



**Universidad Miguel Hernández de Elche**

**Programa de Doctorado en Medicina Clínica, Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

**Tesis doctoral**

Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios  
implicados entre hígado graso no alcohólico y psoriasis  
en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario

David Romero Pérez

Director: José Manuel Ramos Rincón

Codirectora: Isabel Belinchón Romero

**Alicante – 2023**



La presente Tesis Doctoral, titulada “**Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado graso no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario**”, se presenta bajo la modalidad de tesis por compendio de las siguientes publicaciones:

**Romero-Pérez D**, Belinchón-Romero I, Bellot P, Ruben F, Marco F, Ramos-Rincón JM. Nonalcoholic fatty liver disease puts patients with psoriasis at greater cardiovascular risk *Austra J Dermatol* 2019; Nov;60(4):e304-e310. doi: 10.1111/ajd.13098

Revista: *Australasian Journal of Dermatology*

ISSN: 0004-8380 1440-0960

Tipo de documento: Artículo original

Factor de Impacto SJR (2019): 0.585 (Q2), Categoría *Dermatology*

**Romero-Pérez D**, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM. Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Insulin Resistance in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2020 Dec 26;S0001-7310(20)30546-9. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2020.01.008

Revista: *Actas Dermosifiliográficas*

ISSN: 0001-7310

Tipo de documento: Carta científica

Factor de Impacto SJCR (2020): 0.272 (Q3), Categoría *Dermatology*

Belinchón-Romero I, Bellot P, **Romero-Pérez D**, Herraiz-Romero I, Marco F, Frances R, Ramos-Rincón JM. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep.* 2021 Apr 21;11(1):8593. doi: 10.1038/s41598-021-88043-8.

Revista: *Scientific Report*

ISSN: 2045-2322

Tipo de documento: Artículo original

Factor de Impacto SCIMAGO (2021): 1.01(Q1), Categoría *Multidisciplinary*





El Dr. D. José Manuel Ramos Rincón, director, y la Dra. Dña. Isabel Belinchón Romero, codirectora, de la tesis doctoral titulada **“Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado graso no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario”**

**INFORMA/N:**

Que D. David Romero Pérez ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado graso no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario”** conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos en Alicante a 21 de febrero de 2023.

Director de la tesis

Codirectora de la tesis

Dr. D. José Manuel Ramos Rincón

Dra. Dña. Isabel Belinchón Romero



La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas

### **INFORMA**

Que D. David Romero Pérez ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado graso no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos en Alicante a 21 de febrero de 2023.

Prof. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas



## AGRADECIMIENTOS

*Un día tuve un sueño. Hace unos 10 años, cuando estudiaba Medicina y estudiaba una asignatura tras otra, que me llenaban, pero de forma incompleta. Hasta que estudié la asignatura que cambiaría mi vida: Dermatología. En ese momento supe con certeza a lo que quería dedicarme el resto de mi vida, no dudé. Tuve la suerte de poder cumplir ese sueño con la elección de plaza como médico interno residente de Dermatología en el Hospital General de Alicante, el 21 de junio de 2014.*

*Toda mi residencia estuvo ligada al mundo de la investigación. Publiqué mi primer artículo como residente de primer año nada menos que en el Plos One, y mi segundo artículo (el primero como primer autor), en el British Journal of Dermatology. Finalizaría mi primer año de residencia con 5 publicaciones, y la residencia completa con más de 20.*

*Todo este éxito en investigación sólo podía culminar de una manera, realizando un doctorado. Cuando mis directores de tesis me propusieron realizar este proyecto tuve el mismo sentimiento que cuando estudié la asignatura de Dermatología. No sabía cuándo ni cómo, pero sabía que quería llegar a cumplir ese sueño. He tenido de nuevo la suerte de poder cumplirlo, con la tesis doctoral que aquí presento.*

*Puedo decir con total certeza que la mayor parte de mis logros académicos en el mundo de la investigación y la consecución de este hito en mi carrera profesional, se la debo a mis directores de tesis: José Manuel Ramos e Isabel Belinchón. El doctor José Manuel fue el primer médico con el que roté en mi primera rotación como residente, en Medicina Interna. Él despertó en mí la inquietud investigadora que me persigue, con él realicé mis primera publicaciones y me propuso encaminarme en el proyecto del doctorado. La doctora Isabel Belinchón fue adjunta de Dermatología durante mi residencia. Me enseñó la brillantez, la meticulosidad, la inteligencia en el campo de nuestra especialidad, y fue quien lideró el proyecto con el que esta tesis ha sido posible, el estudio PSOREST. Son los artífices de este proyecto, y mi principal agradecimiento para ellos. GRACIAS.*

*Quisiera agradecer, así mismo, al resto de colaboradores en el proyecto del trabajo que aquí presento, los inmunólogos los Dres. Rubén Francés y Francisco Marco, y al hepatólogo el Dr. Pablo Bellot. Así mismo, a Meggan Harris por su ayuda en la edición y traducción de los manuscritos para las publicaciones en la literatura médica inglesa.*

*Quiero agradecer a todos los sujetos pacientes participantes, sin cuya inclusión al estudio éste no se podría haber realizado.*

*Quiero agradecer al resto de componentes del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante, que con su profesionalidad, esfuerzo y dedicación, me ayudaran a cumplir mi primer sueño, y hayan contribuido a mi formación como investigador y dermatólogo.*

*Dedico estas tesis a mi mujer y mis hijas, mis padres y hermanos y al resto de mi familia y amigos, y a todas las personas que con su amor y dedicación han contribuido a mi desarrollo personal y profesional y, en especial, a la realización del presente trabajo.*



## FINANCIACIÓN

El estudio motivo de esta tesis ha sido financiado por una beca de investigación del Instituto de Salud e Investigaciones Biomédicas de Alicante (ISABIAL)/Fundación FISABIO (180140), el Premio a la Innovación en el Ámbito de la Salud de Celgene de la Universidad de Alcalá de Henares, y una beca de libre entrega del laboratorio Abbvie.

Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño de la tesis estudio, la recogida y el análisis de datos, la decisión de publicar o la preparación del trabajo.





# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	8
FINANCIACIÓN .....	11
ABREVIATURAS .....	19
LISTADO DE TABLAS .....	25
LISTADO DE FIGURAS .....	28
RESÚMEN .....	31
ABSTRACT .....	34
1. INTRODUCCIÓN .....	37
1.1. Epidemiología .....	37
1.2. Patogénesis .....	39
1.2.1. Factores genéticos .....	39
1.2.2. Papel del sistema inmune .....	42
1.2.2.1. Componentes de la inmunidad innata en el desarrollo de la psoriasis .....	43
1.2.2.2. Componentes de la inmunidad adquirida .....	47
1.2.2.3. Citoquinas involucradas en el desarrollo de la psoriasis .....	51
1.2.2.3.1. IL-23 .....	51
1.2.2.3.2. TNF- $\alpha$ .....	52
1.2.2.3.3. IL-17 .....	52
1.2.2.3.4. IL-33 .....	54
1.2.2.3.5. IL-31 .....	57
1.2.2.3.6. Quimiocinas .....	59
1.2.2.4. Papel de las células T reguladoras .....	61
1.2.2.5. Mecanismos inmunológicos implicados psoriasis pustulosa .....	63
1.2.3. Papel de la microvasculatura .....	65
1.2.4. Factores ambientales .....	65
1.2.5. Péptidos antimicrobianos .....	65
1.2.6. Translocación bacteriana .....	68
1.2.6.1. Translocación bacteriana en el eje intestino-hígado .....	68
1.2.6.2. Translocación bacteriana no intestinal .....	72

1.3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad.....	73
1.4. Criterios y medidores de gravedad.....	78
1.4.1. Superficie corporal afectada o BSA .....	78
1.4.2. Índice de gravedad y área de la psoriasis o PASI.....	79
1.4.3. Valoración global estática por el médico o sPGA.....	81
1.4.4. Escala de calidad de vida en dermatología o DLQI.....	83
1.4.5. Definición de gravedad.....	85
1.4.6. Otros medidores.....	87
1.5. Tratamiento.....	89
1.5.1. Tratamientos sistémicos .....	91
1.5.1.1. Metotrexato.....	91
1.5.1.2. Ciclosporina.....	91
1.5.1.3. Retinoides .....	93
1.5.1.4. Ésteres de ácido fumárico.....	93
1.5.1.5. Apremilast.....	94
1.5.2. Tratamientos biológicos .....	94
1.5.2.1. Anti-TNF $\alpha$ .....	95
1.5.2.1.1. Etanercept, infliximab y adalimumab.....	95
1.5.2.1.2. Certolizumab.....	96
1.5.2.2. Eje IL23/Th17.....	96
1.5.2.2.1. Ustekinumab.....	96
1.5.2.2.2. Guselkumab.....	97
1.5.2.2.3. Tildrakizumab.....	98
1.5.2.2.4. Risankizumab.....	98
1.5.2.3. Anti-IL17.....	99
1.5.2.3.1. Secukinumab e ixekizumab.....	99
1.5.2.3.2. Brodalumab.....	100
1.5.2.3.3. Bimekizumab.....	100
1.5.3. Biosimilares en psoriasis .....	101
1.5.4. Medicamentos en proceso de investigación.....	102
1.5.5. Objetivos terapéuticos .....	106
1.6. Comorbilidades .....	110
1.6.1. Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular.....	110

1.6.2.	Psoriasis y síndrome metabólico.....	111
1.6.3.	Comorbilidades psicológicas en la psoriasis .....	112
1.6.3.1.	Ansiedad y depresión.....	112
1.6.3.2.	Esquizofrenia y otras psicosis.....	113
1.6.3.3.	Trastornos sexuales.....	114
1.6.3.4.	Trastornos del sueño... ..	115
1.6.3.5.	Abuso de sustancias .....	115
1.6.3.6.	Otros trastornos psicológicos.....	115
1.6.4.	Artritis psoriásica.....	116
1.6.5.	Otras comorbilidades.....	117
1.7.	Hígado graso no alcohólico.....	118
1.7.1.	Patogénesis .....	119
1.7.2.	Diagnóstico.....	124
1.7.2.1.	Histología.....	125
1.7.2.1.1.	Clasificación del hígado graso no alcohólico de acuerdo a la patología.....	125
1.7.2.2.	Pruebas de imagen... ..	126
1.7.2.3.	Datos de laboratorio.....	127
1.7.2.4.	Otros métodos de diagnóstico.....	127
1.7.3.	Enfermedades asociadas .....	130
1.7.3.1.	Enfermedad cardiometabólica .....	131
1.7.3.2.	Diabetes .....	132
1.7.3.3.	Otras asociaciones.....	133
1.7.4.	Psoriasis e hígado graso no alcohólico – situación actual .....	133
1.7.5.	Relación patogénica psoriasis e hígado graso no alcohólico.....	136
1.7.5.1.	Microbiota intestinal en individuos con psoriasis y su relación con el síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico.....	140
1.7.6.	Tratamiento del hígado graso... ..	142
1.7.6.1.	Efecto del tratamiento de la psoriasis en el hígado... ..	142
2.	JUSTIFICACIÓN .....	147
3.	HIPÓTESIS.....	151
4.	OBJETIVOS .....	153
5.	METODOLOGÍA .....	156

5.1. Diseño del estudio.....	156
5.2. Población de estudio.....	156
5.2.1. Criterios de exclusión.....	156
5.3. Evaluación de los pacientes.....	157
5.3.1. Variables clínicas.....	157
5.3.2. Clasificación de los pacientes de acuerdo al tratamiento.....	158
5.3.3. Evaluación de la presencia de hígado graso no alcohólico.....	158
5.3.4. Criterios ecográficos de hígado graso no alcohólico.....	159
5.3.5. Evaluación de comorbilidades asociadas al hígado graso.....	159
5.3.5.1. Resistencia a la insulina.....	159
5.3.5.2. Determinación del riesgo cardiovascular.....	160
5.3.6. Pruebas de laboratorio.....	160
5.3.7. Parámetros inmunológicos.....	161
5.3.8. Determinación de fragmentos de ADN bacteriano.....	162
5.3.9. Derivación de pacientes con esteatosis hepática a hepatología.....	163
5.3.9.1. Determinación de la presencia de fibrosis hepática.....	164
5.3.9.2. Biopsia hepática.....	165
5.4. Análisis estadístico.....	166
5.5. Aspectos éticos.....	167
6. RESULTADOS.....	169
6.1. Población y muestra.....	169
6.2. Estudio de prevalencia.....	170
6.3. Análisis de resistencia insulínica.....	175
6.4. Correlación de las escalas de gravedad clínicas de la psoriasis y el hígado graso.....	176
6.5. Relación entre riesgo cardiovascular y la presencia de HGNA en pacientes con psoriasis.....	177
6.6. Perfil de citoquinas en pacientes con hígado graso y psoriasis.....	182
6.7. Perfil de citoquinas de acuerdo a la presencia de translocación bacteriana no viable.....	185
6.8. Esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico.....	187
7. DISCUSIÓN.....	191

8. REFLEXIONES FINALES.....	204
9. CONCLUSIONES .....	206
10. FORTALEZAS Y LMITACIONES DEL TRABAJO.....	209
11. BIBLIOGRAFÍA.....	212
ANEXOS.....	256
Anexo I: cálculo del índice PASI (Psoriasis Area Severity Index).....	257
Anexo II: cálculo del índice DLQI (Dermatology Life Quality Index).....	258
Anexo III: documento Comité Ético Investigación Clínica Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, compromiso investigador principal del Proyecto.....	260
Anexo IV: documento visto bueno del Jefe de Servicio Dermatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, implicado en la realización del proyecto.....	261
Anexo V: documento de consentimiento informado para la inclusión de sujetos participantes en el estudio... ..	262
Anexo VI: artículos científicos.....	264





## ABREVIATURAS

1. TNF $\alpha$  - factor de necrosis tumoral – alfa
2. HTA – hipertension arterial
3. DM – diabetes mellitus
4. CMH – complejo mayor de histocompatibilidad
5. HLA – antígeno leucocitario humano (del inglés *human leucocyte antigen*)
6. NF $\kappa$ B – factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
7. IL – interleuquina
8. TRAF3 – factor asociado al receptor TNF 3
9. CARD 14 – *Caspase Recruitment Domain Family Member 14*
10. TNFAIP3 – proteína 3 inducida por factor de necrosis tumoral alfa
11. TNIP1 – *TNFAIP3 Interacting Protein 1*
12. Th – *T helper*
13. STAT – transductor de señal y activador de la proteína de transcripción (del inglés *Transducer and Activator of Transcription*)
14. IRF4 – factor regulador de interferón 4
15. CDc – células dendríticas convencionales
16. RUNX3 – factor de transcripción relacionado con Runt 3
17. CLI – células linfoides innatas
18. CPA – células presentadoras de antígenos
19. CD – células dendríticas
20. ADN – Ácido desoxirribonucleico
21. IFN – interferones
22. CL – células de Langerhans
23. CDe – células dendríticas epidérmicas
24. CEDI – células epidérmicas dendríticas inflamatorias
25. Tregs – células T reguladoras
26. NK – células asesinas naturales (del inglés *natural killer*)
27. T $\gamma\delta$  – linfocitos T gamma delta
28. GATA – proteína nuclear que reconoce las secuencias de nucleótidos G-A-T-A
29. TLR – *toll like receptor*

30. PsA – artritis psoriásica
31. GM-CSF – factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
32. WT – tipo salvaje (del inglés *wild type*)
33. MAIT – células T invariantes asociadas a la mucosa
34. CDp – células dendríticas plasmocitoides
35. CDm – células dendríticas mieloides
36. VLA-1 – very late antigen-1
37. TGF $\beta$  – factor de crecimiento transformante beta (del inglés *Tisular Growth Factor beta*)
38. Tc – células T cooperadoras
39. TRM – células T de memoria residentes
40. VHS – virus herpes simplex
41. ARN – ácido ribonucleico
42. NHEK – queratinocitos epidérmicos humanos normales
43. MAPK/ERK – *mitogen-activated protein kinases*
44. JAK/STAT – *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*
45. VEGF – factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés *vascular enfotelial growth factor*)
46. PCR – reacción en cadena de la polimerasa (del inglés *polimerase chain reaction*)
47. ARMS-PCR – PCR del sistema de mutación refractario amplificado
48. ELISA – ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
49. PI3K – fosfoinositide-3-kinasa
50. miR – microARN
51. PPG – psoriasis pustulosa generalizada
52. AMP – péptidos antimicrobianos
53. KLK – calicreínas
54. NET – trampas extracelulares de los neutrófilos
55. LPS – lipopolisacáridos
56. PAMP – patrones moleculares asociados a patógenos
57. DAMP – patrones moleculares asociados al daño
58. Ig – inmunoglobulina
59. TB – translocación bacteriana

60. NO – óxido nítrico
61. EMA – *European Medicines Agency*
62. FDA - *Food and Drug Administration*
63. BSA – superficie corporal afectada (del inglés *Body Surface Area*)
64. PASI – índice de gravedad y área de la psoriasis (del inglés *Psoriasis Area Severity Index*)
65. PGA – valoración global de la psoriasis (del Inglés *Psoriasis Global Assessment*)
66. IGA – *Investigator's Global Assessment*
67. sPGA – PGA estático
68. DLQI – escala de calidad de vida en Dermatología (del inglés *Dermatology Life Quality Index*)
69. CDLQI – *Children's Dermatology Life Quality Index*
70. EVA – escala visual analógica
71. MTX – metotrexato
72. MN – matrices de microagujas
73. PVA – alcohol polivinílico
74. FAE – ésteres de ácido fumárico
75. DMF – fumarato de dimetilo
76. MEF – fumarato de monoetilo
77. PEG – polietilenglicol
78. GUS – guselkumab
79. TIL – tildrakizumab
80. RIS – risankizumab
81. SECU – secukinumab
82. IXE – ixekizumab
83. BRO – brodalumab
84. BIM – bimekizumab
85. AR – artritis reumatoide
86. DEU – deucravacitinib
87. TAP – tapinarof
88. ROF – roflumilast
89. AhR – hidrocarburo arilo
90. GPS – grupo de psoriasis

91. AEDV – Academia Española de Dermatología y Venereología
92. NAPSI – *Nail Psoriasis Severity Index*
93. HGNA – hígado graso no alcohólico
94. DLP – dislipemia
95. LDL – *low density lipoprotein*
96. HDL – *high density lipoprotein*
97. FRCV – factores de riesgo cardiovascular
98. pCr – proteína C-reactiva
99. PAI-1 – inhibidor del activador del plasminógeno-1
100. HADS – *Hospital Anxiety and Depression Scale*
101. PASE – *psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire*
102. ToPAS – *Toronto psoriatic arthritis screening questionnaire*
103. PEST – *psoriasis epidemiology screening tool*
104. PURE-4 – *Psoriatic Arthritis Uncluttered Screening Evaluation*
105. ISPOR – *International Society Pharmacoeconomic and Outcome Research*
106. EHGNA – enfermedad hepática grasa no alcohólica
107. TGC – triglicéridos
108. AGL – ácidos grasos libres
109. IMC – índice de masa corporal
110. EHNA – esteatohepatitis no alcohólica
111. MCP-1 – proteína quimioatrayente de monocitos 1
112. AST – aspartato aminotransferasa
113. ALT – alanina aminotransferasa
114. AA – ácido araquidónico
115. EPA – ácido eicosapentaenoico
116. PNPLA3 – patatin-like phospholipase domain-containing protein 3
117. MBOAT7 – membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7
118. TM6SF2 – trans-membrane 6 super family 2
119. NAS – *NAFLD [non alcoholic fatty liver disease] Activity Score*
120. FLIP – *Fatty Liver Inhibition of Progresssion*
121. SAF – *Steatosis, Activity, Fibrosis*
122. CAP – parámetro de atenuación controlada (del inglés *Controlled Attenuation Parameter*)

- 123. GGT – gamma-glutamyl transferasa
- 124. Fib-4 – *Fibrosis-4 score*
- 125. VLDLs – lipoproteínas de muy baja densidad
- 126. FAMEs – fármacos modificadores de la enfermedad
- 127. HOMA-IR – *Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance*
- 128. CXCL – Chemokine (C-X-C motif) ligand
- 129. BCG – bacilo de Calmette y Guerin
- 130. ANOVA – Análisis de la Varianza
- 131. ISABIAL – Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de Alicante
- 132. VSG - velocidad de sedimentación glomerular
- 133. hs-pCr – pCr de alta sensibilidad
- 134. IQR – rango intercuartílico
- 135. IC – intervalo de confianza
- 136. OR – odds ratio
- 137. AUC – área bajo la curva (del inglés *área under curve*)
- 138. LSM – *Liver Stiffness measurement*





## LISTADO DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Valoración global estática por el médico o sPGA simplificado para la psoriasis.....	81
<b>Tabla 2.</b> Criterios definitorios de psoriasis moderada-grave según Daudén y cols.....	85
<b>Tabla 3.</b> Tratamientos para la psoriasis .....	104
<b>Tabla 4.</b> Recomendaciones 2021 sobre el establecimiento del objetivo terapéutico en la psoriasis moderada-grave.....	109
<b>Tabla 5.</b> Principales comorbilidades asociadas a psoriasis.....	110
<b>Tabla 6.</b> Criterios de síndrome metabólico establecidos por la Federación Internacional de Diabetes .....	112
<b>Tabla 7.</b> Correlación del NAFLD Fibrosis Score con la severidad de la fibrosis.....	129
<b>Tabla 8.</b> Interpretación de los resultados del FIB-4 score .....	130
<b>Tabla 9.</b> Tratamientos para la psoriasis administrados a los pacientes independientemente de la presencia de HGNA.....	170
<b>Tabla 10.</b> Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes psoriásicos con y sin hígado graso no alcohólico.....	172
<b>Tabla 11.</b> Riesgo de desarrollar enfermedad del hígado graso no alcohólico, según variables explicativas .....	173
<b>Tabla 12.</b> Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes psoriásicos sin esteatosis hepática no alcohólica, con HGNA leve y con HGNA moderada-grave.....	174
<b>Tabla 13.</b> Riesgo cardiovascular en pacientes psoriásicos con vs sin enfermedad del hígado graso no alcohólico.....	178
<b>Tabla 14.</b> Evaluación de las características clínicas y analíticas a través del riesgo de Framingham .....	180
<b>Tabla 15.</b> Evaluación de las características clínicas y analíticas a través del riesgo de SCORE.....	181
<b>Tabla 16.</b> Valores de punto de corte de distintas citocinas para la discriminación de HGNA.....	184
<b>Tabla 17.</b> Datos de los 13 pacientes a los que se les realizó biopsia hepática por presentar >7.8 kPa en la elastografiatransitoria. FIB-4: fibrosis -4 score .....	187

**Tabla 18.** Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes con elevada medición de la rigidez hepática versus baja medición de la rigidez hepática..188

**Tabla 19.** Riesgo de desarrollo de elevada medición de la rigidez hepática de acuerdo con variables explicativas..... 189





## LISTADO DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Patogénesis de la psoriasis .....	43
<b>Figura 2.</b> Modelo propuesto por Chen et al sobre el rol modulador de la IL-33 en psoriasis.....	57
<b>Figura 3.</b> Papel de la IL-31 en inflamación y generación de prurito.....	58
<b>Figura 4.</b> Ilustración de los mecanismos involucrados en el malfuncionamiento de las Tregs, asociado a la psoriasis .....	63
<b>Figura 5.</b> Papel central de la catelicidina LL37 en la psoriasis .....	67
<b>Figura 6.</b> Alteraciones del epitelio intestinal, traslocación bacteriana y desarrollo de procesos inflamatorios en el hígado.....	72
<b>Figura 7.</b> Paciente con lesiones de psoriasis de distribución simétrica en espalda.....	73
<b>Figura 8.</b> Detalle histológico de las lesiones de psoriasis .....	74
<b>Figura 9.</b> Múltiples placas eritematodescamativas de pequeño tamaño, en ocasiones confluentes, característica de la psoriasis guttata o en gotas.....	75
<b>Figura 10.</b> Psoriasis pustulosa .....	76
<b>Figura 11.</b> Psoriasis eritrodérmica.....	77
<b>Figura 12.</b> “Regla de los 9” para el cálculo del BSA .....	79
<b>Figura 13.</b> Escala Visual Analógica y Escala Numérica para prurito.....	88
<b>Figura 14.</b> Escala Visual Analógica y Escala Numérica para dolor.....	89
<b>Figura 15.</b> Hipótesis de los dos impactos en el hígado graso no alcohólico.....	120
<b>Figura 16.</b> Relación entre obesidad, factores inflamatorios vasculares e HGNA .....	122
<b>Figura 17.</b> El hígado graso no alcohólico como enfermedad clínicamente heterogénea.....	124
<b>Figura 18.</b> Fórmula para el cálculo del NAFLD Fibrosis Score.....	128
<b>Figura 19.</b> Fórmula para el cálculo de Fibrosis-4 score .....	130
<b>Figura 20.</b> Esquematización de la relación entre hígado graso y riesgo cardiovascular en el contexto de un estado de inflamación sistémica común.....	131
<b>Figura 21.</b> El círculo vicioso entre diabetes e hígado graso.....	132
<b>Figura 22.</b> Relaciones entre inflamación del tejido adiposo, Hígado graso no alcohólico y psoriasis.....	140
<b>Figura 23.</b> Esquema de selección de los pacientes participantes en el estudio.....	169
<b>Figura 24.</b> Asociación entre HOMA-IR con la edad y el IMC.....	176

**Figura 25.** Perfil de citocinas de acuerdo a la presencia y gravedad del HGNA.....183  
**Figura 26.** Curvas ROC para diferentes citocinas en pacientes con HGNA... .. 184  
**Figura 27.** Perfil de citocinas en pacientes con psoriasis e HGNA según la presencia de TB no viable..... 186





## RESÚMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria multisistémica que se ha relacionado con numerosas comorbilidades, entre ellas con un aumento de factores de riesgo cardiovascular y con el desarrollo de hígado graso no alcohólico (HGNA). Tanto la psoriasis como el HGNA son enfermedades inflamatorias.

El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis moderada-grave; determinar las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, y TGF- $\beta$ ) y el estudio de la translocación bacteriana; identificar la presencia de estatohepatitis no alcohólica y de fibrosis hepática; y evaluar el riesgo cardiovascular.

De los 215 pacientes con psoriasis incluidos, 91 presentaron HGNA (42,3%). Comparado con pacientes con psoriasis sola, aquellos que presentaban HGNA eran significativamente más propensos a tener síndrome metabólico, diabetes, dislipidemia, índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, índice del modelo hemostático de resistencia insulínica  $\geq 2.15$ , y mayores índices de gravedad clínica de la psoriasis. Los pacientes con presencia de HGNA también presentaban niveles significativamente más elevados de TNF- $\alpha$  ( $p = 0.002$ ) y TGF- $\beta$  ( $p = 0.007$ ) y una mayor prevalencia de translocación bacteriana (29.7% vs. 13.7%;  $p = 0.004$ ). Las mediciones de rigidez hepática fueron superiores a 7.8 kPa en el 17.2% (15/87) de los pacientes con HGNA. A 13 de ellos se les realizó una biopsia hepática, y el 5,7% (5/87) presentaron fibrosis hepática, mientras que el 1,1% (1/87) tuvo fibrosis hepática avanzada y estatohepatitis no alcohólica. La presencia de HGNA fue un factor de riesgo independiente para presentar un riesgo cardiovascular moderado a muy alto a 10 años mediante el método SCORE (ORa 2.8, IC95% 1.2-6.6,  $p=0.014$ ) después de ajustar por factores de confusión.

En conclusión, la prevalencia de HGNA en nuestros pacientes con psoriasis fue elevada y se asoció con una mayor prevalencia de características de síndrome metabólico, translocación bacteriana y con un mayor estado pro-inflamatorio. La fibrosis hepática y la estatohepatitis no alcohólica fue poco frecuente en nuestra población. De nuestros

pacientes con psoriasis, aquellos que presentaban además HGNA presentaban un mayor riesgo cardiovascular a 10 años.

Palabras claves: psoriasis, hígado graso no alcohólico, fibrosis hepática, translocación bacteriana, inflamación, riesgo cardiovascular, resistencia insulínica





## ABSTRACT

Psoriasis is an inflammatory multisystemic disease which has been related with numerous comorbidities such as an increase of cardiovascular risk factors and with the presence of non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Psoriasis and NAFLD are both inflammatory diseases.

The study objective was to estimate the risk of NAFLD in patients with moderate to severe psoriasis; to determine the epidemiological, clinical, immunological (TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$ ) characteristics, and bacterial translocation; to determine the presence of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis; and to determine the 10 year-cardiovascular risk.

Of the 215 psoriatic patients included, 91 presented NAFLD (prevalence: 42.3%). Compared to patients with psoriasis alone, those with NAFLD were significantly more likely to have metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, homeostatic model assessment of insulin resistance  $\geq 2.15$ , and greater psoriasis area severity index. NAFLD patients also had significantly higher levels of TNF- $\alpha$  ( $p = 0.002$ ) and TGF- $\beta$  ( $p = 0.007$ ) and a higher prevalence of bacterial translocation (29.7% vs. 13.7%;  $p = 0.004$ ). Liver stiffness measurement was over 7.8 kPa in 17.2% (15/87) of NAFLD patients; 13 of these underwent liver biopsy, and 5.7% (5/87) had liver fibrosis, while 1.1% (1/87) had advanced fibrosis or non-alcoholic steatohepatitis. The presence of non alcoholic fatty liver disease was an independent risk factor to present a moderate-to-very high 10 year cardiovascular risk, evaluated by the SCORE method (ORa 2.8, IC95% 1.2-6.6,  $p=0.014$ ) after adjustment by confusor variables.

In conclusion the prevalence of NAFLD in patients with psoriasis is high and associated with a higher prevalence of metabolic syndrome features, bacterial translocation and a higher pro-inflammatory state. It is worth mentioning that liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis are not frequent in this population of patients. Between all our patients with psoriasis, those who also had non alcoholic fatty liver disease had a higher 10-year cardiovascular risk.

Key words: psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, hepatic fibrosis, bacterial translocation, inflammation, cardiovascular risk, insulin resistance





# 1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica en cuya aparición contribuyen factores genéticos e inmunológicos. Se presenta en la piel característicamente en forma de placas eritematosas bien delimitadas con escamas en superficie<sup>1</sup>. Se trata de una enfermedad sistémica en la que pueden verse afectadas las articulaciones con artritis en aproximadamente el 20-30% de los pacientes, puede asociarse con el desarrollo de síndrome metabólico y con un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular, entre otras comorbilidades. Además de la afectación física, la psoriasis conlleva alteraciones psicológicas que tienen implicaciones importantes en cuanto a la calidad de vida de las personas.

## 1.1. Epidemiología

Según datos de encuestas de salud y registros poblacionales, millones de personas en el mundo padecen psoriasis y su incidencia en la población adulta es creciente<sup>2-4</sup>. La prevalencia de la psoriasis varía entre aproximadamente el 1% en Estados Unidos y el 8,5% en Noruega, siendo lo más ampliamente aceptado entre el 2 y el 3% de la población general en países occidentales<sup>4,5</sup>. En España se estima una prevalencia del 2,3%<sup>6,7</sup>.

Puede aparecer a cualquier edad, desde la infancia hasta la vejez, si bien se han visto dos rangos definidos en la edad de inicio: uno a los 20-30 años de edad y un segundo a los 50-60 años. En aproximadamente el 75% de los casos aparece antes de los 40 años de edad, y cerca del 50% antes de los 20<sup>8,9</sup>.

No se han descrito variaciones estadísticamente significativas entre hombres y mujeres<sup>6</sup>, aunque parece que los varones presentan formas más graves de la enfermedad, según demuestra un estudio sueco con 2294 pacientes<sup>10</sup>. En mujeres, la edad de inicio es ligeramente más precoz que en varones, sin embargo en ambos sexos la historia de la

enfermedad es similar, en forma de enfermedad crónica con episodios intermitentes de remisión<sup>8</sup>.

Existen algunos factores inespecíficos que pueden desencadenar brotes de psoriasis, entre los que se encuentran las infecciones, los pequeños traumatismos, el tabaco, las quemaduras solares o algunos irritantes químicos. También ciertos fármacos pueden producir brotes, como son los betabloqueantes, el litio o los antiinflamatorios no esteroideos<sup>11</sup>. Otros fármacos, en este caso utilizados para el tratamiento de la enfermedad, los anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF $\alpha$ ), se han asociado paradójicamente con la aparición de brotes de psoriasis bien *de novo*, o bien por exacerbación de una psoriasis previa en cualquiera de sus variantes<sup>12,13</sup>. A este fenómeno se le conoce como “efecto paradójico” del fármaco.

La psoriasis cursa en brotes, puede tener distintas formas clínicas, afectar a una o varias localizaciones del tegumento cutáneo y presentar distintos niveles de gravedad. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes padecen una forma leve de la enfermedad que puede controlarse exclusivamente con tratamientos tópicos<sup>14</sup>. Salvo casos excepcionales de psoriasis eritrodérmica o pustulosa, las manifestaciones cutáneas no conllevan un riesgo vital; sin embargo, la enfermedad tiene repercusiones significativas para los pacientes en el ámbito físico, emocional, sexual, social, laboral y económico, disminuyendo de forma relevante la calidad de vida asociada con la salud<sup>15-18</sup>. De hecho, se ha visto que los efectos de la psoriasis en placas sobre la calidad de vida son similares a los que conllevan otras enfermedades como el cáncer, la artritis, la hipertensión arterial (HTA), la enfermedad cardíaca, la diabetes mellitus (DM) o la depresión<sup>16</sup>.

Aunque existen diversas opciones terapéuticas, la enfermedad no deja de ser incurable y muchos estudios revelan un elevado grado de insatisfacción e incluso frustración de los pacientes con respecto a los tratamientos. Muchos pacientes tienen problemas con su imagen corporal, su autoestima y se sienten avergonzados y estigmatizados por la visibilidad de sus lesiones y también por la sintomatología que les acompaña. La afectación de la calidad de vida, el sentimiento de insatisfacción con el tratamiento y la

sensación de estigmatización provocan, en muchas ocasiones, una falta de cumplimiento y de adherencia terapéutica que conllevan una disminución de la eficacia de los tratamientos<sup>19</sup>. De ahí que sea primordial ante un nuevo diagnóstico una pormenorizada y correcta información al paciente acerca de la etiología de la enfermedad, curso de la misma, opciones terapéuticas y factores desencadenantes por parte del especialista.

## **1.2. Patogénesis**

A día de hoy, la patogénesis exacta de la psoriasis es desconocida, aunque existen evidencias de que participan en su aparición y desarrollo factores genéticos, inmunológicos y ambientales.

### **1.2.1. Factores genéticos**

La contribución de los factores genéticos en la psoriasis es extensa. Se ha detectado mediante estudios familiares que hasta el 71% de casos de psoriasis infantil presentan una historia familiar positiva, y que las tasas de concordancia son de 3 a 4 veces superiores en gemelos monocigóticos que en dicigóticos<sup>20</sup>. Se ha confirmado que la heredabilidad podría representar hasta el 68 % de la susceptibilidad a la psoriasis en los europeos<sup>26</sup>. Sin embargo, el modo de herencia es poligénico, complejo y no del todo conocido.

Los estudios del transcriptoma y los estudios de expresión génica en la psoriasis han proporcionado conocimientos sobre la base molecular de la enfermedad y la detección de nuevos biomarcadores, identificando regiones del genoma en diferentes localizaciones cromosómicas que pueden estar implicadas en los mecanismos patogénicos de la enfermedad<sup>21</sup>. La mayoría de estos genes están implicados en funciones relacionadas con el sistema inmunológico, lo cual pone de manifiesto la importancia de la inmunidad en la etiopatogénesis de la enfermedad<sup>8,22</sup>.

Se han identificado al menos nueve *locus* relacionados con la enfermedad, que se conocen como “*locus* de susceptibilidad de la psoriasis”, enumerándose del 1 al 9 (PSORS1-PSORS9). PSORS1 se relaciona con un 35-50% de los casos de herencia de la psoriasis y los estudios lo localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) del brazo corto del cromosoma 6<sup>23</sup>. Su presencia confiere hasta 13 veces más riesgo para el desarrollo de psoriasis en población caucásica y hasta 25 veces más en población japonesa. También está fuertemente relacionado con el inicio precoz de la misma<sup>8</sup>. Otros alelos en el CMH pueden asociarse con diferentes variantes de psoriasis, por ejemplo el antígeno leucocitario humano (HLA)-B27 es un marcador de sacroileitis asociada a psoriasis y de artritis psoriásica<sup>8</sup>. Otros estudios familiares han demostrado el papel principal del alelo HLA-C\*06:02<sup>27</sup>..

