: Current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).
31. Herane MI, Alarcón R. Hidrosadenitis supurativa y procesos afines. *Más dermatología*. 2012;(16):4–12.
32. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzubieta P, et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019 Nov 1;33(11):2131–6.
33. 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 Oct 1;40(7):722–7.
34. Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016 Feb 1;30(2):282–7.
35. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):758–64.
36. 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 Oct;51(4):778–86.
37. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(4):263–9.
38. Wiederhold BK, Riva G. Original research. *Annu Rev CyberTherapy Telemed*. 2013;11(6):63.
39. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, Harano Y, Fujii K, Nakajima T, et al. The severity of

- ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(12):2708–15.
40. Vandervoort EAM, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman A, Janssen HLA, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: A cross-sectional analysis from the rotterdam study. *Acta Derm Venereol*. 2016 Feb 1;96(2):213–7.
 41. Van Der Voort EAM, Koehler EM, Dowlatshahi EA, Hofman A, Stricker BH, Janssen HLA, 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 Mar;70(3):517–24.
 42. 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 Feb 1;41(3):293–300.
 43. Madanagobalane S, Anandan S. The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: A study from South India. *Australas J Dermatol*. 2012 Aug;53(3):190–7.
 44. Ortolan A, Lorenzin M, Tadiotto G, Russo FP, Oliviero F, Felicetti M, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin Rheumatol*. 2019 Oct 1;38(10):2843–50.
 45. González-Villanueva I, DE GRACIA C, Planells M, Poveda I, Álvarez P, Schneller-Pavelescu L, et al. Hidradenitis suppurativa is associated with non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(15):1–5.
 46. Zouboulis CC, Del Marmol V, Mrowietz U, Prens EP, Tzellos T, Jemec GBE. Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: Criteria for Diagnosis, Severity Assessment, Classification and Disease Evaluation. *Dermatology*. 2015;231(2):184–90.
 47. *Hepatology*. 2019;5182(4).

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Abadini et al. 2015 (33)	<p>Diseño: Estudio transversal.</p> <p>Objetivos: Investigar la prevalencia de NAFLD en una población de pacientes Iraníes con psoriasis, en comparación con un grupo de pacientes sin patología cutánea.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de Dermatología del Razi Hospital (Tehran, Irán). 2013.</p>	<p>Población: Pacientes diagnosticados de psoriasis por el departamento de Dermatología del Razi Hospital (Tehran, Irán). El diagnóstico será clínico en la mayoría de los pacientes. Estos pacientes serán comparados con sujetos sin patología cutánea, y ambas poblaciones no cumplen criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria: no indicios de malignidad o tto quimioterápico en los 5 años previos al estudio, no consumo de alcohol excesivo, no tto sistémico en el último mes, no hepatitis vírica/autoinmune y no historia de medicación hepatotóxica. Los participantes serán ajustados por edad, sexo, IMC, perímetro abdominal y hábito tabáquico.</p> <p>Enfermedad: Se pretende estudiar la prevalencia de NAFLD en los pacientes con psoriasis, en comparación con pacientes no psoriásicos. El diagnóstico de NAFLD se llevará a cabo mediante ecografía.</p> <p>Exposición: Prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis con respecto a población general. Se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico en ambas poblaciones, por lo que se estudiará: IMC, hábito tabáquico, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico completo, glucosa en plasma, transaminasas. De esta forma, se podrá llegar al dgico de sdr. Metabólico en estos individuos (ATPIII).</p>	<p>N casos y controles: 123 pacientes con psoriasis vs 123 controles ajustados por edad, sexo, IMC.</p> <p>Criterios casos: Pacientes con dgico clínico de psoriasis, en algunos dgicos histopatológico. Se excluirán aquellos pacientes con hepatopatía secundaria.</p> <p>Criterios controles: Pacientes sin psoriasis y sin criterios para el diagnóstico de hepatopatía secundaria.</p> <p>Exposición casos: Presencia de placas de psoriasis en estos pacientes. Se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico en ambas poblaciones; estudiaremos en los dos grupos de individuos: IMC, hábito tabáquico, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico completo, glucosa en plasma, transaminasas. De esta forma, se podrá llegar al dgico de sdr. Metabólico en estos individuos (ATPIII).</p> <p>Exposición controles: Ausencia de psoriasis en estos pacientes. En este grupo de individuos también se estudiarán los parámetros antropométricos y de laboratorio comentados con anterioridad, con la finalidad de conocer su distribución en ambos grupos, y ver el papel que juegan en cuanto al desarrollo de la NAFLD.</p>	<p>Psoriásicos vs sanos: aumenta la prevalencia de NAFLD en los pacientes con psoriasis (65.6% vs 35%; p< 0.01; OR: 3.53), y la gravedad de la NAFLD es también mayor en los pacientes con psoriasis según el Whitney U-test (NAFL moderada vs NAFLD leve, U= 881, 42 sanos y 80 psoriásicos; p< 0.01).</p> <p>La prevalencia de NAFLD es similar en ambos sexos. Sin embargo, sí está correlacionado el grado de afectación hepática, con la edad (Spearman p=0.16, p= 0.01), con el IMC (Spearman p= 0.48, p=0.000) y con el perímetro abdominal (Spearman p= 0.50, p= 0.000). Estudios de regresión logística demostraron que el hábito tabáquico, el IMC y el perímetro abdominal eran predictores del grado de afectación hepática.</p> <p>Psoriásicos con NAFLD vs Psoriásicos no NAFLD: los pacientes con NAFLD presentan en mayor medida HTA (16.5% vs 0%; p= 0.01), Sdr. metabólico (46.6% vs 12.9 %; p=0.001), anomalías en la función hepática (16.4% vs 0%; p=0.01), aumento de la cifra de TG y LDL, descenso de HDL y niveles de más altos en el PASI (media 6-18 vs 3-10; p=0.001). A su vez, estos factores influyen en la gravedad del NAFLD.</p> <p>Psoriásicos con sdr. metabólico vs psoriásicos sin sdr. metabólico: los pacientes con sdr. metabólico presentan niveles de PASI más altos, que a su vez está correlacionado con el IMC (Spearman p=0.23, p <0.01).</p>	<p>En los pacientes con psoriasis aumenta la gravedad y la prevalencia del NAFLD (65,6 % vs 35%). La psoriasis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD.</p> <p>La prevalencia de sdr. metabólico es mayor en los pacientes psoriásicos con NAFLD, y la patología cutánea también es más grave en estos pacientes.</p> <p>El perímetro abdominal, el PASI, la HTA, el tabaco y la glucosa elevada en plasma son FR independientes para el desarrollo de NAFLD en los pacientes con psoriasis. Por este motivo, es muy importante incidir en la necesidad de cambios en el estilo de vida.</p>	MEDIA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Gisondi et al. 2016 (34)	<p>Diseño: Estudio transversal</p> <p>Objetivos: Investigar la prevalencia de NAFLD en pacientes con pacas crónicas de psoriasis y evaluar el riesgo de fibrosis hepática.</p> <p>Localización y periodo de realización: Enero-Junio 2014 Departamento de Dermatología y Reumatología del Hospital Universitario de Verona.</p>	<p>Población: Pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis. Pacientes >18 años, con un dgico clínico hecho en el departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Verona, a los que se le ha estimado el PASI y se ha explorado una posible artritis psoriásica (CASPAR). Estos pacientes serán comparados con una población de sujetos sin patología cutánea, y en ambos casos no existe la presencia de criterios que puedan justificar una hepatopatía secundaria: no consumo de alcohol excesivo, no cirrosis, no hepatitis víricas/autoinmunes, no medicación hepatotóxica (IMC, isoniazida, x-metil-dopa, amiodarona, quimioterápicos) y no evidencia de malignidad en el momento del estudio.</p> <p>Enfermedad: Se pretende investigar la prevalencia de NAFLD en pacientes psoriásicos en comparación con sujetos sin dicha patología. El dgico de NAFLD será por ecografía y se valorará la presencia de fibrosis (NAFLD-F5). Pacientes con < - 1.455 en el NAFLD-F5 no presentan fibrosis hepática avanzada (F0-F2). Si la presentan aquellos con un índice >0.675 (F3-F4).</p> <p>Exposición: Evaluar la influencia de la psoriasis a la hora de desarrollar NAFLD. Comparar la presencia de hepatopatía en función de la presencia o ausencia de la patología cutánea. Se medirán parámetros antropométricos y de laboratorio a todos los sujetos: IMC, HTA, DM, perfil hepático y lipídico completo. Se averiguará el consumo de alcohol en estos individuos y se mirará su historial de medicación.</p>	<p>N casos y controles: 124 casos vs 79 controles.</p> <p>Criterios casos: Pacientes mayores de 18 años con dgico clínico de psoriasis en placa, a los que se le ha valorado un posible dgico de artritis psoriásica y se les ha calculado su PASI. Los pacientes carecen de criterios necesarios para justificar una posible hepatopatía secundaria.</p> <p>Criterios controles: Individuos sin psoriasis en el momento del estudio y sin familiares de primer grado afectados por esta patología. No presentan criterios que justifiquen el dgico de una hepatopatía secundaria.</p> <p>Exposición casos: Pacientes con placas crónicas de psoriasis.</p> <p>Exposición controles: Ausencia de psoriasis en placa.</p>	<p>Pacientes con psoriasis vs sin psoriasis: los pacientes con psoriasis son más propensos a padecer obesidad (27.2 kg/m² +/- 5 vs 24 kg/m² +/- 2; p=0.0001), dislipemia (11% vs 5%; p < 0.01), aumento en las cifras de glucosa basal (97 +/- 16 mg/dl vs 90 +/- 20 mg/dl; p=0.01) y de las transaminasas. En los pacientes con psoriasis los niveles promedios del PASI son de 13+/-10, y presentan artritis 37/124 pacientes (29.8%).</p> <p>La prevalencia de esteatosis simple y NAFLD es significativamente superior en los pacientes con psoriasis en comparación con los controles; (44% vs 26%; p<0.001).</p> <p>Psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD: en los pacientes con NAFLD aumenta la prevalencia de obesidad (IMC 28.9 +/- 5 kg/m² vs 25 +/- 4 kg/m²; p=0.0002), se incrementan las cifras de transaminasas y los valores del PASI (14.1 +/- 12 vs 5.4 +/- 2.7; p=0.001). La duración de la psoriasis, la prevalencia de artritis psoriásica y los pacientes con dgico de DM e HTA no mostraron diferencias significativas.</p> <p>El índice de NAFLD-F5 fue superior en los pacientes psoriásicos (-1.57 +/- 14 vs -3.10 +/- 1.5; p<0.0001).</p>	<p>Aumenta la prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis, en comparación con sujetos sin dicha patología (44% vs 26%).</p> <p>Los pacientes psoriásicos con NAFLD suelen ver agravada la patología cutánea y la hepática.</p> <p>En los pacientes con psoriasis y NAFLD aumentan los casos de fibrosis hepática, y se ha visto que la psoriasis es un factor predictor de esta fibrosis avanzada independientemente del sexo, edad, IMC, HTA y DM.</p> <p>Comentario del revisor: Los autores describen el estudio como transversal, pero incluyen un grupo control con un tamaño muestral más reducido que el grupo de estudio e intentan realizar asociaciones.</p>	BAJA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Gisondi et al. 2009 (35)	<p>Diseño: Estudio de casos y controles.</p> <p>Objetivos: Estudiar la prevalencia de la EHGA en pacientes con placas crónicas de psoriasis en comparación con un grupo control.</p> <p>Evaluar la asociación de distintos factores fisiopatológicos y socialdemográficos con la aparición de patología cutánea en pacientes con hígado graso.</p> <p>Localización y periodo de realización: Hospital Universitario de Verona (Enero - Junio 2008)</p>	<p>Población: Pacientes diagnosticados de psoriasis por el departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Verona, en los que se estudiará el PASI y un posible diagnóstico de artritis psoriásica (CASPAR). Los pacientes no presentan en el momento del estudio criterios para establecer el diagnóstico de hepatopatía secundaria. Es decir, no hay evidencia de malignidad en el momento actual, no existe un consumo excesivo de alcohol, no hepatitis víricas/autoinmune y no hay historia de ttg previo con medicación hepatotóxica (Mtx, amiodarona, antiTNE, quimioterápicos... etc.). Serán comparados con una serie de controles sin patología cutánea, y sin otra causa de hepatopatía, obtenidos del propio ambiente hospitalario.</p> <p>Enfermedad: Se pretende estudiar la prevalencia y las características de la NAFLD en los pacientes con psoriasis, en comparación con pacientes no psoriásicos. El dgico de NAFLD será ecográfico. Para estudiar FR se evaluará datos antropométricos y de laboratorio a todos los individuos.</p> <p>Exposición: Presencia de psoriasis en los casos y FR metabólicos. Se tendrá en cuenta el IMC, el perímetro abdominal, la presencia de HTA y DM II ante un posible diagnóstico de Sdr. Metabólico (ATPIII). En cuanto a los parámetros de laboratorio, lo fundamental será estudiar los niveles de transaminasas y se realizará un estudio lipídico completo.</p>	<p>N casos y controles: 130 casos y 260 controles (seleccionados aleatoriamente y con una proporción 2:1) emparejados por edad, IMC y sexo.</p> <p>Criterios casos: Pacientes psoriásicos sin evidencias de patología maligna en el momento del estudio y sin hepatopatía secundaria.</p> <p>Criterios controles: Población sin patología cutánea, y sin otras posibles causas de hepatopatía.</p> <p>Exposición casos: Presencia de placas crónicas de psoriasis y posible diagnóstico de artritis psoriásica en algunos participantes.</p> <p>Exposición controles: Ausencia de patología cutánea. No existen indicios de hepatopatía secundaria en el momento del estudio.</p>	<p>En los pacientes con psoriasis, aumentó la prevalencia de NAFLD (47% vs 28%; p < 0.0001) en comparación con el grupo control.</p> <p>Psoriásicos con NAFLD (n=61) vs psoriásicos no NAFLD (n=69): los pacientes con NAFLD suelen ser personas de mayor edad y con predominio del sexo masculino. En los psoriásicos con hígado graso, aumenta la prevalencia de obesos (IMC kg/m² 29.6 +/- 5.4 vs 25. +/- 5.3; p< 0.001) e HTA (69% vs 26%; p<0.001). Del mismo modo, cifras elevadas de TG son hallazgos habituales en estos individuos (1.70 +/- 1.3 mmol/l vs 1.15 +/- 0.8 mmol/L; p<0.01), y también existe elevación de las transaminasas (ALT U/l 36 +/- 30 vs 26 +/- 11 p< 0.01).</p> <p>Los pacientes con NAFLD y psoriasis alcanzan niveles de PASI superiores (media +/- SD: 14.2 +/- 12.6 vs 9.6 +/- 7.4; p < 0.001). Del mismo modo, pacientes con PASI > 10 tienen más prevalencia de NAFLD (PASI > 10 y NAFLD n= 71 vs PASI < 10 y NAFLD n=59).</p> <p>En los pacientes psoriásicos con NAFLD se observó una disminución de los niveles de adiponectina (7.8 ± 3.3 vs. 10.9 ± 2.7 ug/ml; p = 0.002), y un aumento de los del IL-6 (1.18 ± 0.76 vs. 0.58 ± 0.40 pg/ml; p = 0.003).</p> <p>En un estudio de regresión multivariable, se ratificó este aumento del PASI independientemente del sexo, de la edad, del IMC, del consumo de alcohol y de la duración de la propia psoriasis. El resto de parámetros no muestran diferencias significativas.</p>	<p>Aumenta la prevalencia de NAFLD en los pacientes con psoriasis.</p> <p>Pacientes con psoriasis y NAFLD son más propensos a desarrollar patología cutánea grave (PASI > 10), en comparación con los pacientes psoriásicos sin NAFLD. Estos pacientes también presentan con más facilidad criterios diagnósticos de sdr. metabólico.</p> <p>En análisis de regresiones multivariables, la presencia de NAFLD fue descrita como el único factor predictivo de un PASI elevado.</p>	MEDIA