Diferentes estudios han demostrado que las variantes clínicas de la psoriasis son genéticamente heterogéneas. Así como la psoriasis en gotas y la psoriasis vulgar de inicio temprano se asocian con PSORS1, no lo hacen ni la psoriasis vulgar de aparición tardía ni la pustulosis palmoplantar<sup>23,25</sup>.

Otros estudios también han identificado genes que codifican una región de la IL-12 y del receptor de la IL-23 como indicadores de mayor riesgo de psoriasis y artritis psoriásica<sup>24</sup>, hecho que evidencia de nuevo el vínculo entre la genética y la inmunidad. De hecho, se ha confirmado la importancia de varias vías de señalización inmunológica entre las variantes<sup>28</sup>. Se han descrito varias mutaciones que activan la vía proinflamatoria del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NFκB) mediada por el receptor de la interleuquina (IL)-17 (IL17R); así como otras en el la proteína de interacción del factor asociado al receptor TNF 3 (TRAF3IP 2, del inglés *TNF receptor-associated factor interacting protein 2*), que codifica ACT1, una proteína que permite la transducción de señales desde IL17R y la activación de NFκB. También se han encontrado mutaciones en las proteínas CARD14 (del inglés *Caspase Recruitment Domain Family Member 14*), un activador de NFκB; la proteína 3 inducida por factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3, también llamada A20) y su proteína de interacción TNFAIP3 Interacting Protein 1 (TNIP1), que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar psoriasis según estudios en poblaciones asiáticas y caucásicas<sup>28,29</sup>.

Los linfocitos T *helper* (Th)17 son una fuente importante de IL17 y requieren IL23 para mantener su fenotipo y producir grandes cantidades de IL17<sup>24</sup>. Los polimorfismos en ambas subunidades de IL23, IL23A(p19) e IL12B (p40) y en su receptor IL23R, se han asociado con un mayor riesgo de psoriasis en norteamericanos, europeos y asiáticos<sup>29,30</sup>. La activación de las vías de señalización de IL23 requiere el transductor de señal y el activador de la proteína de transcripción 3 (STAT3) cuyos polimorfismos están asociados al desarrollo de esta patología<sup>31</sup>. El factor regulador de interferón 4 (IRF4), otro gen cuyas variantes están asociadas con la psoriasis, codifica un factor de transcripción que se une al promotor IL17 y regula las propiedades patogénicas de Th17. IRF4 también impulsa la diferenciación de células dendríticas convencionales (CDc), que de nuevo producen IL23 y promueven a los Th17<sup>31,32</sup>.

Finalmente, la asociación de polimorfismos del factor de transcripción relacionado con Runt 3 (RUNX3) con la susceptibilidad a la psoriasis también puede sugerir pistas sobre la implicación de otras fuentes de IL17 distintas de Th17 en la patogénesis de la psoriasis<sup>32</sup>. RUNX3 es, de hecho, un factor de transcripción fundamental para las células linfoides innatas (CLI), en particular para CLI3, que estimulan la producción de IL17<sup>33</sup>.

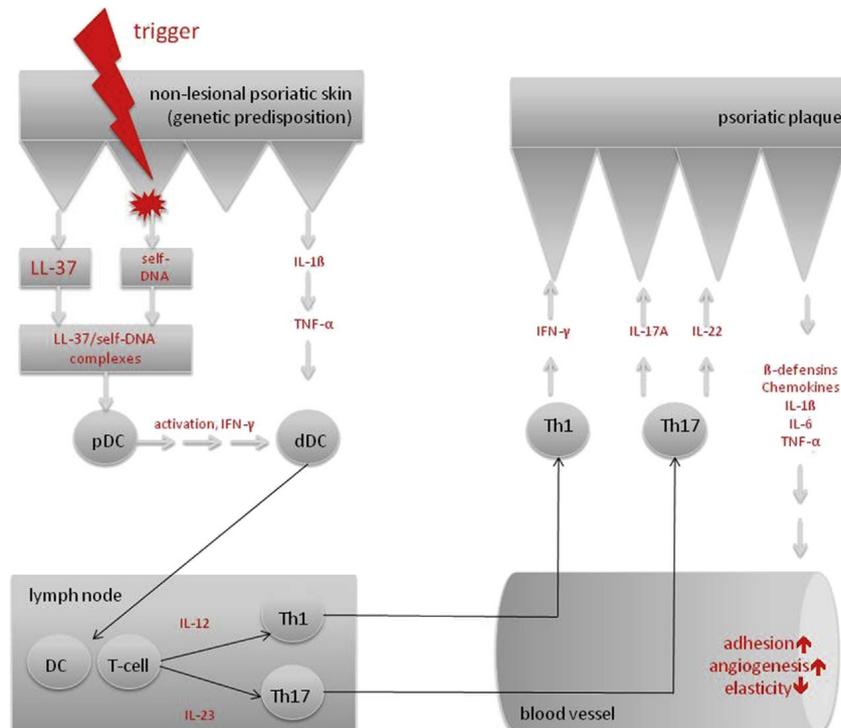
La expresión de los alelos de riesgo de estos genes pueden contribuir al estado general de susceptibilidad a la psoriasis al reducir el umbral de la respuesta inmunitaria innata, que eventualmente puede provocar las respuestas inmunitarias adaptativas patogénicas capaces de inducir la psoriasis. Los avances en las investigaciones sobre las asociaciones genéticas de la psoriasis podría permitir el descubrimiento de nuevas terapias que modifiquen estas dianas específicas, y así está sucediendo en las últimas décadas con la llegada de los biológicos que modifican dianas específicas de la inmunidad, y posiblemente abrir un camino para el avance de la medicina personalizada.

### 1.2.2. Papel del sistema inmune

Actualmente se conocen algunos de los mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la psoriasis. La asociación de la psoriasis con determinados alelos del CMH, tales como HLA-Cw6, así como la alta eficacia de las terapias dirigidas a las células T, sugiere que tanto las células T como las células presentadoras de antígenos (CPA) juegan un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Las lesiones cutáneas aparecen como resultado de una interacción anómala entre el sistema inmune adaptativo (células T), el innato (células dendríticas (CD), macrófagos y neutrófilos) y las células de la piel. Posteriormente, entre ellas existen complejos circuitos de retroalimentación que mantienen la inflamación<sup>34</sup>.

En la psoriasis, ciertos desencadenantes como leves traumatismos o productos bacterianos en la piel inician una serie de mecanismos inflamatorios que incluyen la generación de complejos ácido desoxirribonucleico (ADN)-péptido antimicrobiano y la liberación de importantes citocinas (TNF- $\alpha$ , interferones (IFN)- $\alpha$  y - $\eta$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) por parte de las células del sistema inmune innato, que activan las CD. Las CD activadas migran a los ganglios linfáticos donde producen IL-12 e IL-23 que inducen la diferenciación de células T a células efectoras Th1 y Th17. Durante el proceso de la patogénesis de la psoriasis las poblaciones celulares Th1 y Th17 se activan y producen una gran variedad de citoquinas proinflamatorias entre las que se encuentran IL-17A, IL-17F, IL-22, TNF- $\alpha$  e IFN- $\eta$ , que se encuentran elevados tanto en lesiones cutáneas como en el suero periférico de los pacientes con psoriasis<sup>35</sup>. Estas citoquinas tienen la propiedad de activar los queratinocitos dando lugar a su proliferación y a la producción de péptidos antimicrobianos (entre los que se incluye la LL-37), quimiocinas (como CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL11 y CCL20) y proteínas S-100 que perpetúan el proceso inflamatorio<sup>8,20,36</sup>.



**Figura 1.** Patogénesis de la psoriasis. Las placas de psoriasis se originan a partir de una disregulación en la interacción de los componentes de la inmunidad innata y adaptativa con las células residentes en la piel. Imagen tomada de Boehncke<sup>36</sup>.

### 1.2.2.1. Componentes de la inmunidad innata en el desarrollo de la psoriasis

La piel está poblada con una matriz compleja de células inmunitarias específicas de tejido y derivadas de la sangre. En la epidermis podemos encontrar varias poblaciones de células inmunitarias: células de Langerhans (CL), células dendríticas epidérmicas especializadas (CDe), células similares a CL derivadas de monocitos, células epidérmicas dendríticas inflamatorias (CEDI), y células T CD8<sup>+</sup> residentes. Las CL se encuentran entre la primera línea de defensa, actuando como centinelas inmunitarios, que migran a los ganglios linfáticos que drena la piel cuando se encuentran con patógenos; mientras que las CEDI sólo colonizan la piel cuando hay procesos de inflamación. La mayoría de las células inmunitarias se encuentran en la dermis, donde, al igual que en la epidermis, el número de células es muy bajo en estado estable pero aumentan durante la inflamación. **Las células inmunitarias especializadas** son CD

plasmocitoides, CD dérmicas, macrófagos tisulares, diferentes subtipos de células T CD4+ (Th1, Th2 y células T reguladoras [Tregs]), células asesinas naturales (NK del inglés *natural killer*), diferentes tipos de CLI y linfocitos T gamma delta ( $T\gamma\delta$ ) que son linfocitos T innatos. Éstos último se encuentran en abundancia en la dermis<sup>37</sup>.

Los **linfocitos  $T\gamma\delta$**  se pueden dividir en células T+ (T-bet)+,  $T\gamma\delta$  productora de  $IFN\gamma$ ,  $T\gamma\delta$  productora de  $IFN\gamma+$ , y  $T\gamma\delta$  productores de IL17<sup>38</sup>. El subconjunto productor de IL17 predomina en la dermis, expresa IL23R, depende de la señalización de STAT3 y es una fuente importante de producción de IL17, implicado en la patogénesis de la psoriasis<sup>39</sup>.

Las **CLI** tienen morfología linfoide, no dependen de genes activadores de recombinación para su desarrollo y carecen de marcadores mieloides, dendríticos y T/B. Con respecto a los factores de transcripción y producción de citoquinas, las CLI tipo 1, 2 y 3 se parecen mucho a las tres principales subpoblaciones de células Th1, Th2 y Th17, respectivamente. Las CLI1 son las menos caracterizadas<sup>40</sup>. El subconjunto de CLI1 y su papel en la inflamación de la piel todavía no está bien claro. En base a su perfil de citoquinas, se conoce que secretan  $IFN\gamma$ , y se supone que están implicados en la dermatitis alérgica de contacto. Las CLI2 se caracterizan por la expresión de Proteína nuclear que reconoce las secuencias de nucleótidos G-A-T-A (GATA)3 y la secreción de IL5 e IL13. Se han implicado en la dermatitis atópica en donde se encuentran en grandes cantidades en la piel lesionada. En línea con el perfil de citocinas similar a Th17 y a las células  $T\gamma\delta$  productoras de IL17, las ILC3 aumentan en la sangre y en las lesiones cutáneas de los pacientes con psoriasis<sup>41</sup>. La evidencia de su implicación en la patogenia de la psoriasis proviene de la observación de que los ratones que carecen de linfocitos adaptativos aún desarrollan una inflamación psoriasiforme similar a la de los controles tipo salvaje que poseen células Th17<sup>42</sup>. Se ha atribuido un papel cada vez mayor en la patogenia de la enfermedad a las células ILC3, que se encuentran aumentadas en los pacientes con psoriasis. Debido a su capacidad para producir citocinas características de las Th17 como IL17 e IL22, unen la inmunidad adaptativa y la innata. Un estudio reciente ha demostrado que también las ILC2 quiescentes en la

piel pueden convertirse en células patogénicas similares a las ILC3 tras el inicio de la enfermedad<sup>37</sup>. El número de ILC3 en la piel psoriásica se reduce después del tratamiento terapéutico con anticuerpos contra el  $TNF\alpha$ , lo que indica su contribución a la patogenia. Si bien se conoce la acción general de la IL17 en la patogenia de la psoriasis, se necesita más investigación para dilucidar las contribuciones específicas de las células, como el papel de la IL17 derivada de ILC3<sup>37</sup>.

Por otra parte, aunque en su mayoría se considera de importancia estructural para la piel, los **queratinocitos** desempeñan un papel en el sistema inmunitario innato de la piel residente. Contribuyen a la vigilancia inmunológica al expresar una gama de receptores tipo toll *toll-like receptor* (TLR)1, 2, 3, 4, 5, 6 y 9; y al producir péptidos antimicrobianos como LL37. Lo más importante es que los queratinocitos son capaces de producir una amplia gama de quimiocinas y citocinas como CXCL8, CCL20 e IL23<sup>43</sup>. Estas quimiocinas y citocinas pueden, a su vez, atraer células inmunitarias y su regulación es clave para mantener una homeostasis en una piel sana. La capacidad de los queratinocitos estructurales para producir distintas quimiocinas y citocinas junto con la hiperproliferación observada en la psoriasis conduce a un círculo vicioso en la génesis de la enfermedad<sup>43</sup>. La fuerte regulación al alza de la expresión del ligando de quimiocinas CCL20 en los queratinocitos en presencia de IL17A, derivada de Th17, conduce a un mayor reclutamiento de células T en las lesiones psoriásicas. Además, la IL17 estimula la proliferación de queratinocitos y su secreción de péptidos antimicrobianos, lo que contribuye al fenotipo de hiperproliferación<sup>43</sup>.

Otro componente importante en la inmunidad innata en psoriasis es la participación de las **células NK**. En trabajos experimentales *in vitro* se ha demostrado que las células NK lesionales que expresan el marcador de activación CD69 producen grandes cantidades de  $IFN\gamma$  y  $TNF\alpha$ , que luego activan y estimulan la expresión y liberación de CXCL10 y CCL5 en los queratinocitos. Debido a la expresión de receptores para estas quimiocinas en su superficie, nuevas células NK son atraídas al sitio de la inflamación. Hay evidencia de que células NK CD56 son reclutadas a los sitios de inflamación en respuesta a la queratina, cuya expresión aumenta en las lesiones psoriásicas. En

pacientes con una evolución crónica de la enfermedad se han descrito un número reducido de células NK en las lesiones, pero que no se correlacionan con la gravedad de la psoriasis<sup>37</sup>.

Por otra parte, se han publicado varios estudios sobre la secreción de IL17 por parte de los **neutrófilos** a través de la producción de “trampas” extracelulares en la psoriasis<sup>44-46</sup>. Los neutrófilos expresan IL23R y ROR $\gamma$ t, pero aún se desconoce su contribución a la producción de IL17 en la psoriasis<sup>47</sup>. En este sentido, recientemente se llevó a cabo un estudio para identificar el papel mecánico de las células T $\gamma\delta$  en la patogénesis de la artritis psoriásica (PsA), centrándose particularmente en su influencia sobre la migración y activación de neutrófilos a la piel afectada<sup>48</sup>. Para ello se realizó la transferencia del gen de IL-23 en ratones de tipo salvaje (WT del inglés *wild type*) deficientes en el receptor de células T $\delta$  (TCR $\delta$ -/-) y posteriormente se realizó el fenotipado de tejido en la articulación, la piel y las uñas para caracterizar el infiltrado inflamatorio. Además, se hicieron estudios de citometría de flujo, inmunofluorescencia, secuenciación de ARN, análisis de repertorio de células T y ensayos de polarización de células T *in vitro* para identificar los mecanismos reguladores de las células T  $\gamma\delta$ . Los resultados indicaron que las células T $\gamma\delta$  soportan la granulopoyesis sistémica, que es fundamental para la patología murina similar a la PsA. La ablación de células T $\gamma\delta$  inhibió la expresión de quimioquinas de neutrófilos CXCL1 y CXCL2 y la acumulación de neutrófilos CD11b+Ly6G+ en los tejidos relacionados con PsA. Aunque se detectó una expresión significativamente reducida del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e IL-17A sistémicamente en ratones TCR $\delta$ -/-, no se detectaron células T GM-CSF+/IL-17A+  $\gamma\delta$  localmente en la piel inflamada o médula ósea en ratones WT. Estos datos sugieren que las células T  $\gamma\delta$  no residentes regulan la expansión de una población de neutrófilos CD11b+Ly6G+ y su reclutamiento en los tejidos de las articulaciones y la piel, donde desarrollan características patológicas distintivas de la PsA humana. Estos hallazgos demuestran un papel novedoso de las células T $\gamma\delta$  en la regulación de los neutrófilos que podría explotarse terapéuticamente en pacientes con PsA<sup>48</sup>.

Las **células T invariantes asociadas a la mucosa** (MAIT) se han caracterizado recientemente como linfocitos T innatos que reconocen metabolitos producidos por bacterias y hongos. Son abundantes en los tejidos barrera y especialmente en la piel, representando del 1 al 10 % de los linfocitos T localizados en la sangre, la piel y el intestino humanos<sup>39</sup>. Las MAIT se dividen en subconjuntos MAIT1 y MAIT17, que se ha visto que en ratones expresan T-bet y ROR $\gamma$ t y producen IFN $\gamma$  e IL17, respectivamente<sup>39</sup>. Además MAIT17 depende de IL23 para su homeostasis y activación<sup>49</sup>, moléculas implicadas en la patogénesis de la psoriasis, y además se ha demostrado que se expresa más en lesiones psoriásicas<sup>39</sup>.

#### 1.2.2.2. Componentes de la inmunidad adquirida

En las lesiones psoriásicas predominan las células Th1 y Th17 junto con una mayor expresión de IL17 e IL22. Un actor clave responsable del engrosamiento de la epidermis es la IL22, que promueve la proliferación de queratinocitos. Además, hay una mayor cantidad de IL23 e IL1 $\beta$  producida por las CD, que impulsan la diferenciación de las células Th17 y por lo tanto, aceleran la progresión del fenotipo psoriásico.

Las **CD** actúan como enlace entre la inmunidad innata y la adaptativa y son, sin duda, uno de los componentes más importantes en el desarrollo de la psoriasis<sup>50</sup>. Contribuyen a la enfermedad desempeñando el papel de CPA, participando en la activación y diferenciación de los linfocitos T y en la producción de quimiocina y citocinas, promoviendo así el proceso inflamatorio<sup>50</sup>. Tanto las CD plasmocitoides (CDp) y las CD mieloides (CDm) dérmicas están presentes en la piel humana sana y están implicadas en la patogenia de la piel psoriásica<sup>51</sup>. Las **CDp** desencadenan la enfermedad después de interactuar con los queratinocitos. El ADN y el péptido antimicrobiano LL-37 se unen al TLR-9 de las CDp, que responden liberando grandes cantidades de IFN tipo I, particularmente IFN- $\alpha$ , que estimulan la maduración de las CDm y la activación de los linfocitos T, con la consiguiente cascada inflamatoria que forma el fenotipo psoriásico<sup>50</sup>. Se ha confirmado que las CDp contribuyen a la patogenia de la enfermedad como principal fuente de IFN- $\alpha$  en la piel, ya que el bloqueo experimental de esta citocina impidió el desarrollo de lesiones cutáneas<sup>51</sup>. Si bien hay pocas CDp en

la piel normal, su número aumenta en la piel psoriásica lesional<sup>51</sup>.

Las **CDm** son reconocibles por la presencia de integrina  $\alpha$ CD11c y se diferencia en dos subpoblaciones dependiendo de la expresión del antígeno celular BDCA<sup>52</sup>. Las CD BDCA-1-positivas (CD1c+) o “residentes”, que, como CPA maduras, realizan la presentación local del antígeno a los linfocitos T y cuyo número es igual en piel psoriásica alterada y no alterada<sup>52</sup>. Las CD BDCA-1-negativas (CD1c-) o “inflamatorias” multiplican por treinta su presencia en la dermis lesional y ésta se normaliza mediante una terapia antipsoriásica eficaz (por ejemplo, etanercept, infliximab, fototerapia con radiación ultravioleta B)<sup>52</sup>.

El desarrollo de lesiones psoriásicas está asociado con diferentes subpoblaciones de **linfocitos T** que favorecen la patogenia de la enfermedad por activación celular anormal, secreción de citocinas proinflamatorias y movilización de células inmunitarias<sup>53</sup>.

El número de **linfocitos T** está aumentado en las biopsias de piel psoriásica, a saber, CD8+ en la epidermis y CD4+ en las áreas perivasculares de la dermis papilar<sup>53</sup>. Tanto el número de linfocitos T CD4+ como de CD8+ son más numerosos en la sangre de los pacientes con psoriasis. Los **linfocitos CD4+** salen de la circulación y entran en la piel a través de la interacción del HLA, expresado en linfocitos de pacientes psoriásicos con la E-selectina en los capilares de la piel; y a través de la integrina  $\alpha$ 1 $\beta$ 1 o VLA-1 (Del inglés: *Very Late antigen1*). Los **linfocitos CD8+** se unen al colágeno tipo IV de la membrana basal y así entran en la epidermis<sup>51</sup>. Los mecanismos mencionados logran una importante infiltración de la epidermis y dermis lesional por linfocitos T CD4+ y CD8+<sup>50</sup>. Muchas subpoblaciones de linfocitos patógenos han sido detectadas a través del perfil de citoquinas secretada en infiltrados celulares de la piel psoriásica afectada<sup>51</sup>. Así, los linfocitos Th1, cuya la diferenciación está controlada por IL12, son reconocidos por la producción de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  e IL2. Los linfocitos Th17 se diferencian bajo la influencia de IL23, IL1 $\beta$ , *Tisular Growth Factor beta* (TGF $\beta$ ) e IL6, secretan IL17A, IL17F, TNF $\alpha$ , IL21, IL22 e IL26, y juegan un papel crucial papel en el mantenimiento

de la inflamación crónica de la psoriasis. Las citocinas  $TNF\alpha$  e IL6 inducen la diferenciación de Th22, que produce IL22, IL13 e IL26<sup>51</sup>. Poblaciones de linfocitos T citotóxicos, que producen citoquinas idénticas a sus variantes de células T cooperadoras se etiquetan como Tc1, Tc17 y Tc22<sup>51</sup>. Sin embargo, se sugiere que los linfocitos Tc también ejercen sus funciones efectoras a través de los mecanismos de citotoxicidad celular<sup>51</sup>. El resultado final de la actividad citotóxica es la muerte de la célula blanco que se puede lograr mediante necrosis y apoptosis<sup>51</sup>.

Los **linfocitos T CD4+** con fenotipo Th1 y Th17 se han considerado durante mucho tiempo las principales subpoblaciones patogénicas de linfocitos T en psoriasis. Reconocen el péptido LL37 (péptido antimicrobiano derivado de queratinocitos) y ADAMTSL5 (proteína producida por melanocitos) como autoantígenos, cuya presencia se ha correlacionado con el PASI<sup>51</sup>.

Las **células T de memoria residentes** (TRM) se consideran actualmente actores clave de la inmunidad, como otras células inmunitarias presentes en la piel como son las CD, los macrófagos, las células T  $\gamma\delta$  y las células NK<sup>54</sup>. Se han descrito en diversos tejidos como piel, pulmón, intestino, hígado y cerebro. Las TRM, junto con los linfocitos T efectores y de memoria central, son linfocitos T CD4+ o CD8+ que se derivan de linfocitos T específicos vírgenes que se activaron tras una respuesta inmunitaria previa<sup>54</sup>. Por lo tanto, las TRM comparten un origen clonal común con las células T de memoria central, pero divergen en términos de dinámica, fenotipo y función. Las principales características de la TRM son su capacidad para sobrevivir y permanecer en la piel durante mucho tiempo, así como desempeñar un papel clave en la eliminación de patógenos y la alerta inmunitaria<sup>54</sup>. En otras palabras, los TRM no recirculan en la linfa o la sangre sino que residen en la piel. Los TRM CD8+ están más localizados en la epidermis mientras que los TRM CD4+ pueblan preferentemente la dermis<sup>55</sup>. Las TRM son transcripcional, fenotípica y funcionalmente diferentes de las células de memoria central y las células T de memoria efectora. Pueden activar los mecanismos innatos y adaptativos de la respuesta inmune. Actúan como un puente entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato. Debido a que muchos patógenos, particularmente

virus, tienen tropismo tisular, estas células proporcionan respuestas inmunitarias protectoras para el tejido afectado previamente por la infección. Desde entonces, se han encontrado TRM específicas del virus herpes simplex (VHS) en la piel, TRM específicas del rotavirus en los intestinos y TRM específicas de la gripe en los pulmones. Sin embargo, además de sus funciones protectoras, cada vez hay más pruebas de su implicación en la patogenia de enfermedades autoinmunes como la psoriasis, el vitíligo, la hepatitis autoinmune, la artritis reumatoide y los linfomas<sup>56</sup>.

El curso natural de la psoriasis es la aparición de nuevas lesiones en el lugar de las anteriores, que desaparecieron después de una terapia efectiva. Estudios recientes sobre la etiopatogenia de la psoriasis demostraron que después de que las placas psoriásicas han desaparecido, en la piel sana todavía podemos encontrar un rastro de inflamación en forma de TRM<sup>56</sup>. En la psoriasis, las células TRM CD8+ epidérmicas expresan antígenos CLA, CCR6, CD103 e IL23R y producen IL17A durante la estimulación *ex vivo*. Sin embargo, las TRM CD4+ CD103+ también pueden colonizar la epidermis y producir IL22 durante la estimulación. Para la remisión completa de la enfermedad, se requiere la supresión total de las TRM<sup>56</sup>. Desafortunadamente, las células TRM son longevas y resistentes a los factores dañinos y la apoptosis. Esto explica las frecuentes recaídas en el mismo lugar de la psoriasis. Incluso después de que las lesiones clínicas se hayan resuelto, son capaces de producir IL17A, y la terapia efectiva solo suprime su actividad. Además, las células TRM CD8+ se acumulan en las localizaciones de psoriasis no tratadas, probablemente en correlación con la duración de la enfermedad<sup>56</sup>.

### 1.2.2.3. Citocinas involucradas en el desarrollo de la psoriasis

#### 1.2.2.3.1. IL23

Los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la psoriasis han destacado el papel fundamental de la IL23. Esta interleucina se ha convertido en la diana terapéutica de nuevos fármacos biológicos para la psoriasis<sup>57</sup>. La IL23 es una citocina heterodimérica que comprende una subunidad p19 única unida a una subunidad p40, que se comparte con la IL12. Las principales fuentes de IL23 son las células dendríticas y los macrófagos residentes o reclutados en los tejidos<sup>57</sup>. La acción biológica de la IL23 se logra a través de un complejo receptor que se compone de las siguientes dos partes: IL-12R $\beta$ 1, una parte común con IL12; e IL-23R, una parte específica para IL23<sup>58</sup>. El receptor de IL23 es expresado por una gran variedad de células: células NK, macrófagos, CD, células T de memoria y queratinocitos<sup>58</sup>. Las células Tc *naive* o vírgenes también expresan el receptor IL23R en presencia del TGF- $\beta$  e IL6. La transmisión de la señal de IL23 requiere la fosforilación de un STAT, especialmente STAT3, que permite la activación de la vía inflamatoria mediada por células Th17 en varias enfermedades autoinmunes<sup>59</sup>. En un principio, el papel proinflamatorio de la subunidad compartida IL12/23p40 se atribuyó principalmente a la IL12. La IL12 se consideró responsable del desarrollo del linaje de células Th1 y la producción de sus citocinas características, como el IFN- $\gamma$  y la IL2, mientras que la IL23 activaba el linaje Th17 y sus citocinas arquetípicas IL17 e IL22. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que los niveles de ARNm de p40 y p19 estaban profundamente aumentados en la piel con lesiones psoriásicas en comparación con la piel sin lesiones, pero este no fue el caso para el ARNm de p35<sup>60</sup>. Estos hallazgos indican que, probablemente, la IL23 es la citocina con el papel más importante en el proceso inflamatorio de la psoriasis. Además, otros estudios genéticos han asociado únicamente los *loci* genéticos de IL23p19 e IL12/23p40, y no los de IL12p35, con la presencia de psoriasis<sup>61</sup>. Las inyecciones intradérmicas de IL23 en modelos de piel murina han provocado lesiones psoriásicas confirmadas clínica e histológicamente, a diferencia de la IL12 que no induce tales lesiones<sup>62</sup>. Estudios de seguimiento de la mejoría clínica realizados en pacientes con psoriasis bajo terapias convencionales y/o biológicas han mostrado la consiguiente disminución de los niveles de IL23 asociada a la mejoría en

estos pacientes<sup>63,64</sup>. La diferenciación inicial de los linfocitos T vírgenes a Th17 requiere la presencia de TGF- $\beta$ , IL6 e IL1 $\beta$ , mientras que la IL23 es necesaria para la activación y el mantenimiento de Th17 para secretar las citocinas proinflamatorias IL17, IL22, IL21 y TNF $\alpha$  que eventualmente contribuyen a la formación de placas psoriásicas<sup>35,52,57</sup>.

#### 1.2.2.3.2. TNF- $\alpha$

El TNF- $\alpha$  es producido por diferentes células efectoras tales como macrófagos, linfocitos, queratinocitos y células endoteliales y a su vez, tiene actividad sobre distintos tipos celulares induciendo la liberación de mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, de forma que amplifica la cascada inflamatoria. No es por tanto sorprendente, el hecho de que los fármacos que lo bloquean sean efectivos en la psoriasis<sup>34</sup>.

#### 1.2.2.3.3. IL17

La IL17 actúa como mediador de forma directa o indirecta en múltiples escalones de la cascada inflamatoria y además lo hace de forma sinérgica con el TNF $\alpha$ . La IL17 induce la secreción de CCL20, que recluta otras células inflamatorias (receptores de quimiocinas, CD y células Th17) manteniendo los circuitos patogénicos. Además, IL17 induce la secreción de proteínas S100 y  $\beta$ -defensinas, y la expresión de moléculas que atraen neutrófilos al foco inflamatorio (CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8) contribuyendo al mantenimiento de la inflamación en las placas<sup>65</sup>.

El desarrollo de tratamientos dirigidos para la psoriasis ha demostrado el papel clave de la vía de la IL23/IL17 en pacientes con psoriasis. Las citocinas de la familia IL17 consisten en seis homodímeros distintos (IL17A–F), así como un Heterodímero IL17A/F. Los ligandos de IL17 emiten señales a través de complejos de receptores heterodiméricos. De los receptores de IL17 (IL17R), IL17RA ha surgido como un co-receptor común para IL17A, IL17A/F, IL17F, IL17C e IL17E, e interactúa con otra subunidad del receptor (IL17RB, IL17RC, IL17RD o IL17RE) para conferir especificidad de señalización dependiente del ligando y del tipo de célula<sup>66</sup>.

Se ha demostrado que IL17A, IL17F e IL17C se sobreexpresan en la piel con psoriasis<sup>67,68</sup>. La IL17A es una citoquina patógena central en la psoriasis, como lo demuestra la eficacia clínica sustancial lograda en pacientes tratados con secukinumab e ixekizumab, anticuerpos dirigidos específicamente a la IL17A<sup>69,70</sup>. Como se describirá posteriormente en el apartado de tratamiento, estudios de fase III con bimekizumab, dirigidos tanto a la IL17A e IL17F, han demostrado una alta eficacia, lo que indica que la IL17F también contribuye a impulsar la inflamación de la piel en la psoriasis<sup>71</sup>. Además, la inhibición combinada de varias citoquinas de la familia IL17 con brodalumab, dirigida a IL17RA, han demostrado también su eficacia<sup>72</sup>.

En un estudio más reciente cuyo objetivo fue abordar la expresión y localización de las citocinas de la familia IL17, se analizaron muestras de piel lesionada y no lesionada de pacientes con psoriasis mediante varios métodos complementarios, incluida la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa, inmunoensayos, hibridación *in situ* e inmunohistoquímica<sup>73</sup>. Los estudios que evaluaron la actividad funcional de las citocinas de la familia IL17 se realizaron utilizando biopsias de piel humana cultivadas *ex vivo* y queratinocitos humanos primarios<sup>73</sup>. Los resultados demostraron que IL17A, IL17F, IL17A/F e IL17C se expresan en niveles elevados en la piel con lesiones de psoriasis e inducen respuestas de expresión génica superpuestas en piel humana cultivada *ex vivo*. Estas respuestas se correlacionan con la “huella transcriptómica” de la piel con psoriasis<sup>73</sup>. Además, se demostró que brodalumab, a diferencia de ixekizumab, normaliza las respuestas de expresión génica inducidas por la combinación de IL17A, IL17F, IL17A/F e IL17C en queratinocitos humanos<sup>73</sup>. Estos resultados sugieren que varios ligandos de IL17 que emiten señales a través de IL17RA, se sobreexpresan en la piel de individuos con psoriasis e inducen vías inflamatorias similares relacionadas con la psoriasis, lo que demuestra su relevancia en relación con la intervención terapéutica en esta enfermedad.

Otras citocinas que podrían estar involucradas en la etiopatología de la psoriasis son la IL31 e IL33, puesto que se han detectado niveles elevados de las mismas en suero<sup>74</sup> y piel afecta<sup>75</sup> de los pacientes estudiados.

#### 1.2.2.3.4. IL33

La IL-33 es un miembro de la familia IL1, que también incluye otros 11 miembros como IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-36, IL-37 e IL-38. Se expresa constitutivamente en los núcleos de las células endoteliales, epiteliales del tejido de barrera y células similares a fibroblastos. La IL-33 actúa en varios procesos biológicos, por ejemplo, la homeostasis tisular, el crecimiento, la reparación tisular y la respuesta inmunitaria. Al mismo tiempo, interviene en la patogenia de diferentes enfermedades, entre las que destacan infecciones, asma, rinitis alérgica, enfermedades cardiovasculares, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes y diversos tipos de cáncer. Está implicado en enfermedades de la piel, como dermatitis atópica, prurigo, urticaria crónica, vitiligo y psoriasis<sup>76</sup>, si bien su papel central en la psoriasis está discutido, como se comenta a continuación.

La IL-33 podría tener una doble función: actuar extracelularmente como una citocina o intracelularmente como un factor nuclear que regula la expresión génica. Se libera como consecuencia del daño celular o del estrés celular. Después de su liberación, actúa como una alarmina que activa las células T, las cuales juegan un papel clave en la inmunidad adaptativa. Ejerce su actividad uniéndose a un complejo receptor que consta de su receptor principal, ST2, y la proteína accesoria del receptor de IL-1, IL-1RAcP. Hay dos formas de ST2: una transmembrana y una forma soluble secretada, que actúa como un receptor señuelo<sup>77</sup>. ST2 es expresado por muchas células inmunes involucradas en la respuesta inmune tipo 2, como las células linfoides innatas del grupo 2 (CLI2), mastocitos, células Th2, eosinófilos, basófilos y CD. Después de la unión del receptor IL-33/ST2, las CLI2 se estimulan para producir otras citocinas proinflamatorias, como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Por lo tanto, las CLI2 también están implicadas en la respuesta inmunitaria de tipo 2, las infecciones parasitarias y la inflamación alérgica, como el asma y la dermatitis atópica<sup>78</sup>. Otros estudios han mostrado que la IL-33 estimula la activación y proliferación de las células Th1, Th17, células CD8+, células B, células NK, neutrófilos, macrófagos y células NK, así como células Treg<sup>79</sup>.

Estudios realizados en biopsias sobre la placa psoriásdica han demostrado que la IL-33 se expresa en los queratinocitos desde la capa suprabasal hasta el estrato espinoso<sup>80</sup>, si bien su expresión en la piel normal es expresada por las células endoteliales<sup>81</sup>.

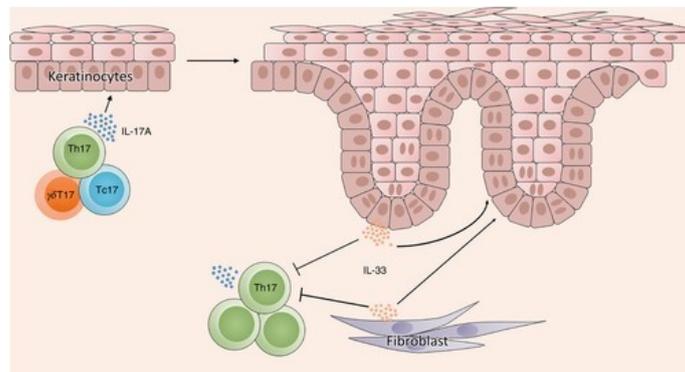
En un estudio realizado en cultivos de piel de espesor completo *ex vivo* y sobre láminas epidérmicas humanas normales, se demostró que la estimulación con TNF $\alpha$  aumenta la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de IL-33 en la piel con psoriasis en comparación con la piel no tratada<sup>76</sup>. Investigando queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK), *Meephasan et al.* incluso mostraron que TNF $\alpha$  junto con INF $\gamma$  induce la expresión de IL-33, que a su vez estimula la supresión de la acción de IL-8<sup>80</sup>. En otro artículo, los mismos autores determinaron que la IL-17A parece aumentar la expresión de IL-33 en el cultivo de NHEK, probablemente por inducción de las vías MAPK/ERK (del inglés *mitogen-activated protein kinases*), p38/MAPK y JAK/STAT (del inglés, *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription*). También mostraron que la sinergia entre IL-17A y TNF $\alpha$  no induce IL-33<sup>81</sup>.