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Miele et al. 2009 (36)	<p>Diseño: Fase 1. Selección de casos (cohorte de psoriasis). Fase 2. Estudio de casos y controles, retrospectivo.</p> <p>Objetivos: 1.- Definir la prevalencia y las características clínicas de NAFLD en pacientes psoriásicos, vistos en un centro sanitario de atención terciaria. 2.- Comparar un grupo de pacientes con psoriasis vs sanos para ver las características de NAFLD en ambos grupos.</p> <p>Localización y periodo de realización: Roma; pacientes reclutados del 1 Enero del 2006 - 31 Diciembre del 2007.</p>	<p>Población: Pacientes >18 años con diagnóstico de psoriasis (International Classification of Diseases) recluidos del Dermatology Outpatient Clinic durante dos años. Se comparará este grupo de pacientes vs controles seleccionados aleatoriamente del Outpatient Liver Disease Clinic. Ninguno de los dos grupos cumplirá criterios que puedan justificar un posible diagnóstico de hepatopatía secundaria.</p> <p>Enfermedad: El diagnóstico de NAFLD será ecográfico, siguiendo los criterios de la American Gastroenterology Association, y se establecerá su gravedad en función del NFS y con el cociente AST/ALT>1.</p> <p>Exposición: Estudiar el efecto de la psoriasis en el desarrollo de NAFLD, y estudiar sus características. Del mismo modo, se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico. Se estudiarán: IMC, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico y hepático completo, glucosa e insulina en plasma. De esta forma, se podrá llegar al dgico de sdr. Metabólico en estos individuos (ATPIII).</p>	<p>Número de casos y controles: 142 casos vs 125 controles emparejados por edad, sexo e IMC.</p> <p>Criterios de casos: Pacientes >18 años, con psoriasis en placa y sin otras posibles causas de hepatopatía secundaria en el momento de realizar el estudio.</p> <p>Criterio controles: Pacientes sin patología cutánea, seleccionados de forma aleatoria del Outpatient Liver Disease Clinic. Dichos controles no cumplen criterios de hepatopatía secundaria. Cuando se comparan los pacientes psoriásicos con NAFLD vs sanos con NAFLD, en estos últimos el dgico de NAFLD se hará gracias a la realización de una biopsia.</p> <p>Exposición casos: Estudiar el efecto de la psoriasis en el desarrollo de NAFLD, y estudiar sus características. Del mismo modo, se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico. Se estudiarán: IMC, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico y hepático completo, glucosa e insulina en plasma. De esta forma, se podrá llegar al dgico de sdr. Metabólico en estos individuos (ATPIII).</p> <p>Exposición controles: Ausencia de psoriasis. En este grupo de individuos también se estudiarán los parámetros antropométricos y de laboratorio comentados con anterioridad, con la finalidad de conocer su distribución en ambos grupos.</p> <p>Pérdidas: nº / grupo: 90/232 rechazaron iniciar estudio. 30/142 individuos fueron excluidos con posterioridad tras detectarse agentes causantes de hepatopatía secundaria.</p>	<p>142 pacientes con psoriasis inician el estudio: 1/3 presenta artritis psoriásica, y 2/3 tienen un PASI > 10. El 20% presentaba obesidad, el 50% sdr. metabólico y el 20% padecían DM. 1/3 tenían HTA y elevación de las transaminasas. 94/142 de los pacientes con psoriasis presentaron esteatosis. La prevalencia de EHGA en el grupo de psoriásicos fue del 59.2%. 28/142 presentaban un hígado normal.</p> <p>Psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos no NAFLD: los pacientes con NAFLD tienen mayor predisposición a la hipertrigliceridemia (35.7 % vs 3.6%; p=0.001), a la hipercolesterolemia (52.4% vs 28.6% p=0.029), a la obesidad (25% vs 7.1%; p=0.043) y al sdr. metabólico (53.6% vs 32.1%; p=0.049). Presentan cifras más elevadas de transaminasas en comparación con los no NAFLD (33.3% vs 7.1%; p=0.05). En el grupo de psoriasis con NAFLD sí que se observó una mayor prevalencia de pacientes con artritis (30.9 % vs 10.7 %; p=0.035). Aquellos con artritis tienen más riesgo de desarrollar NAFLD (OR: 3.94; 95% IC: 1.07-14.46; p<0.005).</p> <p>Pacientes psoriásicos presentaron peores resultados en el NFS y alcanzaron un cociente AST/ALT>1 con mayor facilidad, por lo que su hepatopatía será más grave.</p>	<p>En los pacientes con psoriasis hay mayor prevalencia de NAFLD (59.2% vs 20%), y los psoriásicos con NAFLD tienen mayor riesgo de desarrollar sdr. metabólico.</p> <p>Los psoriásicos con NAFLD presentan mayor gravedad de su hepatopatía. Se vio un aumento del cociente AST/ALT.</p> <p>En los análisis de regresión se confirmó la presencia de artritis psoriásica como FR independiente para NAFLD (OR: 3.94; 95% IC: 1.07-14.46; p<0.005).</p>	MEDIA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Narayanan et al. 2016 (37)	<p>Diseño: Estudio Transversal, reclutamiento prospectivo.</p> <p>Objetivos: Investigar la prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis, y estudiar la relación existente entre ambas patologías.</p> <p>Localización y periodo de realización: Madras Medical College, Rajiv Gandhi Government General Hospital, Chennai, India. Pacientes recluidos en Julio 2014 - Marzo 2015.</p>	<p>Población: Pacientes >18 años y con diagnóstico clínico de psoriasis vulgar (Departamento de Dermatología, Madras Medical College; Julio 2014 - Marzo 2015). Se evaluará el PASI, y no deben presentar una hepatopatía crónica documentada, ni criterios para establecer un posible diagnóstico de hepatopatía secundaria: no consumo de alcohol excesivo, no hepatitis víricas/autoinmunes, no evidencias de malignidad en el momento del estudio, no infección por VIH y no consumo de medicación hepatotóxica (Mtx, ciclosporina, acitretina, psoralenos y esteroides sistémicos, estos últimos en los 30 días previos al inicio de la investigación).</p> <p>Intervención o característica común: Prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis. El diagnóstico de NAFLD será ecográfico. Mediante ET se evaluará los grados de fibrosis que presenta cada paciente.</p> <p>Efectos: Se pretende estudiar la prevalencia de NAFLD en pacientes con psoriasis. Se estudiará las características de estos pacientes y así evaluar las comorbilidades del NAFLD que están asociadas con la presencia de psoriasis. Se estudiarán los siguientes parámetros: edad, sexo, HTA, DM, perfil hepático y lipídico completo, IMC, perímetro abdominal, duración de la psoriasis y presencia de sdr. metabólico (ATPIII).</p>	<p>Nº casos: 250 pacientes</p> <p>Criterios casos: Pacientes con psoriasis y sin evidencias de hepatopatía crónica/secundaria.</p> <p>Periodo de reclutamiento: Julio 2014 - Marzo 2015.</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: 100 pacientes se negaron a iniciar el estudio.</p>	<p>El 45.2% NAFLD. Esta población de psoriásicos era predominantemente obesa (IMC 24.772 +/- 3.611 kg/m²), y más de 2/3 cumplía criterios de sdr. metabólico (70.8%). El 96% de los pacientes eran dislipémicos y el 52.8% presentaba elevación de la glucosa basal. Finalmente, el 53.6% eran hipertensos y el 44% mostraba alteración de las enzimas hepáticas.</p> <p>Los pacientes psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos no NAFLD tienen mayor predisposición a la obesidad (63.74 +/- 9.456 kg vs 61.11 +/- 9.923 kg; p=0.046), al sdr. metabólico (83.2% vs 65.7% ; p= 0.005) y al aumento de las transaminasas, ALT (58.4% vs 33.3%; p=0.0001). También es significativo el aumento del PASI (32.88 +/- 13.542 vs 23.19 +/- 12.052; p<0.0001) y de la fibrosis hepática (36.2% estadio F2-F3; 63.8% F1).</p> <p>Fueron FR independientes para NAFLD la hipertrigliceridemia (OR = 3.174, 95% CI: 1.565-6.438, p < 0.001), la hiperglucemia (OR = 2.495, 95%CI: 1.191-5.227, p < 0.015), el fibroscan (OR = 0.692, 95% CI: 0.553-0.867, p < 0.001), el PASI (OR = 0.950, 95% CI: 0.922-0.979, p < 0.001), la duración de la psoriasis (OR = 0.865, 95% CI: 0.756-0.990, p < 0.035) y el sexo (OR = 2.681, 95% CI: 1.244-5.778, p < 0.012).</p>	<p>Prevalencia de NAFLD: 45.2%.</p> <p>La NAFLD está asociada con el sexo masculino, con la obesidad y con el sdr. metabólico (hiperglucemia, hipertrigliceridemia y obesidad abdominal).</p> <p>La presencia de NAFLD condiciona una mayor duración y gravedad de la patología cutánea de base.</p>	MEDIA

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Awosika et al. 2018(38)	<p>Diseño: Estudio de casos y controles</p> <p>Objetivos: Establecer la asociación y presencia de NAFLD en pacientes diagnosticados de psoriasis moderada/grave en la Clínica Dermatológica en el George Washington Medical Faculty Associates. Se evaluará la presencia de los diversos componentes del sdr. metabólico y la gravedad de la psoriasis.</p> <p>Localización y periodo de realización: Clínica Dermatológica del George Washington Medical Faculty Associates, Washington DC. (01/12/2009 - 30/09/2014)</p>	<p>Población: Pacientes con psoriasis moderada/grave (BSA >10, PASI >10), con edad comprendida entre los 18-80 años. Estos pacientes serán comparados con unos controles sin patología cutánea. Ambos grupos carecen de causas necesarias para el desarrollo de hepatopatía secundaria. Es decir, no existe consumo excesivo de alcohol, no hay indicios de hepatopatía autoinmune/vírica y no hay historia de tto con fármacos hepatotóxicos (Mtx, corticoides, amiodarona, tamoxifeno, estrógenos y nifedipino). Las mujeres no estarán embarazadas.</p> <p>Enfermedad: El diagnóstico de NAFLD será ecográfico (American Gastroenterology Association). Para evaluar la presencia de los componentes del sdr. Metabólico, y para llegar al diagnóstico del mismo (ATPIII) se estudiarán los niveles de glucosa, insulina plasmática, colesterol total, LDL, VLDL, HDL, hs-CRP y AST/ALT en todos los pacientes.</p> <p>Exposición: La gravedad de la patología cutánea (PASI y BSA), así como la presencia de los componentes de sdr. Metabólico, pueden ser FR para el desarrollo de NAFLD. Se estudiarán los niveles de glucosa, insulina plasmática, colesterol total, LDL, VLDL, HDL, hs-CRP y AST/ALT en todos los pacientes.</p>	<p>N casos y controles: 101 casos vs 51 controles emparejados en función de la edad, sexo e IMC.</p> <p>Criterios casos: pacientes con psoriasis moderada/grave (PASI >10, BSA >10) Serán excluidos aquellos pacientes con hepatopatía secundaria.</p> <p>Criterios controles: Población sin patología cutánea, y sin criterios para el diagnóstico de hepatopatía secundaria.</p> <p>Exposición casos: Presencia de placas psoriásicas moderadas/graves (BSA > 10, PASI > 10) y posible presencia de componentes del sdr. Metabólico.</p> <p>Exposición controles: Pacientes sin hepatopatía crónica secundaria y sin psoriasis. La presencia de los componentes del sdr. Metabólico se evaluará en este estudio.</p>	<p>Pacientes psoriásicos vs no psoriásicos: aumento de la prevalencia de NAFLD (21.2% vs 7.8%; p < 0.04). No se observa este aumento de NAFLD cuando se estratifica ambos grupos en función de la edad, sexo, IMC (OR: 2.63, 95%CI: 0.51 - 13.6; p = 0.25), sin embargo, sí es significativa cuando se analizan estudios de alta calidad (n= 3 345, OR: 2.07, 95% CI: 1.62 - 2.64).</p> <p>Pacientes psoriásicos con NAFLD vs psoriásicos sin NAFLD: en los pacientes con NAFLD existe aumento de los niveles basales de glucosa (media de 96.4 mg/dl vs 87.8 mg/dl; p= 0.04), AST (media 26.6 UI vs 20.8 UI; p= 0.03), ALT (media 34.4 UI vs 21.7 UI; p<0.01), TG (media 134.9 mg/dl vs 79.5 mg/dl; p<0.01), VLDL y obesidad (IMC: 34.9 kg/m² vs 27.2 kg/m²; 95% IC: 32.4-37.5 vs 25.9-28.5; p < 0.01). La prevalencia de sdr. metabólico en nuestros pacientes psoriásicos es del 2%, estando este porcentaje aumentado en estudios de mayor calidad: (n= 1 053, OR: 1.39, 95% IC: 1.03-1.87).</p> <p>Pacientes psoriásicos: existe una asociación significativa entre el PASI, el hsCRP, HDL y el IMC. Con un aumento del 10% en el hsCRP, el PASI se incrementa un 2% (R= 1.02, p=0.01). Con elevaciones en las cifras de HDL, el PASI disminuye hasta un 2.1% (R= 0.978, p< 0.01).</p>	<p>Existe una asociación significativa entre la presencia de psoriasis moderada/grave y el aumento de prevalencia de NAFLD (21.2% vs 7.8%; p< 0.04).</p> <p>Los pacientes psoriásicos con NAFLD tienen mayor predisposición a la hora de desarrollar sdr. metabólico, en comparación con aquellos psoriásicos sin NAFLD.</p>	MEDIA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Van der Voort et al. 2016 (40)	<p>Diseño: Estudio transversal de una cohorte prospectiva de base poblacional.</p> <p>Objetivos: Investigar la asociación de la fibrosis hepática y la psoriasis en un estudio de base poblacional (Rotterdam Study). Observar la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis, en comparación con una cohorte de pacientes no psoriásicos.</p> <p>Localización y periodo de realización: Trabajo de investigación integrado dentro del Estudio Rotterdam (Enero 1990).</p>	<p>Población: Pacientes ≥55 años, con un diagnóstico de psoriasis realizado por un dermatólogo, o un profesional cualificado, en el centro de referencia. Se estudiará el PASI de los pacientes. Aquellos pacientes que no acuden al centro de referencia serán considerados como psoriásicos usando un algoritmo validado, que consiste en presentar un informe en el que se deje constancia el código diagnóstico de esta. Estos pacientes serán comparados con una cohorte de pacientes sin psoriasis (>= 55 años), y en ninguna de las dos poblaciones se cumplen criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria. No hay consumo de alcohol excesivo, no hepatitis víricas/autoinmunes, no antecedente de tto con medicación hepatotóxica (Mtx, amiodarona, tamoxifeno, corticoides, anti-TNF). Ambas poblaciones serán ajustadas en función de datos demográficos, estilo de vida y resultados de laboratorio.</p> <p>Exposición: El factor de exposición será la presencia de placas psoriásicas. Se evaluará hasta qué punto la fibrosis hepática está asociada a otros FR conocidos, por los que se estudiarán: sdr. Metabólico (ATPIII), IMC, perímetro abdominal, TG, niveles plasmáticos de insulina, estudio lipídico completo, nivel de transaminasas.</p> <p>Efectos clínicos: Prevalencia de fibrosis hepática en estos pacientes, y estudiar hasta qué punto esta asociación depende de otros FR conocidos. El diagnóstico de NAFLD será ecográfico. Se evaluará la presencia de fibrosis con ET; puntuación > 9.5 Kpa en la TE es sugestiva de fibrosis avanzada, y si se obtienen valores >13 Kpa es indicativo de cirrosis hepática.</p>	<p>Número de sujetos / grupo: 74 vs 1461</p> <p>Características cohorte expuesta: Presencia de psoriasis en pacientes ≥55 años. Se excluyen a aquellos pacientes que no presenten un diagnóstico de certeza de psoriasis en el momento de realización del estudio. También serán excluidos pacientes con hepatopatía secundaria.</p> <p>Características cohorte no expuesta: Individuos sin patología cutánea y ≥ 55 años de edad, en los que no hay causas que puedan justificar un posible diagnóstico de hepatopatía secundaria.</p> <p>Factor de exposición: Presencia de placas psoriásicas en una cohorte de psoriásicos, en comparación con una población de pacientes sin patología cutánea. Se evaluará hasta qué punto la fibrosis hepática está asociada con otros FR conocidos, por los que se mirarán los parámetros antropométricos y de laboratorio relacionados con el sdr. Metabólico (ATPIII).</p> <p>Tipo de Comparación: Observar cómo afecta el hecho de presentar psoriasis en la prevalencia de fibrosis hepática (presencia vs ausencia del factor de exposición) y estudiar hasta qué punto esta asociación depende de otros FR conocidos para el desarrollo de la hepatopatía.</p> <p>Periodo de seguimiento: Inicio del Estudio Rotterdam en 1990. Estudio ecográfico de los pacientes en Febrero 2009-Febrero 2012. Exploración dermatológica a partir de Septiembre 2010 y TE en Enero de 2011.</p> <p>Perdidas nº / grupo: 931 candidatos a estudio no tuvieron una TE fiable, por lo que se excluyeron.</p>	<p>El sdr. metabólico es más prevalente en los pacientes con psoriasis. Se ha visto un aumento de EHGNA en los psoriásicos (44.3 % vs 34%; p=0.02). La prevalencia de fibrosis avanzada, >9.6 Kpa, fue de 8.1 % vs 3.6% (OR: 2.36; 95%CI: 0.95-5.85), y si ajustamos en función de la edad, sexo, consumo de alcohol, niveles de ALT y presencia de sdr. metabólico y esteatosis hepática, el riesgo sigue siendo superior en los pacientes con psoriasis (OR:2.57; 95% IC: 1-6.63). La psoriasis predice fibrosis hepática (p= 0.03).</p> <p>Psoriásicos con NAFLD vs sanos con NAFLD: los psoriásicos tenían más años (74 años vs 70 años; p=0.02), pero después eran poblaciones comparables en cuanto al sexo, IMC, sdr. metabólico y nivel de transaminasas. La presencia de fibrosis era más notable en los pacientes con psoriasis (15% vs 4%; p=0.02), y esta era significativamente más grave, >13 Kpa (8.6% vs 1.6%; p=0.005). Los psoriásicos tienen un riesgo cuatro veces mayor a la hora de desarrollar fibrosis hepática (OR: 4.2; 95% IC: 1.1-16). Este riesgo se mantiene una vez realizado el correspondiente ajuste en función de la edad, sexo, consumo de alcohol, niveles de ALT y presencia de sdr. metabólico (OR: 4.1; 95% IC: 1.01-17).</p>	<p>Los pacientes con psoriasis tienen el doble de riesgo para el desarrollo de fibrosis hepática, en comparación con una cohorte de pacientes sin psoriasis. Este riesgo es independiente de otros FR conocidos, y se eleva hasta cuatro veces cuando dichos pacientes presentan NAFLD.</p>	ALTA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSION	CALID AD DEL ESTUD IO