Los resultados de *Meephasan* fueron confirmados posteriormente por *Mitsui et al.* Los niveles séricos de IL-33 se correlacionaron con los niveles séricos de TNF $\alpha$ , y la IL-33 condujo a la secreción NHEK de IL-6 e IL-8. También encontraron en pacientes con psoriasis que no había correlación entre IL-33 e IL-6, y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Finalmente, demostraron que la IL-33 era significativamente más alta en pacientes con psoriasis que en los controles sanos. Sin embargo no encontraron ninguna correlación con la puntuación PASI<sup>82</sup>. Por otra parte otros estudios realizados por *Sehat et al.*, demostraron que mientras que los niveles séricos de IL-36 e IL-37 eran más altos en pacientes con psoriasis que en controles sanos, los niveles séricos de IL-33 eran iguales a los de los controles. En este trabajo los niveles séricos de citocinas se correlacionaban positivamente con la puntuación PASI<sup>83</sup>. Estos datos discordantes hacen necesarios más estudios sobre el rol de estas citocinas para confirmar estos hallazgos.

Acorde con las evidencias anteriores, se ha observado que la IL-33 promueve el reclutamiento de mastocitos y neutrófilos promoviendo la inflamación. Trabajos realizados por *Balato et al.*, han mostrado altos niveles de IL-33 en biopsias de piel pero no en suero. Además, evidenciaron que el  $TNF\alpha$  inducía la secreción de importantes mediadores como IL-6, VEGF y MCP-1; este efecto fue reforzado por la adición de IL-33 en células de cultivo humano<sup>84</sup>. Además, en el cultivo de mastocitos humanos, la sustancia peptídica P induce la expresión génica y la secreción de VEGF. También mostraron que la coadministración de IL-33 en este cultivo aumentó significativamente este efecto. El análisis de las biopsias de piel incluso sugirió que la expresión génica de IL-33 junto con la histidina descarboxilasa, un indicador de la presencia de mastocitos, aumenta considerablemente en la piel afectada y no afectada por la psoriasis. Además, la inmunohistoquímica indica que la IL-33 está asociada con las células endoteliales, pero principalmente con las células inmunitarias de la piel afectada<sup>85</sup>.

Por último, *Patruño et al.*, mostraron que la IL-33 parece ser también un mediador del dolor inflamatorio. Descubrieron que sus niveles en una biopsia de piel de pacientes con psoriasis se correlacionan positivamente con la escala de evaluación del dolor<sup>86</sup>.

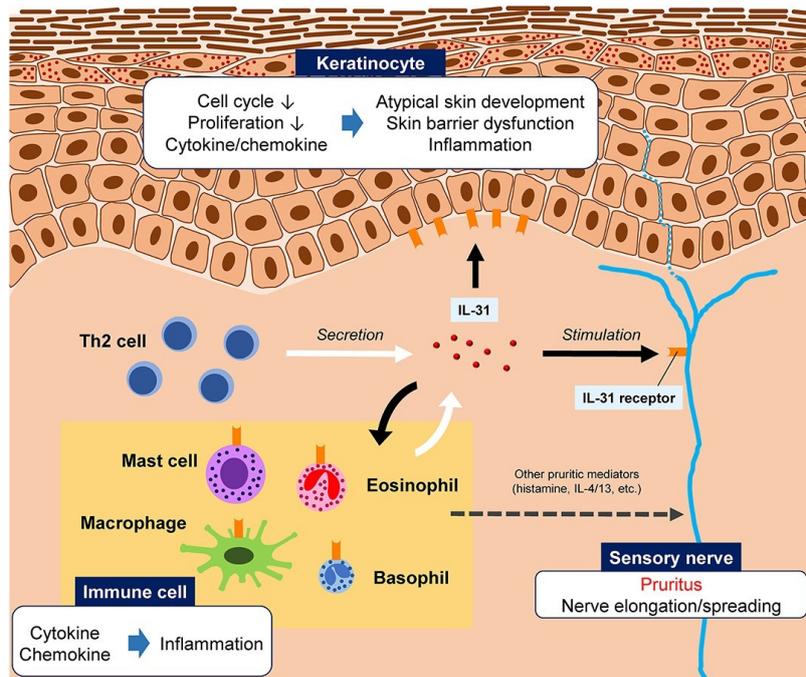
No obstante, otros trabajos en modelos experimentales sugieren que la IL-33 puede aliviar los síntomas de la psoriasis al inhibir la activación del eje Th17<sup>87</sup> (Figura 2). *Chen et al.*, demostraron por primera vez que el tratamiento *in vitro* con IL-33 inhibe la expresión de IL-17 por las células T CD4+ aisladas de las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con psoriasis al tiempo que aumenta la proporción de células NK invariantes. Además, demostraron que la inyección subcutánea de IL-33 alivió la inflamación psoriásica inducida por imiquimod en ratones.



**Figura 2.** Modelo propuesto por Chen et al sobre el rol modulador de la IL-33 en psoriasis<sup>87</sup>.

#### 1.2.2.3.5. IL-31

Por otra parte, aunque no se ha estudiado de forma destacada en la psoriasis ya que los principales actores en su patogenia son las interleucinas producidas por células Th1 y Th17, la IL-31 ha mostrado estar involucrada en el prurito de la psoriasis. En un estudio con dos enfermedades dermatológicas inflamatorias como son la psoriasis y la dermatitis atópica, así como en pacientes controles, se evaluaron los niveles de citoquinas proinflamatorias tales como IL-17 e IL-23, y de IL-31, resultando los niveles de estas interleucinas elevados en los sueros de los pacientes que sufren de prurito en ambas enfermedades<sup>88</sup>. En la figura 3 se ilustran las funciones hipotéticas de la IL-31 en las enfermedades cutáneas pruriginosas. La IL-31 es producida principalmente por las células Th2, aunque otras células inmunitarias innatas también pueden producirla. El receptor de IL-31 se expresa ampliamente en varios tipos de células, incluidos los nervios sensoriales periféricos, los queratinocitos epidérmicos y las células inmunitarias. La unión de IL-31 a su receptor en las neuronas sensoriales estimula el nervio y causa prurito. La IL-31 también está implicada en la disfunción e inflamación de la barrera cutánea<sup>89</sup>.



**Figura 3.** Papel de la IL-31 en inflamación y generación de prurito. Adaptado de Kabashima et al., 2021<sup>89</sup>.

Sin embargo, un estudio realizado con el objetivo de analizar los polimorfismos del gen promotor IL-31 -1066G/A y -2057G/A, así como el nivel sérico de IL-31 y su correlación con la gravedad de la psoriasis y el prurito en la población del norte de Polonia mostró resultados diferentes en cuanto a la relación de la IL31 con el prurito<sup>90</sup>. El estudio incluyó a 300 pacientes con psoriasis y 186 voluntarios sanos. Los polimorfismos se analizaron utilizando el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del sistema de mutación refractario amplificado (ARMS-PCR). Los niveles séricos de IL-31 se midieron utilizando la prueba de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)<sup>90</sup>. Se encontró que el genotipo -1066 AA del gen IL-31 fue estadísticamente más frecuente en los pacientes y aumentó el riesgo de psoriasis (OR = 1,80; p = 0,04). El genotipo GG así como el alelo G del polimorfismo del gen IL-31-2057 rara vez se observó en la psoriasis y más bien se asoció con una disminución del riesgo de la enfermedad (OR = 0,6, p = 0,007 y OR = 0,7, p = 0,01, respectivamente)<sup>90</sup>. Los niveles séricos de IL-31 estaban significativamente elevados en pacientes con psoriasis (p < 0,000001), sin embargo no se correlacionaron con las variantes polimórficas estudiadas del gen IL-31, la gravedad de la psoriasis, el inicio de la

enfermedad, la presencia de artritis psoriásica y la intensidad del prurito<sup>90</sup>. Estos resultados sugirieron que distintos polimorfismos del gen promotor de IL-31 pueden estar implicados en el desarrollo de la psoriasis. No obstante, parece que la concentración sérica de IL-31 puede no ser un marcador fiable de prurito psoriásico.

#### 1.2.2.3.6. Quimiocinas

Las quimiocinas han ido cobrando importancia en la patogénesis de la psoriasis. Las quimiocinas, o citoquinas quimiostáticas, son proteínas de bajo peso molecular pertenecientes a la familia de las citoquinas. Se agrupan en 4 familias (C, CC, CXC y CX<sub>3</sub>C) basándose en el espacio de los residuos de cisteína localizados en cercanía del extremo N-terminal de la proteína<sup>91</sup>. Actúan uniéndose a los receptores de quimiocinas (*chemokine receptors*), que son receptores celulares acoplados a proteínas-G de superficie<sup>92</sup>, de los cuáles se han descrito hasta 20 variantes hasta la fecha<sup>93</sup>.

La unión de las quimiocinas con sus correspondientes receptores determina la activación de numerosas vías de activación intracelular, incluyendo la fosfoinosítide-3-kinasa (PI3K) y la MAPK, conduciendo a diversos procesamientos celulares como la reorganización de actina, el movimiento celular y la resistencia a la apoptosis<sup>94,95</sup>. Este proceso tiene un rol esencial en la migración y localización de leucocitos (células T y otras células implicadas en la inmunidad) durante la respuesta fisiológica de la piel inflamada, como sucede en la psoriasis, o infectada<sup>92</sup>. De hecho durante el curso de la psoriasis se ha observado una elevada expresión de distintas quimiocinas y receptores de quimiocinas en las lesiones cutáneas de los pacientes.

Como se ha comentado las células Th17 juegan un papel fundamental en la cascada inflamatoria de la psoriasis ya que producen una serie de moléculas efectoras que se ven aumentadas en las lesiones cutáneas de psoriasis. Las células Th17 circulantes en sangre periférica de los adultos expresan normalmente CCR2, CCR4, CCR5, CCR6 y CXCR3<sup>96</sup>. En concreto, CCR6 es un receptor de quimiocinas que se expresa tanto en células T como en CD inmaduras, y se ha visto que es de especial importancia su expresión como marcador de células Th17 en la patogénesis de la psoriasis. Las células

Th17 que expresan CCR6 están aumentadas tanto en la piel lesional como en sangre periférica de pacientes con psoriasis<sup>97</sup>. Como se ha comentado previamente, algunos modelos actuales sugieren que la IL-23 producida por las células dendríticas actuaría para mantener las células Th-17 que expresan CCR6 dérmicas, que luego producen IL-22 como principal efector de la hiperplasia epidérmica que acontece en las lesiones de psoriasis<sup>98</sup>.

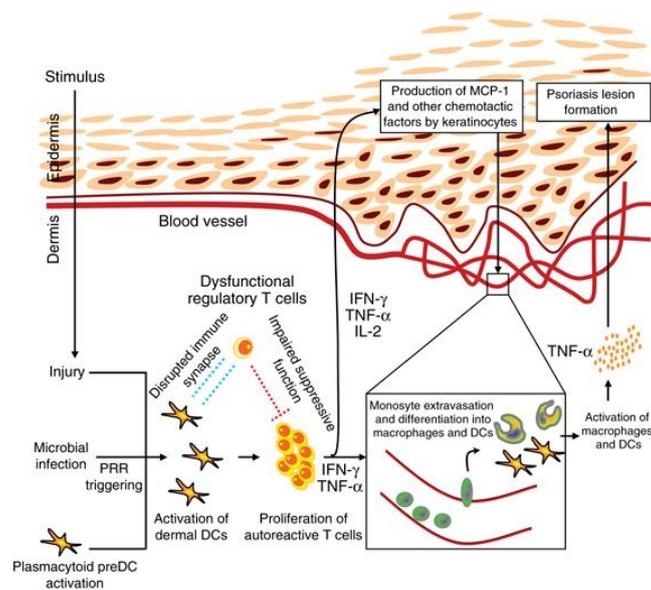
También de especial importancia resulta CCL20, que es el único ligando capaz de activar CCR6<sup>99</sup>. Esta quimiocina normalmente se encuentra a niveles muy bajos en la piel humana normal, sin embargo su producción por parte de los queratinocitos y las células endoteliales se ve potenciada por la presencia de citoquinas proinflamatorias como las que vemos en la psoriasis, tales como el TNF-  $\alpha$ , IL-1, INF-  $\gamma$  y la propia IL-17; conduciendo a una elevada expresión de esta quimiocina en la capa suprabasal epidérmica en lesiones psoriásicas<sup>97,99-101</sup>. La estricta selectividad de CCL20 por CCR6 resulta crucial en el reclutamiento de células Th17 CCR6+ y su expresión en la epidermis inflamada de lesiones de psoriasis, pues la producción de CCL20, que resulta estimulada por las células Th17 CCR6+, resulta en el reclutamiento de más células Th17 CCR6+, que producirán más IL17 y esto determinará una mayor producción de CCL20<sup>92</sup>. Esto determina la formación de un “círculo vicioso”.

Por último también las CL epidérmicas, cuyo número está aumentado en piel afecta y sobretodo en piel perilesional de la psoriasis, pueden expresar CCR6<sup>102</sup>. Aquí, la activación de algunas de estas células a través de CCL20 da lugar a la producción de TNF-  $\alpha$ , óxido nítrico sintetasa e IL-20 que tiene el poder de activar directamente la proliferación queratinocitaria<sup>103,104</sup>.

#### 1.2.2.4. Papel de las Tregs

Otro aspecto importante que contribuye a la patología de la psoriasis es el mal funcionamiento de las Tregs. Estudios recientes indican que en la mayoría de los pacientes con psoriasis estas células son disfuncionales. Por ejemplo, *Sugiyama et al.*, encontraron que las células Tregs Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> aisladas de lesiones cutáneas o sangre periférica de pacientes con psoriasis no tienen la capacidad de suprimir mecanismos de activación y proliferación de células T efectoras<sup>105</sup>. En concordancia con estos resultados, *Zhang et al.*, describieron que las Tregs derivadas de células hematopoyéticas de pacientes con psoriasis eran menos eficientes para regular la activación de linfocitos T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> que las de individuos sanos<sup>106</sup>. Se ha propuesto que los mecanismos por los cuales la función supresora de las Tregs podría verse afectada en las lesiones psoriásicas, se relacionan al perfil de citoquinas pro-inflamatorias en el microambiente en donde se desarrolla la lesión<sup>107</sup>. En particular, la exposición a elevadas concentraciones de IL-6 conduce a una marcada reducción de la actividad Tregs<sup>107</sup>. Otros trabajos han demostrado que la expresión de microARN (miR)-210, que inhibe la expresión de Foxp3, está aumentada en las células T CD4<sup>+</sup>, de pacientes con psoriasis, lo que resulta en niveles reducidos de citocinas supresoras como IL-10 y TGF- $\beta$  y elevados niveles de citocinas pro-inflamatorias como IFN- $\gamma$  e IL-17A<sup>108</sup>. Estos hallazgos sugieren que la sobreexpresión de miR-210 contribuye a la disfunción de Tregs en estos pacientes<sup>108</sup>. Algunas evidencias experimentales han señalado que alteraciones de la vía de señalización de adenosina puede causar la pérdida de la función supresora de las células Tregs en la psoriasis. Las Tregs expresan tanto CD39 como CD73 en su superficie y utilizan la vía de señalización de adenosina para la supresión inmunitaria. La activación del CD39 conduce a la conversión del trifosfato de adenosina (ATP) extracelular en monofosfato de adenosina (AMP), que en presencia de CD73 activo se degrada en adenosina. La adenosina se une al receptor de adenosina A2A, presente en las Tregs, lo que conduce a un mayor número y aumento de la función de las Tregs<sup>108</sup>. *Yan et al.*, han demostrado que en Tregs de pacientes con psoriasis, la expresión de CD73 está marcadamente reducida y la vía CD73/MAPK está inactiva, por lo que se reduce la función inmunosupresora<sup>109</sup>.

Por otra parte, de acuerdo con el concepto de plasticidad de las células T, las células T periféricas, una vez diferenciadas en un subconjunto específico de células T, pueden, en respuesta a nuevas señales ambientales o alteraciones de señalización, adoptar el fenotipo de células auxiliares diferente con respecto a la producción de citoquinas y funciones reguladoras<sup>110</sup>. La plasticidad de las células T se ha descrito en una gran variedad de trastornos inflamatorios mediados por células T, como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, las afecciones inflamatorias intestinales y la psoriasis. En particular, la conversión de las Tregs en células inflamatorias productoras de IL-17 se ha descrito como un mecanismo patológico clave que contribuye al agravamiento de los síntomas inflamatorios y la cronificación de la enfermedad<sup>110</sup>. Se ha demostrado que tanto las Tregs inducidas como las células Th17 necesitan del TGF- $\beta$  para su desarrollo a partir de su precursor común, las células T vírgenes, lo que genera una competencia de desarrollo constante<sup>111</sup>. Estudios experimentales en modelos *ex vivo* han evidenciado la capacidad de las células Tregs de pacientes con psoriasis grave de diferenciarse a un fenotipo productor de IL-17A<sup>108,112</sup>. Esta diferenciación podría estar mediada por histonas-desacetilasas<sup>112</sup>. Una de ellas, la histona desacetilasa 1, está elevada en la piel psoriásica<sup>113</sup>, lo que sugiere una asociación potencial de la acetilación de histonas con la plasticidad de Tregs en la psoriasis. También se ha descrito que las células Tregs de sangre periférica de pacientes con psoriasis muestran un elevado nivel de fosforilación que conduce a la activación aberrante de la vía STAT3, que conduce a la expresión exagerada de genes para citoquinas proinflamatorias IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17A<sup>114</sup>. En este estudio, la fosforilación de STAT3 y la posterior disfunción reguladora fueron inducidas por citocinas proinflamatorias IL-6, IL-21 e IL-23<sup>114</sup>. El estado hiperactivo de STAT3, en la psoriasis, estabiliza el fenotipo Th17 a través de la expresión de IL-23R y ROR $\gamma$ t, contribuyendo a su vez a la patogénesis de psoriasis<sup>115</sup>. Estas observaciones sugieren que no solo la disfunción de las células Tregs sino también su alteración fenotípica contribuye a la patogénesis de la psoriasis. Además, incluso un aumento en la frecuencia de Tregs puede conducir a una perturbación en lugar de a la supresión de la enfermedad como consecuencia de perfiles pro inflamatorios modificados.



**Figura 4.** Ilustración de los mecanismos involucrados en el malfuncionamiento de las Tregs, asociado a la psoriasis. Modificada de Klark & Cooper<sup>20</sup>

### 1.2.2.5. Mecanismos inmunológicos implicados en la psoriasis pustulosa

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) o de von Zumbush es una variante grave e infrecuente de psoriasis, caracterizada por la aparición de múltiples pústulas estériles por todo el cuerpo. Debido a las manifestaciones extracutáneas de la enfermedad, que incluyen fiebre, leucocitosis, malestar general y pueden incluir afectación multiorgánica, los brotes de PPG pueden poner en peligro la vida del paciente si no se diagnostican con precisión y se tratan de forma precoz y dirigida. Sin embargo, existe una falta de consenso internacional sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con PPG, y la rareza de la enfermedad y la ausencia de criterios y metodologías de diagnóstico consistentes son obstáculos importantes para lograr un diagnóstico preciso. Aunque existen similitudes entre las guías disponibles, los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la PPG ofrecen nuevas oportunidades para desarrollar guías estandarizadas internacionalmente y adoptar nuevas metodologías para un diagnóstico preciso y rápido de la enfermedad así como para su tratamiento<sup>116</sup>. Una característica histopatológica clave de la GPP es la presencia de pústulas espongiformes de Kogoj, que se forman debido a la acumulación de neutrófilos debajo del estrato

córneo. El resto de características histopatológicas no difieren demasiado de los visibles en una biopsia de psoriasis en placas. También se pueden observar microabscesos de Munro e infiltraciones de células mononucleares perivasculares superficiales<sup>116</sup>.

Los mecanismos etiopatogénicos de la PPG no se conocen del todo, aunque el interés creciente en la base genética y las alteraciones inmunológicas que subyacen en este cuadro han proporcionado algunas ideas reveladoras sobre las vías de señalización subyacentes. Los estudios realizados han identificado variantes genéticas que predisponen a las formas pustulosas de psoriasis<sup>117</sup>. La mutación de pérdida de función del gen antagonista del receptor de la IL-36, junto con raras mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica la molécula de señalización de queratinocitos CARD14, son ejemplos de las descubiertas<sup>117</sup>. Se ha descrito que las mutaciones de mieloperoxidasa que dan como resultado neutrófilos deficientes en mieloperoxidasa conducen a un aumento de las enzimas activadoras de precursores de IL-36a e IL-36b. Por otra parte, mutaciones de IL36RN se han descrito en entre el 10% y el 82% de los pacientes con GPP y su presencia también se ha relacionado con una edad de inicio más temprana<sup>118</sup>. Así, la IL-36, junto con los neutrófilos, ahora se considera una citocina central en la patogenia de la GPP, y la señalización de la IL-36 proporciona un vínculo entre la respuesta inmunitaria innata y adaptativa<sup>117</sup>. Más recientemente, ha surgido un nuevo concepto de inflamación causado por una activación anormal, predominantemente determinada genéticamente, de la respuesta inmune innata que conduce a una queratinización inflamatoria<sup>117</sup>. La PPG se considera actualmente un representante de este nuevo grupo de afecciones de la piel, denominadas enfermedades de queratinización autoinflamatoria. Como no han sido aprobados agentes terapéuticos para PPG hasta la fecha en los Estados Unidos y Europa, los anticuerpos anti-IL-36R son particularmente prometedores y podrían revolucionar el manejo de la enfermedad<sup>117</sup>.

### **1.2.3. Papel de la microvasculatura**

En la psoriasis la microcirculación se caracteriza por vasos tortuosos y porosos que facilitan la migración leucocitaria hacia la piel inflamada. Parece que la expresión aumentada de VEGF podría ser responsable de estos cambios<sup>20</sup>.

### **1.2.4. Factores ambientales**

Cada vez existen más evidencias de que determinados factores ambientales están implicados en la patogénesis de la psoriasis. Estos incluyen el tabaco, el alcohol, la dieta, el índice de masa corporal, los traumatismos cutáneos, infecciones virales o bacterianas, el estrés, e incluso determinados medicamentos sistémicos como el litio o los beta-bloqueantes<sup>119</sup>.



### **1.2.5. Péptidos antimicrobianos**

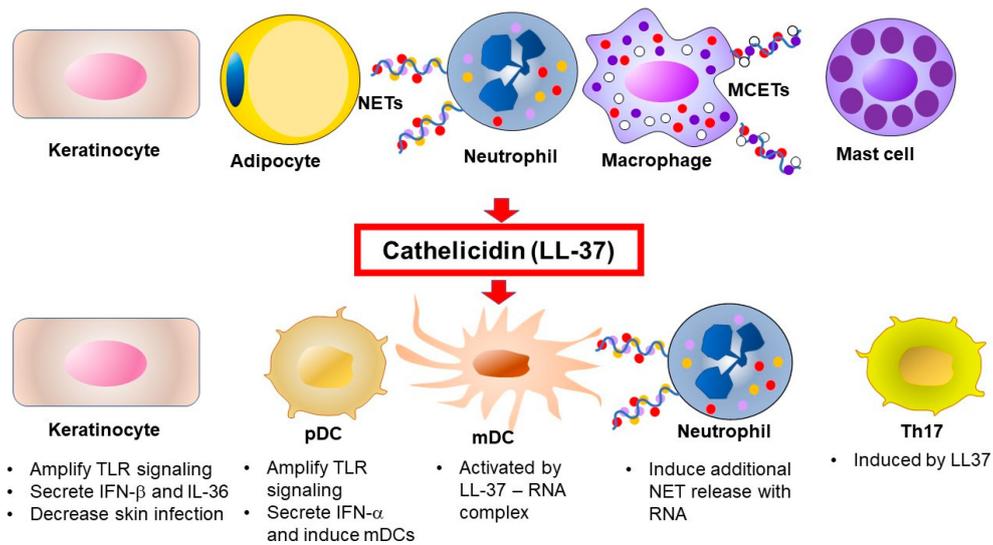
Los péptidos antimicrobianos (AMP), como la  $\beta$ -defensina, la S100 y la catelicidina, son secretados por células del sistema inmune tales como neutrófilos, CD, células T y queratinocitos. Activan el sistema inmunitario innato a través de varios mecanismos para inducir la inflamación, participando así en la patogenia de la psoriasis y de otras enfermedades inflamatorias como la rosácea o la dermatitis atópica.

De hecho, se ha visto que las lesiones de psoriasis expresan en gran medida AMP como catelicidina,  $\beta$ -defensinas, proteínas S100, RNAsas, lisozima, elafina y lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos. Contrariamente al término "antimicrobiano", los AMP no son solo antibióticos naturales que eliminan o inhiben directamente el crecimiento de microorganismos, sino que también modifican las respuestas inflamatorias del huésped mediante una gran variedad de mecanismos. Los AMP sirven

en las reacciones inflamatorias del huésped como agentes quimiotácticos, factores angiogénicos y reguladores de la proliferación celular.

La expresión excesiva de estas moléculas aparece, como hemos comentado, en enfermedades inflamatorias cutáneas como la rosácea, la dermatitis atópica y la psoriasis. Es evidente que no podemos atribuir la aparición de éstas enfermedades cutáneas a la presencia de microorganismos, o al menos únicamente, y los AMP están involucrados en la patogenia de estas dermatosis a través de reacciones inflamatorias del huésped, en parte independientemente de los microorganismos<sup>120</sup>.

Las más conocidas son las **catelicidinas** que se sintetizan como propéptidos y se incluyen NL-8, LR-10, KR-10, IK-14, LL-17, LL-23, KR-20, KS-27, KS-30 y LL -37. Sin embargo, no está claro si esos péptidos existen en la piel psoriásica, a excepción de LL-37. En los neutrófilos, los propéptidos son eliminados por la proteinasa mientras que en los queratinocitos el procesamiento lo llevan a cabo las calicreínas (KLLK, también conocidas como enzimas tripticas del estrato córneo)<sup>120</sup>. Una vez inflamada, la piel produce catelicidinas a través de una mayor expresión por parte de los queratinocitos y adipocitos, y su depósito local aumenta por los neutrófilos reclutados. La forma activa de catelicidina, LL-37, activa las células inmunitarias a través de múltiples mecanismos en la psoriasis como se puede ver en la figura 5.



**Figura 5.** Papel central de la catelicidina LL37 en la psoriasis, tomado de *Takahashi T et al.*<sup>120</sup>

Liberado por los queratinocitos dañados, el LL-37 forma agregados con el propio ADN extracelular procedente de las trampas extracelulares de los neutrófilos (NET). Como resultado, LL-37 protege los ácidos nucleicos propios de la degradación, lo que permite la absorción de estos agregados por parte de las CDp. La LL-37 unida a ADN o ARN da como resultado la activación de CDp a través del TLR9 y TLR7, respectivamente. La activación de CDp se caracteriza por una producción excesiva de IFN- $\alpha$  e induce la activación de CDc que activan a su vez a las células T<sup>120</sup>. Se ha demostrado que aproximadamente dos tercios de los pacientes con psoriasis presentan células T CD4+ o CD8+ que responden a LL-37, es decir reconocen el péptido como un antígeno.. Estas células expresan HLA y receptores como CCR6 y CCR10 y secretan IFN- $\gamma$  e IL-17. La presencia de células T específicas de LL-37 circulantes se correlaciona significativamente con la actividad de la enfermedad, lo que sugiere una contribución a la patogénesis de la enfermedad. Por otro lado, la IL-17A promueve la secreción de catelicidina de los queratinocitos lo que implica que los queratinocitos y las células T son fundamentales para la retroalimentación positiva de los procesos inflamatorios que se observan en la psoriasis<sup>120</sup>.

## **1.2.6. Translocación bacteriana**

En algunas enfermedades intestinales como la enfermedad de Crohn se ha relacionado la presencia de fragmentos de ADN bacteriano en sangre con la inducción de una respuesta inmunológica sistémica<sup>121,122</sup>. Este proceso se conoce como translocación bacteriana (TB). La relación entre la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal se ha visto evidenciada por un aumento de la incidencia de psoriasis en pacientes con enfermedad de Crohn<sup>123</sup>, así como la descripción de un aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes con psoriasis<sup>124</sup> en los años 90.

De forma más reciente un estudio ha demostrado la detección de fragmentos de ADN bacteriano en sangre periférica de algunos pacientes con psoriasis, cuya secuenciación de nucleótidos demostró su origen como componentes de la microbiota intestinal<sup>125</sup>, siendo *Escherichia coli* la fuente más prevalente. Se desconoce cuál es el papel exacto de la presencia de bacterias circulantes en la patogénesis de la psoriasis, sin embargo su implicación parece clara. Por un lado se conoce que la presencia de ADN bacteriano induce una respuesta inmunológica uniéndose al TLR tipo 9 en las células inmunes<sup>125</sup>. Por otro lado, en este estudio la presencia de ADN bacteriano en sangre se correlacionó con un incremento de niveles de citoquinas inflamatorias IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y también con una mayor duración de la enfermedad así como con el inicio precoz de la misma.

### **1.2.6.1. Translocación bacteriana en el eje intestino-hígado**

Desde el punto de vista fisiológico, uno de los vínculos más relevantes entre la microbiota intestinal y los órganos extraintestinales es el eje intestino-hígado. Representa una estrecha relación de comunicación funcional y bidireccional entre el intestino y el hígado. Desde hace muchos años se conoce que el hígado está continuamente expuesto no sólo a productos de digestión y absorción, sino también a factores derivados del intestino, incluidas bacterias y componentes bacterianos como los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos. El sistema venoso de la circulación portal define el

eje intestino-hígado y destaca la estrecha interacción anatómica y funcional del tracto gastrointestinal y el hígado. Fisiológicamente, este eje parece ser una importante unidad operativa que protege al individuo contra sustancias potencialmente dañinas y tóxicas del intestino, manteniendo así la homeostasis del sistema inmunológico. La vena porta es la salida venosa directa del intestino. Cuando la barrera intestinal se altera y muestra una mayor permeabilidad, el hígado se expone automáticamente a numerosas sustancias tóxicas procedentes del intestino, así como a las bacterias intestinales<sup>126</sup>. Por ello una disbiosis intestinal existente amplificaría aún más estos procesos.

La disfunción de la microbiota intestinal está estrechamente relacionada con el aumento de la **permeabilidad intestinal** y en consecuencia a una exposición del hígado a componentes bacterianos tales como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones moleculares asociados al daño (DAMP); ambos pudiendo resultar en un daño hepático. Los PAMP pueden actuar directamente sobre los hepatocitos o las células del sistema inmunitario innato hepático como las células de Kupffer o las células estrelladas. El sistema inmunitario hepático activado induce un estado proinflamatorio y también puede influir en las vías antivirales y antiapoptóticas en los hepatocitos<sup>126</sup>. Estos efectos pueden ser tanto perjudiciales (activación de la respuesta inmunitaria, liberación de citocinas proinflamatorias) como beneficiosos (citoprotección y regeneración de hepatocitos). Es importante mencionar, así mismo, que el hígado no solo recibe agentes microbianos y derivados, sino que también influye sobre ellos a través de la secreción de los ácidos biliares y de inmunoglobulina (Ig) A, por lo que también juegan un papel regulador importante en el control de poblaciones microbianas, poniendo de manifiesto de nuevo la interacción bidireccional entre estos agentes.

La migración y colonización de bacterias y/o productos bacterianos desde el intestino hasta los ganglios linfáticos mesentéricos es un proceso controlado en personas sanas. En paciente cirróticos, el aumento de la permeabilidad intestinal, el crecimiento excesivo de bacterias y el defecto del tejido linfático asociado con el intestino promueven la TB alterada<sup>127</sup>. Los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen niveles elevados de marcadores indirectos asociados con TB en comparación con los controles<sup>127</sup>. Los parámetros de TB más utilizados son la proteína C reactiva, la procalcitonina, el ADN bacteriano, la endotoxina o LPS, la proteína de unión a LPS, la

calprotectina y la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad. Los altos niveles de estos factores en suero y/o líquido ascítico en humanos pueden estar asociados con una enfermedad hepática avanzada, inestabilidad hemodinámica, altos niveles de citocinas proinflamatorias, susceptibilidad al desarrollo de infecciones graves o recurrentes, insuficiencia hepática aguda sobre crónica, insuficiencia hepática, encefalopatía, síndrome hepatorenal y mal pronóstico durante el desarrollo de la enfermedad<sup>127</sup>.

El tránsito intestinal lento debido a la disminución de la motilidad intestinal, la baja secreción de ácido gástrico y ácido biliar y los defectos inmunológicos intestinales locales son factores relacionados con el sobrecrecimiento bacteriano. El aumento de la actividad de las catecolaminas y la alta producción de óxido nítrico (NO) inducen una vasodilatación e hipertensión portal que causa hiperemia en los capilares de la submucosa y venas, facilitando el sobrecrecimiento bacteriano. Los cambios estructurales y funcionales de la mucosa intestinal aumentan su permeabilidad y dan lugar a TB<sup>127</sup>.

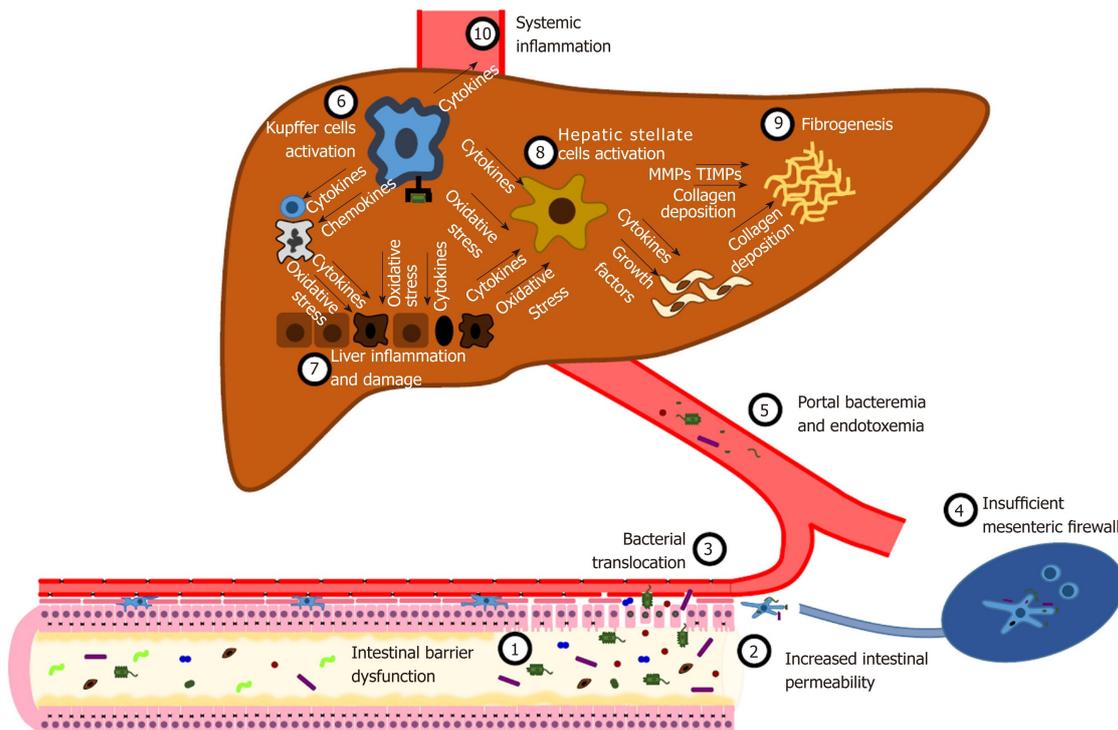
La barrera intestinal incluye mecanismos secretores y de defensa natural contra los microorganismos. La mucosa intestinal y las uniones intercelulares entre las células epiteliales forman una capa que permite el paso selectivo de toxinas y productos bacterianos. El moco producido por las células epiteliales intestinales forma una capa gruesa sobre la mucosa que impide la penetración bacteriana, y además es una secreción rica en IgA, que neutraliza toxinas y microorganismos y previene su adhesión y colonización. La secreción de ácidos biliares también juega un papel en la permeabilidad intestinal al afectar la mucosa. En la cirrosis con hipertensión portal, se altera la microcirculación en la mucosa intestinal, lo que da como resultado una reducción del flujo sanguíneo de la mucosa que conduce a congestión, edema, isquemia y, potencialmente, a erosiones y alteración de la integridad de la mucosa. Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad hepática avanzada y episodios previos de encefalopatía hepática o sepsis, presentan una permeabilidad intestinal elevada que facilita la TB. El intestino es un órgano activo del sistema inmunitario que contiene todo tipo de leucocitos involucrados en la respuesta inmunitaria tanto innata como

adaptativa. Las bacterias que se trasladan a los ganglios linfáticos mesentéricos suelen neutralizarse antes de que causen infecciones en individuos inmunocompetentes.