Van de Voort et al. 2014 (41)	<p>Diseño: Estudio transversal dentro de una cohorte prospectiva de base poblacional (Estudio Rotterdam-1990)</p> <p>Objetivos: Comparar la prevalencia de NAFLD en pacientes psoriasis ≥ 55 años vs no psoriasis; y estudiar hasta qué punto esta asociación depende de otros FR conocidos para el desarrollo de NAFLD.</p> <p>Localización y periodo de realización: Trabajo de investigación integrado dentro del Estudio Rotterdam (Enero 1990).</p>	<p>Población: Pacientes ≥ 55 años, con diagnóstico de psoriasis realizado por un dermatólogo, o un profesional cualificado, en el centro de referencia. Se estudiará el PASI de los pacientes. Aquellos pacientes que no acuden al centro de referencia serán considerados como psoriasis usando un algoritmo validado, que consiste en presentar un informe en el que se deje constancia el código dático de esta patología. Estos pacientes serán comparados con una cohorte de pacientes sin psoriasis (≥ 55 años), y en ninguna de las dos poblaciones se cumplen criterios dáticos de hepatopatía secundaria. No hay consumo de alcohol excesivo, no hepatitis vírica/autoinmunes, no antecedente de tto con medicación hepatotóxica (Mtx, amiodarona, tamoxifeno, corticoides, azatioprina). Ambas poblaciones serán ajustadas en función de datos demográficos, estilo de vida y resultados de laboratorio.</p> <p>Exposición: Presencia de placas psoriasis en una cohorte de psoriasis, en comparación con una población de pacientes sin patología cutánea. Se evaluarán FR, por los que se mirarán los parámetros relacionados con el sdr, Metabólico (ATPIII); IMC, perímetro abdominal, Targ, niveles plasmáticos de insulina, estudio lipídico completo, nivel de transaminasas... etc. Se evaluará el grado de afectación cutánea mediante el índice PASI.</p> <p>Efectos clínicos: El diagnóstico de NAFLD será ecográfico. Se clasificará a los pacientes en distintos escalones de gravedad: No hígado graso (0-1 ptos), hígado graso leve (2-3 ptos) e hígado graso moderado/grave (4-6 ptos).</p>	<p>Número de sujetos / grupo: 118 pacientes psoriasis vs 2174 no psoriasis. En los estudios multivariables se procederá a un ajuste de ambas poblaciones en función de los datos demográficos, del estilo de vida y de los resultados de laboratorio.</p> <p>Características cohorte expuesta: Psoriasis en pacientes ≥ 55 años. Se excluyen a pacientes que no presentan un dático de certeza de psoriasis y que cumplan criterios de hepatopatía crónica secundaria.</p> <p>Características cohorte no expuesta: Individuos sin patología cutánea ≥ 55 años de edad, en los que no hay causas que puedan justificar un posible dático de hepatopatía psoriasis.</p> <p>Factor de exposición: Presencia de placas psoriasis en una cohorte de psoriasis, en comparación con una población de pacientes sin patología cutánea. Del mismo modo, se evaluará hasta qué punto esta asociación depende de otros FR conocidos para el desarrollo de NAFLD.</p> <p>Tipo de Comparación: Observar cómo afecta el hecho de presentar psoriasis en la prevalencia de NAFLD (presencia vs ausencia del factor de exposición) y estudiar hasta qué punto esta asociación depende de otros FR conocidos.</p> <p>Periodo de seguimiento: Inicio del Estudio Rotterdam en 1990. Estudio ecográfico de los pacientes en Febrero 2009-Febrero 2012. Exploración dermatológica a partir de Sept. 2010.</p> <p>Pérdidas: nº / grupo: Partimos de 3205 posibles candidatos a estudio. 2292 personas iniciaron el estudio: 118 casos vs 2174 controles.</p>	<p>Psoriasis vs sanos: aumento de prevalencia de NAFLD en psoriasis (46.2% vs 33.3%; $p = 0.005$). Dado el diseño del estudio, edad, sexo, raza, IMC y consumo de alcohol, no presentan diferencias significativas. Ajust, existe mayor predisposición a un IMC > 30 kg/m² y más perímetro abdominal en los psoriasis. También es más elevada la presencia de individuos fumadores (14.9 % vs 8.2%; $p = 0.04$) y sdr, metabólico (52.2% vs 52.2%; $p = 0.05$) en el grupo de psoriasis.</p> <p>Inversamente, los pacientes con NAFLD presentan mayor prevalencia de psoriasis vs no NAFLD (7% vs 4.2% $p = 0.007$).</p> <p>Pacientes NAFLD vs no NAFLD: aumenta la presencia de sdr, metabólico en los NAFLD (72% vs 42%; $p < 0.001$). La psoriasis se asoció con un aumento significativo de la prevalencia de NAFLD (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.46), y el riesgo se mantuvo con el ajuste por edad y sexo (OR 1.70; 95% IC: 1.17-2.47), y también con el ajuste por consumo de alcohol, hábito tabáquico, presencia de sdr, metabólico y transaminasas, en donde se observa un 70% de NAFLD (OR 1.70; 95% IC: 1.13-2.58). Se mostró una asociación significativa entre la psoriasis y la gravedad de la NAFLD (OR 1.54; 95% IC: 1.11-2.15), y haciendo ajuste por consumo de alcohol, hábito tabáquico, presencia de sdr, metabólico y transaminasas, en donde se observa un 60% de NAFLD (OR 1.58; 95% IC: 1.06-2.38).</p>	<p>Pacientes psoriasis ≥ 55 años tienen un 70% más de posibilidades de presentar NAFLD, independientemente de otros FR para NAFLD.</p>	ALTA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Roberts et al. 2015 (42)	<p>Diseño: estudio transversal</p> <p>Objetivos: Determinar la prevalencia de NAFLD/ NASH en pacientes con diagnóstico de psoriasis.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de Medicina, Dermatología y Reumatología del San Antonio Military Medical Center.</p>	<p>Población: Pacientes diagnosticados de psoriasis/artritis psoriasis (seguidos por Dermatología/Reumatología) con una edad comprendida entre los 18 y 70 años. Estos individuos no consta tto con Mtx o con esteroides sistémicos los 30 días previos a la realización del estudio. Tampoco existe un consumo > 20g/día de alcohol, y no hay indicios de hepatopatía crónica ni infección por VIH. Las mujeres participantes no deben de estar embarazadas, y todos los pacientes presentan una capacidad psoriasis adecuada para seguir las indicaciones del estudio.</p> <p>Intervención o característica común: Se pretende estudiar la prevalencia de NAFLD en los pacientes con psoriasis. Para el dático de NAFLD se le realizará a los pacientes un estudio ecográfico y una analítica. Aquellos pacientes que presenten esteatosis, o muestren elevación de las enzimas hepáticas (> 19 en mujeres y > 30 en hombres), serán candidatos a realizar una biopsia. Siguiendo el sistema de puntuación NAFLD activity score (NAS), se clasificará a los pacientes en tres categorías: "No NAFLD", "No-NASH NAFLD" y "NASH".</p> <p>Efectos: Se clasificará a los pacientes en tres categorías diagnósticas en función de los resultados de la biopsia realizada: "No NAFLD", "No-NASH NAFLD" y "NASH". Se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico, por lo que se estudiarán parámetros antropométricos y de laboratorio: IMC, hábito tabáquico, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico completo, glucosa en plasma, transaminasas. De esta forma, se podrá llegar al dático de sdr, Metabólico en estos individuos (ATPIII).</p>	<p>Nº casos: 129 pacientes</p> <p>Criterios casos: Pacientes diagnosticados de psoriasis/artritis; sin antecedentes de consumo de Metotrexato o corticoides sistémicos en los treinta días previos a la realización del estudio, y sin ingesta superior a 20 g de alcohol/día. Se descartarán a aquellos pacientes con patología hepática crónica, VIH positivos, embarazadas y con deterioro psoriasis que repercute a la hora de seguir las instrucciones pautadas para la realización del estudio.</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 meses</p> <p>Nº y porcentaje pérdidas: 26/129 pacientes.</p>	<p>El total de pacientes con NAFLD ronda el 47%. Los pacientes diagnosticados de NAFLD, en comparación con los pacientes No-NAFLD, son de mayor edad (57 +/- 10 vs 49 +/- 13; $p = 0.001$) y con predominio del sexo masculino (67% vs 40%; $p = 0.01$). Presentaban mayor perímetro abdominal (44.1 +/- 5.3 pulgadas vs 36.3 +/- 4.2 pulgadas; $p < 0.001$) e IMC (33.2 vs 27.5 kg/m²; $p < 0.001$). Existe aumento de la HgbA1C media (6.13 +/- 0.44 vs 5.58 +/- 0.40; $p < 0.001$), de los niveles de glucemia en ayunas (115.4 +/- 32.0 vs 94.7 +/- 9.1 mg/dl; $p < 0.001$) y del HOMA-IR (loggia 6.50 +/- 5.54 vs 2.47 +/- 1.63; $p < 0.001$). Los pacientes con psoriasis y NAFLD tendrán niveles más altos de ferritina (201.2 +/- 201.5 vs 112.5 +/- 109.6 μg/ml; $p = 0.008$) y una mayor puntuación en el PASI (5.2 +/- 5.0 vs 3.0 +/- 2.7; $p = 0.01$). Estos pacientes tienen niveles bajos de adiponectina (59.7 +/- 39.8 vs 92.2 +/- 81.2 μg/ml; $p = 0.02$) y un aumento de la leptina (31 766 +/- 28 598 vs 17 145 +/- 16 585 μg/ml; $p = 0.004$) e IL-6 (4.49 +/- 5.24 vs 2.58 +/- 3.78 μg/ml; $p = 0.048$).</p> <p>La prevalencia de NAFLD varía en función del grupo étnico, siendo los Hispanos el grupo de mayor prevalencia (83%, $n = 18$).</p> <p>Los pacientes con NASH, en comparación con los No-NASH NAFLD, tienen mayor perímetro abdominal (46.2 +/- 5.75 vs 42.2 +/- 5.13 pulgadas; $p = 0.009$) y sobrepeso/obesidad (91% vs 60%; $p = 0.01$). Están elevados los niveles de AST (33.1 +/- 12.9 vs 22.7 +/- 7 U/L; $p = 0.002$) y ALT (41.3 +/- 18.9 vs 26.9 +/- 9.9 U/L; $p = 0.003$), la insulina (25.4 +/- 21 vs 15.2 +/- 8.8 μU/mL; $p = 0.006$) y el HOMA- IR media 9.14 +/- 6.8 vs 4.18 +/- 2.4; $p = 0.003$).</p> <p>En el grupo de pacientes psoriasis con DM, la prevalencia de NAFLD y NASH fue del 60% y 20% respectivamente. En los no diabéticos los porcentajes fueron del 44.3% y 22.7%.</p>	<p>La prevalencia de NAFLD en pacientes psoriasis ronda el 47%, con variaciones según el grupo étnico. En este estudio, la prevalencia de NAFLD es similar en pacientes con psoriasis en comparación con los no psoriasis. Sin embargo, los pacientes con psoriasis sí que tienen mayor riesgo de NASH. La prevalencia de NASH en estos sujetos es del 22%, y más de 1/3 presentan fibrosis avanzada. En no psoriasis la prevalencia es del 12.2% y tienen fibrosis el 22.5%.</p> <p>Los pacientes con NAFLD, en comparación con los No-NAFLD presentan un PASI más alto (5.2 +/- 5.0 vs 3.0 +/- 2.7; $p = 0.01$). Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa si comparamos el aumento del PASI en los pacientes NAFLD vs NASH.</p>	MEDIA

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Madanagobalan and Anand. 2012 (43)	<p>Diseño: Estudio de casos y controles de base hospitalaria</p> <p>Objetivos: Investigar la prevalencia y gravedad de la NAFLD en pacientes psoriasis del Sur de India, en comparación con controles sin patología cutánea.</p> <p>Localización y periodo de realización: Department of Dermatology, Sri Ramachandra University, Porur, Chennai, India. Diciembre 2008-Junio 2011.</p>	<p>Población: Pacientes > 18 años y con diagnóstico de psoriasis (International Classification of Diseases). Este grupo de psoriasis se comparará con una población de personas sin psoriasis, extraídas del departamento de Dermatología. En ambas poblaciones no se cumplen los criterios para establecer el diagnóstico de hepatopatía secundaria: no consumo excesivo de alcohol, no hepatitis vírica/autoinmune, no medicación hepatotóxica, no evidencia de malignidad en el momento del estudio; y los dos grupos serán emparejados por edad, sexo e IMC.</p> <p>Enfermedad: Prevalencia y gravedad de la NAFLD en pacientes Indios psoriasis vs controles. El dático de NAFLD será realizado ecográfico, por elevación de transaminasas (> 50 en hombres y > 19 en mujeres) y cifras altas de TG (> 1.69 mmol/l). Se evaluará la gravedad de la NAFLD gracias a la realización del FibroScan Test, en donde se estudiará la presencia de fibrosis, esteatosis y NASH en los pacientes.</p> <p>Exposición: Observar cómo influye la presencia de psoriasis en el desarrollo de NAFLD. Se verá cómo se distribuyen FR relacionados con el síndrome metabólico en ambas poblaciones, por lo que se estudiarán: IMC, hábito tabáquico, HTA, DM II, triglicéridos, perfil lipídico completo, glucosa en plasma, transaminasas. De esta forma, se podrá llegar al dático de sdr, Metabólico en estos individuos (ATPIII) y se verá cómo se distribuyen en ambas poblaciones.</p>	<p>N casos y controles: 333 vs 330 emparejados por edad, sexo e IMC. Los casos y los controles son extraídos del departamento de dermatología.</p> <p>Criterios casos: Paciente > 18 años y con psoriasis en placa. No indicios de malignidad en el momento del estudio y sin tto con ciclosporina, acitrión, psoralenos o Mtx en las seis semanas previas a la realización del estudio. No hepatopatía crónica secundaria</p> <p>Criterios controles: Pacientes > 18 años sin psoriasis en placa y sin otras causas de hepatopatía.</p> <p>Exposición casos: Presencia de psoriasis. Pueden estar presentes elementos constituyentes del sdr, Metabólico, y estos parámetros pueden influir en el desarrollo de la hepatopatía. Se estudiarán los parámetros anteriormente mencionados.</p> <p>Exposición controles: Ausencia de psoriasis en placa en todos los individuos. Alguno de los controles puede presentar alteración de los parámetros de laboratorio comentados.</p>	<p>Pacientes con psoriasis vs controles: los pacientes con psoriasis presentan mayor prevalencia de obesidad (aproximadamente 2/3 son obesos) y sdr, metabólico (46.5 % vs 32.7%). Los psoriasis son más dislipémicos, con aumento significativo de la cifra de TG. Hata 1/3 de la población psoriasis presenta HTA. La mayoría de la población psoriasis a estudio presenta un PASI 10, y en total, 73/333 pacientes con psoriasis presentan artropatía psoriasis.</p> <p>Entre los psoriasis hay un aumento de la prevalencia de NAFLD con respecto a los controles (17.4% vs 7.9%; $p = 0.002$).</p> <p>psoriasis con NAFLD ($n = 58$) vs psoriasis no NAFLD ($n = 254$). Los pacientes con NAFLD son más propensos al desarrollo de DM (44.8 % vs 24.4% $p < 0.05$). Los pacientes con NAFLD presentan mayor duración de la patología cutánea, y esta se manifiesta en mayor medida en forma de artritis psoriasis (36.2 % vs 18.5% $p = 0.003$). El PASI también se ve aumentado (6.5 +/- 10.8 vs 4.3 +/- 3.8; $p = 0.02$), al igual que el cociente AST/ALT (media 1.11 vs 0.92; $p < 0.05$).</p> <p>psoriasis NAFLD vs sanos NAFLD: la NAFLD en los pacientes psoriasis se manifiesta con mayor gravedad. Hay aumento de la fibrosis hepática ($p = 0.034$), de la esteatosis ($p = 0.001$) y se alcanzan puntuaciones más altas en los scores de NASH ($p = 0.003$). El 5.1% de los pacientes psoriasis están en rango F2-F3; y la mayoría (8.6%) se encuentran en las primeras fases de fibrosis (F1). Solo el 6% de los pacientes sin patología cutánea presentan indicios de fibrosis, estando todos ellos en niveles F1. En cuanto a la prevalencia de NASH, esta está presente en el 82.4 % de los psoriasis con NAFLD.</p>	<p>Existe un aumento de NAFLD en la población con psoriasis. La presencia de NAFLD está asociada con la gravedad de la patología cutánea y con la gravedad de la artropatía psoriasis. Existe una tendencia al aumento del PASI en los pacientes con NAFLD. Del mismo modo, pacientes con psoriasis grave bien mayor predisposición a desarrollar una NAFLD más severa</p> <p>Comentario del autor: la definición de casos y controles es poco consistente con los objetivos del estudio; casos deberían ser pacientes con hígado graso y controles sin hígado graso, valorando la existencia de psoriasis o no como exposición.</p>	BAJA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Ortolan et al. 2019 (44)	<p>Diseño: Estudio transversal</p> <p>Objetivos: Investigar la prevalencia de NAFLD en psoriásicos con artritis psoriásica vs pacientes psoriásicos sin artropatía, y evaluar la contribución de esta artritis a la aparición de NAFLD.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de Reumatología y Dermatología de la Universidad de Podova. Desconocemos la fecha de la investigación. Publicado en 2019.</p>	<p>Población: Pacientes >18 años con diagnóstico de psoriasis, realizado por un Dermatólogo, y clasificados en función de la presencia o ausencia de artropatía psoriásica (CASPAR). Fueron reclutados durante 9 meses a partir de la Unidad de Reumatología y del Departamento de Dermatología de la Universidad de Podova. Se excluyen de este estudio a aquellos pacientes con hepatopatía causante de fibrosis, consumo excesivo de alcohol (>20 gr/día), tratamiento previo con AINES durante más de un mes, o tto con MTx en el año previo/momento actual, y presencia de otras patologías reumáticas actuales.</p> <p>Intervención o característica común: Se pretende investigar el efecto que ejerce la psoriasis en cuanto al desarrollo de NAFLD. Para ello se reclutará a un grupo de pacientes psoriásicos, y se dividirán según este presente o ausente artritis psoriásica. También se estudiarán los siguientes datos antropométricos: IMC, perímetro abdominal, HTA, perfil lipídico completo, TG, glucosa en plasma, insulina en plasma, transaminasas, CRP y Hb glicosilada</p> <p>Efectos: Prevalencia de NAFLD comparando estas dos poblaciones. Definiendo NAFLD en función de los resultados de la ecografía/ET.