En la cirrosis avanzada, además, el papel fagocítico del sistema reticuloendotelial (representado en el hígado por las células de Kupffer) puede estar alterado, y la presencia de derivaciones portosistémicas explica el fracaso en la erradicación de bacterias y endotoxinas. Las bacterias, los fragmentos bacterianos y los subproductos llegan al hígado a través del sistema portal y contribuyen a una condición de inflamación crónica que está involucrada en el desarrollo de muchas complicaciones en pacientes cirróticos. Estos procesos pueden inducir y promover la hipertensión portal y otras complicaciones de la cirrosis hepática, como hemorragia por várices o ascitis.

Como se ha comentado, las bacterias y los productos bacterianos están asociados con una marcada respuesta inmune, como lo demuestran los niveles elevados de citocinas proinflamatorias como la IL-6 e IL-12, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . La alta respuesta inflamatoria asociada con la TB actúa sobre la función de barrera intestinal, induciendo una mayor alteración tanto de la integridad de la mucosa como del sistema inmunitario intestinal, favoreciendo la translocación de bacterias y productos bacterianos y creando así un mecanismo de retroalimentación positiva.

En la figura 6 se resumen los mecanismos por los cuales el aumento de la permeabilidad epitelial en el intestino y la traslocación bacteriana contribuyen al desarrollo de la patología hepática.



**Figura 6.** Alteraciones del epitelio intestinal, traslocación bacteriana y desarrollo de procesos inflamatorios en el hígado. Adaptado de Nicoletti et al., 2019<sup>126</sup>.

### 1.2.6.2. Translocación bacteriana no intestinal

La implicación de los microorganismos en la patogénesis de la psoriasis no se limita a la permeabilidad intestinal. Un estudio detectó la presencia de ADN bacteriano de la familia *Streptococci* y *Staphylococci* en sangre periférica de los pacientes con psoriasis, predominando el ADN estafilocócico en las formas de psoriasis en placas, y el ADN estreptocócico en las formas de psoriasis en gotas. Su presencia estaría determinada por un defecto en la barrera cutánea en el primer caso, y por defectos de la respuesta inmunológica en el tracto respiratorio superior en el segundo<sup>128</sup>. Así mismo, un segundo estudio confirmó la presencia de ADN de *Streptococcus* del grupo A en un tercio de pacientes con artritis psoriasica y psoriasis cutánea<sup>129</sup>; y por último, otro estudio detectó la presencia de niveles más elevados de ADN bacteriano en monocitos de sangre periférica de pacientes con psoriasis que en controles, aunque no identificaron las especies<sup>130</sup>.

Por otro lado, es bien conocida la participación del *Streptococcus* beta hemolítico grupos A, C o G en las formas de psoriasis en gotas<sup>131</sup>, y también se han implicado otros organismos como el *Staphylococcus aureus*, los hongos *Malassezia* y *Candida* y ciertos retrovirus en la patogénesis de la enfermedad<sup>132</sup>.

### 1.3. Manifestaciones clínicas de la enfermedad

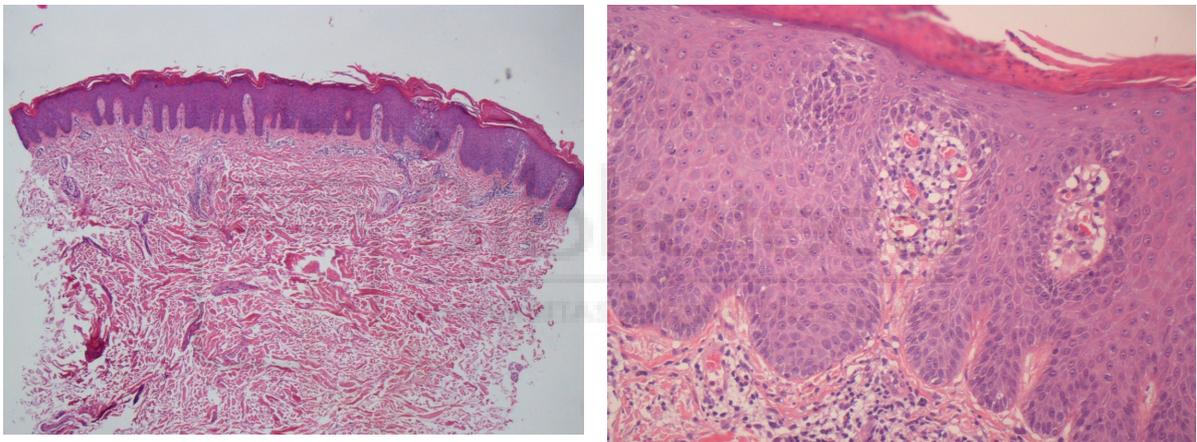
La **psoriasis en placas** o **psoriasis vulgar**, que es la forma más común, se presenta como placas bien delimitadas, eritematosas y escamosas con predilección por determinadas localizaciones como cuero cabelludo, codos, rodillas y zona lumbosacra. Las lesiones normalmente muestran una morfología circular u ovalada, aunque pueden variar sustancialmente en su tamaño, incluso pueden superponerse llegando a cubrir grandes superficies corporales<sup>34</sup>.



**Figura 7.** Paciente con lesiones de psoriasis de distribución simétrica en espalda.

En ocasiones, su distribución puede reflejar un origen traumático debido al fenómeno isomórfico de Koebner, que consiste en la aparición de lesiones de una dermatosis concreta en zonas de piel dañadas por diferentes factores tales como traumatismos, zonas de presión, procedimientos quirúrgicos y tatuajes.

La presencia de eritema, engrosamiento y descamación son un reflejo de las variaciones histológicas que se producen en las lesiones de psoriasis. Los hallazgos histológicos incluyen hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis uniforme psoriasiforme con un alargamiento de las papilas dérmicas y adelgazamiento de la epidermis suprapapilar, dilatación de capilares en la punta de las papilas dérmicas, colecciones de neutrófilos en las capas granulosa y espinosa de la epidermis formando pequeñas pústulas (o de Kogoj) o mayores abscesos de neutrófilos por confluencia (o de Munro), acompañado de un infiltrado perivascular superficial de predominio linfocítico mezclado con ocasionales neutrófilos<sup>133</sup>.



**Figura 8.** Detalle histológico de las lesiones de psoriasis. (Izquierda, hematoxilina-eosina 4x) En la imagen panorámica se observa una acantosis psoriasiforme con paraqueratosis y la presencia de un infiltrado inflamatorio dérmico. (Derecha, hematoxilina-eosina 10x) En la imagen de detalle se aprecia el adelgazamiento epidérmico en la zona de las papilas dérmicas, que están intensamente vascularizadas, así como la ausencia de capa granulosa.

Aunque la psoriasis en placas es la forma más frecuente de presentación, alcanzando el 80% de los casos<sup>119</sup>, con menor frecuencia pueden darse otras formas de presentación clínica<sup>34,119,133</sup>, pudiendo coexistir diferentes variantes clínicas en un mismo paciente.

La **psoriasis en gotas** se caracteriza por la presentación de lesiones redondeadas descamativas de menor tamaño que en la de en placas, de entre 1 y 10 milímetros de diámetro, de color rosado y generalmente recubiertas de una fina escama. Se distribuyen de forma generalizada preferentemente en tronco y raíces de los miembros. Es más frecuente en pacientes jóvenes y muchas veces precedida de una infección estreptocócica de vías respiratorias superiores. Puede tratarse de la primera manifestación de la psoriasis en un individuo o por el contrario ser una exacerbación aguda de una psoriasis en placas crónica.



**Figura 9.** Múltiples placas eritematodescamativas de pequeño tamaño, en ocasiones confluentes, característica de la psoriasis *guttata* o en gotas.

Cuando se afectan los pliegues a modo de placas eritematosas y brillantes se habla de **psoriasis invertida**. Las localizaciones comunes incluyen axilas, área genital, interglútea y mamaria. En esta forma clínica las lesiones carecen de escamas debido al efecto de la maceración y la fricción.



**Figura 10.** Psoriasis pustulosa: presencia de pústulas estériles en palmas de un paciente afecto de esta variante.

En ocasiones, también es posible ver lesiones pustulosas, lo cual ocurre cuando las colecciones de neutrófilos en el estrato córneo son suficientemente grandes como para ser clínicamente visibles. En este caso hablamos de **psoriasis pustulosa**, que se presenta con pústulas blanquecinas coalescentes que pueden ser localizadas (palmoplantar) o generalizadas. La variedad aguda generalizada conocida como PPG o “von Zumbusch” es una forma sistémica grave e infrecuente, con fiebre y afectación del estado general.

Con menor frecuencia puede verse afectada toda, o casi toda, la superficie corporal (**psoriasis eritrodérmica**). En estos casos prima el eritema sobre la descamación y puede asociarse con clínica sistémica acompañante como fiebre y mal estado general. Cualquier forma de psoriasis puede derivar en una eritrodermia y suponer un riesgo vital.



**Figura 11.** Psoriasis eritrodérmica.

Las lesiones de psoriasis además, pueden ser sintomáticas. Estos síntomas son experiencias subjetivas que pueden variar a lo largo del tiempo y entre ellas se describen el prurito y/o el dolor. A pesar de que la severidad de la psoriasis se asocia con la extensión, ésta no indica necesariamente el grado de sintomatología que experimentan los pacientes y estos síntomas pueden muchas veces ser graves, a pesar de un área afectada limitada. Se ha descrito que la mayor gravedad de la enfermedad se asocia con mayor intensidad de los síntomas<sup>134</sup>.

Es importante destacar que hasta un 80% de los pacientes tiene alteraciones ungueales en algún momento del curso de la enfermedad que producen dolor y pérdida de destreza manual, lo que conlleva una intensa afectación de las actividades diarias y de la imagen personal, además del consiguiente estrés psicológico<sup>135</sup>. La **psoriasis ungueal** puede ser un signo de formas severas de la enfermedad, incluyendo la artritis psoriásica<sup>135</sup>. Los cambios iniciales incluyen *pitting* y decoloración amarillenta del lecho que se conoce como “mancha de aceite”. Con el tiempo se produce una onicolisis distal y una hiperqueratosis subungueal potencialmente invalidante<sup>135</sup>.

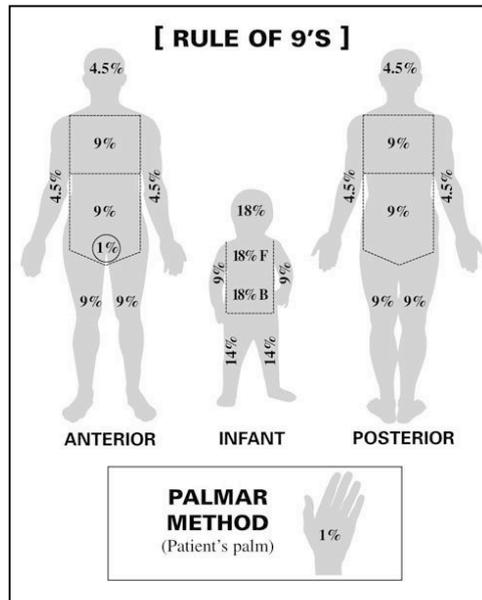
## 1.4. Criterios y medidas de gravedad

Se han propuesto una amplia variedad de sistemas de medición de la gravedad de la psoriasis. *Naldi y cols.*<sup>136</sup> encuentran más de cuarenta en su revisión de ensayos clínicos publicados entre 1997 y 2000, lo que demuestra que no existe un consenso acerca de cuál de ellas es la más adecuada. A esto hay que añadir que la severidad de la psoriasis parece ser multidimensional y en ella participan, además de las lesiones propias de la enfermedad, la afectación de la calidad de vida y las comorbilidades asociadas<sup>137</sup>, y no hay ningún instrumento capaz de valorar todas sus dimensiones.

La EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA (*Food and Drug Administration*) consideran la superficie corporal afectada (BSA: del inglés *Body Surface Area*), el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI: del inglés *Psoriasis Area Severity Index*) y la valoración global (PGA: del Inglés *Psoriasis Global Assessment*) como medidas válidas para la valoración de la severidad clínica de la psoriasis en el contexto de ensayos clínicos, aunque además son los más utilizados para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica habitual<sup>138</sup>.

### 1.4.1. Superficie corporal afectada o BSA

BSA se refiere a la proporción de la superficie corporal que está afectada por la enfermedad. Puede calcularse de dos modos, bien mediante la “regla de los nueves” o bien mediante el número de palmas. En el primero, cada una de las siguientes áreas supondría un 9% del total: cabeza y el cuello, tórax, abdomen, espalda superior, espalda inferior, glúteos, cada muslo, cada pierna y cada extremidad superior. En el segundo se realiza calculando el número de palmas del propio paciente que cubren la extensión de las lesiones, considerando que el área de la palma de una persona supone aproximadamente el 1% de su superficie corporal.



**Figura 12.** “Regla de los 9” para el cálculo del BSA<sup>137</sup>.

Este índice ha sido y es ampliamente utilizado a pesar del bajo nivel de validación y la elevada variabilidad interobservador<sup>137</sup>. Según un reciente trabajo del *National Psoriasis Foundation*, es el instrumento preferido por la mayoría de los expertos estadounidenses para la valoración de la respuesta terapéutica, puesto que lo consideran el más práctico y apropiado, aunque los pacientes alertan sobre la falta de información que proporciona en lo referente a la localización, síntomas, comorbilidades y calidad de vida<sup>139</sup>.

#### 1.4.2. Índice de gravedad y área de la psoriasis o PASI (anexo I)<sup>145</sup>

Se trata de un método objetivo que se comenzó a aplicar en los años 70<sup>140</sup> para valorar la respuesta clínica de un retinoide en un ensayo clínico. Desde entonces su uso se ha extendido, tanto dentro de la investigación como en la práctica clínica habitual, ante la necesidad de un método objetivo de valoración de la enfermedad.

Se obtiene al combinar en una fórmula matemática el valor que el médico especialista otorga a cuatro parámetros de la enfermedad: eritema, infiltración, descamación y superficie afectada. Se puntúa cada uno de estos parámetros de 0 a 4 puntos y el resultado se multiplica por la extensión de la psoriasis codificada en valores del 1 al 6 (<10% superficie corporal, 10-30%, 30-50%, 50-70%, 70-90%, >90%). Este cálculo se realiza de forma separada en 4 regiones anatómicas que son cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, multiplicando el resultado parcial por 0.1, 0.2, 0.3 y 0.4 respectivamente. Una vez obtenidas las mediciones de cada uno de estas 4 regiones anatómicas se suman todas ellas. La puntuación oscila entre 0 y 72 y se considera que una psoriasis es moderada-grave cuando su valor está por encima de 10<sup>141,142</sup>, si bien hay autores que consideran una psoriasis moderada a aquella con PASI mayor de 7 y grave cuando el PASI es mayor de 12<sup>143</sup>.

Se trata de una herramienta completa, válida, fiable y reproducible con una amplia aceptación entre los profesionales, considerada por muchos como el *gold standard* para la valoración de la severidad de la psoriasis<sup>144,145</sup>.

Para la evaluación de los tratamientos en investigación se han desarrollado los conceptos de PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100. Cada uno de ellos indica numéricamente el porcentaje de beneficio obtenido por un paciente tras un período de tratamiento, respecto al PASI al inicio del mismo. A pesar de que lo deseable es un aclaramiento completo de las lesiones, el PASI75 ha sido considerado durante muchos años como un objetivo práctico y realista, y ha sido el recomendado por las guías europeas para valoración tras un período de tiempo variable según el fármaco testado, que varía de 10 a 24 semanas<sup>133,146</sup>. De forma reciente, con la alta efectividad de los fármacos recientemente comercializados, ya muchos estudios consideran en sus resultados el PASI90 e incluso el PASI100. Actualmente el Grupo Español de Psoriasis considera una respuesta clínicamente adecuada como la consecución de un PASI90, y una respuesta terapéutica óptima como la consecución de un PASI100<sup>146</sup>.

Como limitaciones cabría destacar que es difícil de interpretar por no ser una escala lineal y que tiene escasa sensibilidad en su extremo inferior y sin embargo, resulta redundante en su mitad superior. Además no evalúa ciertas localizaciones (uñas, genitales), la sintomatología ni las comorbilidades<sup>137</sup>.

### **1.4.3. Valoración global estática por el médico o sPGA (tabla 1)**

Tras el PASI, el sistema más frecuentemente empleado para medir la severidad de la psoriasis en investigación ha sido el *Psoriasis Global Assessment* (PGA) o *Investigator's Global Assessment* (IGA)<sup>133,144,147</sup>.

Existen dos tipos de PGA, una forma dinámica y una estática. La primera se utiliza para valorar la mejoría en relación con el estado basal, mientras que la segunda mide la valoración que el clínico da a la severidad de la enfermedad en un punto determinado de la evolución y no depende de la recogida de datos basales, evitando por lo tanto potenciales sesgos de memoria. Por esta razón, el PGA estático (sPGA) se ha convertido en el estándar y es la versión preferida para su uso en ensayos clínicos y también, por las autoridades sanitarias<sup>148</sup>.

En el sPGA se evalúa la psoriasis en base a las características de las placas en cuanto a su grado de eritema, descamación e infiltración. El investigador asigna una única cifra que estima la gravedad de la enfermedad en su conjunto, y que típicamente se puntúa en una escala de 6 o 7 puntos que va desde 0 (sin lesiones) a 5 (grave) o a 6 (muy grave)<sup>133,148,149</sup> aunque hay variantes, como el IGA modificado 2011 en el que la escala es de 5 puntos (0-4) y se ha desarrollado en un intento de simplificación para su uso en investigación<sup>148</sup>.

EL sPGA evalúa la gravedad de la enfermedad de una forma más intuitiva que el PASI. Su resultado, aunque menos objetivo, es más fácil de entender, y la correlación entre ambas es elevada. Su variabilidad interobservador es baja y su validez interna buena<sup>137,144,147</sup>. Cabe destacar que en la mayor parte de sus versiones no se valora la morfología de las placas ni la superficie corporal afectada<sup>144</sup>. De ahí que generalmente su cálculo se acompañe de la estimación del BSA, ya que proporciona información complementaria.

La FDA y la EMA recomiendan el uso del PASI y el IGA/sPGA de forma conjunta para evaluar la eficacia terapéutica de los nuevos agentes farmacológicos.

Puntuación	Definición	Descripción
0	Limpio	Sin signos de psoriasis, aunque puede haber cambios de coloración postinflamatorios
1	Casi limpio	Sólo mínima induración, descamación o eritema
2	Medio	Discreta induración, descamación o eritema
3	Moderado	Moderada induración, descamación o eritema
4	Grave	Muy marcada induración, descamación o eritema

**Tabla 1.** Valoración global estática por el médico o sPGA simplificado para la psoriasis, adaptado y traducido de *Pascoe y cols.*<sup>150</sup>

#### **1.4.4. Escala de calidad de vida en dermatología o DLQI (anexo II)<sup>152</sup>**

En dermatología el estudio de la calidad de vida tiene un significado importante, puesto que muchas enfermedades cutáneas son crónicas y suponen una carga física y psicológica para los pacientes, que deben habituarse a vivir con ellas.

La escala DLQI (del inglés, *Dermatology Life Quality Index*), fue desarrollada por Finlay y Khan<sup>151</sup> en Gran Bretaña en 1994, en respuesta a la necesidad de una medida simple, compacta y aplicable a pacientes con cualquier enfermedad cutánea. En su trabajo describen el desarrollo, uso preliminar y test de fiabilidad, de este instrumento para valorar el impacto de las enfermedades cutáneas en la calidad de vida de los pacientes.

Desde entonces, este índice ha sido ampliamente utilizado en nuestro entorno con este fin, como se demuestra en una revisión sobre su uso desde su descripción hasta 2007<sup>152</sup>. En ella se describe su disponibilidad en cincuenta y cinco idiomas, su uso en treinta y tres enfermedades cutáneas diferentes y en treinta y dos países. Hasta 2007, doscientos setenta y dos artículos incluían el DLQI. Algunos son estudios psicométricos, otros epidemiológicos, ensayos clínicos, estudios de práctica clínica o de intervención terapéutica. En muchos de ellos se evalúan los aspectos psicométricos de esta escala en términos de validez, fiabilidad, respuesta al cambio y la diferencia clínica mínima importante o mínimo cambio en la puntuación que se considera clínicamente relevante.

EL DLQI es la escala más utilizada en los ensayos clínicos con fármacos biológicos; encontrándose como uno de los objetivos de los estudios en treinta y nueve ensayos hasta finales de 2014<sup>153</sup>. Probablemente, su simplicidad, la facilidad para completarla en tan solo dos minutos de media y sin ayuda externa; y su uso cada vez más extendido en las guías nacionales de tratamiento de la psoriasis, facilitan esta amplia utilización.

No está, sin embargo, exento de limitaciones. Cabe destacar sobretudo la baja representación de aspectos emocionales y su unidimensionalidad, que implica que todos los ítems que componen la escala miden exactamente el mismo concepto<sup>152,154</sup>.

El DQLI fue traducido y adaptado transculturalmente a nuestro idioma por de Tiedra y cols.<sup>155</sup> y más tarde, Badia y cols.<sup>156</sup> confirmaron su factibilidad, validez clínica, fiabilidad y sensibilidad al cambio en pacientes con eczema y psoriasis. La versión española consta, al igual que la original, de 10 puntos, cuyo marco temporal abarca los siete últimos días. Cada una de las preguntas incluye una escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: muchísimo, mucho, un poco y en absoluto, con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0, respectivamente, y una quinta opción: “no procede”. Las áreas evaluadas son:

- Síntomas y percepciones (puntos 1 y 2)
- Actividades diarias (puntos 3 y 4)
- Ocio (puntos 5 y 6)
- Trabajo/estudio (punto 7)
- Relaciones interpersonales, que incluían la sexualidad (puntos 8 y 9)
- Tratamiento (punto 10)

La puntuación final se obtiene con la suma de la puntuación de cada apartado y puede oscilar entre 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) y 30 puntos (máximo impacto).

En 1995, Lewis-Jones and Finlay<sup>157</sup> desarrollaron el *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) partiendo del cuestionario previamente desarrollado para adultos. Fue la primera herramienta diseñada específicamente para la valoración de la calidad de vida en niños con patología dermatológica y consta del mismo número de ítems que el cuestionario del que proviene. Su puntuación máxima también es 30.

El resultado del DLQI ha sido categorizado de la siguiente manera según el efecto en la calidad de vida de la enfermedad<sup>158</sup>:

- 0 - 1: Sin efecto
- 2 - 5: Efecto leve
- 6 - 10: Efecto moderado
- 11 - 20: Efecto grave
- 21 - 30: Efecto muy grave

Considerando esta clasificación el mínimo objetivo terapéutico debe ser DLQI  $< 5$  y el deseable DLQI 0 - 1<sup>146</sup>.

### 1.4.5. Definición de gravedad

Los factores que definen el concepto de gravedad van a ser diferentes según quién lo evalúe. Los pacientes, clínicos, investigadores y organizaciones sanitarias considerarán aspectos distintos. Así, desde el punto de vista del paciente la psoriasis será severa si afecta a su trabajo o actividades diarias, a sus relaciones sociales, si produce vergüenza o ansiedad o si le pica o duele. En cambio, el dermatólogo enfocará más su atención en las lesiones, la extensión, la afectación del paciente o la presencia de formas eritrodérmicas, pustulosas o rápidamente progresivas. En el área de la investigación, la severidad se busca en los signos clínicos como áreas afectas, grado de eritema, grosor o descamación. Las autoridades sanitarias siempre tendrán en cuenta las repercusiones económicas directas o indirectas.

Según un documento de consenso para la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada-severa del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología<sup>141</sup>, basándose en observaciones de la práctica clínica, los expertos clasifican la psoriasis en dos categorías en función de su gravedad: leve y moderada-severa. Según este grupo la severidad se define en función del PASI, BSA y DLQI, bien de forma individual o en combinación<sup>159</sup>. Estas escalas deben siempre ser administradas por la misma persona. Un resultado de PASI  $> 10$  y/o BSA  $> 10$  y/o DLQI  $> 10$  es un criterio diagnóstico de psoriasis moderada-grave. Según los autores, el uso del DLQI no es imperativo y el diagnóstico puede hacerse sin este índice<sup>141</sup>. Los criterios previamente descritos es lo que Finlay definió como la “regla de los dieces”<sup>159</sup>.

Cabe destacar que estos criterios pueden variar levemente de unos a otros autores. Así, por ejemplo, algunos consideran psoriasis moderada a aquella con PASI entre 7 y 12 y grave con PASI  $> 12$ <sup>143</sup>. Igual que hay autores para los que un BSA  $> 5$  define una

psoriasis moderada-grave<sup>160</sup> mientras que la mayoría prefiere considerarla como tal si el BSA>10<sup>141,142</sup>.

También hemos de tener en cuenta que hay otras características de la enfermedad que se han considerado como definitorias de gravedad, como son la presencia de formas especiales de psoriasis (invertida, pustulosa, eritrodérmica), ciertas localizaciones de difícil manejo o la necesidad de administrar un tratamiento sistémico y que se exponen en la siguiente tabla.

1. PASI >10 o BSA >10 o DLQI >10
2. Psoriasis que requiera o haya requerido en algún momento de su evolución tratamiento sistémico (incluyendo terapia convencional, biológicos o fototerapia)
3. Psoriasis eritrodérmica
4. Psoriasis pustulosa generalizada
5. Psoriasis pustulosa generalizada si asocia limitaciones funcionales o psicológicas
6. Psoriasis que afecta áreas expuestas (cara), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes, cuando hay un impacto funcional y/o psicológico en el paciente
7. Psoriasis asociada con artritis psoriásica

Sólo es necesario un criterio para el diagnóstico

**Tabla 2.** Criterios definitorios de psoriasis moderada-grave según Daudén y cols<sup>141</sup>.

Como puede evidenciarse, ninguno de estos índices o criterios tiene en cuenta la sintomatología del paciente, que en la mayoría de los casos es determinante a la hora de tomar una decisión terapéutica y a la hora de valorar la respuesta.

#### **1.4.6. Otras medidas**

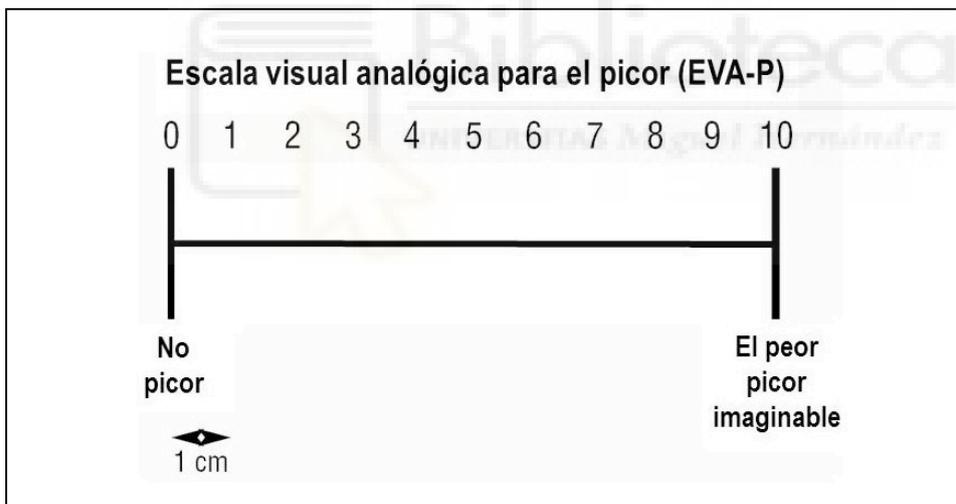
Tanto el prurito como el dolor son síntomas que pueden experimentar los pacientes con psoriasis. El prurito en la psoriasis suele limitarse a la zona afecta, pero muchos individuos describen este síntoma en la piel respetada y hasta un 30% refieren que es generalizado<sup>161,162</sup>. Recientemente se ha demostrado que el prurito es considerado por la mayor parte de los pacientes como el síntoma más molesto que acompaña a la psoriasis, siendo más importante que el eritema, la descamación, las alteraciones ungueales, la rigidez articular o los problemas de sueño<sup>19</sup>.

Con respecto al dolor, a pesar de la escasez de literatura que evalúe la prevalencia del dolor cutáneo en la psoriasis, en los últimos años han aparecido algunos estudios que reflejan la importancia de este síntoma. Sampogna y cols.<sup>163</sup> evaluaron casi mil pacientes hospitalizados de los cuales el 26% de los individuos psoriásicos refirieron dolor cutáneo, mientras que en el estudio de Ljosaa y cols.<sup>164</sup> la prevalencia de dolor fue del 42,6%.

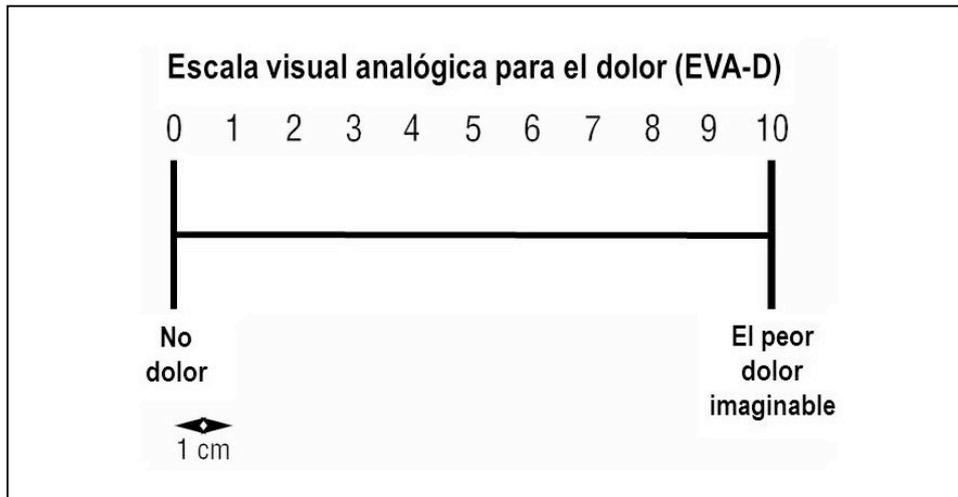
De la relación de ambos síntomas con el deterioro en la calidad de vida de los pacientes nace la importancia de medirlos y cuantificarlos de forma rutinaria en las consultas de dermatología. Para ello la escala más ampliamente extendida es la escala visual analógica (EVA). A pesar de que fue inicialmente utilizada para la valoración del dolor, también ha sido validada para explorar el prurito<sup>165,166</sup>, siendo en la actualidad la escala más ampliamente aceptada y utilizada con este fin, tras haber demostrado su validez y fiabilidad<sup>166</sup>. La EVA es una escala muy sencilla y reproducible que consta de una línea horizontal de diez centímetros con dos extremos, correspondiendo el izquierdo a la ausencia de sintomatología y el derecho a la sintomatología más severa imaginable. Al

paciente se le pide que ponga una marca vertical en el punto que él considere que mejor describe la intensidad de su sintomatología.

Como variante de la anterior, la escala numérica divide la línea en marcas de 1 centímetro que se marcan con números ascendentes que van del 0 al 10 y sus extremos se corresponden con la escala visual analógica, es decir, el 0 con ausencia de sintomatología y el 10, con la peor imaginable. Esta escala ha demostrado su validez y fiabilidad en pacientes con psoriasis a los que se les pidió la evaluación del prurito de mayor intensidad que habían padecido las 24 horas previas<sup>167</sup>. Cabe destacar, que en la evaluación del prurito, a pesar de demostrar una buena correlación, los pacientes presentan resultados significativamente más elevados cuando utilizan la escala numérica en comparación con la EVA<sup>165</sup> y que esta última ha demostrado ser más sensible<sup>166</sup>.



**Figura 13.** Escala Visual Analógica y Escala Numérica para prurito.



**Figura 14.** Escala Visual Analógica y Escala Numérica para dolor.

En el año 2021 se publicaron los datos sobre un instrumento que considera el concepto de **actividad mínima de la enfermedad** en la psoriasis<sup>168</sup> según acuerdo por dermatólogos y pacientes. Así la actividad mínima es definida como: ausencia de artritis activa, prurito  $\leq 1/10$ ; descamación  $\leq 2/10$ ; enrojecimiento  $\leq 2/10$ ; visibilidad  $\leq 2/10$ ; BSA  $\leq 2$ ; DLQI  $\leq 2$ ; y sin lesiones en ubicaciones especiales<sup>168</sup>. Por diseño, los dominios son representativos del impacto de la enfermedad. Esta definición puede utilizarse como una medida de manejo adecuado y reemplazar otras herramientas subjetivas o restrictivas<sup>168</sup>

## 1.5. Tratamiento

El cuidado de los pacientes con psoriasis requiere no sólo focalizar los esfuerzos terapéuticos en las lesiones cutáneas, sino que ha de integrar también las comorbilidades que presente o pueda presentar en el transcurso de la enfermedad. El hecho de que algunas de estas terapias supongan un beneficio adicional en el tratamiento de las comorbilidades y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular basado en su efecto sobre la inflamación sistémica, está aún por demostrar. Pero lo que sí es cierto, es que el manejo diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar y atender todas las dimensiones de la psoriasis.

Hasta la fecha no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que los pacientes deben ser informados de la naturaleza crónica de la misma. En este aspecto, su manejo requiere también considerar los efectos que produce en la calidad de vida de los pacientes, y la elección del fármaco más adecuado atendiendo a sus efectos beneficiosos y perjudiciales a largo plazo. Es importante evaluar las contraindicaciones absolutas y relativas de todos los tratamientos, especialmente sistémicos, biológicos y fototerapia, para lo cual es importante conocer sus mecanismos de acción.

Las opciones terapéuticas son variadas, desde tratamientos tópicos a sistémicos incluyendo fármacos biológicos con dianas específicas, así como la fototerapia. Durante los últimos años los resultados del área de la investigación en biología molecular han resultado en un arsenal terapéutico de nuevos tratamientos que hacen que el abanico de posibilidades sea cada vez aún mayor. La necesidad de nuevas terapias de la psoriasis ha resultado en avances en la producción de fármacos biológicos y en la mejora de fármacos tradicionales.

Antes de escoger un tratamiento específico, es importante excluir factores desencadenantes de la enfermedad tales como infecciones, fármacos o estrés psicológico, cuyo manejo por sí mismos puedan conducir a una mejoría clínica. Además, es crucial evaluar diferentes aspectos de la severidad de la enfermedad, como el área afecta y el grado de eritema, descamación e induración (factores evaluables todos ellos mediante el PASI). Otro factor es la afectación que la enfermedad está

produciendo en la calidad de vida (evaluado mediante el DLQI) en la cual influyen la visibilidad de las lesiones y la sintomatología de las mismas, tanto prurito como dolor. Así mismo es importante evaluar la respuesta a tratamientos previos y considerar la enorme variabilidad interindividual de las diferentes terapias. Por último, debido a que algunas terapias se prolongan durante largos periodos de tiempo, es importante contar con la disponibilidad del paciente, factor muchas veces limitante en las sesiones de fototerapia o las citas para administración y recogida de fármacos sistémicos y biológicos.

### **1.5.1. Tratamientos sistémicos**

El metotrexato (MTX), la ciclosporina A y los retinoides son fármacos sistémicos tradicionales utilizados en la psoriasis. Todos los primeros son fármacos orales a excepción del MTX, que también está disponible para administración subcutánea. El dimetilfumarato y el apremilast, son los fármacos más nuevos que han sido aprobados para la psoriasis.

#### **1.5.1.1. Metotrexato**

MTX es un compuesto semejante al ácido fólico que inhibe la síntesis de ADN al bloquear la biosíntesis de timidina y purina. La dosis inicial recomendada es de 7,5-10 mg/semanales, y puede aumentarse hasta un máximo de 25 mg/semanales<sup>169</sup>. Resultados de estudios retrospectivos han descrito una respuesta exitosa al tratamiento (definida por disminución de PASI50-75 y valor absoluto de DLQI) en 33%, 47% y 64% de pacientes a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Con respecto a la artritis psoriásica algunos trabajos han mostrado que solo el 22,4 % de los pacientes reducen al mínimo la actividad de la enfermedad, y solo el 27,2 % alcanza un PASI75 en la semana 12<sup>170</sup>. La presencia del gen HLA-Cw6 se ha sugerido como un marcador potencial para identificar pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con MTX<sup>171</sup>. Los efectos secundarios comunes del MTX incluyen náuseas, leucopenia y elevación de las transaminasas hepáticas. Además es teratogénico. A pesar de ello, sigue

siendo un fármaco de primera línea de uso frecuente, debido a su rentabilidad, y la vigilancia estrecha de la función hepática y el hemograma completo hacen factible la administración a largo plazo.

### 1.5.1.2. Ciclosporina

La **ciclosporina** es un inmunosupresor inhibidor de células T del grupo de los inhibidores de la calcineurina. La ciclosporina es eficaz como inductor de remisión en la psoriasis y como terapia de mantenimiento hasta por dos años<sup>172</sup>. La hipertensión, la toxicidad renal y el cáncer de piel no melanoma constituyen efectos secundarios potenciales significativos. La nefrotoxicidad está relacionada con la duración del tratamiento y la dosis. Por eso, se emplea ciclosporina como una terapia intermitente y a corto plazo. La dosis es de 2,5 a 5,0 mg/kg de peso corporal hasta por 10 a 16 semanas. Se recomienda disminuir la dosis del medicamento de forma progresiva antes de su suspensión para prevenir recaídas<sup>172</sup>. Recientemente un estudio de meta-análisis aportó evidencias sobre la eficacia de la ciclosporina A administrada de forma tópica para afecciones mucocutáneas de origen autoinmune entre ellas la psoriasis<sup>173</sup>.

Se han desarrollado en estudios experimentales unas matrices de microagujas (MN) de alcohol polivinílico (PVA), para pinchar y liberar ciclosporina por vía transcutánea y conseguir un efecto sistémico. Las MN fueron preparadas y evaluadas para carga de fármacos, liberación *in vitro*, estudios de permeabilidad de la piel y actividad antipsoriásica *in vivo*. Las MN mostraron una buena fuerza de penetración en la piel (hasta 630  $\mu\text{m}$ ) y una liberación rápida (87% en 60 minutos) del fármaco con una penetración eficiente a través de la capa de la piel 60 min después de la inserción en la piel porcina. La aplicación de las MN resultó en una reducción significativa en la puntuación PASI, los niveles de citoquinas proinflamatorias y una reducción notable en el tamaño del bazo de los cerdos. Basados en estas evidencias los autores plantean que el desarrollo de una la matriz de MN podría ser una excelente alternativa a las formas de dosificación existentes que pueden administrar ciclosporina por vía transdérmica para tratar la psoriasis<sup>174</sup>.

### 1.5.1.3. Retinoides

Los **retinoides** son moléculas naturales o sintéticas relacionadas con la vitamina A. La acitretina es el retinoide utilizado en el tratamiento de la psoriasis. Afecta a los procesos transcripcionales celulares al actuar a través de receptores nucleares, conduciendo a la normalización de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Un estudio multicéntrico y aleatorizado mostró que el 22,2% y el 44,4% de los pacientes mejoraban significativamente los valores de PASI75 y PASI50 a las 24 semanas<sup>175</sup>. La acitretina es administrada inicialmente a 0,3-0,5 mg/kg de peso corporal por día. La dosis máxima es de 1 mg/kg peso corporal/diario. La queratitis es el efecto secundario más común, el cual aparece en función de la dosis en todos los pacientes. Otros efectos adversos incluyen conjuntivitis, efluvio, hepatitis y teratogenicidad<sup>176</sup>.

### 1.5.1.4. Ésteres de ácido fumárico

Los **ésteres de ácido fumárico** (FAE) son pequeñas moléculas con propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. No se ha aclarado el mecanismo de acción exacto, pero se cree que implica una interacción con el glutatión, que entre otros mecanismos, inhibe la actividad transcripcional de NF-κB suprimiendo procesos de inflamación mediados por diferentes componentes del sistema inmune. Inicialmente, los FAE estaban disponibles como una mezcla de fumarato de dimetilo (DMF) y fumarato de monoetilo (MEF), siendo el primero el principal compuesto activo de la formulación. Se ha descrito que el DMF disminuye la capacidad migratoria de los monocitos slan+ (un tipo frecuente de CD inflamatorias dérmicas derivadas de monocitos), y también inhibe la inducción de respuestas inmunológicas tipo Th1/Th17<sup>177</sup>. DMF y MEF fueron aprobados en 1994 en Alemania para el tratamiento de placa severa de psoriasis, y en 2008 se amplió la indicación para la psoriasis moderada. Esta licencia fue exclusiva de Alemania, donde sigue siendo un fármaco de primera línea. Sin embargo, tanto el DMF como el MEF no fueron aprobados como tratamiento en otros países europeos. Posteriormente, una nueva formulación de FAE que contiene exclusivamente el principal metabolito activo de DMF fue disponible en 2017 y aprobado para tratar la psoriasis en la Unión Europea, Islandia y Noruega<sup>178</sup>. Aunque no hay estudios que comparen DMF y MEF directamente a los productos biológicos, varios estudios

documentan su eficacia<sup>179</sup> describiendo mejorías notables tanto en individuos con psoriasis en placas, como artritis psoriásica y psoriasis ungueal. Los efectos secundarios más comunes son síntomas gastrointestinales, que generalmente son dosis-dependientes, de gravedad leve y se resuelven con el tiempo. Así mismo hay que conocer que los FAE pueden disminuir los recuentos de linfocitos y leucocitos recomendándose, por tanto, realizar un hemograma completo antes de iniciar el tratamiento y mensualmente para DMF/MEF o cada tres meses para DMF<sup>179</sup>.

#### **1.5.1.5. Apremilast**

**Apremilast** es una molécula que actúa inhibiendo la fosfodiesterasa-4. Esto conduce a la reducción de la expresión de las citocinas proinflamatorias TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL-12 y al aumento de expresión de IL-10. Éstos efectos antiinflamatorios lo produce a nivel de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales<sup>180</sup>. Estudios realizados con apremilast con células slan+ han mostrado que este fármaco reduce fuertemente la producción de TNF- $\alpha$  e IL-12, pero aumenta la secreción de IL-23 y producción de IL-17 en células T<sup>181</sup>. Estos efectos duales sobre las células presentadoras de antígenos slan+ pueden limitar las respuestas terapéuticas. Con respecto a su eficacia, apremilast ha mostrado una respuesta PASI75 del 33,1% en la semana 16<sup>182</sup>. También es eficaz para la psoriasis palmoplantar, del cuero cabelludo y de las uñas, además de la artritis psoriásica<sup>183</sup>. Los eventos adversos más comunes afectaron el tracto gastrointestinal (náuseas y diarrea) y vías respiratorias superiores (infecciones y nasofaringitis), que suelen ser de naturaleza leve y auto-resolutivos con el tiempo.

#### **1.5.2. Tratamientos biológicos**

En el contexto del tratamiento de la psoriasis, el uso actual del término biológico se refiere a complejos de moléculas que incluyen anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión. Los tratamientos biológicos son diferentes de las terapias sistémicas descritas anteriormente en el sentido de que se dirigen a vías inflamatorias específicas y son administrados por vía subcutánea o por vía intravenosa en diferentes dosis y horarios

semanales. Actualmente, la investigación y producción de biológicos están enfocadas a dos vías cruciales en el desarrollo y la cronicidad de la placa psoriásica: el eje IL-23/Th17 y la señalización de TNF- $\alpha$ . La revolucionaria vía anti-JAK también está siendo ampliamente investigada al igual que en muchas otras enfermedades dermatológicas.

#### **1.5.2.1. Anti-TNF- $\alpha$**

Los inhibidores de TNF- $\alpha$  han estado disponibles durante más de una década. Son considerados la primera generación de biológicos, y son efectivos para la psoriasis en placas y la artritis psoriásica. Los inhibidores de TNF- $\alpha$  siguen siendo los estándares utilizados para evaluar la eficacia de los fármacos en la investigación clínica de la psoriasis. Actualmente hay cuatro medicamentos en esta categoría: etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab<sup>172</sup>.

##### 1.5.2.1.1. Etanercept, infliximab y adalimumab

**Etanercept** es único en la categoría de productos biológicos en el sentido de que no es un anticuerpo monoclonal, sino más bien una proteína de fusión humana recombinante. La porción del receptor para el ligando TNF- $\alpha$  se fusiona con la región Fc de un anticuerpo IgG1. Fue el primer inhibidor de TNF- $\alpha$  aprobado por la FDA para la psoriasis<sup>184</sup>. **Infliximab** es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico, y **adalimumab** es una IgG1 monoclonal humana. Neutralizan la actividad del TNF- $\alpha$  al unirse a su forma soluble y a su receptor. En el tratamiento de la psoriasis muestran diferentes respuestas PASI75: 52% para etanercept, 59% para adalimumab y 80% para infliximab. Infliximab muestra superioridad en términos de eficacia en comparación con los otros inhibidores de TNF- $\alpha$ , y en comparación con ustekinumab mostró un rendimiento similar<sup>172,185</sup>. La naturaleza quimérica de infliximab podría contribuir a un mayor potencial inmunogénico del fármaco, que a su vez podría influir en la supervivencia del fármaco.

#### 1.5.2.1.2. Certolizumab

**Certolizumab pegol** es un fragmento Fab' pegilado de un anticuerpo monoclonal humanizado contra TNF- $\alpha$ <sup>186</sup>. La pegilación es la conjugación covalente de proteínas con polietilenglicol (PEG), y se le atribuye una serie de mejoras biofarmacéuticas, incluido el aumento de la vida media y la modulación de la inmunogenicidad. La indicación inicial para el tratamiento de la enfermedad de Crohn con este fármaco se extendió a la artritis psoriásica y posteriormente al de la psoriasis en placas<sup>187</sup>. Certolizumab ha mostrado una respuesta PASI75 del 83 %<sup>187</sup>. A diferencia de otros agentes anti-TNF- $\alpha$ , no tiene dominio Fc y por lo tanto no se transporta activamente a través de la placenta. Por eso, certolizumab pegol está aprobado para su uso durante el embarazo y la lactancia<sup>187</sup> y es el fármaco de elección en mujeres con deseo gestacional.

#### **1.5.2.2. Eje IL23/Th17**

Como se mencionó anteriormente, la IL-23 impulsa la expansión de las células Th17 cuyos efectos inflamatorios están a su vez mediados por IL-17A, IL-17F e IL-22. La IL-23 es un dímero compuesto por dos polipéptidos p40 y p19.

#### 1.5.2.2.1. Ustekinumab

El primer biológico aprobado para la psoriasis vulgar después de los inhibidores de TNF- $\alpha$  fue **ustekinumab**, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el subunidad p40. Como se comentó previamente, esta subunidad no es exclusiva de IL-23, sino que se comparte con IL-12<sup>188</sup>. La interleucina IL-12 es un dímero que consta del polipéptido p40 y el p35, y está involucrada en la diferenciación de células T vírgenes en células Th1<sup>189</sup>. A través de la segmentación de la p40, ustekinumab bloquea dos mecanismos diferentes de activación de células T, a saber, la selección Th1 y Th17. Ustekinumab también es eficaz para el tratamiento de la PsA y la enfermedad de Chron. Está disponible en dos dosis, 45 mg y 90 mg, dependiendo de un peso corporal umbral de 100 kg. El uso de ustekinumab está respaldado extensivamente por datos sobre la seguridad de su aplicación, pocos efectos secundarios, buena eficacia clínica y larga supervivencia del fármaco<sup>190</sup>. Se ha demostrado que ustekinumab 90 mg mostró una

respuesta PASI75 en el 72,4 % y en el 61,2% con 45 mg<sup>191</sup>. Los eventos adversos frecuentes incluyen nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, fatiga y dolor de cabeza. La eficacia clínica de ustekinumab y la dilucidación de su mecanismo de acción destacó el papel crucial de la IL-23 en la conformación la respuesta Th17<sup>192</sup>. Entre los efectos adversos graves destacar únicamente el empeoramiento de infecciones, habiéndose descrito casos de tuberculosis<sup>193</sup>.

La señalización Th1 es importante para la respuesta contra bacterias y patógenos virales. De hecho, un estudio mostró que la señalización de IL-12 tiene un efecto protector en un modelo de inflamación con imiquimod similar a la psoriasis<sup>194</sup>. Estos hallazgos impulsaron el desarrollo de medicamentos dirigidos a la p19, que es la subunidad exclusiva de IL-23. Este enfoque de focalización molecular más específico logró resultados clínicos exitosos. Tres anticuerpos monoclonales completamente humanos con especificidad p19 se encuentran disponibles y autorizados para la psoriasis: **guselkumab (GUS)**, **tildrakizumab (TIL)** y **risankizumab (RIS)** los cuales muestran superioridad en la eficacia clínica en comparación con adalimumab<sup>195</sup>.

#### 1.5.2.2.2. Guselkumab

GUS es una nueva terapia biológica que se dirige selectivamente a la IL-23 y es el primer inhibidor selectivo de la IL-23 de su clase aprobado para tratar la psoriasis en placas de moderada a grave. Se espera que estos inhibidores tengan algunas ventajas sobre los inhibidores de IL-17, ya que no empeoran la enfermedad inflamatoria intestinal y no están involucrados en el desarrollo de infecciones por *Candida*. Además, la inhibición selectiva de IL-23 puede tener beneficios adicionales sobre ustekinumab ya que las cascadas dependientes de IL-12 siguen siendo funcionales. Estos beneficios incluyen una disminución de las células T productoras de IL-17A en la piel y la promoción de un efecto antiinflamatorio a través de la producción de interferón- $\gamma$  e IL-10. En términos de eficacia, guselkumab mostró resultados prometedores en el tratamiento de la psoriasis y PsA. Ya están en marcha estudios sobre otras enfermedades inflamatorias y la enfermedad de Crohn. En general, guselkumab fue bien tolerado; el evento adverso más común fue la nasofaringitis<sup>196</sup>.

#### 1.5.2.2.3. Tildrakizumab

En términos de eficacia, pacientes que recibieron TIL mostraron un PASI75 del 74 % y un PASI90 del 52 % en la semana 16<sup>197</sup>. TIL se comparó con Etanercept, alcanzando reducciones de PASI mayores en las semanas 16 y 28 de tratamiento<sup>197</sup>. En dos ensayos clínicos de fase 3, TIL mostró una baja incidencia constante de eventos adversos, lo que subraya la seguridad y la tolerancia, que es quizás el punto más fuerte de esta molécula. La larga vida media permite inyecciones subcutáneas cada 12 semanas. El 78% de los pacientes lograron PASI75 a las 28 semanas, el 58% PASI 90, el 29% PASI 100 y el 70% lograron una puntuación de evaluación global del médico de claro o casi claro. Una alta proporción de pacientes mantuvo la respuesta PASI después de 2 años de tratamiento. TIL mejoró el índice de calidad de vida dermatológica, los problemas de relaciones personales relacionados con la psoriasis y las dificultades sexuales. La puntuación PASI inicial, el PGA y el IMC no predijeron la respuesta PASI90 en la semana 12; sin embargo, el logro de PASI50 en la semana 8 predijo una respuesta PASI90 en la semana 12<sup>198</sup>

#### 1.5.2.2.4. Risankizumab

RIS es un anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado que se dirige específicamente a la subunidad p19 de la IL-23, lo que, al igual que el resto de anti-IL23, inhibe la señalización celular dependiente de IL-23. El risankizumab subcutáneo está aprobado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que son candidatos para terapia sistémica (en la UE), aquellos que son candidatos para terapia sistémica o fototerapia (en EE. UU.) y aquellos que tienen una respuesta inadecuada a la terapia convencional (en Japón). En ensayos pivotaes de fase III, risankizumab fue más eficaz que placebo, ustekinumab y adalimumab con respecto a la proporción de pacientes que lograron un PASI90 y una puntuación de sPGA de 0 o 1 en la semana 16, con estos beneficios mantenidos a largo plazo. En ensayos comparativos de apoyo, risankizumab también fue superior a secukinumab y FAE en términos de tasa de respuesta PASI90<sup>199</sup>. En un estudio de extensión abierto, risankizumab se asoció con una eficacia mejorada y duradera después de cambiar de ustekinumab o adalimumab, así como con un mantenimiento duradero de la eficacia durante más de 2,5 años de

exposición continua<sup>199</sup>. Los datos de mejoría del PASI en la semana 12 descritos han sido: 88 % PASI75, 81 % PASI90 y 48% PASI100. Los pacientes fueron seguidos durante 48 semanas después de la última inyección en la semana 16, y una cuarta parte de ellos mostró un PASI100 mantenido<sup>200</sup>. El tratamiento con risankizumab mejoró la calidad de vida relacionada con la salud y, en general, fue bien tolerado, tanto a corto como a largo plazo.

### **1.5.2.3. Anti-IL17**

Con respecto a la IL17, hasta el momento están disponibles cuatro anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra esta molécula. El **secukinumab** y el **ixekizumab** que bloquean la producción de IL-17A, el **brodalumab** que está dirigido contra el receptor A de IL-17, y el **bimekizumab** que bloquea IL17A y F. Esta familia de biológicos tienen la particularidad de que son de acción rápida, y muestran diferencias significativas con el placebo el término de eficacia dentro de la primera semana de tratamiento.

#### 1.5.2.3.1. Secukinumab e ixekizumab

**Secukinumab** (SECU) fue el primer inhibidor de IL-17A aprobado para la psoriasis en 2015. Un año después, la aprobación se extendió para incluir PsA y espondilitis anquilosante. Se ha demostrado que en la semana 12, el 81,6% de los pacientes en tratamiento con SECU alcanzó una respuesta PASI75, y el 28,6% alcanzó una respuesta PASI100<sup>70</sup>. SECU mostró un inicio de acción rápido, lo que refleja una probabilidad significativa logrando PASI75 ya en la primera semana de tratamiento en comparación con ustekinumab y superó este último en superioridad clínica en la semana 16 y 52, además SECU mantuvo más del 80% PASI75 en la semana 52<sup>201</sup>.

**Ixekizumab** (IXE) también mostró un inicio de acción significativamente rápido en la primera semana en comparación con placebo: una respuesta PASI75 del 50 % en la semana cuatro y PASI 90 del 50% en la semana ocho. En la semana 12, las tasas fueron del 89,1% para PASI75 y del 35,3 % para PASI100<sup>71</sup>. SECU e IXE han demostrado ser

eficaces para la psoriasis del cuero cabelludo y las uñas, que son dos variantes clínicas resistentes a los tratamientos convencionales tópicos<sup>71</sup>. Se ha observado que tras la suspensión del tratamiento con SECU el 21% de los pacientes mantuvieron su respuesta después de un año y el 10% después de dos años<sup>202</sup>. Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pacientes que recibieron SECU en la dosis clínicamente aprobada hasta 12 semanas, demostró que después de 12 semanas de tratamiento, SECU revirtió la histopatología de la placa en la mayoría de los pacientes<sup>203</sup>. La supresión del eje IL-23/IL-17 por SECU fue evidente en la semana 1 y continuó hasta la semana 12, incluidas las reducciones en los niveles de la citocina IL-23, el objetivo del fármaco IL-17A y  $\beta$ -defensina 2. La supresión del eje IL-23/IL-17 por SECU en la semana 4 se asoció con respuestas clínicas e histológicas en la semana 12. SECU no afectó la activación de células T *ex vivo*, lo que es consistente con su efecto favorable a largo plazo<sup>203</sup>.

#### 1.5.2.3.2. Brodalumab

**Brodalumab (BRO)** es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige al receptor de IL-17 tipo A, inhibiendo así la actividad biológica de IL-17A, IL-17F, interleucina-17A/F e interleucina-17E (también llamada interleucina-25), mostrando una tasa de respuesta PASI 75 del 83,3 %, PASI 90 del 70,3 % y PASI 100 del 41,9 % en la semana 12 y un perfil de seguridad satisfactorio<sup>204</sup>.

#### 1.5.2.3.3. Bimekizumab

**Bimekizumab (BIM)**, un nuevo anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que neutraliza tanto la IL-17A como la IL-17F, fue aprobado recientemente para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que son candidatos para la terapia sistémica. Bimekizumab representa el último tratamiento anti IL-17 disponible para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Los perfiles de seguridad y eficacia de bimekizumab se evaluaron en cuatro ensayos clínicos de fase III, que evaluaron bimekizumab versus placebo y ustekinumab (BE VIVID), versus placebo (BE READY), versus adalimumab (BE SURE) y versus secukinumab (BE

RADIANT). En general, bimekizumab mostró resultados prometedores en términos de eficacia y seguridad, lo que permitió alcanzar PASI90 y PASI100 en poco tiempo (tan pronto como en la semana 4) y mantenerlo a largo plazo (52 semanas), con un perfil de seguridad aceptable, comparable con ADA, UST y SECU<sup>205</sup>.

La terapia dirigida a la señalización de IL-17 ejerce algún efecto modificador de la enfermedad que podría restablecer la homeostasis de las vías inflamatorias en un subconjunto de pacientes con psoriasis. Los efectos secundarios generales bajo el bloqueo de IL-17 incluyen nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y artralgia. Por otra parte, la señalización de IL-17 es crítica para la defensa aguda contra bacterias extracelulares e infecciones fúngicas. Por ejemplo, las infecciones por *Cándida* son más frecuentes en pacientes que reciben productos biológicos anti-IL17 como SECU e IXE comparados con etanercept<sup>200</sup>. No obstante, las infecciones por *cándida* descritas no han sido graves y no requirieron la interrupción del tratamiento. El riesgo de reactivación de la tuberculosis se considera pequeño bajo terapias biológicas distintas de anti-TNF- $\alpha$  sin embargo productos biológicos anti-IL-17 no deben usarse en pacientes con psoriasis que también padecen la enfermedad de Chron<sup>172</sup>.

### **1.5.3. Biosimilares en Psoriasis**

La introducción de biosimilares para distintas enfermedades está revolucionando la industria farmacéutica. Dado que las patentes de muchos productos biológicos están a punto de caducar o ya han caducado, las versiones biosimilares de estos medicamentos están siendo desarrollados o ya han ingresado al mercado. Un biosimilar es un producto biológico que debe cumplir dos requisitos: debe ser muy similar a un producto biológico aprobado y no tener diferencias clínicamente significativas en seguridad, pureza o potencia en comparación con la referencia producto. Las directrices para el desarrollo y aprobación de biosimilares han sido emitidas por la EMA, la FDA y la Organización Mundial de la Salud. Hay actualmente ocho biosimilares de adalimumab, cuatro biosimilares de infliximab y dos biosimilares de etanercept aprobados en Europa.

Al reducir los costes del tratamiento sistémico para pacientes con psoriasis, los biosimilares también pueden aumentar el acceso a productos biológicos<sup>206</sup>.

#### 1.5.4. Medicamentos en proceso de investigación

**Tofacitinib** es un inhibidor oral de JAK actualmente aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide (AR) y PsA. El tratamiento con Tofacitinib ha mostrado una tasa de respuesta PASI75 del 59% y PASI90 del 39% en la semana 16 y también ha sido eficaz para la psoriasis ungueal. Un estudio de metaanálisis reciente ha confirmado la eficacia de este biológico así como una seguridad no inferior en comparación con el placebo<sup>207</sup>.

**Upadacitinib** es otro inhibidor de JAK que actualmente se encuentra en la fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de la PsA<sup>208</sup>.

La tirosina quinasa 2 (TYK2) es responsable de mediar la señalización inmunitaria de IL-12, IL-23 e IFN tipo I, sin interferir con otras funciones sistémicas críticas como lo hacen otras proteínas JAK. **Deucravacitinib (DEU)** es un nuevo fármaco oral que inhibe selectivamente TYK2, otorgándole un bajo riesgo de efectos secundarios. Después de buenos resultados de eficacia y seguridad en un ensayo de fase II controlado con placebo, dos ensayos de fase III de 52 semanas evaluaron DEU 6 mg contra placebo y apremilast, incluyendo a 1688 pacientes con psoriasis de moderada a grave. Después de 16 semanas, en ambos estudios, más del 50% de los pacientes tratados con DEU alcanzaron PASI75, que fue significativamente superior al placebo y apremilast. Estos resultados mejoraron hasta la semana 24 y se mantuvieron hasta la semana 52, con más del 65 % de los pacientes alcanzando PASI75 en este punto. Los pacientes también informaron una reducción en los signos y síntomas, con mayor impacto en la picazón. DEU fue bien tolerado y seguro. No se han descrito casos de infecciones graves, eventos tromboembólicos o anormalidades de laboratorio, que son una preocupación entre otros inhibidores de JAK. Por el momento se han descrito datos de eficacia y seguridad durante un máximo de 2 años. A pesar de los avances en el tratamiento de la psoriasis, especialmente entre los agentes biológicos, un nuevo fármaco oral, eficaz y seguro puede aportar varias ventajas a los prescriptores y pacientes<sup>209</sup>.

El **piclidenoson**, un inhibidor del receptor de adenosina A3; el **selopitant**, un antagonista del receptor de neuroquinina-1; así como **inhibidores de ROR $\gamma$ t** se están probando como tratamientos orales para la psoriasis<sup>172</sup>. Además, hay 13 ensayos clínicos de fase III registrados que prueban biosimilares para adalimumab, infliximab y etanercept<sup>172</sup>.

Como ya se explicó, recientemente se ha demostrado que la psoriasis pustular es patógenicamente diferente que la placa crónica psoriasis, ya que la principal molécula implicada en su patogenia es la IL-36. Esta IL, familia de la IL-1, se expresa en los queratinocitos y al unirse a su receptor IL-36R potencia la producción de interferón por parte de la CDp y estimula el reclutamiento de leucocitos. Entre el 46-82% de los casos de PPG no asociado a psoriasis en placas presentan mutaciones en el **antagonista del IL-36R**, y del 10-17% de los casos de PPG asociado a psoriasis en placas. Por ello se encuentra en investigación en un estudio de fase I que evalúa seguridad y eficacia un nuevo anticuerpo IL-36R (**spesolimab**) en 7 pacientes. De ellos, 3 pacientes tenían un mutación en IL36RN y 1 paciente tenía una mutación en CARD14. Todos recibieron una dosis única intravenosa de 10 mg/kg de spesolimab y fueron seguidos durante 20 semanas. Ninguno de los pacientes ni 124 voluntarios sanos experimentaron efectos adversos graves. El punto final de eficacia definido como una puntuación en la evaluación global del médico de 0 o 1 fue logrado en 5 pacientes en la semana 1 y en todos los pacientes en la semana 4. Se observó una reducción del índice a las 2 y 4 semanas, respectivamente y se mantuvo en la semana 20. La respuesta molecular fue evaluada usando biomarcadores en muestras lesionales y no lesionales de biopsias de piel y en la sangre, y mostró una rápida regulación a la baja de los genes implicados en la inmunidad innata, inflamación mediada por Th1/Th17 y vías neutrofílicas<sup>210</sup>.

Con respecto a nuevos tratamientos tópicos, **tapinarof (TAP)** y **roflumilast (ROF)** han sido recientemente aprobados por la FDA. TAP es una pequeña molécula que actúa como agente modulador del receptor de hidrocarburo arilo (AhR). Es el primero en su clase y está en desarrollo clínico (fase III) para el tratamiento de la psoriasis y la dermatitis atópica<sup>211</sup>. La eficacia de TAP en la psoriasis se atribuye a su unión y activación específicas de AhR, un factor de transcripción dependiente de ligandos, que

conduce a la regulación a la baja de las citocinas proinflamatorias, incluida la IL-17, y a la regulación de la expresión de la proteína de la barrera cutánea para promover la normalización de la barrera cutánea. La señalización de AhR regula la expresión génica en las células inmunitarias y las células de la piel y tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la piel. La señalización de AhR mediada por TAP subyace en la base mecánica de la eficacia significativa y la tolerabilidad aceptable observada en los ensayos clínicos de fase temprana de su presentación en crema en el tratamiento de la psoriasis<sup>211</sup>.

La crema de ROF (ARQ-151) es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-4 altamente potente. En un estudio de fase II se evaluó la seguridad y la eficacia de la crema de roflumilast al 0,5 % y al 0,15 % una vez al día en pacientes con psoriasis crónica en placas. Los eventos adversos (todos leves/moderados; ninguno grave o grave) fueron similares entre los brazos activos y el vehículo y se limitaron al sitio de aplicación. La variable principal de eficacia se cumplió para ambas dosis de crema de roflumilast: la mejora en la semana 4 fue estadísticamente significativa para roflumilast al 0,5 % ( $p = 0,0007$ ) y al 0,15 % ( $p = 0,0011$ ) frente al vehículo; la significación se alcanzó a las 2 semanas. Para ambas dosis de crema de roflumilast, se observó una mejora del 66% al 67% con respecto al valor inicial en la semana 4, sin alcanzar una meseta, frente al 38% de mejora para el vehículo<sup>212</sup>.

La tabla 3 recoge los principales tratamientos aprobados en España para psoriasis, su eficacia y nivel de evidencia.

	Eficacia	Nivel de evidencia	A destacar
<b>Corticoides tópicos</b>	60%	1	Atrofia cutánea en su uso prolongado
<b>Derivados de la vitamina D</b>	45%	1	El más segura a largo plazo
<b>Inhibidores de la calcineurina</b>	30%	2/3	Para zonas como cara o pliegues
<b>UVB</b>	70%	2	Precisa tiempo y la dosis acumulada puede producir efectos secundarios
<b>PUVA</b>	90%	2	Precisa tiempo y la dosis acumulada puede producir efectos secundarios
<b>Acitretina</b>	15%	2	Evitar en mujeres jóvenes
<b>Ciclosporina</b>	45%	1	Recomendado uso limitado por nefrotoxicidad
<b>Metotrexato</b>	50%	2	También efectivo en artritis psoriásica
<b>Ésteres del ácido fumárico</b>	50%	2	Oral.
<b>Apremilast</b>	30%	1	Oral. También efectivo en artritis psoriásica
<b>Infliximab</b>	80%	1	Muy rápido inicio de acción. Precisa tiempo y medios hospitalarios
<b>Etanercept</b>	50%	1	Efectivo en uso intermitente
<b>Adalimumab</b>	70%	1	El más usado para esta indicación
<b>Ustekinumab</b>	70%	1	Dosificación más cómoda
<b>Secukinumab</b>	80%	1	Frecuente PASI100
<b>Ixekizumab</b>	90%	1	Frecuente PASI100
<b>Tildrakizumab</b>	70%	1	Eficacia comparable
<b>Risankizumab</b>	90%	1	PASI80
<b>Secukinumab</b>	28%	1	PASI100
<b>Brodalumab</b>	48%	1	PASI100
<b>Certolizumab Pegol</b>	83%	1	PASI75
<b>Bimekizumab</b>		1	PASI100
<b>Guselkumab</b>		1	PASI100

La eficacia es la proporción estimada de pacientes que alcanzan al menos una mejoría del 75% en el PASI desde el inicio hasta completar la terapia a corto plazo. Traducido y adaptado de Boehncke y Schön<sup>34,213</sup>.

**Tabla 3.** Tratamientos para la psoriasis.

### 1.5.5. Objetivos terapéuticos

Recientemente se ha publicado un documento que suscribe las recomendaciones del grupo de psoriasis (GPS) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) con nuevas especificaciones en cuanto a consideraciones en el diagnóstico y la terapéutica de los pacientes con psoriasis moderada a grave. El objetivo de estas recomendaciones es proporcionar a los dermatólogos una herramienta de consulta y apoyo en la toma de decisiones terapéuticas, que facilite que los pacientes con psoriasis moderada-grave reciban el mejor tratamiento disponible en cada momento. Estas recomendaciones también representan el posicionamiento de la dermatología española a través del GPS y, por ende, un instrumento útil para los farmacéuticos hospitalarios, las asociaciones de pacientes, los gerentes de hospitales y las autoridades sanitarias. En el documento se incluyen principios generales sobre el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada-grave, la definición de objetivos terapéuticos y los criterios de indicación y selección de tratamiento tanto en primera como en sucesivas líneas terapéuticas de fármacos biológicos.

Tomando en cuenta los criterios definitorios de psoriasis moderada-grave según Daudén y cols<sup>141</sup> establecidos en 2016, en este documento se plantean algunas modificaciones y recomendaciones. En primer lugar, el PASI sigue siendo el estándar aceptado de medida de actividad de la enfermedad y debe ser evaluado en cada visita<sup>214</sup>. Las medidas de mejoría relativas como el PASI70 o PASI 90 continúan considerándose apropiadas para evaluar la respuesta terapéutica en los ensayos clínicos aleatorios y para efectuar comparaciones directas o indirectas<sup>214</sup>. En cambio en la práctica, para el establecimiento del objetivo terapéutico y la respuesta al tratamiento en el GPS considera actualmente que la evaluación del PASI absoluto es más adecuada que el PASI relativo como medida de actividad con fines de establecer objetivos terapéuticos y para la monitorización de la respuesta al tratamiento, básicamente porque no depende del PASI basal<sup>214</sup>. También sigue siendo apropiado el uso del DLQI y el BSA para tomar decisiones en cuanto al tratamiento a seguir en cada paciente<sup>214</sup>. El BSA siempre debe calcularse si se evalúa el PGA<sup>214</sup>. Como ya se venía haciendo, en la evaluación del impacto en la calidad de vida es recomendable incluir una escala analógica visual con el

fin de evaluar el prurito y la satisfacción del paciente con el tratamiento<sup>214</sup> En la evaluación de localizaciones especiales (genital, cuero cabelludo y región palmoplantar), se recomienda utilizar el PGA<sup>214</sup> y en el caso de la psoriasis ungueal el *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI)<sup>214</sup>.

Actualmente, se encuentran disponibles en el mercado nuevos productos farmacológicos así como más evidencia sobre la calidad<sup>215</sup>, que permiten que los objetivos terapéuticos para la psoriasis moderada a grave sean más elevados. Debido a la eficacia de los últimos fármacos disponibles, una mayor proporción de pacientes con psoriasis moderada-grave tiene la oportunidad de alcanzar el aclaramiento completo. De hecho se han descrito respuestas PASI 100 del 13,7-57,2%<sup>216,217</sup> a las 16 semanas de tratamiento. Teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica de psoriasis y la variabilidad en la respuesta a los tratamientos, actualmente se considera que en el manejo de los pacientes con psoriasis moderada-grave se pueden establecer objetivos terapéuticos óptimos o ideales y objetivos clínicamente adecuados para cada paciente de forma individual<sup>214</sup>. El objetivo terapéutico debe individualizarse y adaptarse a las características de la enfermedad de cada paciente de forma independiente al tipo de fármaco que se pretenda utilizar<sup>214</sup>. Es recomendable al establecer el objetivo terapéutico hacer esta diferenciación entre: objetivo óptimo y objetivo clínicamente adecuado. Entre los **objetivos óptimos** deben incluirse: alcanzar una respuesta PASI 100, el PASI absoluto 0 o el aclaramiento completo, la ausencia de manifestaciones clínicas asociadas a la psoriasis y la ausencia de impacto de la psoriasis en las esferas psicológica, emocional, social y laboral del paciente<sup>214</sup>. Mientras que entre los **objetivos clínicamente adecuados** se ha incluido la respuesta PASI 90 y el PASI absoluto  $\leq 2-3$  (anteriormente se establecía en la respuesta PASI 75 y PASI absoluto  $\leq 5$ )<sup>214</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes dentro de lo que se incluye fracasos previos, y/o comorbilidades asociadas pueden considerarse clínicamente objetivos terapéuticos menos elevados (respuesta PASI 75, PASI  $\leq 5$ )<sup>214</sup>.