</p>	<p>Población: 43 psoriásicos si artritis vs 33 psoriásicos con artritis</p> <p>Criterios casos: Pacientes con artritis psoriásica (criterios CASPAR; ausencia de otra patología reumatológica) y pacientes psoriásicos sin artropatía, >18 años, sin enfermedad hepática secundaria causante de fibrosis hepática. A estos pacientes se le calculará el PASI y el DAPSA con la finalidad de estudiar el grado de actividad de la patología reumatológica y cutánea.</p> <p>Periodo de reclutamiento: 9 meses.</p> <p>Nº y porcentaje de pérdidas: No pérdidas.</p>	<p>43 casos vs 33 controles.</p> <p>Los pacientes sin artropatía presentan un IMC más elevado (29.1 +/- 6.3 kg/m² vs 25.7 +/- 3.4 kg/m²; p=0.009), un PASI más alto (5 +/- 4 vs 1.5 +/- 2.5; p=0.035), y un aumento de la insulina basal (14.8 +/- 6.9 muU/l vs 11.9 +/- 7 muU/l; p=0.02). En cambio, el ácido úrico está más descendido en estos pacientes (4.9 +/- 1.5 mg/dl vs 5.7 +/- 1.4 mg/dl; p=0.0001). La prevalencia del sdr metabólico y la rigidez hepática es similar en ambas poblaciones. No obstante, existe aumento de NAFLD en los pacientes sin artropatía (13.9 % vs 33.3%; p=0.044). Asociados a la prevalencia de NAFLD, nos encontramos con los siguientes parámetros: aumento del PASI (OR 1.14; 95% CI 0.01-0.26; p = 0.034) y del IMC (OR 1.21; 95%CI 1.07-1.36; p = 0.002), elevación de TG (OR 1.00; 95%CI 0.99 - 1.01; p = 0.123), HOMA (OR 1.32; 95%CI 1.07-1.63; p = 0.009), DM (OR 7.85; 95%CI 2.19- 28.03; p = 0.002), ácido úrico (OR 1.68; 95%CI 1.14-2.49; p = 0.009) e hta (OR 3.57; 95%CI 1.15-11.08; p = 0.027). A su vez, los parámetros se correlacionan con el grado de rigidez hepática (p<0.2).</p> <p>La presencia de artritis no está significativamente asociada con NAFLD, mientras que la HOMA sí lo está (OR:1.34; 95%IC: 1.06-1.69; beta 0.88; 95%IC: 0.54-1.21 respectivamente).</p>	<p>No existen diferencias significativas cuando hablamos de la prevalencia de comorbilidades metabólicas en ambos grupos.</p> <p>Los pacientes psoriásicos sin diagnóstico de artritis presentan un aumento de la prevalencia de NAFLD, y la resistencia a la insulina parece ser el FR más determinante. Estos pacientes también presentan un aumento del índice PASI.</p> <p>Únicamente el HOMA-IR y el sexo femenino eran FR independientes para el desarrollo de rigidez hepática.</p> <p>Este estudio refleja que no existe asociación entre la artritis psoriásica y el hígado graso.</p>	MEDIA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Durán-Viño et al. 2019 (32)	<p>Diseño: Estudio de casos y controles</p> <p>Objetivos: Determinar la prevalencia de NAFLD en pacientes con HS, y evaluar la asociación de distintos factores fisiopatológicos y sociodemográficos con dicha patología.</p> <p>Localización y periodo de realización: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander), Marzo-Junio 2018.</p>	<p>Población: Pacientes >18 años con diagnóstico de HS y sin patología inflamatoria cutánea concomitante (psoriasis). No presentan criterios de hepatopatía secundaria hepatitis vírica/autoinmune, historia de tto con medicación hepatotóxica (metotrexate, isoniazida, alfa-metil-dopa, corticoides orales, amiodarona y quimioterápicos) y consumo excesivo de alcohol (AUDIT >= 7 en mujeres y >= 8 para hombres). En el caso de los controles, los individuos serán pacientes sin HS obtenidos de forma aleatoria de la base de datos Spanish Hepatitis C Prevalence Study.</p> <p>Enfermedad: Prevalencia de NAFLD en pacientes con HS vs controles. El diagnóstico de NAFLD será ecográfico y se hará ET. Se procederá a estudiar los FR asociados a este trastorno.</p> <p>Exposición: Se tendrán en cuenta, a parte de la presencia/ausencia de HS, los datos antropométricos de los pacientes, al igual que ciertos parámetros de laboratorio: perímetro abdominal, IMC, HTA, HOMA-IR, dislipemia, DM II y eventos cardiovasculares, para establecer un posible dtico de sd. Metabólico (ATPIII). El objetivo es evaluar cómo se comportan estos FR en los pacientes con NAFLD.</p>	<p>N casos y controles: 70 casos vs 150 controles emparejados por edad y sexo.</p> <p>Criterios casos: Paciente >18 años con dtico de HS y sin hepatopatía crónica secundaria.</p> <p>Criterios controles: Pacientes sin HS, extraídos de la Spanish Hepatitis C Prevalence Study, y sin criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria en el momento actual.</p> <p>Exposición casos: Paciente con dtico de HS, sin hepatopatía secundaria y sin psoriasis. Se tendrán en cuenta los parámetros antropométricos y de laboratorio comentados.</p> <p>Exposición controles: Ausencia de HS en población seleccionada del Spanish Hepatitis C Prevalence Study, y con los datos antropométricos y de laboratorio pertinentes.</p>	<p>En los pacientes con HS aumenta la prevalencia de NAFLD (72.9 % vs 24.7%; p<0.001), y el parámetro de atenuación (271.9 dB/m vs 242.9 dB/m; p = 0.002) y la rigidez hepática (6.4 kPa vs 4.77 kPa; p<0.001) también fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con HS. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de DM II, eventos CV, elevación de transaminasas y TG. Sin embargo, los pacientes con HS presentaban en mayor medida obesidad, HTA, dislipemia y sd. metabólico.</p> <p>HS con NAFLD vs HS no NAFLD: en los pacientes con NAFLD aumenta el número de pacientes obesos y con mayor perímetro abdominal (102.37 +/- 13.16 cm vs 82.47 +/- 10.12 cm; p<0.001), sd. metabólico (49% vs 5.3%; p<0.001), hipertriglicememia (121.35 +/- 56.51 mg/dl vs 94.63 +/- 37.46 mg/dl; p=0.03) y elevación de transaminasas (28.51 +/- 17.82 U/L vs 16.84 +/- 5.24 U/L; p<0.001).</p> <p>HS con NAFLD vs sanos con NAFLD: los pacientes con HS y NAFLD tienen mayor rigidez hepática (6.8 +/- 5.5 vs 4.9 +/- 1.9 kpa; p=0.03) y un descenso en los niveles de albúmina (4.2 +/- 0.5 vs 4.4 +/- 0.2 mg/dl; p<0.001). La ferritina y la GGT están elevadas (131.6 +/- 125.4 vs 82.4 +/- 86.1 md/dl; p=0.02). Todos los componentes del sd. metabólico fueron significativamente más prevalentes en los pacientes con HS y NAFLD, a excepción de la DM.</p> <p>La HS es un FR independiente para NAFLD (OR 7.75; 95%IC: 2.54-23.64; p<0.001), al igual que el perímetro abdominal (OR 1.15; 95% IC: 1.08-1.21; p<0.001).</p>	<p>La HS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de NAFLD. Los pacientes con HS tienen mayor prevalencia de NAFLD.</p> <p>Los pacientes con hircaderitis presentan mayor rigidez hepática, en comparación al grupo control.</p>	ALTA

CITA ABREVIADA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
González-Villanueva et al. 2020 (45)	<p>Diseño: estudio transversal</p> <p>Objetivos: Estudiar la asociación existente entre la HS-EHGNA. Evaluar la prevalencia de hepatopatía en estos pacientes, en comparación con un grupo control sin afectación cutánea, y describir aquellos factores fisiopatológicos y sociodemográficos relacionados con ambas entidades.</p> <p>Localización y periodo de realización: Departamento de dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante. (Enero 2018- Diciembre 2018).</p>	<p>Población: Pacientes de 35-64 años con diagnóstico de HS moderada/severa (Hurley stage II/III), y con cinco años de evolución de dicha patología cutánea. Estos pacientes no presentan criterios de hepatopatía secundaria: vírica/autoinmune, historia de tto con medicación hepatotóxica, consumo excesivo de alcohol, enfermedades hepáticas crónicas de carácter hereditario. Del mismo modo, no entrarán a formar parte de estudios aquellos individuos que presenten otra patología de carácter inflamatorio crónico (psoriasis, LES, EII, etc.). En el caso de los controles, los individuos serán pacientes sin HS. Al igual que los casos, no cumplirán criterios de hepatopatía secundaria.</p> <p>Enfermedad: Prevalencia de NAFLD en pacientes con HS moderada/severa vs controles. El diagnóstico de NAFLD será ecográfico. Una vez hecho el diagnóstico de NAFLD, se clasificará en leve-moderada-severa.