El GPS considera que los objetivos terapéuticos en los pacientes mayores de 65 años deben ser los mismos que los propuestos para la población general<sup>218</sup>. Sin embargo se debe prestar especial atención a la gestión del riesgo tomando en cuenta que en esta población el riesgo de comorbilidades aumenta. La presencia de determinadas

comorbilidades puede influir o condicionar la elección de la terapia biológica e influir por ende en las expectativas terapéuticas en un paciente en particular. Por ejemplo en pacientes con sobrepeso hay una menor eficacia al tratamiento<sup>219-221</sup> por lo que se debe tratar al paciente de forma integral y remitirlo a un especialista para el control del peso<sup>218</sup>. Un aspecto importante a considerar por este propio documento es la alta incidencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con psoriasis, que puede condicionar la estrategia terapéutica y afectar los objetivos óptimos y clínicamente adecuados<sup>218</sup>. Debido a sus posibles efectos sobre la inflamación sistémica, la terapia biológica podría ejercer un impacto favorable en la evolución del HGNA. Así, el uso de anti TNF- $\alpha$  ha demostrado mejorar los parámetros metabólicos y hepáticos en pacientes con HGNA y psoriasis<sup>222</sup> pero hasta ahora no hay datos sobre la eficacia de otras terapias biológicas en este caso<sup>218</sup>.



#	Recomendaciones
1	<p><i>El objetivo terapéutico debe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Individualizarse</li> <li>Adaptarse a las características de la enfermedad</li> <li>Adaptarse a las características del paciente</li> <li>Establecerse independientemente del tipo de fármaco</li> </ul>
2	<p><i>Al establecer el objetivo terapéutico es recomendable diferenciar entre:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objetivo óptimo</li> <li>Objetivo clínicamente adecuado</li> </ul>
3	<p><i>Entre los objetivos óptimos deben incluirse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcanzar una respuesta PASI 100, el PASI absoluto 0 o el aclaramiento completo</li> <li>Ausencia de manifestaciones clínicas asociadas a la psoriasis</li> <li>Ausencia de impacto de la psoriasis en las esferas psicológica, emocional, social y laboral del paciente</li> </ul>
4	<p><i>Entre los objetivos clínicamente adecuados deben incluirse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alcanzar una respuesta PASI 90</li> <li>Alcanzar un PASI absoluto <math>\leq 3</math> BSA <math>&lt; 3\%</math> y PGA 0-1</li> <li>En localizaciones especiales PGA <math>\leq 1</math> Minimizar el impacto en calidad de vida</li> <li>Alcanzar la actividad mínima de la enfermedad. Un DLQI de 0/1 no debe considerarse como objetivo terapéutico cuando se evalúa independientemente de la respuesta clínica</li> </ul>
5	<p><i>En pacientes concretos o situaciones determinadas (fracasos previos, comorbilidades asociadas) pueden considerarse clínicamente adecuados otros objetivos terapéuticos (respuesta PASI 75, PASI <math>\leq 5</math>)</i></p>

**Tabla 4.** Recomendaciones 2021 sobre el establecimiento del objetivo terapéutico en la psoriasis moderada-grave, adaptado de Carrascosa y cols.<sup>161</sup>

BSA: *body surface area*; DLQI: Dermatology Life Quality Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PhGA: Physician Global Assessment.

## 1.6. Comorbilidades

La psoriasis constituye una enfermedad inflamatoria multisistémica en la cual pueden verse afectados otros órganos o sistemas además de la piel.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Articular: artritis psoriásica (APs)</li><li>• Enfermedad cardiovascular (ECV)</li><li>• Factores de riesgo cardiovascular (FRCV):<ul style="list-style-type: none"><li>Obesidad (OB)</li><li>Diabetes mellitus (DM)</li><li>Hipertensión arterial (HTA)</li><li>Dislipemia (DLP)</li><li>Síndrome metabólico (SM)</li></ul></li><li>• Otras enfermedades:<ul style="list-style-type: none"><li>Hígado graso no alcohólico (HGNA)</li><li>Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)</li><li>Linfoma (LF) y cáncer de piel (CP)</li><li>Ansiedad (ANS) y depresión (DEP)</li></ul></li><li>Hábitos de consumo asociados a psoriasis:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tabaco</li><li>▪ Alcohol</li></ul></li></ul>
--

**Tabla 5.** Principales comorbilidades asociadas a psoriasis, adaptado de Daudén y cols.<sup>223</sup>

### 1.6.1. Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular

Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la DM, HTA, la dislipemia (DLP) y la obesidad son más prevalentes en pacientes con psoriasis. Con respecto a la DLP, se ha demostrado que los pacientes con psoriasis presentan niveles plasmáticos elevados de colesterol LDL (del inglés *low density lipoprotein*) y disminución de HDL (del

inglés *high density lipoprotein*), todos ellos factores responsables de enfermedad cardiovascular coronaria y mortalidad por enfermedad cardiovascular<sup>224</sup>. Además, el estado inflamatorio crónico y la disregulación de citoquinas proinflamatorias responsable de esta alteración metabólica, podría representar también otra causa de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Estos datos se traducen en que el riesgo cardiovascular es casi tres veces superior a la población general en pacientes con psoriasis moderada o grave, y en que los pacientes con psoriasis grave parecen tener una esperanza de vida 6 años menor<sup>224</sup>.

Con respecto a la relación entre psoriasis e HTA<sup>225</sup>, el aumento de producción de angiotensinógeno por el tejido adiposo, el aumento del estrés oxidativo y la alteración en la expresión de la endotelina 1, podrían ser los elementos causales<sup>226</sup>. Por último, el síndrome metabólico y la psoriasis se han asociado a un estado proinflamatorio y/o protrombótico probablemente relacionado con los elevados niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), fibrinógeno y proteína C-reactiva (pCr)<sup>224,225</sup>.

### 1.6.2. Psoriasis y síndrome metabólico

Dentro de las comorbilidades de la psoriasis cabe destacar el síndrome metabólico, definido según la Federación Internacional de Diabetes<sup>227</sup> como la presencia de un índice de masa corporal  $> 30 \text{ kg/m}^2$  o un perímetro de cintura en varones  $> 94 \text{ cm}$  y en mujeres  $> 80 \text{ cm}$ , junto con 2 o más de los siguientes criterios: niveles de triglicéridos en plasma  $\geq 150 \text{ mg/dl}$ , niveles plasmáticos de HDL no superiores a  $40 \text{ mg/dl}$  en varones y  $50 \text{ mg/dl}$  en mujeres, cifras de presión arterial superior a  $130 \text{ mmHg}$  (sistólica) y  $85 \text{ mmHg}$  (diastólica), y niveles de glucosa plasmática en ayunas superior a  $100 \text{ mg/dl}$  o diagnóstico de DM<sup>227</sup>.

<p>Criterio obligado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IMC &gt; 30 o perímetro cintura varones &gt; 94 y mujeres &gt; 80</li> </ul> <p>Dos o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Triglicéridos &gt; 150 mg/dl o seguir tratamiento</li> <li>- HDL &lt; 50 mg/dl en mujeres y &lt; 40 mg/dl en varones o seguir tratamiento</li> <li>- Presión arterial sistólica &gt; 130 mmHg o diastólica &gt; 85 mmHg o seguir tratamiento</li> <li>- Glucosa en ayunas &gt; 100 mg/dl o diagnóstico de diabetes</li> </ul>
--

**Tabla 6.** Criterios de síndrome metabólico establecidos por la Federación Internacional de Diabetes, adaptado y traducido de Eckel y cols.<sup>227</sup>

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Múltiples estudios epidemiológicos llevados a cabo en distintos países demuestran la elevada prevalencia en pacientes con psoriasis. Augustin y cols. analizando una base de datos de 1.300.000 pacientes alemanes, encontraron que el síndrome metabólico era prácticamente tres veces más frecuente entre los pacientes psoriásicos<sup>228</sup>.

Un estudio en población estadounidense dentro del *National Health and Nutrition Examination Survey* detectó una prevalencia del 40% entre los casos de psoriasis frente a 23% en los controles con una OR de 2,16 y 1,96 en los estudio univariado y multivariado respectivamente, siendo el factor más común la obesidad abdominal<sup>229</sup>. Así mismo, se ha encontrado un incremento de la OR (de 1,22 a 1,98) en relación con la severidad de la psoriasis<sup>230</sup>.

Este problema, además, parece que se inicia desde la edad infantil. Koebnick y cols. realizaron un estudio en niños obesos y con sobrepeso y demostraron una asociación de la psoriasis con la concentración de lípidos plasmáticos en estos pacientes, concluyendo que la asociación de la psoriasis con el síndrome metabólico no solo está aumentada, sino que se inicia de forma temprana<sup>231</sup>.

### **1.6.3. Comorbilidades psicológicas en la psoriasis**

La psoriasis tiene un importante impacto en la calidad de vida, que se ha equiparado al de otras enfermedades crónicas incapacitantes como la cardiopatía isquémica y la DM<sup>16</sup>. Se ha asociado con algunas comorbilidades psicológicas, lo que suele venir determinado por su gravedad clínica. En este aspecto, como se ha comentado, el tratamiento de la psoriasis debe consistir en un enfoque multidimensional que proporcione al paciente no sólo el bienestar físico, sino también social y psicológico.

Más de la mitad de los pacientes con psoriasis refieren afectación de la actividad física y las relaciones sociales, y hasta el 33% refieren interferencia con su actividad sexual<sup>119</sup>. Se ha asociado con un impacto negativo en el bienestar emocional y psicosocial del paciente<sup>5</sup>, detectándose casos de depresión e incluso ideación suicida en algunos casos.

La psoriasis puede influenciar negativamente la percepción que el paciente tiene de sí mismo, su autoestima así como su estabilidad emocional. La visibilidad de las lesiones psoriásicas provocan una percepción de estigma en los pacientes incluso el rechazo social. El impacto sobre la calidad de vida depende de la edad de aparición y la visibilidad de las lesiones.

#### **1.6.3.1. Ansiedad y depresión**

Numerosos estudios han mostrado una asociación entre depresión y psoriasis, y lo mismo sucede con la ansiedad<sup>141</sup>. Se ha demostrado que un incremento de los niveles de citoquinas pro inflamatorias implicadas en la patogénesis de la psoriasis, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1, podrían estar implicados en esta asociación.

Existen numerosas escalas para hacer una aproximación al diagnóstico de depresión y ansiedad, de entre las cuales la “Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg” es una de las más sencillas, breves y de fácil manejo dentro del ámbito de las especialidades médicas no psiquiátricas. Otra escala ampliamente utilizada para evaluar síntomas de ansiedad y depresión es la escala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), en pacientes en ámbito hospitalario. Como se ha comentado previamente la herramienta más ampliamente utilizada para medir el impacto en la calidad de vida es el DLQI.

### **1.6.3.2. Esquizofrenia y otras psicosis**

Algunos estudios han visto que pacientes con esquizofrenia tienen más riesgo de psoriasis. Una de las regiones cromosómicas más fuertemente implicadas en la patogénesis de la psoriasis, PSORS1, se encuentra localizada en el brazo corto del cromosoma 6. Un *locus* en el mismo brazo de este cromosoma se ha relacionado con la esquizofrenia. Por otro lado, en ambas enfermedades juega un papel fundamental la IL-2. Se han descrito casos de pacientes con psoriasis y esquizofrenia, cuyos síntomas de psoriasis han mejorado al comenzar tratamiento antipsicótico, y otros cuyos síntomas psicóticos mejoraron al introducir un tratamiento anti-TNF- $\alpha$  para la psoriasis. Sin embargo otros tratamientos para la psoriasis como la ciclosporina han producido exacerbación de síntomas psicóticos<sup>232</sup>.

### **1.6.3.3. Trastornos sexuales**

Hasta el 33% de los pacientes con psoriasis refieren interferencia con su actividad sexual<sup>119</sup>. El descenso en el deseo sexual, los trastornos orgásmicos y la disfunción eréctil son más comunes en pacientes con psoriasis. Como factores etiológicos de estos trastornos sexuales se piensa que influye la relación de la psoriasis con factores de riesgo cardiovascular, la baja autoestima, la coexistencia de comorbilidades psicológicas como depresión y síntomas como el prurito. Además, determinados tratamientos como el metotrexato podrían tener también un mayor riesgo de disfunción eréctil y descenso de la libido<sup>232</sup>.

#### **1.6.3.4. Trastornos del sueño**

Existe una mayor prevalencia de síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con psoriasis que en población general (36-81.1% vs 2-4%), así como una mayor prevalencia de síndrome de piernas inquietas. La prevalencia de insomnio en pacientes con psoriasis es del 5,9-44,8% y en pacientes con artritis psoriásica del 15,1%, y los síntomas de la enfermedad como el prurito y el dolor de las lesiones están directamente relacionados con su aparición. Se ha visto, además, que el tratamiento enfocado a disminuir los síntomas en la psoriasis produce mejoría del insomnio<sup>233</sup>.

#### **1.6.3.5. Abuso de sustancias**

El abuso de sustancias como tabaco y alcohol es común en pacientes con psoriasis, lo que puede estar en relación con comorbilidades psiquiátricas en estos pacientes, como la ansiedad o la depresión. Existen evidencias de que el tabaco puede incrementar la severidad de la psoriasis, y además se ha visto que el consumo de más de 20 cigarrillos al día aumenta el riesgo de psoriasis en familiares de primer grado afectos. Con respecto a su relación con el consumo de alcohol, si bien no está tan estudiada, se piensa que podría atenuar la respuesta inmunológica y esto predisponer a infecciones que exacerben la psoriasis<sup>232,234</sup>.

#### **1.6.3.6. Otros trastornos psicológicos**

Existen evidencias de que otros trastornos psicológicos como los trastornos somatomorfos, los trastornos alimenticios, y los trastornos de la personalidad, podrían ser más frecuentes en pacientes con psoriasis<sup>232</sup>.

#### 1.6.4. Artritis psoriásica

Se trata una artropatía crónica, inflamatoria y progresiva, que puede afectar al esqueleto axial o las articulaciones periféricas. La PsA se presenta en el 5-30% de los pacientes con psoriasis cutánea, e incluso en el 10-15% de estos pacientes la afectación articular puede preceder a la afectación cutánea en hasta una década. La prevalencia de PsA es mayor entre pacientes con psoriasis severa. Las formas de afectación articular son la mono u oligoartritis asimétrica, artritis interfalángica distal, poliartritis simétrica, artritis mutilante y espondilitis y sacroileitis<sup>235,236</sup>

Existen varias herramientas de cribado de PsA en pacientes con psoriasis cutánea, entre las que se encuentran el *Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation questionnaire* (PASE), el *Toronto Psoriatic Arthritis Screening questionnaire* (ToPAS) y el *Psoriasis Epidemiology Screening Tool* (PEST). Son cuestionarios sencillos y breves que muestran una sensibilidad alta y similar entre ellos<sup>237</sup>.

El cuestionario *Psoriatic Arthritis Uncluttered Screening Evaluation* (PURE-4) de 4 ítems también es una herramienta útil para identificar a los pacientes con sospecha de artritis psoriásica antes de derivarlos a un departamento de reumatología para su confirmación. La versión original en inglés tiene una buena validez (sensibilidad, 85,7%; especificidad 83,6%) y ha sido adaptada y validada una versión para la población española. Para ello se siguieron las pautas recomendadas por la *International Society Pharmacoeconomic and Outcome Research* (ISPOR) para adaptaciones culturales de medidas centradas en el paciente, y cabe mencionar que en su desarrollo participó un dermatólogo, garantizándose el control de calidad y la equivalencia conceptual de las traducciones<sup>238</sup>.

### 1.6.5. Otras comorbilidades

La psoriasis se ha relacionado con otras múltiples comorbilidades como uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, depresión, osteoporosis, insuficiencia renal y glomerulonefritis<sup>5,224,239</sup>. Cabe mencionar que ha sido estudiada la relación de la psoriasis con el diámetro longitudinal del bazo<sup>240</sup>, mediante un estudio de casos y controles. Se incluyeron setenta y nueve pacientes con psoriasis que no padecían ninguna enfermedad inflamatoria crónica, que fueron seleccionados retrospectivamente. Se incluyó como control un grupo emparejado por edad y sexo de pacientes obesos no psoriásicos. Se recopilaron datos clínicos y se realizó una ecografía abdominal para determinar el diámetro longitudinal del bazo y el grado de esteatosis hepática. Se observó que el diámetro longitudinal del bazo de los pacientes obesos de control fue mayor que la de los sujetos con psoriasis ( $p = 0,013$ ), y que el índice de masa corporal predijo el tamaño del bazo en los pacientes con psoriasis ( $p < 0,001$ ). La longitud del diámetro longitudinal del bazo de los pacientes psoriásicos con normopeso se redujo significativamente con respecto a los pacientes psoriásicos con sobrepeso/obesidad ( $p = 0,002$ ). Un análisis de regresión múltiple reveló que el índice de masa corporal era un predictor único del tamaño del bazo ( $p < 0,001$ ), si bien la duración de la enfermedad también se asoció con el tamaño del bazo ( $p = 0,038$ )<sup>240</sup>.

## 1.7. Hígado graso no alcohólico

La enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) o HGNA se caracteriza por una acumulación hepática excesiva de triglicéridos (TGC) y ácidos grasos libres (AGL), que aparece en ausencia de un consumo crónico de alcohol o en pacientes con ausencia de otras enfermedades hepáticas<sup>241</sup>. Se trata actualmente de la hepatopatía más frecuente en países occidentales y a nivel global, cuya prevalencia ha aumentado de forma paralela a la de la obesidad, la DM tipo 2 y el síndrome metabólico; de hecho se considera como una manifestación hepática del síndrome metabólico debido a la estrecha relación que guarda con éste. Se estima una prevalencia global del 25-30% en población general, descendiendo al 23,71% en población europea<sup>242,243</sup>.

En personas con síndrome metabólico la prevalencia es mucho más elevada, de forma que la padece el 38% de las personas con sobrepeso (índice de masa corporal [IMC 25-30]), el 46% de los obesos grado I y II (IMC 30-40), el 65% de los pacientes con obesidad grado III (IMC40-45) y hasta un 90% de los pacientes con obesidad mórbida (IMC>45). En diabéticos la prevalencia de HGNA es del 69%, y del 50% en pacientes con hipertrigliceridemia<sup>244,245</sup>.

Se trata de una entidad clínico-patológica dinámica que se asocia con un amplio espectro de alteraciones hepáticas que van desde la esteatosis simple a la esteatosis asociada a cambios necroinflamatorios con grados variables de fibrosis denominada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>246,247</sup>. Sin embargo, hasta el 50% de los casos de hepatocarcinoma asociado a HGNA puede ocurrir en ausencia de cirrosis, una circunstancia que además podría empeorar su pronóstico<sup>248,249</sup>. Como manifestación severa de la enfermedad, la EHNA representa actualmente la segunda causa de trasplante hepático en los Estados Unidos<sup>250</sup>. La EHNA como manifestación más grave del espectro de enfermedad hepática grasa también aumenta de manera proporcional al IMC, con cifras de prevalencia del 3%, 20% y 40% en personas no obesas, obesas y obesas mórbidas, respectivamente.

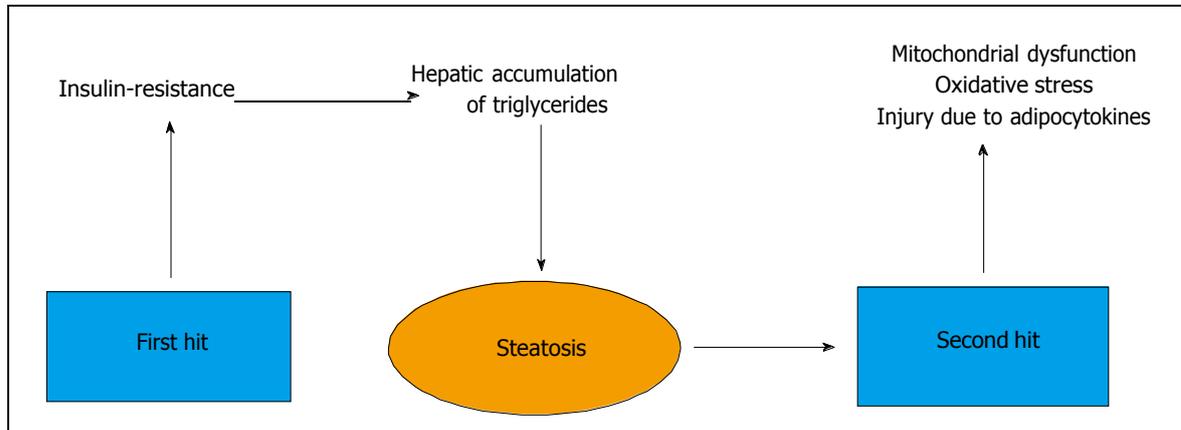
Como se ha comentado se trata de un proceso dinámico. La evolución del HGNA va a depender del estadio histológico de la enfermedad hepática. Diferentes estudios prospectivos han comprobado que del 10 al 40% de los pacientes con esteatosis simple progresarán a EHNA en un periodo de 8-13 años. Alrededor del 15% de los pacientes con EHNA y un estadio de fibrosis menor o igual a II progresarán a cirrosis en un periodo de tiempo similar, incrementándose hasta el 25% en los casos de EHNA con estadio de fibrosis grado III. Un 7% de los pacientes con HGNA en estadio cirrótico desarrollarán un hepatocarcinoma en un periodo de 10 años, y alrededor del 50% necesitarán un trasplante hepático o morirán por complicaciones de su enfermedad hepática<sup>243,247,251</sup>.

Al igual que sucede en la psoriasis, el HGNA se asocia con numerosas comorbilidades, incluidas alteraciones cardiometabólicas concretas<sup>252</sup>. También incrementa el riesgo de DM 2 debido a la secreción de hepatocitocinas diabetogénicas y biomarcadores inflamatorios que alteran la homeostasis de la glucosa<sup>253</sup>. De hecho, el HGNA y la DM2 están conectadas en un círculo vicioso, que por un lado acelera el empeoramiento de la enfermedad hepática, y por otro dificulta el control metabólico y conduce a la aparición precoz de complicaciones por DM2<sup>253-255</sup>.

### 1.7.1. Patogénesis

La patogénesis del HGNA es compleja y atiende actualmente a un modelo etiopatogénico multifactorial. Durante muchos años se consideró la hipótesis de los dos impactos (“*two hit hypothesis*”) la cual establece que el paso inicial en la aparición del hígado graso es el almacenamiento de TGC en el hígado, en el que están implicados diferentes mecanismos como el aumento de la síntesis de TGC y AGL, la disminución del transporte de AGL desde los hepatocitos a la sangre, un transporte excesivo de AGL hasta el hígado o una ingesta alimentaria inadecuada. Este almacenamiento conllevaría al hígado esteatósico<sup>241</sup>. De forma secundaria, la acumulación de lípidos en este hígado esteatósico ocasiona lipotoxicidad, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, y la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , la IL-1- $\beta$  y la IL-6, lo cual

conduce a un mayor daño hepático y la probabilidad de evolución a EHNA y cirrosis. Ya en esta teoría se le daba especial importancia a la resistencia a la insulina, que ejercería un papel central tanto en el primero como en el segundo proceso<sup>224,241</sup>.



**Figura 15.** Hipótesis de los dos impactos en el hígado graso no alcohólico, imagen tomada de Ganzetti cols.<sup>224</sup>

Actualmente el HGNA se considera una enfermedad multifactorial resultante de una interacción compleja entre múltiples impactos o “hits” ambientales y metabólicos originados en el tejido adiposo del tracto gastrointestinal e incluso en el del músculo y en el contexto de una predisposición genética<sup>241,256,257</sup>. Así, hoy en día se habla de una hipótesis de impactos múltiples paralelos (“multiple hit hypothesis”).

Por estas razones, un estilo de vida poco saludable caracterizado por el sedentarismo y una dieta hipercalórica son fundamentales para el inicio y la progresión de la enfermedad. El desequilibrio entre aporte y necesidad de AGL conduce al incremento de sus niveles en sangre y esto a una acumulación de grasa de forma ectópica en hígado, músculo esquelético y páncreas<sup>258</sup>. El tejido adiposo disfuncional sobreproduce citoquinas proinflamatorias, tales como la leptina y la resistina, mientras que la liberación de adipocinas anti-inflamatorias, tales como la adiponectina, está reducida, acelerando la progresión del HGNA por los mecanismos previamente comentados<sup>259</sup>. La acumulación de estos lípidos conduce tanto a un proceso inflamatorio local como

sistémico, que va a estar implicado en las complicaciones sistémicas de esta enfermedad<sup>260</sup>. La acumulación de diacilglicerol y ceramidas en el hígado produce un daño en la señalización de la insulina, estimula la gluconeogénesis y promueve el desarrollo de hiperglucemia persistente y DM2<sup>261</sup>.

Los macrófagos en la parte vascular del estroma del tejido adiposo podrían ser el principal tipo celular involucrado en la generación de IL-6 y TNF- $\alpha$ , debido al reclutamiento de macrófagos, que se activan por la vía clásica, lo que resulta en una mayor expresión de citocinas pro-inflamatorias. De hecho, el número de macrófagos es un 32% mayor en el tejido adiposo blanco que en el marrón. El nivel de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) en el tejido adiposo blanco se asocia de forma positiva con la adiposidad. Dado que los receptores para MCP-1 y CCR2 se expresan tanto en macrófagos del tejido adiposo como en células mononucleares de sangre periférica, la inflamación crónica de bajo grado aumentada en el tejido adiposo de los pacientes obesos también podría “transferirse” a otros tejidos a través de la aparición de mediadores inflamatorios activos en el torrente sanguíneo, que se produce por la migración de las células mononucleares sanguíneas al tejido adiposo visceral, donde se diferencian en macrófagos.

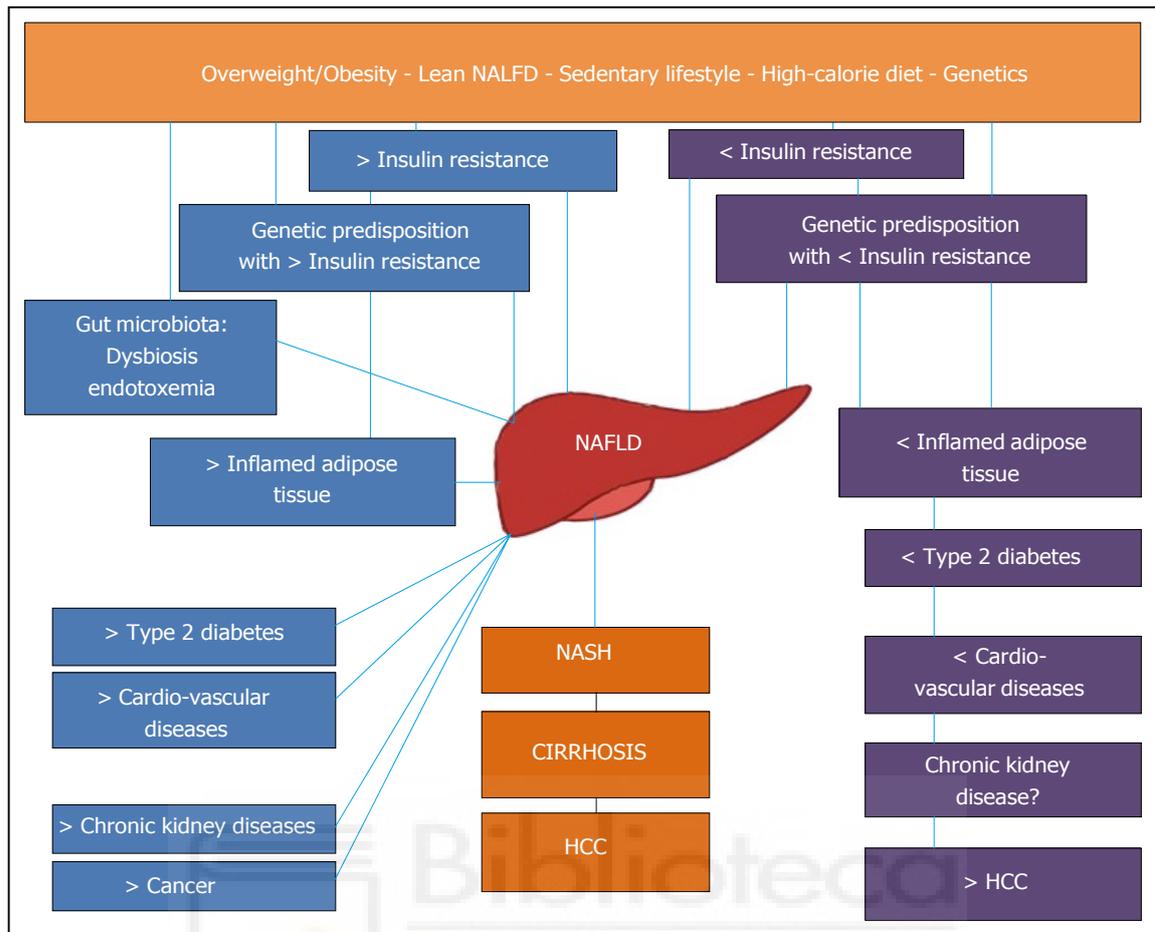
Por otra parte, la resistencia insulínica reduce la capacidad de almacenamiento de energía del tejido adiposo y provoca la progresión del estado inflamatorio. En estas condiciones, la obesidad induce cada vez más la infiltración de células inmunitarias y la secreción de adipocinas, por lo que se establece un círculo vicioso entre la inflamación del tejido adiposo y la esteatosis hepática. Se ha podido demostrar que los niveles en sangre de mediadores inmunitarios como la pCr, IL-6 y CCL2, el número de glóbulos blancos y el número de células Th1 y Th17 aumentan con la gravedad de la obesidad, lo que contribuye al desarrollo de HGNA<sup>262</sup>. La secreción excesiva de fetuína-A del hígado en pacientes con HGNA activa la señalización de receptores TLR-4, lo que altera la señalización del receptor de insulina y promueve la liberación de citocinas proinflamatorias<sup>263</sup> (figura 16). Estos mecanismos podrían estar relacionados con el hecho de que en pacientes obesos, las células T pro-inflamatorias tales como Th1 y Th17 están más activadas mientras que la proliferación y activación de células Tregs está disminuida<sup>262</sup>. Por otra parte factores séricos como la relación aspartato



Prácticamente todos los pacientes con HGNA tienen un nexo epidemiológico común asociado a factores de riesgo metabólico como obesidad, DM2, HTA y DLP. El mecanismo fisiopatológico común entre hígado graso y síndrome metabólico es la resistencia insulínica<sup>265</sup>

Actualmente, además, conocemos la implicación de otros factores en la patogénesis de la enfermedad. El estilo de vida poco saludable puede conducir también a una disbiosis, es decir, cambios en la composición de la microbiota. Ello puede contribuir al desarrollo y progresión del HGNA al desencadenar diferentes vías de señalización, aumentando la eficiencia de la extracción calórica de los alimentos, e induciendo una translocación bacteriana debido a un aumento de la permeabilidad intestinal<sup>266-270</sup>, fenómeno que parece que comparte con la psoriasis. Esto último, como se ha comentado previamente, induce numerosas vías de activación proinflamatorias como la sobreexpresión de citoquinas y quimiocinas, la producción de especies reactivas de oxígeno y la activación del inflamosoma.

Por último, con respecto al papel de la genética, hoy en día sabemos que algunos genes como el PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), el MBOAT7 (trans-membrane 6 super family 2) o el TM6SF2 (membrane bound O-acyltransferase domain-containing 7 gene) podrían jugar un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad<sup>241</sup>. De modo que variaciones en estos genes en combinación con los factores ambientales desarrollados determinarían una mayor probabilidad de enfermedad.



**Figura 17.** El hígado graso no alcohólico como enfermedad clínicamente heterogénea. Imagen tomada de Lonardo y cols.<sup>241</sup>

NALFD: *non-alcoholic fatty liver disease*; NASH: *non-alcoholic steatohepatitis*; HCC: *hepatocarcinoma*

### 1.7.2. Diagnóstico

Pese a la gravedad y potenciales complicaciones de la enfermedad, el HGNA está infradiagnosticado. Esto es debido a que, salvo en formas muy avanzadas, carece de síntomas o signos que permitan sospecharla. Cuando aparecen, las alteraciones analíticas son sutiles e inespecíficas, e incluso pueden ser normales en un 15-39% de los pacientes<sup>271272</sup>. En la mayoría de los casos el proceso diagnóstico se inicia en la detección de anomalías de laboratorio o ecográficas que se han solicitado como parte de un chequeo rutinario, o como parte de otros problemas de salud.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la demostración de la existencia de esteatosis en la biopsia hepática o las pruebas de imagen y la exclusión de otras causas generales de enfermedad hepática, consumo de alcohol o desencadenantes específicos de esteatosis<sup>243</sup>. Todavía hoy en día, el examen histológico del tejido hepático se considera el *gold standard* para cuantificar la esteatosis, diagnosticar el HGNA y estadificar la fibrosis<sup>241</sup>. El problema de la biopsia hepática recae en las limitaciones que presenta tales como su coste, la invasividad del procedimiento y la posibilidad de variabilidad de cada muestra histológica. Esto ha limitado su factibilidad, y ello ha conducido al desarrollo de otros procedimientos de diagnóstico y estadificación no invasivos.

### **1.7.2.1. Histología**

Según la histología, la presencia de esteatosis definida como la presencia de al menos el 5% de los hepatocitos conteniendo gotas de grasa en la biopsia hepática, es un requisito fundamental para el diagnóstico de HGNA. La definición histológica de EHNA se basa en la combinación de tres lesiones elementales que son la presencia de esteatosis, de balonización hepatocelular y de inflamación lobular<sup>273,274</sup>.

#### 1.7.2.1.1. Clasificación del Hígado graso no alcohólico de acuerdo a la patología

Se han propuesto varias clasificaciones de HGNA y EHNA desde el punto de vista patológico, sin embargo la más usada es la clasificación de Kleiner también denominada NAS (NAFLD [non alcoholic fatty liver disease] Activity Score)<sup>275</sup>. Este método de definir y cuantificar la actividad de la enfermedad es la recomendada para ensayos clínicos<sup>275</sup>. Se obtiene una puntuación de 0 a 8, derivado de la suma de esteatosis (0-3), balonización (0-2) e inflamación lobular (0-3). El problema de este método es que algunos de estos componentes muestran una gran variabilidad interobservador entre patólogos; y además se ha sugerido que el NAS está pobremente relacionado con factores de riesgo metabólico<sup>276</sup>, no predice la progresión a fibrosis<sup>277</sup> y es incapaz de pronosticar la mortalidad en pacientes con HGNA<sup>278</sup>.

De forma más reciente se ha creado el algoritmo FLIP (*Fatty Liver Inhibition of Progression*) basado en el sistema de puntuación SAF (*Steatosis, Activity, Fibrosis*). Éste evalúa de forma separada estos tres componentes, utilizando los datos de balonización hepatocelular e inflamación lobular para calcular la actividad. Las ventajas de este algoritmo es que muestra una excelente aplicabilidad y reproducibilidad entre patólogos, y usa la fibrosis como predictor de enfermedad hepática crónica que la escala NAS no contempla. Su principal problema radica en que debe ser validada<sup>241</sup>.

### 1.7.2.2. Pruebas de imagen

Las pruebas de imagen son las pruebas no invasivas más utilizadas para el diagnóstico de esteatosis. La ecografía es ventajosa debido a su seguridad, bajo coste, disponibilidad y la exploración general del resto de órganos abdominales. Las principales limitaciones son la incapacidad para diferenciar esteatosis de fibrosis, la dificultad para explorar pacientes obesos y la operador-dependencia.

Si bien la sensibilidad de la misma no es la más alta, un estudio reciente ha demostrado que es sensible para la detección de esteatosis de al menos un 10%, especialmente cuando se combina con medidas de puntuación cuantitativas o semicuantitativas, y que puede predecir trastornos del síndrome metabólico e incluso cambios histológicos<sup>279</sup>.

El parámetro de atenuación controlada (CAP del inglés *Controlled Attenuation Parameter*) es un nuevo método de *screening* que mide la atenuación de los ultrasonidos en el hígado usando señales obtenidas de la Elastometría Transitoria Controlada por Vibración (Fibroscan). Esta técnica es más sensible para detectar menores grados de esteatosis y además tiene la principal ventaja de que estima de forma simultánea la fibrosis hepática<sup>280281282</sup>.

Existen otras pruebas de imagen con mayor capacidad para determinar esteatosis, fibrosis y hemosiderosis, como la resonancia magnética nuclear, aunque su coste y la escasa disponibilidad restringen su uso<sup>241</sup>.

### 1.7.2.3. Datos de laboratorio

Los hallazgos analíticos suelen encontrarse normales o discretamente elevados en el HGNA. Se ha estimado que aproximadamente un 15-39% de los pacientes con HGNA tienen una bioquímica hepática normal<sup>271,272</sup>. Cuando están presentes, las alteraciones analíticas consisten en una elevación discreta de transaminasas (por debajo de 2-3 veces los valores plasmáticos normales), un cociente ALT/AST>1, y ocasionalmente una elevación de la fosfatasa alcalina<sup>243,244</sup>. La gamma-glutamil transferasa (GGT) está siendo reconocida como un marcador de alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular<sup>283</sup>. Con respecto a las aminotransferasas, no identifican la enfermedad progresiva, por tanto aunque sus niveles pueden estar elevados, unos niveles normales no excluyen la existencia de una esteatohepatitis o de fibrosis avanzada<sup>284</sup>.

Desde el punto de vista analítico el proceso diagnóstico de esta enfermedad debe incluir la determinación de los parámetros del metabolismo del hierro y de los autoanticuerpos. Es común encontrar en pacientes con HGNA niveles séricos de ferritina elevados, lo cual está en relación con depósitos hepáticos de hierro, y se correlacionan con la presencia de insulino-resistencia, de una enfermedad más avanzada y con un aumento de la mortalidad<sup>285,286</sup>. Con respecto a la determinación de autoanticuerpos los resultados deben ser evaluados con cautela. Deben solicitarse como parte de la exclusión de una hepatitis autoinmune, sin embargo de forma reciente un estudio multicéntrico ha demostrado que su presencia es común en pacientes con HGNA en ausencia de hepatitis autoinmune<sup>287</sup>.

### 1.7.2.4. Otros métodos de diagnóstico

Debido a que ni la bioquímica hepática ni las pruebas de imagen permiten distinguir adecuadamente entre esteatosis y esteatohepatitis, ni establecer o descartar la presencia de fibrosis, se han desarrollado diversos índices de puntuación serológicos de fibrosis. Los más aceptados son el *NAFLD Fibrosis Score* y el *Fib-4 (Fibrosis-4 score)*. Ambos índices de puntuación están validados y recomendados en práctica clínica por las guías de hepatología<sup>288</sup>, sin embargo cabe mencionar que han sido desarrolladas y validadas en pacientes menores de 65 años, lo cual supone su principal limitación<sup>241</sup>.

Se ha demostrado que la combinación o el uso secuencial de estos sistemas de puntuación con técnicas no invasivas, por ejemplo con el uso del Fibroscan, mejora la exactitud diagnóstica en la detección de fibrosis severa, reduciendo así la necesidad de biopsia hepática<sup>289290</sup>.

El *NAFLD Fibrosis Score* fue desarrollado y validado por Angulo y cols. en el año 2007<sup>291</sup>. Realiza un cálculo mediante una fórmula basada en una serie de datos clínicos y analíticos (edad, IMC, presencia o no de DM, niveles de AST, ALT, recuento plaquetas y albúmina). El resultado se correlaciona con la severidad de la fibrosis que va de F0 (no fibrosis) a F4 (cirrosis). Tiene una elevada sensibilidad y especificidad con el objetivo de excluir (90% y 60%) o detectar (67% y 97%) la existencia de fibrosis avanzada.

$$\text{NAFLD Score} = -1.675 + (0.037 * \text{edad}[\text{años}]) + (0.094 * \text{IMC} [\text{kg}/\text{m}^2]) + (1.13 * \text{HGA}/\text{diabetes} [\text{yes} = 1, \text{no} = 0]) + (0.99 * \text{AST}/\text{ALT ratio}) - (0.013 * \text{recuento plaquetas} [\text{x}10^9/\text{L}]) - (0.66 * \text{albumina} [\text{g}/\text{dL}])$$

**Figura 18.** Fórmula para el cálculo del *NAFLD Fibrosis Score* (IMC: índice de masa corporal; HGA: hiperglucemia en ayunas; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa).

NAFLD Score	Severidad de la fibrosis
< -1.455	F0-F2
-1.455 – 0.675	Indeterminado
> 0.675	F3-F4

Escala de severidad de la fibrosis:

- F0: no fibrosis
- F1: fibrosis media
- F2: fibrosis moderada
- F3: fibrosis severa
- F4: cirrosis

**Tabla 7.** Correlación del *NAFLD Fibrosis Score* con la severidad de la fibrosis, adaptado de Angulo y cols.<sup>291</sup>

El *Fib-4 score*, por su parte, realiza un cálculo con los datos de edad, AST y ALT y recuento de plaquetas. El resultado se correlaciona con una probabilidad de fibrosis avanzada que se muestra en la Tabla 8. Los autores de la misma estiman que con el cálculo de esta fórmula la biopsia hepática puede evitarse con una exactitud del 84%<sup>292-</sup>

295

$$\text{Fibrosis 4 Score} = (\text{edad} * \text{AST}) / (\text{plaquetas} * \sqrt{\text{ALT}})$$

**Figura 19.** Fórmula para el cálculo de *Fibrosis-4 score*.

- FIB-4 scores <1,45. Valor predictivo negativo del 90% para fibrosis avanzada con una sensibilidad del 81%.
- FIB-4 score >3,25. Valor predictivo positivo del 65% para fibrosis avanzada con una especificidad del 97%.

**Tabla 8.** Interpretación de los resultados del FIB-4 score.

### 1.7.3. Enfermedades asociadas

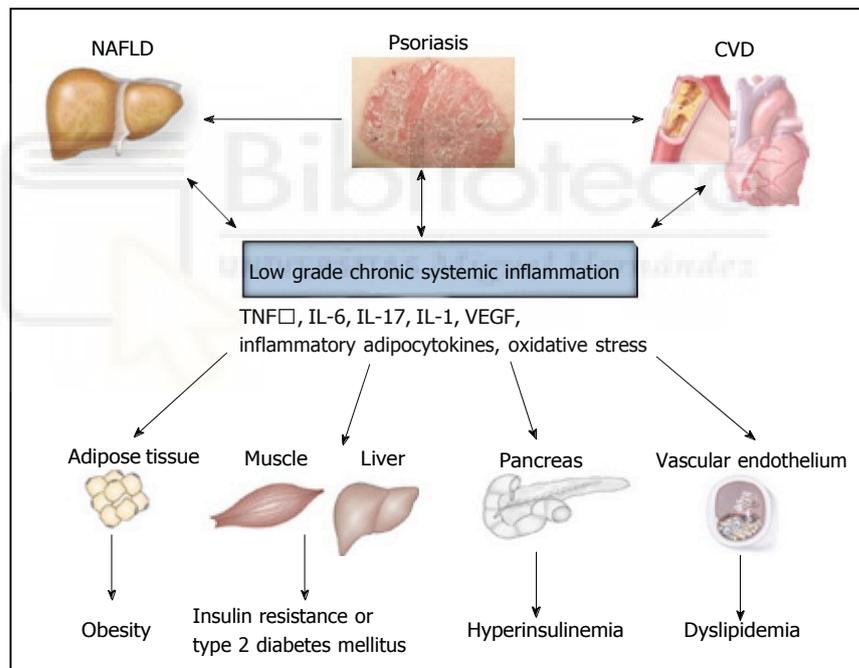
Aunque normalmente el HGNA es asintomático, se trata de una enfermedad fenotípicamente polimorfa que, debido a su naturaleza sistémica, tiene una presentación clínica variable y una gran multitud de enfermedades asociadas.

Existe una íntima relación entre HGNA con el síndrome metabólico, la resistencia insulínica, y otros FRCV. De hecho, el HGNA afecta más comúnmente a varones de edad media con obesidad, alteración del metabolismo glucídico, hiperlipemia e HTA<sup>296</sup>. Cortez-Pinto y cols. detectaron en una población de pacientes con HGNA que el 80% eran obesos o dislipémicos, el 50% hipertensos, el 33% tenían DM2, y el 69% tenían alterado el metabolismo glucídico presentando de forma habitual hiperinsulinemia e hiperleptinemia<sup>297</sup>. Si bien, hasta hace poco se ha considerado al HGNA como la manifestación hepática del síndrome metabólico, hoy en día se considera a la vez como causa y consecuencia de la misma.

### 1.7.3.1. Enfermedad cardiometabólica

La importancia de las comorbilidades cardiometabólicas en pacientes con HGNA, así como su tratamiento precoz, radica en que son la primera causa de mortalidad en pacientes con HGNA<sup>298</sup>.

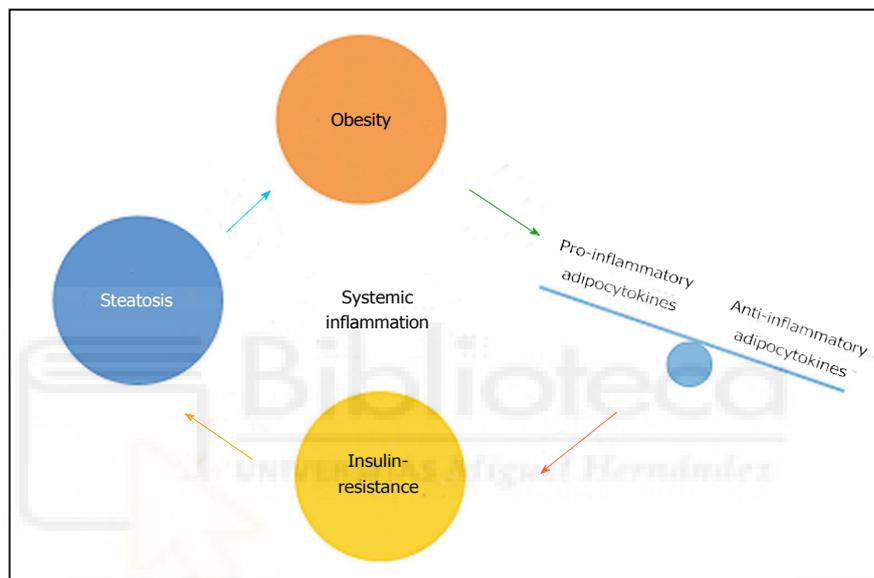
Los pacientes con HGNA se caracterizan por presentar una DLP aterogénica con niveles elevados de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLs), LDLs y HDLs<sup>241</sup>. Diversos estudios han asociado el HGNA con un incremento del riesgo de calcificación de las arterias coronarias, un engrosamiento de las capas íntima y media carotídeas, y la alteración de la vasodilatación medida por flujo y de la rigidez arterial<sup>299</sup>.



**Figura 20.** Esquematización de la relación entre hígado graso y riesgo cardiovascular en el contexto de un estado de inflamación sistémica común. Tomado de Ganzetti y cols.<sup>300</sup>

### 1.7.3.2. Diabetes

La prevalencia de HGNA está aumentada en pacientes con DM2<sup>241</sup>, y de forma inversa, el HGNA está asociado con un riesgo de 2 a 5 veces de desarrollo de DM2 ajustado por factores confusores metabólicos<sup>241</sup>. Por tanto la DM2 es tanto causa como consecuencia del HGNA, generándose un círculo vicioso que empeora tanto el curso de la enfermedad hepática como de la DM2.



**Figura 21.** El círculo vicioso entre diabetes e hígado graso. Tomado de Ganzetti y cols.<sup>224</sup>

Existen características comunes en la epidemiología, factores de riesgo e historia natural entre estas dos enfermedades, como son la presencia de sobrepeso y obesidad, una dieta hipercalórica junto con una vida sedentaria que conduce a una ganancia de peso, la insulino-resistencia y los varios componentes del síndrome metabólico<sup>241</sup>. Las consecuencias de esta asociación son un incremento de la disfunción endotelial, la arteriosclerosis, de enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica y retinopatía diabética<sup>301302</sup>.

### **1.7.3.3. Otras asociaciones**

Mientras que la mortalidad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con HGNA, la segunda causa es el cáncer, principalmente del tracto gastrointestinal aunque también riñón y mama<sup>303304</sup>. Una de las relaciones más consistentes es con el cáncer colorrectal, que ha mostrado una mayor prevalencia en pacientes con HGNA, incrementando esta asociación en presencia de EHNA<sup>305</sup>. Así mismo se ha visto que el ácido úrico es un factor independientemente asociado con esteatohepatitis<sup>306307</sup>. Se han establecido relaciones con otras enfermedades como el desarrollo de cálculos renales, algunas alteraciones endocrinológicas y la psoriasis<sup>241</sup>.

### **1.7.4. Psoriasis e HGNA – situación actual**

Tanto la psoriasis como el HGNA guardan una estrecha relación con el síndrome metabólico. La relación entre ambas enfermedades se describió por primera vez en el año 2001 cuando Lonardo y cols. documentaron 3 casos de psoriasis e HGNA concomitantes<sup>308</sup>. Desde entonces numerosos estudios epidemiológicos han aumentado la evidencia clínica que sugiere una correlación entre ambos procesos, aunque esta evidencia se remite a estudios observacionales transversales y de casos-controles. Cabe mencionar que en todos ellos se han incluido formas moderadas o graves de psoriasis.

En 2009 Gisondi y cols. establecen por primera vez que la prevalencia de HGNA es mayor en pacientes con psoriasis que en controles (47% vs 28%)<sup>309</sup>. Se ha establecido un porcentaje de prevalencia de HGNA en individuos psoriásicos que varía entre el 17,4%<sup>310</sup> y el 65,6%<sup>311</sup> según los estudios publicados, siendo los porcentajes más ampliamente aceptados entre el 44 y el 47 %<sup>309,312-315</sup>. Recientemente, una revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales que evaluaron la asociación entre la psoriasis y la HGNA, según diagnóstico por imágenes o códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades<sup>316</sup>, confirma resultados previos sobre la relación entre estas patologías. Se identificaron 15 estudios observacionales (de casos y controles y transversales) para un total de 249933 casos de psoriasis (49 % con HGNA) y 1491402

controles (36 % con HGNA). La psoriasis se asoció con HGNA prevalente (n = 11 estudios; odds ratio [OR] de efectos aleatorios combinados 1,96, IC del 95 %: 1,70–2,26; I2 = 97 %, p < 0,01). Los pacientes psoriásicos con HGNA mostraron un área media de psoriasis y un índice PASI más altos que sus homólogos sin HGNA (n = 8 estudios, diferencia de medias ponderada combinada: 3,93, IC del 95 %: 2,01–5,84; I2 = 88 %, p < 0,01). El riesgo de HGNA fue marginalmente mayor en pacientes con PsA que en aquellos con psoriasis sola (n = 5 estudios, efectos aleatorios combinados OR 1,83, IC del 95 % 0,98–3,43; I2 = 64 %, p = 0,03)<sup>316</sup>. Aunque los resultados indican fuertemente que la psoriasis se asocia con HGNA prevalente y a su vez este riesgo es paralelo a la gravedad de la psoriasis, es importante considerar que los autores describen que una limitación importante del estudio fue el alto grado de heterogeneidad entre los trabajos analizados<sup>316</sup>.

Otro estudio amplio reciente en pacientes ambulatorios llevado a cabo en los EEUU demuestra también la relación entre psoriasis y HGNA<sup>317</sup>. Entre los 5672 adultos incluidos en este estudio (edad media, 38,9 años [IC del 95 %, 38,4-39,3 años]; 2999 [51,1 %] mujeres), 148 (3,0 %) tenían psoriasis y 5524 (97,0 %) no tenían psoriasis. Un total de 1558 participantes (26,8 %) se clasificaron con HGNA. En comparación con los participantes sin psoriasis, aquellos con psoriasis tenían una mayor prevalencia de HGNA (32,7 % [52] frente a 26,6 % [1506]). Aplicando un modelo de regresión logística multivariable ajustado por edad, sexo, raza y etnia, nivel educativo, ingresos familiares, estado civil, diabetes, síndrome metabólico y tabaquismo y consumo de alcohol, la psoriasis se asoció con HGNA (odds ratio [OR ], 1,67; IC 95%, 1,03-2,70). En los análisis de subgrupos, la psoriasis se asoció con HGNA entre los hombres (OR, 2,16; IC del 95 %, 1,10-4,24), entre los de 20 a 39 años (OR, 2,48; IC del 95 %, 1,09-5,67) y entre los que no tenían diabetes (1,70; IC 95%, 1,05-2,76)<sup>317</sup>. Se encontró una asociación entre la psoriasis y la HGNA en los análisis de sensibilidad que excluyeron el uso potencial de medicamentos hepatotóxicos (OR, 1,72; IC del 95 %, 1,01 a 2,95) y se redefinió la HGNA en función de la puntuación del índice de esteatosis hepática (OR, 1,59; IC del 95 %, 1,01-2,50)<sup>317</sup>.

Se ha visto, además, que la posibilidad de padecer HGNA en un paciente con psoriasis aumenta en presencia de PsA<sup>251,318</sup>. La prevalencia de HGNA es mayor en pacientes con psoriasis de inicio precoz, definido como una edad menor de 40 años, alcanzando el 74,2% en una serie de pacientes<sup>319</sup>, así como en pacientes menores de 40 años de edad, independientemente de su edad de inicio, alcanzando el 85,3% de los mismos. En un estudio, la DM2 fue el principal componente del síndrome metabólico encontrado en pacientes con HGNA y psoriasis de inicio precoz. Llama la atención que los pacientes psoriásicos con HGNA sean más jóvenes que los pacientes con psoriasis sola. También se ha visto que son más obesos, presentan mayor frecuencia de síndrome metabólico y una mayor tendencia a ser hombres<sup>320</sup>. Otros componentes del síndrome metabólico como la hiperglucemia o la hiperlipidemia están también aumentados<sup>321</sup>.

La psoriasis se correlaciona con el HGNA no sólo atendiendo a su prevalencia, sino también a la severidad de la misma<sup>251,310,318</sup>. El índice PASI en pacientes con psoriasis y otros factores como la circunferencia de la cintura, la HTA, y los niveles séricos de aminotransferasas son predictores independientes de severidad ecográfica de HGNA<sup>314</sup>. Sin embargo, cabe mencionar que otros estudios no han podido demostrar su correlación con el PASI<sup>322</sup>.

Sucede lo mismo a la inversa, la presencia de HGNA se ha correlacionado con la severidad de la psoriasis<sup>309,310,315</sup> y se ha demostrado que existe una correlación entre estos dos procesos de forma independiente a la edad, sexo, IMC, duración de la psoriasis y consumo alcohólico<sup>309</sup>. En este mismo trabajo se ha detectado que la coexistencia de ambos procesos en el mismo paciente supone un mayor riesgo de presentar síndrome metabólico de nuevo y niveles superiores de PCR sérica medida por métodos ultrasensibles.

Además de la relación de psoriasis con HGNA, se ha visto que el grado de fibrosis hepática mediante técnicas de imagen también es mayor en pacientes con psoriasis<sup>313,314</sup>, alcanzando el 8,1% de los pacientes con psoriasis. Por su parte, la presencia de EHNA diagnosticada mediante biopsia hepática sólo ha sido evaluada en un estudio, con una prevalencia del 22% en los pacientes psoriásicos con datos ecográficos o analíticos de hígado graso<sup>315</sup>.

Si bien la mayoría de evidencias al respecto se centran en estudios de prevalencia, también se ha medido la incidencia de la enfermedad hepática en pacientes psoriásicos en comparación con otras enfermedades inflamatorias como PsA y artritis reumatoide (AR)<sup>322</sup>. En un estudio de incidencia con seguimiento a 6 años se vio que la incidencia de afección del hígado fue superior en el subgrupo de pacientes con psoriasis en tratamiento sistémico y PsA en tratamiento sistémico que en AR, con unos hazard ratio de 1,97, 1,49 y 1,38 respectivamente<sup>322</sup>. Dentro de las diferentes formas de enfermedad hepática, la incidencia de HGNA fue la más prevalente con incidencias de 12,67/100.000 nuevos casos en pacientes con psoriasis en tratamiento sistémico (hazard ratio 2,23) y de 12,34/100.000 nuevos casos en pacientes con PSA en tratamiento sistémico (hazard ratio 2,11). Así mismo, también fue superior el riesgo de cirrosis en pacientes con psoriasis y PsA, aunque en este caso el mayor riesgo lo registró el subgrupo de pacientes con PsA sin tratamiento sistémico (hazard ratio 3,15).

### **1.7.5. Relación patogénica psoriasis e HGNA**

Tanto la psoriasis como el HGNA guardan relación con el síndrome metabólico y la obesidad, y ambos procesos comparten un estado inflamatorio sistémico.

Está pendiente de esclarecer si la coexistencia de HGNA y psoriasis se produce simplemente debido a la relación de ambos con el síndrome metabólico y la obesidad, o si en realidad existe una relación directa entre estos dos procesos, aunque varias evidencias apuntan a esto último. En este aspecto, la liberación de mediadores inflamatorios desde el hígado en el HGNA causante del estado inflamatorio de baja intensidad, podría ser el factor relacional entre ambos procesos.

Uno de los nexos comunes más importantes parece ser la obesidad. Por un lado se ha visto que los pacientes con psoriasis tienen mayor prevalencia de obesidad, y que el grado de obesidad está directamente correlacionado con la severidad de la propia psoriasis. Por otro lado, se sabe que el aumento de la prevalencia de HGNA es paralelo

al de la obesidad<sup>224</sup>. La obesidad se relaciona con un riesgo de desarrollo de resistencia insulínica que, como se ha indicado, representa un factor patogénico fundamental en el HGNA<sup>323</sup>.

Al igual que la psoriasis y el HGNA, la obesidad está considerada un proceso inflamatorio persistente y de baja intensidad. La acumulación de tejido adiposo parece inducir una hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos, lo cual conduce a fenómenos de isquemia local que favorecen un proceso inflamatorio con liberación de citoquinas proinflamatorias y un desequilibrio entre citoquinas pro y anti-inflamatorias. Posteriormente los macrófagos amplifican y diseminan el proceso inflamatorio<sup>224,324,325</sup>.

En este fenómeno de inflamación las adipocitocinas juegan un papel principal. Se trata de moléculas implicadas en el equilibrio apetito-energía, inmunidad, sensibilidad a la insulina y metabolismo lipídico, entre otros; convirtiéndolas en moléculas fundamentales en la patogénesis de síndrome metabólico. Entre ellas, el TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina, visfatina y resistina parecen ejercer un efecto proinflamatorio, mientras que la adiponectina tiene propiedades antiinflamatorias<sup>325-327</sup>.

Muchas de estas moléculas están implicadas tanto en la patogénesis de la psoriasis como del HGNA. El desbalance entre citoquinas pro y antiinflamatorias producido por un exceso de depósito graso condiciona un aumento de citoquinas pro-inflamatorias tanto en piel psoriásica como a nivel hepático, donde contribuyen a la resistencia insulínica y a la fibrogénesis. Esto favorece el avance de la enfermedad hepática<sup>244</sup>. Por el contrario, disminuye la presencia de adipocitoquinas antiinflamatorias como la adiponectina.

Con respecto al TNF- $\alpha$ , tanto el HGNA como la psoriasis muestran niveles séricos elevados, y se ha demostrado una correlación positiva entre esta citoquina y el IMC<sup>224</sup>. Por un lado, el TNF- $\alpha$  interfiere en la acción de la insulina, que como se ha comentado contribuye al fenómeno de acumulación de TGC y AGL en los estadios iniciales del HGNA. Por otro lado, en la psoriasis el TNF- $\alpha$  estimula la proliferación de queratinocitos, la activación y proliferación de citoquinas proinflamatorias, la expresión

de moléculas de adhesión endoteliales vasculares y la angiogénesis. En la psoriasis los niveles de TNF- $\alpha$  se correlacionan con el PASI<sup>328</sup>.

La adiponectina, cuyos niveles en plasma están inversamente relacionados con los del TNF- $\alpha$ , tiene un papel antiinflamatorio y actúa como hormona sensibilizadora a la insulina. Contrariamente al TNF- $\alpha$ , sus niveles muestran una correlación negativa con el IMC. Existen evidencias de que los niveles de esta hormona son más bajos en pacientes afectados de psoriasis e HGNA que en los pacientes con psoriasis sin afectación hepática<sup>224</sup>. La obesidad, DM 2, enfermedad coronaria, HTA e HGNA en pacientes obesos también se asocian a niveles bajos de adiponectina sérica y plasmática<sup>329-331</sup>.

La leptina regula el apetito y el peso corporal. Sus niveles son mayores en pacientes obesos en los que puede existir un fenómeno de resistencia a la leptina, que también podría inducir el desarrollo de HGNA<sup>332,333,334</sup>. En pacientes con psoriasis los niveles de leptina son más altos. De hecho los niveles séricos de leptina y el IMC se encuentran estrechamente asociados<sup>335,336</sup>.

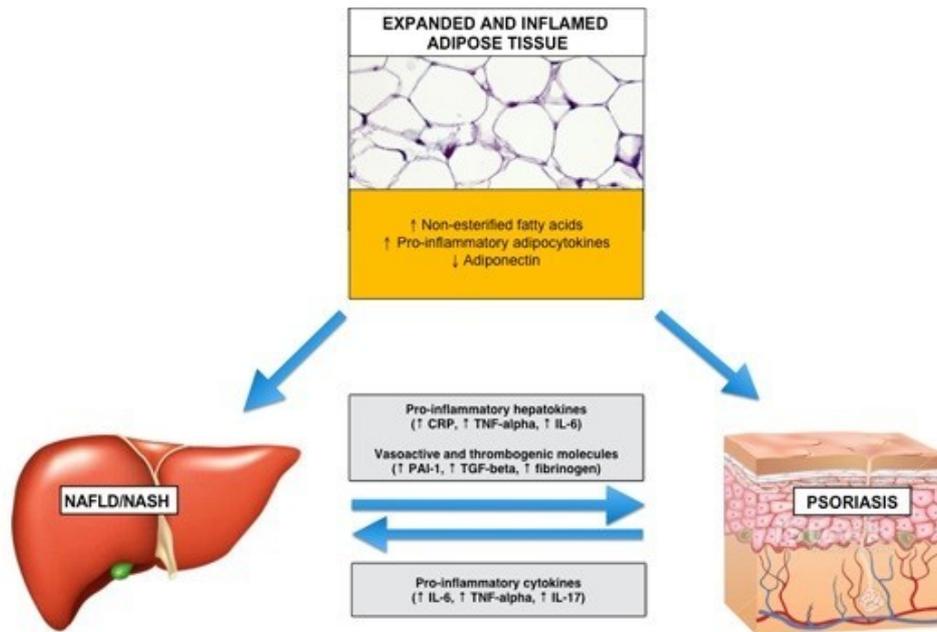
La grelina se ha relacionado con el síndrome metabólico, y la disminución de sus niveles con la obesidad, DM 2 e HTA. En el HGNA se ha demostrado que el desequilibrio de adiponectina, leptina y grelina parece estar asociado a una enfermedad hepática más grave<sup>337</sup>.

La resistina es una proteína capaz de inducir la síntesis de TNF- $\alpha$  e IL-12 y de aumentar los niveles sanguíneos de glucosa e insulina. Se ha demostrado que en los individuos con psoriasis los niveles de resistina son altos y se correlacionan con el índice PASI<sup>335,338</sup>. Actualmente no se ha esclarecido la función de esta citoquina en la obesidad, HGNA o síndrome metabólico, aunque al tratarse de una citoquina proinflamatoria cabe plantear la hipótesis de que esté implicada en la patogénesis de todos estos procesos en pacientes con psoriasis<sup>224</sup>.

La IL-6 es una citoquina inflamatoria implicada tanto en la psoriasis como en el HGNA. Regula la migración de linfocitos T a la epidermis y el crecimiento y la diferenciación de las células dérmicas y epidérmicas<sup>328</sup>. La obesidad y la insulinoresistencia están

positivamente relacionadas con las concentraciones de IL-6 en suero y la reducción del peso corporal está asociada con una disminución de estos niveles<sup>339,340</sup>. En los pacientes con psoriasis los valores séricos de IL-6 están significativamente aumentados y también muestran una correlación positiva con el valor del PASI<sup>335</sup>. Se ha observado además una asociación negativa entre los niveles plasmáticos de IL-6 y de adiponectina en pacientes obesos<sup>338,341-343</sup>.

Por último, se ha visto que en el HGNA, los linfocitos Th17 y la IL-17 parecen promover la evolución desde esteatosis simple a esteatohepatitis. Los linfocitos T del tejido adiposo pueden producir IL-17, y se han descrito niveles elevados de IL-17 en pacientes obesos con DM 2. En la psoriasis, la IL-17 induce la expresión de IL-6 en los queratinocitos, y se ha relacionado positivamente a las formas graves de la psoriasis con valores elevados de IL-17 en suero<sup>224,344</sup>. Así, la secreción de citoquinas proinflamatorias del tejido psoriásico hacia la circulación general puede reforzar el entorno proinflamatorio sistémico prevaeciente asociado con la presencia de HGNA. IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$  y pCr producidos por el hígado (hepatoquinas) y la piel psoriásica tienen efectos directos recíprocos sobre estos órganos (Figura 22). Es importante destacar que puede haber una relación bidireccional entre la psoriasis y el HGNA a través de vías proinflamatorias, postuladas como el eje hepatodérmico. Las citocinas proinflamatorias circulantes como TNF- $\alpha$  e IL-17 derivados de la piel psoriásica, al llegar al hígado, podrían afectar la inflamación del hígado y la resistencia a la insulina. La IL-17 es capaz de inducir la activación de las células estrelladas hepáticas y la subsiguiente producción de colágeno. Al hacerlo, la IL-17 facilita la progresión de la esteatosis hepática simple a la esteatohepatitis<sup>345</sup>. Por el contrario, los mediadores proinflamatorios derivados de la inflamación hepática podrían contribuir a la aparición o exacerbación de la inflamación cutánea en la psoriasis<sup>346</sup>.



**Figura 22.** Relaciones entre inflamación del tejido adiposo, Hígado graso no alcohólico y psoriasis. Adaptado de Mantovani, et al.<sup>217</sup>

### 1.7.5.1. Microbiota intestinal en individuos con psoriasis y su relación con el síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico

Como ya se mencionó en este trabajo, en los cuerpos de los mamíferos adultos, la piel, la mucosa oral y el tracto gastrointestinal están fuertemente colonizados por una microbiota, y la mayor población se encuentra en el colon. Los microorganismos tienen relaciones variables con sus hospedadores y existen como mutualistas, simbioses o patobiontes. El microbioma intestinal desempeña funciones importantes en la inmunidad del huésped, el metabolismo y la producción de numerosos compuestos que influyen en el hospedador<sup>347</sup>. Estudios experimentales han demostrado que el trasplante de microbioma colónico de humanos tratados con metformina, en ratones con intolerancia a la glucosa, mejora la tolerancia frente a este azúcar en los roedores<sup>348</sup>. Además, la microbiota intestinal tiene un efecto importante en la expresión de miR en adipocitos blancos, controlando la adiposidad y la sensibilidad a la insulina en ratones<sup>349</sup>. En general, estos estudios sugieren que la microbiota intestinal regula el

metabolismo y la obesidad del huésped<sup>347</sup>, lo que, como ya se ha discutido en este trabajo, puede disminuir la probabilidad de desarrollar HGNA. Numerosos estudios han demostrado el papel de *Akkermansia muciniphila* en la prevención de trastornos metabólicos asociados con la obesidad en humanos<sup>350</sup>. A su vez, en particular, se ha descrito que la abundancia de *A. muciniphila* se reduce significativamente en pacientes con psoriasis<sup>351</sup>. Alternativamente estudios de metanálisis han descrito un aumento en los géneros *Ruminococcus*, *Subdoligranulum*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Dorea*, *Christensenella*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Collinsella*, *Slackia* en la microbiota intestinal de pacientes con psoriasis<sup>352</sup>. Paralelamente, también se han encontrado aumentadas las poblaciones de *Ruminococcus* *Blautia*, *Coprococcus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus* en pacientes con síndrome metabólico y obesidad<sup>353</sup> sugiriendo que el síndrome metabólico en pacientes con psoriasis puede estar relacionado con cambios en la presencia específica de ciertos componentes de la microbiota intestinal.

Por otra parte, la microbiota intestinal tiene un rol esencial en la preservación de la integridad de la barrera epitelial, formando parte del sistema inmunológico de la mucosa para combatir patógenos exógenos. La pérdida de la barrera intestinal puede causar la translocación de bacterias y producir endotoxinas o metabolitos dañinos, luego inducir inflamación sistémica y agravar el síndrome metabólico<sup>347</sup>, propiciando las condiciones para el desarrollo de HGNA. Por ejemplo, el aumento de lipopolisacáridos bacterianos en la circulación conlleva a la activación de la transcripción de citocinas a través del TLR4, lo que promueve la resistencia insulínica y las enfermedades metabólicas<sup>347</sup>. De la misma manera, como también se ha mencionado, se han encontrado evidencias de que la alteración de la integridad de la barrera del epitelio intestinal y la TB están involucradas en el desarrollo de la psoriasis<sup>354</sup> y pueden explicar el empeoramiento de enfermedades metabólicas en pacientes con psoriasis<sup>347</sup>. La microbiota intestinal disregulada en pacientes con psoriasis puede ser un nuevo objetivo terapéutico para el síndrome metabólico<sup>347</sup>.

### **1.7.6. Tratamiento del hígado graso**

No existen guías específicas para el tratamiento de los pacientes con psoriasis e hígado graso. Si bien, el objetivo del tratamiento en pacientes con HGNA es prevenir y revertir el daño hepático y la fibrosis.

El primer escalón de tratamiento en pacientes que presentan signos precoces de HGNA incluye modificaciones en su estilo de vida, minimización del consumo enólico y el tratamiento de las comorbilidades subyacentes, prestando especial interés en la corrección de la insulinoresistencia que, como se ha mencionado, se ha correlacionado con la progresión a fibrosis hepática<sup>355</sup>.

La pérdida de peso y el incremento de la actividad física consigue normalizar niveles de transaminasas, reduce la necroinflamación hepática y mejora la insulinoresistencia y la esteatosis<sup>355</sup>. Se ha demostrado que una pérdida de al menos el 5% del peso total resulta en mayores tasas de resolución de esteatohepatitis, y una pérdida de más del 7% una mejoría sustancial en la histología hepática y la actividad de la enfermedad<sup>356</sup>.

Aunque no está recomendado como tratamiento específico de HGNA o EHNA, los ácidos grasos omega-3 han demostrado beneficios en los depósitos de grasa hepática, niveles de GGT y lípidos en sangre, por lo que podrían ralentizar la progresión a HGNA<sup>357</sup>. Aunque se han evaluado tratamientos sistémicos biológicos y no biológicos en el HGNA<sup>358,359</sup> no existen actualmente fármacos aprobados para su tratamiento.

#### **1.7.6.1. Efecto del tratamiento de la psoriasis en el hígado**

El hecho de que la psoriasis sea una enfermedad asociada a múltiples comorbilidades hace que la elección de un tratamiento adecuado represente un auténtico reto. Algunos medicamentos sistémicos utilizados en la psoriasis pueden elevar los lípidos en sangre, exacerbar enfermedades hepáticas o ser hepatotóxicos, por tanto los pacientes psoriásicos con alteraciones hepáticas requieren una elección adecuada y cuidadosa de tratamiento.

En el ámbito de las enfermedades crónicas de base inflamatoria la incidencia de toxicidad hepática por MTX es superior en la psoriasis a la observada en otros procesos crónicos<sup>360,361</sup> por lo que la monitorización hepática en estos pacientes debe ser estrecha. Teniendo en cuenta la elevada incidencia de HGNA y EHNA en individuos con psoriasis, debería valorarse descartar la existencia de esteatosis significativa de forma previa al inicio del tratamiento con MTX, al menos en aquellos pacientes que presenten elementos del síndrome metabólico<sup>244</sup>. La toxicidad hepática por MTX presenta hallazgos histológicos y quizás mecanismos patogénicos distintos a los asociados al HGNA. Sin embargo los factores de riesgo que favorecen y agravan la hepatotoxicidad por MTX y el HGNA, tales como obesidad, DM o hiperlipidemia, son comunes y frecuentes en pacientes con psoriasis grave<sup>362</sup>.