</p> <p>Exposición: Se tendrán en cuenta, a parte de la presencia/ausencia de HS, los datos antropométricos de los pacientes; se estudiará el perímetro abdominal, IMC, HOMA-IR HTA, dislipemia, DM II y eventos cardiovasculares, para establecer un posible vínculo de sdr. Metabólico (ATPIII). En cuanto a la patología cutánea, se tendrá en cuenta los años de evolución del cuadro, la gravedad (Hurley classification, Satorius score e International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System), las áreas cutáneas afectas, la clínica (prurito y dolor) y la posible asociación de quiste pilonidal al cuadro de base.</p>	<p>N casos y controles: 125 casos vs 120 controles emparejados por edad, sexo e IMC.</p> <p>Criterios casos: Pacientes de 35-64 años con diagnóstico clínico de HS moderada/severa (Hurley stage II/III), y con 5 años de evolución de dicha patología. Estos pacientes no presentan criterios de hepatopatía secundaria. Del mismo modo, no entrarán a formar parte de estudios aquellos individuos que presenten otra patología de carácter inflamatorio crónico (psoriasis, LES, EII... etc.).</p> <p>Criterios controles: Pacientes de 35-64 años de edad, sin HS, y sin criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria en el momento actual.</p> <p>Exposición casos: Pacientes de 35-64 años con diagnóstico clínico de HS moderada/severa (Hurley stage II/III), y con 5 años de evolución de dicha patología cutánea. Estos pacientes no presentan criterios de hepatopatía secundaria. Del mismo modo, no entrarán a formar parte de estudios aquellos individuos que presenten otra patología de carácter inflamatorio crónico. Se tendrán en cuenta los parámetros antropométricos y de laboratorio comentados.</p> <p>Exposición controles: Ausencia de HS en población seleccionada, y sin causas justificantes de hepatopatía secundaria. Se tendrán en cuenta los parámetros antropométricos y de laboratorio comentados, dado que pueden comportarse como factores de confusión a la hora de desarrollar NAFLD.</p>	<p>El grupo de pacientes con HS presentaba mayor proporción de pacientes obesos (31.2 kg/m² vs 28.8 kg/m²; p< 0.001). De los 125 pacientes con patología cutánea, 97 (77.6%) fueron clasificados con un estadio II de Hurley y 28/125 cumplían criterios de Hurley III. Como promedio, se vieron afectadas tres áreas corporales, destacando la región axilar e inguinal.</p> <p>casos vs controles: pacientes con HS obtuvieron resultados más elevados en el estudio de resistencia insulínica (HOMA-IR), en comparación con el grupo control (media 2.19 vs 1.89; p=0.018). La misma tendencia siguieron parámetros de inflamación, tales como el índice neutrófilo/linfocito (media 1.77 vs 1.48; p< 0.001) y la PCR (0.64 mg/l vs 0.15 mg/l; p<0.001). Pacientes con HS son más predispuestos a desarrollar sdr. metabólico (43.4% vs 35%; p=0.034), del mismo modo que presentan con más facilidad DM e HTA. La prevalencia de NAFLD destacó en el grupo de pacientes con patología cutánea (57.6% vs 31.7%; p<0.001); NAFLD leve 41.6%, NAFLD moderada 34.7% y severa el 23.6%.</p> <p>La HS es un FR para el desarrollo de hígado graso (OR 2.79; IC 95%: 1.48-5.25; p=0.001), aún ajustando los datos en función de la edad (OR 1.05; IC 95%: p= 0.012), IMC (OR 1.17; IC 95%; p<0.001), niveles de ALT (OR 1.04; IC 95%; p=0.018) e HTA (OR 2.83; IC 95%; p=0.003).</p>	<p>La prevalencia de NAFLD es mayor en los pacientes con diagnóstico de hidradenitis. Estos pacientes presentan aproximadamente el triple de riesgo, en comparación con el grupo control, aún habiendo controlado posibles factores confusores, tales como la edad, IMC o niveles de transaminasas.</p> <p>En cuanto a la relación NAFLD-HS, esta parece no verse influida por la gravedad de la HS, dado que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los parámetros estudiados.</p>	MEDIA

CITA	ESTUDIO	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DEL ESTUDIO
Damiani et al. 2019 (47)	<p>Diseño: Transversal, definido por los autores como subanálisis retrospectivo en cohorte multicéntrica</p> <p>Objetivos: Evaluar la prevalencia y las características del hígado graso no alcohólico en un grupo de pacientes con HS.</p> <p>Localización y periodo de realización: Pacientes reclutados por el departamento de Dermatología de los siguientes hospitales: San Donato Hospital, San Gallicano Hospital y Galeazzi Hospital. (Enero 2018- Diciembre 2018).</p>	<p>Población: Pacientes con diagnóstico clínico de HS, reclutados por el departamento de Dermatología de los siguientes hospitales: San Donato Hospital, San Gallicano Hospital y Galeazzi Hospital, y sin criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria.</p> <p>Intervención o característica común: Se estudiará la presencia de hepatopatía en estos pacientes mediante la realización de un estudio ecográfico. Aquellos pacientes con elevación persistente de las transaminasas serán candidatos a la realización de una biopsia hepática.</p> <p>Efectos: La presencia de EHGNA se estudiará por métodos ecográficos. Aquellos pacientes con elevación persistente de las transaminasas realizarán una biopsia. Para evaluar los factores fisiopatológicos relacionados con ambas entidades, se tendrán en cuenta datos antropométricos, al igual que ciertos parámetros de laboratorio. A la población de estudio se le medirá el perímetro abdominal, el IMC, y se realizará un estudio bioquímico y hepático completo. Del mismo modo, para observar el efecto de la patología cutánea, se estudiarán parámetros que reflejen el grado de afectación cutánea, tales como el Hurley score, iHS4, el ADDI y el DLQI.</p> <p>Periodo de reclutamiento: Pacientes reclutados por el departamento de Dermatología desde Enero 2018 - Diciembre 2018.</p>	<p>Nº casos: 83 pacientes.</p> <p>Criterios casos: Pacientes con diagnóstico clínico de hidradenitis y sin criterios diagnósticos de hepatopatía secundaria.</p> <p>Periodo de seguimiento: Enero 2018- Diciembre 2018</p> <p>Nº y porcentaje perdidas: No pérdidas.</p>	<p>En total se estudiaron 83 pacientes con HS. 51/83 no presentaron hepatopatía, 20/83 sí cumplen criterios de NAFLD y 12/83 presentan NASH. Por lo tanto, el 38.5% de los individuos estudiados presentan NAFLD, y el 14.5% de los mismos padecen NASH. La mayoría de los pacientes eran mujeres. La edad media en el grupo de pacientes sin hepatopatía era de 43 +/- 8.9 años, 40.6 +/- 10.3 años aquellos con NAFLD y 41.6 +/- 7.4 años para los pacientes con NASH (p=0.56). Todos los pacientes presentan un IMC similar: pacientes sin hepatopatía (28.3 +/- 2.5 kg/m²; p=0.38), pacientes con NAFLD (27.6 +/- 1.7 kg/m²; p=0.22) y pacientes con NASH (27.6 +/- 2.7 kg/m²; p=0.38). El 24% de los pacientes sin hepatopatía cumplieron criterios clínicos de DM, y este porcentaje asciende a 25% y 30% en los pacientes con esteatohepatitis y NAFLD respectivamente. Patologías inflamatorias asociadas, tales como EII, pioderma gangrenoso...etc, son más frecuentes en los pacientes con mayor grado de afectación hepática (58.3 % vs 3.9% vs 25%), IHS4 score alcanzó sus niveles máximos en la población con esteatohepatitis (12.7 +/- 3.6; p =0.03), mientras que aquellos con NAFLD y sin patología hepática obtuvieron resultados similares (9.4 +/- 3.9 vs 9.6 +/- 3.6; p =0.86). Del mismo modo, los pacientes con esteatohepatitis también presentaron cifras más altas en el ADDI (5.3 +/- 2.2; p<0.001) en comparación con los pacientes con NAFLD y sin hepatopatía (2.8 +/- 1.8 vs 2.8 +/- 1.4). En cuanto al Hurley score, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.49), aunque sí es cierto que aquellos con esteatohepatitis sí que presentaron en mayor medida puntuaciones más altas en este score (83% vs 65% vs 43.1%).</p> <p>En todos los grupos las transaminasas alcanzaron valores similares. Los pacientes sin hepatopatía elevaron las enzimas el 37.3% de los individuos, en los pacientes con NAFLD fueron el 25% y en aquellos con esteatohepatitis, el 33.3% (p=0.62).</p> <p>La edad presenta una correlación positiva con el índice ADDI en aquellos pacientes con NAFLD (r=0.57; p=0.05). El IMC y el ADDI se correlacionan de forma negativa en los pacientes sin hepatopatía (r=-0.25; p=0.05).</p>	<p>La prevalencia de hígado graso en este grupo de pacientes fue del 38.5%, llegando al diagnóstico de esteatohepatitis el 14.5% de los mismos.</p> <p>Los pacientes con esteatohepatitis, en comparación con los pacientes sin hepatopatía, presentan diferencias significativas en cuanto a los valores del IHS4 (p=0.009) y del ADDI (p< 0.001). En este grupo de pacientes también es más frecuente encontrar patologías inflamatorias asociadas (p<0.001).</p>	MEDIA