Aunque el daño renal es el principal problema del uso de ciclosporina, la hepatotoxicidad también se encuentra entre sus efectos secundarios potenciales, tanto de forma directa como a través de un deterioro del perfil lipídico<sup>363,364</sup> y estos podría empeorar una enfermedad grasa hepática. Acitretina también puede incrementar los TGC y se ha asociado a un incremento de las transaminasas en uno de cada 4 pacientes<sup>244,355</sup>, aunque no se han detectado daños histológicos después de su uso intermitente prolongado<sup>365</sup>.

La terapia biológica podría ser adecuada en el manejo de pacientes con psoriasis e HGNA. Debido a que el riesgo para la progresión de enfermedad hepática está directamente correlacionado con la insulinoresistencia y que el TNF- $\alpha$  juega un papel en la patogénesis del HGNA, resulta coherente pensar que el uso de inhibidores del TNF- $\alpha$  pueda realizar una función dual en el tratamiento de la psoriasis, limitando la progresión de la enfermedad hepática en pacientes con HGNA. Conociendo este papel central del TNF- $\alpha$  ya se ha evaluado la utilización de infliximab y adalimumab en pacientes con HGNA<sup>358,359</sup>.

Además de su función sobre el TNF- $\alpha$ , la terapia biológica con anti-TNF- $\alpha$  podría ejercer efectos regulatorios sobre algunas adipocitoquinas. De este modo Shibata y cols.<sup>366</sup> demostraron un incremento de los niveles de adiponectina e IL-6 durante el tratamiento con infliximab, y se ha comprobado que tanto etanercept como adalimumab podrían ejercer un efecto inhibitor de las adipocitoquinas proinflamatorias<sup>367</sup>.

Con respecto al impacto de los anti-TNF- $\alpha$  sobre el perfil lipídico existen datos contradictorios, pues algunos estudios no han mostrado un impacto significativo mientras que en otros se ha observado un incremento de los triglicéridos y un descenso de colesterol HDL en pacientes con PsA tratados con infliximab<sup>368</sup>.

Pero el papel de los anti-TNF en la psoriasis no se limita a la mejoría del HGNA, ya que el resto de comorbilidades implicadas en la psoriasis podrían verse beneficiadas de estas terapias. Un estudio transversal que evaluaba el grosor de la grasa epicárdica, un marcador de riesgo cardiometabólico emergente, en pacientes con AR tratados con anti-TNF versus individuos con AR tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES), demostró un descenso significativo de este grosor en el grupo de pacientes tratados con anti-TNF<sup>369</sup>. Aunque en este campo los datos son más limitados, los inhibidores del TNF-alfa al parecer actúan en el metabolismo lipídico y glucídico ejerciendo con ello una acción de mejora potencial en los factores de riesgo cardiovascular<sup>300</sup>.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que de forma infrecuente los anti-TNF pueden inducir hepatitis autoinmunes o farmacológicas<sup>370</sup>, la mayoría de ellos asociadas a infliximab. Ensayos clínicos realizados en pacientes con infliximab han demostrado que hasta un 8% de los mismos elevan niveles de AST y ALT<sup>371</sup>. Estos efectos no se han visto con adalimumab, aunque se recomienda asimismo la monitorización de las enzimas hepáticas durante su tratamiento<sup>371</sup>.

En un estudio comparativo etanercept versus PUVA en pacientes con psoriasis, síndrome metabólico e HGNA, se concluyó que el etanercept podría ser más efectivo en la reducción de fibrosis hepática por disminuir la resistencia insulínica, pues el grupo de etanercept mostró reducción de los niveles de transaminasas, pCr, niveles de insulina e

índice HOMA (*Homeostatic Model Assessment* para evaluar resistencia insulínica)<sup>372</sup>. Sin embargo, en otro estudio de evaluación de citoquinas proinflamatorias en pacientes tras tratamiento con etanercept<sup>367</sup> se vio un aumento de IMC y ganancia de peso en estos pacientes, factores que podrían empeorar la enfermedad hepática.

Con respecto a las consideraciones de otras terapias biológicas con otras dianas específicas, ustekinumab y el resto de biológicos que actúan sobre la vía de la IL-23 parecen seguro en pacientes con enfermedad hepática, pues la toxicidad hepática es rara, incluso en pacientes con enfermedad hepática conocida previa y aquellos que habían experimentado eventos hepáticos con otros tratamientos, incluidos anti-TNF<sup>373</sup>. Tampoco ha habido cambios relevantes en la bioquímica hepática de pacientes tratados con inhibidores de la IL-17<sup>374,375</sup>, y sus efectos en el hígado parecen prometedores como se comentará a continuación. Y por último, en los ensayos clínicos con inhibidores de la PPD4 (apremilast) no se han observado efectos adversos de toxicidad hepáticos ni renales<sup>314</sup>.

En referencia a los anti-IL-17 en el HGNA en pacientes con psoriasis, un estudio reciente describe resultados interesantes. En él participaron 65 pacientes con psoriasis tratados con anti-IL-17 (SECU o IXE), el 82,6% de los mismos de los cuales presentaba HGNA. En 24,6% de ellos se observó una puntuación alta de fibrosis mediante Fibroscan (>1,455), y en el 21,1% un índice alto de fibrosis-4 (FIB-4) (>1,3)<sup>376</sup>. Los resultados post-tratamiento indicaron cambios significativos en los parámetros bioquímicos, un descenso de la puntuación de fibrosis y una disminución significativa en el índice FIB-4<sup>376</sup>. En concordancia con este trabajo, un estudio reciente mostró que el tratamiento con anti-IL17 mejoró la fibrosis hepática evaluada mediante elastografía transitoria en 10 pacientes con psoriasis<sup>378</sup>. Estos resultados podrían explicarse por el hecho de que la IL-17 induce directamente la producción de colágeno tipo I en las células estrelladas hepáticas mediante la regulación al alza del factor de crecimiento transformante  $\beta$ <sup>377</sup>. Además, la supresión de IL-17 inhibe la activación de la función de las células hepáticas estrelladas.



## 2. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria con una prevalencia del 2,3% de la población española<sup>6</sup>. Hoy en día se conoce que debido a fenómenos inflamatorios y subinflamatorios constituye una enfermedad multisistémica, que se ha asociado a numerosas comorbilidades como el síndrome metabólico o el aumento del riesgo cardiovascular, entre otras.

De forma reciente se ha demostrado la posible asociación con el desarrollo de hígado graso no alcohólico<sup>309</sup>. Esta patología representa la principal causa de enfermedad hepática a nivel mundial, con una prevalencia global estimada en la población general cercana al 25,24%<sup>242</sup>. Actualmente es la segunda causa de trasplante hepático<sup>379</sup>.

Tanto la psoriasis como el HGNA comparten mecanismos patogénicos comunes y parecen estar relacionados con las mismas comorbilidades. El desequilibrio de las respuestas inmunitarias en individuos que son genéticamente susceptibles a la psoriasis y han sido expuestos a un desencadenante ambiental externo es esencial en el desarrollo patogénico de las lesiones de psoriasis. Varias citoquinas como el TNF, IFN tipo I y  $\gamma$ , IL-12, IL-23, IL-17 e IL-22 están implicadas en la interacción de los queratinocitos, CD, células T y otras células inmunitarias, lo que provoca una alteración y proliferación exagerada de los queratinocitos en la epidermis de los pacientes psoriásicos<sup>5</sup>. Las citoquinas que median la inmunidad en la respuesta inflamatoria de la placa psoriásica también juegan un papel en el desarrollo de la resistencia insulínica y del HGNA<sup>5</sup>. Sin embargo, su papel como biomarcadores de la enfermedad hepática en pacientes psoriásicos no está bien definida.

Múltiples factores de riesgo contribuyen a la patogénesis del HGNA, entre los que se encuentran factores genéticos y dietéticos, la distribución del tejido adiposo, y, según estudios recientes, se ha demostrado también una fuerte implicación de la microbiota intestinal en la fisiopatología de esta enfermedad. Una disbiosis intestinal subyacente puede causar esteatohepatitis hepática a través de los siguientes eventos fisiopatológicos:

- (1) aumento de la inflamación hepática que lleva al desarrollo de esteatohepatitis

(debido a entotoxemia metabólica y producción de citoquinas mediada por TLR); (2) aumento en la resistencia a la insulina; (3) lipogénesis hepática *de novo* (esteatosis); (4) cambio en el metabolismo de los ácidos biliares y señalización del receptor farnesoide X (FXR); (5) cambio en la permeabilidad de la barrera intestinal e inducción de estrés oxidativo e inflamación por etanol endógeno; y (6) disminución en el ensamblaje y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad debido al cambio en el metabolismo en el intestino disbiótico<sup>380</sup>. De forma reciente se ha propuesto que las alteraciones en la composición de la microbiota intestinal juegan un papel crítico en el desarrollo de HGNA<sup>380</sup>. Los cambios de composición típicos observados en HGNA son un aumento en *Bacteroidetes*, una disminución de *Firmucutes* y un aumento de taxones proinflamatorios como *Proteobacteria* y *Enterobacteriaceae*. La pérdida de integridad de la barrera debido a la disbiosis conduce al consiguiente aumento de la translocación bacteriana y a la endotoxemia metabólica, que son eventos fisiopatológicos clave para una respuesta inflamatoria hepática y sistémica. Estos mecanismos pro-inflamatorios podrían de alguna forma influir en el desarrollo o empeoramiento de la psoriasis.

Actualmente no hay mucha información acerca del papel de la inflamación sistémica inducida por la psoriasis en el desarrollo del HGNA, o a la inversa. Citocinas inflamatorias estimuladas durante la psoriasis tales como TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-17 podrían estar involucradas en el desarrollo de HGNA<sup>381</sup>. Teniendo en cuenta las vías inflamatorias compartidas, el bloqueo farmacológico de IL-17, que ya está bien establecido para la psoriasis<sup>382</sup>, puede ser una estrategia prometedora para tratar tanto la psoriasis como para el desarrollo de HGNA. La presencia de enfermedad hepática, por otro lado, debe tenerse en cuenta a la hora de instaurar tratamiento en pacientes psoriásicos, ya que hay que considerar aquellas terapias que puedan estar directamente relacionadas con un empeoramiento del daño hepático; y por otro lado considerar las terapias biológicas que potencialmente podrían reducir las comorbilidades de los pacientes con psoriasis incluyendo el HGNA, tales como aquellas que actúan sobre dianas patogénicas comunes entre ambos procesos como el TNF-alfa o la IL.17.

Por todo ello, es importante conocer la prevalencia de hígado graso en pacientes con psoriasis, así como establecer el grado de relación entre ambos procesos y conocer los factores clínicos, inmunológicos y microbiológicos que participan en su desarrollo.

Además, el conocimiento de la translocación bacteriana en estos pacientes podría aportar luz sobre la microbiota intestinal y su relación con la psoriasis y el HGNA.





## 2. HIPÓTESIS

Con todo lo comentado en la introducción, esta tesis parte con dos hipótesis.

El hígado graso no alcohólico presenta una alta prevalencia en nuestra población de pacientes con psoriasis. En estos pacientes existe relación en el desarrollo de hígado graso no alcohólico con la edad, la obesidad, el síndrome metabólico y la resistencia insulínica, así como con fenómenos inflamatorios y sub-inflamatorios y de translocación bacteriana.

Existe relación entre la respuesta inflamatoria y la translocación bacteriana en los pacientes con hígado graso no alcohólico y psoriasis.





### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivos principales**

1. Estimar la prevalencia de hígado graso no alcohólico en nuestra población de pacientes con psoriasis.
2. Determinar las características epidemiológicas, clínicas, farmacológicas e inmunológicas inflamatorias de los pacientes con psoriasis que tienen hígado graso no alcohólico.

#### **Objetivos secundarios**

1. Describir los factores de riesgo de presentar hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis.
2. Determinar los factores relacionados con la gravedad del hígado graso no alcohólico moderado-grave en pacientes con psoriasis.
3. Estudiar la relación entre el perfil de citoquinas y la presencia de hígado graso no alcohólico.
4. Estudiar la relación entre la translocación bacteriana y la respuesta inflamatoria en pacientes con psoriasis, especialmente en aquellos que presentan también hígado graso no alcohólico.
5. Identificar la presencia de esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis e hígado graso no alcohólico, así como sus factores de riesgo.

6. Estudiar la prevalencia de resistencia insulínica en pacientes con psoriasis, y establecer su relación con el hígado graso no alcohólico.
7. Evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis e hígado graso no alcohólico.





## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio prospectivo observacional descriptivo transversal en la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

### **5.2. Población de estudio**

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de psoriasis moderada o grave definida según las directrices del GPS que acudieron a la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 01/03/2017 hasta el 28/2/2018, y que firmaron el consentimiento informado para participar en este estudio. El estudio comprendió pacientes nuevos y en seguimiento de la enfermedad que acudieron a la unidad de forma consecutiva durante el periodo de estudio.

#### **5.2.1. Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio a los siguientes pacientes:

- Personas menores de edad (18 años)
- Pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión
- Pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos durante los 30 días previos a la evaluación
- Individuos con una ingesta alcohólica diaria de más de tres bebidas alcohólicas en hombres y más de dos bebidas alcohólicas en mujeres

- Pacientes con hepatitis B o C
- Pacientes con otras afecciones hepáticas crónicas tales como hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o neoplasias hepáticas
- Individuos con alguna discapacidad o limitación cognitiva
- Pacientes con infección por el virus de la insuficiencia humana
- Mujeres embarazadas

### **5.3. Evaluación de los pacientes**

#### **5.3.1. Variables clínicas**

Se realizó un examen clínico para incluir variables como sexo y edad, circunferencia del perímetro abdominal, peso, talla, IMC, signos vitales básicos y cantidad de alcohol consumido diario.

Para determinar la severidad y extensión de la psoriasis se utilizaron diferentes parámetros (previamente definidos en la introducción) tales como el índice PASI, el índice BSA, el índice BGA, el índice DLQI y el tiempo de evolución de la psoriasis.

Se utilizaron las escalas EVA para medir el dolor y el picor relacionados con la psoriasis y el DLQI para evaluar la calidad de vida de los pacientes. Se consideró psoriasis moderada a grave una puntuación en el PASI, el BSA o el DLQI > 5.

### **5.3.2. Clasificación de los pacientes de acuerdo al tratamiento**

Se definió como tratamiento activo aquel iniciado al menos seis meses antes de la inclusión en el estudio. De acuerdo al tipo de tratamiento los pacientes se clasificaron en 5 categorías:

1. Tratamiento tópico
2. Fototerapia
3. Tratamiento sistémico: metotrexato, retinoides, ciclosporina, apremilast
4. Tratamiento biológicos: incluidas las terapias anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-17 y anti-IL-23
5. Pacientes nuevos sin tratamiento

### **5.3.3. Evaluación de la presencia de HGNA**

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les solicitó una radiografía de tórax y una ecografía abdominal según práctica clínica habitual.

Ambos procedimientos fueron realizados en el Servicio de Radiodiagnóstico. Para la realización de la ecografía abdominal se utilizó un ecógrafo Toshiba Aplio 300 y Aplio 500 con sonda abdominal Convex de 3,5 MHz.

### **5.3.4. Criterios ecográficos de hígado graso no alcohólico**

La presencia de esteatosis hepática fue determinada por ecografía abdominal-hepática. Se definió como un incremento apreciable de la ecogenicidad del parénquima hepático comparado con estructuras vecinas como las del riñón derecho.

El grado de esteatosis se definió de la siguiente forma:

- Esteatosis grado I (leve): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta y la pared del diafragma.
- Esteatosis grado II (moderada): Aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático con visualización borrosa del parénquima o mala visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta, pero visualización de la pared del diafragma.
- Esteatosis grado III (severa): Aumento significativo de la ecogenicidad del hígado, ausencia de visualización de la ecogenicidad de las paredes de la vena porta y de la pared del diafragma.

Los pacientes diagnosticados inicialmente de HGNA se clasificaron en dos grupos dependiendo de la gravedad de la esteatosis:

1. Hígado graso no alcohólico leve
2. Hígado graso no alcohólico de moderado a grave

### **5.3.5 Evaluación de comorbilidades asociadas al hígado graso**

#### **5.3.5.1. Resistencia a la insulina**

Se evaluó la presencia de la resistencia a la insulina mediante el índice de evaluación del modelo de la homeostasis HOMA-IR en los pacientes. El HOMA-IR se determinó a partir de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas mediante el índice

obtenido de la fórmula (insulina en ayunas [mIU/L] x glucosa en ayunas [mg/dL]) ÷ 405), en todos los pacientes. La resistencia insulínica se definió de acuerdo a valores establecidos por el HOMA, considerando elevados los valores > 2,15)<sup>383</sup>.

### **5.3.5.2 Determinación del riesgo cardiovascular**

El riesgo cardiovascular se evaluó mediante la escala calibrada de Framingham y por el método SCORE, ambos de los cuales han sido validados en población española. El modelo de Framingham predice el riesgo de presentar cualquier evento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas) en un período de 10 años, según la edad, el sexo, tabaquismo, diabetes, presión arterial y colesterol total. Los pacientes con una puntuación inferior al 5 % tienen un riesgo bajo; 5% a 9%, en riesgo moderado; 10 a 14%, un alto riesgo; y más del 14%, muy alto riesgo<sup>384</sup>. En este estudio se categorizó el riesgo cardiovascular como bajo versus moderado a muy alto. Mediante análisis intermedio se crearon tres categorías de riesgo: bajo, moderado y alto a muy alto.

El modelo SCORE calcula la probabilidad de muerte como consecuencia de cualquier enfermedad cardiovascular aterotrombótica (ictus, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica y aneurisma) durante 10 años. Los predictores son la edad, el sexo, el tabaquismo, niveles de presión arterial sistólica y niveles colesterol total. Las puntuaciones por debajo del 1 % se consideran de bajo riesgo; 1- 4,9%, riesgo moderado; 5-9,9%, alto riesgo; y más que 10%, riesgo muy alto<sup>385</sup>. Se categorizó el riesgo SCORE como bajo versus moderado a muy alto. Para un análisis intermedio se utilizaron tres categorías: bajo, moderado y alto a muy alto.

### **5.3.6. Pruebas de laboratorio**

A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les solicitó una prueba de tuberculina para descartar infección por bacilo de Calmette y Guerin (BCG) y un análisis de sangre según práctica clínica habitual, que no implicó ningún procedimiento adicional en el paciente en relación a su *status* clínico.

La toma de muestra se realizó en el centro de extracción de analítica del laboratorio central del Hospital Universitario General Dr. Balmis de Alicante y se realizaron las siguientes determinaciones:

- Bioquímica: glucosa, creatinina, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, AST, ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, ferritina, albúmina.
- Hemograma: hemoglobina, corpuscular medio, leucocitos, plaquetas.
- Estudio de coagulación: INR, I Quick, APTT, Tiempo de protrombina.
- Hemoglobina glicosilada.
- Insulina.
- Índice HOMA-IR (*homeostatic model assessment* para cuantificar la resistencia a la insulina); Un índice HOMA > 2,15 es indicativo de una elevada probabilidad (> 90%) de tener resistencia a la insulina.
- PCR normal y ultrasensible.
- Velocidad de sedimentación glomerular (VSG).
- Panel de hepatitis virales crónicas: VHB, VHC.

Además de este análisis, de la muestra obtenida se separó una alícuota para almacenaje en el Servicio de Inmunología del hospital. Las muestras fueron guardadas a - 70°C para posterior determinación de los siguientes parámetros inmunológicos.

### **5.3.7. Parámetros inmunológicos**

Se realizaron ensayos de ELISA para determinar los valores séricos de las siguientes citoquinas:

- TNF- $\alpha$
- IL-2
- IL-6

- IL-17
- IL-23
- IL-12
- TGF- $\beta$

Para ello se utilizaron kits comerciales (Rat Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN, EE. UU.).

Las muestras fueron analizadas por triplicado y se leyeron en un lector de microplacas Sunrise (Tecan, Männedorf, Suiza). El límite inferior de detección para cada ensayo fue de 5 pg/mL. Se utilizaron curvas estándar en cada placa.

La densidad óptica estándar cero promedio se restó de los demás estándares, controles, y muestras para obtener las concentraciones corregidas para cada ensayo.

### **5.3.8. Determinación de fragmentos de ADN bacteriano**

Se realizó la identificación de TB no viables. La TB no viable se definió como la presencia de ADN bacteriano en sangre en cultivo microbiológico negativo para lo que se realizó un análisis de ADN bacteriano en muestras de pacientes.

A partir de ADN genómico obtenido por cromatografía de afinidad en columna a partir de sangre periférica de los pacientes, se aisló ADN bacteriano mediante amplificación por PCR de amplio espectro de un fragmento conservado del gen 16SrRNA de procariotas, utilizando cebadores universales.

La extracción de ADN total de especímenes homogeneizados se realizó con el kit QIAamp DNA Tissue (QIAGEN, Barcelona, España).

Una PCR estándar seguida de la secuenciación parcial de nucleótidos del gen 16SrRNA se realizó de acuerdo con la metodología previamente descrita<sup>386</sup>.

Se añadieron dos microlitros de la muestra a una mezcla de reacción que contenía 10 mmol/L de tampón Tris (pH 8,3), 50 mmol/L KCl, 1,5 mmol/L Mg<sup>2+</sup>, 200 μmol/L de cada desoxinucleósido trifosfato, 50 pmol de cebadores 5-AGA GTT TGAT-CAT GGC TCAG-3' y 5-ACC GCG ACT GCT GCT-GGCAC-3' además de 1,25 U BioTaq (Bioline, Londres, Inglaterra) para alcanzar un volumen final de 50 μL. Los cebadores ubicados en las posiciones 7–27 y 531–514 (numeración de *Escherichia coli*) son cebadores eubacterianos universales que amplificarán cualquier fragmento del gen 16SrRNA. Se llevó a cabo una PCR de 35 ciclos en un GeneAmp 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA) a: 94 °C para 30 s, 55 °C durante 30 s y 72°. El límite de detección de la técnica fue de 5 pg/mL para ADN bacteriano. Las muestras bajo el límite de detección se consideraron negativas. La identificación de microorganismos se realizó mediante secuenciación automática parcial de nucleótidos y comparación con bases de datos de acceso público.

### **5.3.9. Derivación de pacientes con esteatosis hepática a hepatología**

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron incorporados para el estudio en la consulta de Dermatología. Posterior al examen clínico y pruebas ecográficas y de laboratorio, aquellos pacientes que presentaron las siguientes características fueron remitidos a la Unidad Hepática, a la atención de uno de los investigadores del estudio mediante hoja de consulta reglamentaria.

1. Pacientes con esteatosis hepática determinada por hallazgos ecográficos, con independencia de la cifra de transaminasas o GGT.
2. Pacientes con elevación de transaminasas elevadas AST/ALT y GGT con niveles superiores al doble del valor plasmático normal con independencia de los hallazgos ecográficos.

En la Unidad Hepática se realizó una analítica de sangre según práctica clínica habitual para el estudio de hepatopatía crónica que incluyó:

- alfa-1 antitripsina,
- anticuerpos antinucleares,
- anti músculo liso y antimitocondriales,
- ceruloplasmina,
- electroforesis de proteínas en suero.

Para determinar el grado de fibrosis y la probabilidad de presentar una esteatohepatitis se realizaron métodos diagnósticos no invasivos: una elastografía hepática mediante el Fibroscan y los cuestionarios NAFLD fibrosis score y Fib-4.

Aquellos pacientes con fibrosis avanzada determinada por los estudios previos fueron propuestos para la realización de una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de EHNA y la idoneidad de iniciar medidas terapéuticas para controlar esta enfermedad.

Todas estas medidas se realizaron según práctica clínica habitual.

### **5.3.9.1. Determinación de la presencia de fibrosis hepática**

Se realizaron pruebas no invasivas para la medición de fibrosis hepática en todos los pacientes con diagnóstico de HGNA. La evaluación del grado de fibrosis se realizó mediante la realización de una elastografía hepática (Fibroscan) según las especificaciones del fabricante (Echosens). De acuerdo a los criterios de *Wong y col*<sup>387</sup> se tuvieron en cuenta los siguientes puntos de corte para evaluar el grado de fibrosis

Con sonda M:

- Fibrosis leve (Fibrosis  $\leq 2$ ): Rigidez hepática  $< 7.9$  KPa
- Fibrosis avanzada (F  $\geq 3$ ): Rigidez hepática  $> 9.6$  KPa

Con sonda XL:

- Fibrosis leve (Fibrosis  $\leq 2$ ): Rigidez hepática  $< 6.2$  KPa
- Fibrosis avanzada (F  $\geq 3$ ): Rigidez Hepática  $> 7.9$  KPa

También se calculó el grado de fibrosis según el NAFLD fibrosis score (ya descrito en la introducción) con la siguiente fórmula:

$$\text{NAFLD Score} = -1.675 + (0.037 * \text{edad}[\text{años}]) + (0.094 * \text{IMC} [\text{kg}/\text{m}^2]) + (1.13 * \text{HGA}/\text{diabetes} [\text{yes} = 1, \text{no} = 0]) + (0.99 * \text{AST}/\text{ALT ratio}) - (0.013 * \text{recuento plaquetas} [\times 10^9/\text{L}]) - (0.66 * \text{albumina} [\text{g}/\text{dL}])$$

En función de este cálculo los pacientes se clasificaron en tres grupos:

- Fibrosis leve (F0-F2): Aquellos con una puntuación de  $< -1.455$ .
- Fibrosis indeterminada (zona gris): Aquellos con una puntuación de entre  $-1.455$  y  $0.675$ .
- Fibrosis significativa (F3-F4):  $> 0.675$ .

### 5.3.9.2. Biopsia hepática

Los pacientes con fibrosis avanzada determinada por los índices no invasivos fueron propuestos para realización de una biopsia hepática. Este procedimiento se realizó según práctica clínica habitual para confirmar el diagnóstico de EHNA.

La biopsia hepática se realizó según la técnica convencional por un solo patólogo. Se realizó de forma percutánea guiada ecográficamente con una aguja de 16 G (Biopince Full core Biopsy Instrument; Argon medical Devices, TX USA).

Se clasificó a los pacientes de acuerdo con el índice NAS<sup>388</sup>. Se definió la presencia de EHNA como la presencia de esteatosis e inflamación lobular y degeneración balonizante.

Los pacientes estudiados siguen siendo evaluados por la Unidad Hepática de forma indefinida para su seguimiento en consultas externas. A los pacientes con HGNA sin elevación de transaminasas y con indicios de ausencia de fibrosis hepática por métodos no invasivos, se les recomendó seguimiento por sus médicos habituales (dermatólogo y/o médico de atención primaria).

#### **5.4. Análisis estadístico**

Se realizaron mediciones de medias y desviaciones estándar para variables continuas y de porcentaje para variables cualitativas.

Las variables expresadas en proporciones (%) se compararon utilizando la prueba de chi cuadrado. Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) no paramétrico. Las variables que no tienen una distribución normal se compararon utilizando la prueba de U-Mann Whitney. Las variables que se distribuyeron de forma normal se compararon utilizando la prueba de T-student. Se consideró un valor estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

Las asociaciones entre las distintas variables que pueden influir en la presencia y gravedad de HGNA y/o psoriasis se determinaron mediante un análisis de regresión logística múltiple (análisis de regresión de Cox). Se calculó la razón instantánea de riesgo o Hazard Ratio (con el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística en cada caso).

Se calcularon los OR brutos y los IC del 95 % para evaluar la asociación entre las variables explicativas, HGNA y riesgo de fibrosis. Todas las variables que arrojaron un valor de p de menos de 0,05 se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariable. Todos los análisis se realizaron IBM SPSS Statistics v25 para Mac (Armonk, NY) o Prisma (GraphPad).

Las comparaciones independientes entre la presencia de HGNA y riesgo cardiovascular bajo vs alto se realizaron utilizando la prueba de chi-cuadrado con un nivel de significancia de 95% ( $p < 0.05$ ). Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple paso a paso para identificar asociaciones con el riesgo de Framingham y SCORE.

## **5.5. Aspectos éticos**

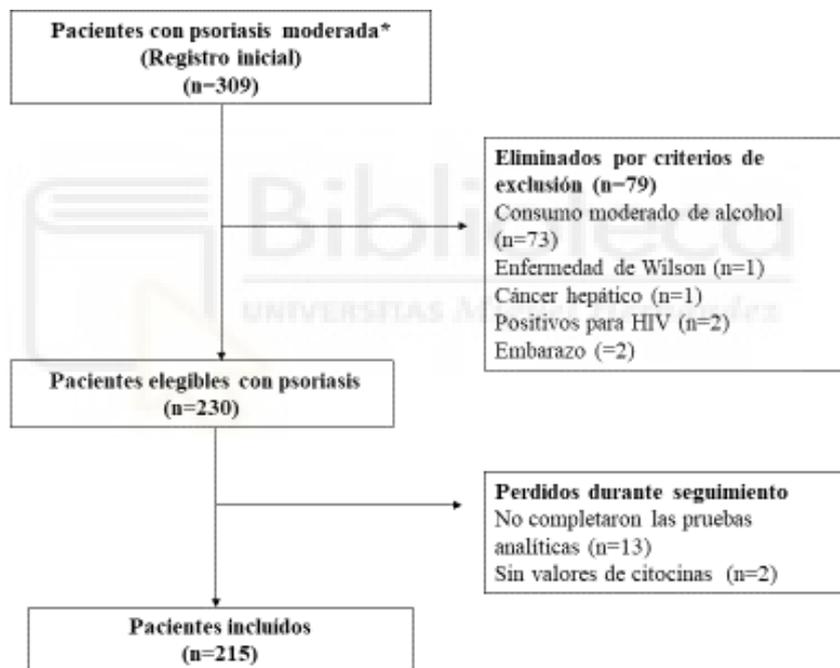
El comité de ética de investigación y medicamentos del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante y el Instituto de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias de Alicante (ISABIAL), revisó y aprobó el protocolo del estudio (Ref. CEIC PI2017/27), y contó con el visto bueno del investigador principal y del jefe de servicio de Dermatología en el momento de la realización del estudio (anexos III y IV). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito (V). En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes, de acuerdo con la normativa española sobre estudios observacionales.



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Población y muestra

Se registró una muestra inicial de 309 pacientes con psoriasis moderada a severa durante el período de reclutamiento. Después de excluir a 79 pacientes que presentaban al menos un criterio de exclusión, 13 que no completaron las pruebas requeridas y 2 de los que no se disponía de resultados de citoquinas, finalmente se incluyó en el estudio una población de 215 pacientes conformada por 120 hombres y 95 mujeres (Figura 23).



\* Psoriasis moderada a severa

**Figura 23.** Esquema de selección de los pacientes participantes en el estudio

## 6.2. Estudio de prevalencia

Se observó que 91 de los pacientes incluidos (42,3%) presentaron HGNA, de los cuales 62 casos fueron leves y 29 moderados a graves (definidos ecográficamente). Ningún grupo de tratamiento se correlacionó de forma significativa con la presencia de HGNA, a excepción del tratamiento con acitretina que fue mayor en el grupo de pacientes con HGNA (11,0 % frente a 3,2 %;  $p = 0,02$ ) (Tabla 9). No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa con el resto de tratamientos.

Variable	Sin HGNA (n=124)	HGNA (n=91)	Valor de p
Pacientes sin tratamiento	81 (65.3)	62 (68.1)	0.72
Pacientes con tratamiento	43 (34.7)	29 (31.8)	0.72
Tratamientos no sistémicos			
Tratamiento tópico	30 (24.2)	16 (17.6)	0.24
Fototerapia UVB de banda estrecha	14 (11.3)	13 (14.3)	0.21
Tratamiento sistémico			
Adalimumab	10 (8.1)	6 (6.6)	0.68
Etanercept	8 (6.5)	7 (7.7)	0.72
Golimumab	1 (0.8)	0	0.99
Guselkumab	1 (0.8)	0	0.39
Infliximab	2 (1.6)	1 (1.1)	0.99
Secukinumab	22 (17.7)	13 (14.3)	0.49
Ustekinumab	17 (13.7)	17 (18.7)	0.35
Acitretina	4 (3.2)	10 (11.0)	0.023
Apremilast	2 (1.6)	2 (2.2)	0.99
Methotrexato	14 (13.3)	7 (7.7)	0.38
Isotretinoína	0	1 (1.1)	0.24
Leflunomida	0	1 (1.1)	0.43

**Tabla 9.** Tratamientos para la psoriasis administrados a los pacientes independientemente de la presencia de HGNA.

La tabla 10 recoge los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos en función de la presencia o no de HGNA.

Se observó que la severidad de la psoriasis era significativamente mayor en los pacientes con HGNA. La presencia de HGNA se correlacionó significativamente con las variables de sexo masculino; de forma positiva con la edad; y un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más. Los niveles del índice HOMA-IR de más de 2,15 fueron significativamente más elevados en los pacientes con psoriasis e HGNA ( $p < 0.001$ ) que en los pacientes que no tenían HGNA. Similarmente, la prevalencia de DM fue significativamente mayor en los pacientes con psoriasis e HGNA ( $p < 0.001$ ). También se encontraron asociaciones significantes entre la presencia de HGNA con la existencia de cardiopatía; DLP; síndrome metabólico y circunferencia de cintura más alta (Tabla 10).

El porcentaje de tabaquismo fue más frecuente en pacientes con psoriasis sin HGNA (40.3% vs 25.3%,  $p = 0.021$ ). Los pacientes con PsA no presentaron mayor incidencia de HGNA. El resto de variables fueron homogéneas en función de la presencia o no de HGNA.

Con respecto a alteraciones analíticas, los niveles AST, ALT, GGT, colesterol LDL, TGC, velocidad de sedimentación globular (ERS del inglés *erythrocyte rate sedimentation*), y pCr de alta sensibilidad (hs-pCr) fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes con HGNA. Así mismo, la presencia de TB no viable en sangre periférica fue mayor en el grupo de pacientes con HGNA (13.7% sin HGNA vs 29.7% con HGNA,  $p = 0.004$ ).

Variable	Sin HGNA (n=124)	Con HGNA (n=91)	Valor de p
<b>Demográficas y de laboratorio</b>			
Sexo Masculino, n (%)	61 (49.2)	59 (64.8)	0.023
Edad de años , mediana (IQR)	41.5 (35-51)	53 (45.5-61.5)	<0.001
Años de enfermedad evolución, mediana (IQR)	16 (10-23.5)	20 (10-28)	0.20
IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	26 (21.0)	54 (59.3)	<0.001
Circunferencia de cintura anormal*, n (%)	71 (90.1)	8 (90.1)	<0.001
Fumadores, n (%)	50 (40.3)	23 (25.3)	0.021
HOMA-IR $\geq 2.15$ , n (%) <sup>†</sup>	57 (47.5)	83 (91.2)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6.5)	23 (25.3)	<0.001
Cardiopatía, n (%)	5 (4.0)	10 (11.0)	0.048
Dislipidemia, n (%)	45 (36.3)	57 (62.6)	<0.001
Síndrome Metabólico, n (%)	30 (24.2)	54 (59.3)	<0.001
Artritis psoriática, n (%)	18 (14.5)	19 (20.9)	0.22
AST > 32 U/L, n (%)	4 (3.2)	14 (15.4)	0.001
ALT > 33 UL, n (%)	14 (11.3)	29 (31.9)	<0.001
GGT > 40 U/L, n (%)	19 (15.3)	31 (34.1)	0.001
Colesterol > 200 mg/dL, n (%)	33 (26.8)	33 (36.3)	0.13
LDL-colesterol >100 mg/dL, n (%)	90 (72.6)	78 (85.7)	0.021
Triglicéridos >150 mg/dL, n (%)	20 (16.1)	40 (44.0)	<0.001
Albumina < 3.5 g/dL, n (%)	2 (1.6)	1 (1.1)	0.99
Hemoglobina < 11.5 g/dL, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.99
Glóbulos blancos < $4.5 \times 10^9/L$ , n (%)	5 (4.0)	1 (1.1)	0.45
Plaquetas < $150 \times 10^9/L$ , n (%)	6 (4.8)	1 (1.1)	0.43
ERS $\geq 16$ mm, n (%)	34 (28.1)	33 (36.3)	0.28
Hs-pCr $\geq 0.1$ mg/mL, n (%)	82 (67.2)	81 (89.0)	<0.001
TB no viable, n (%)	17 (13.7)	27 (29.7)	0.004
<b>Escala de severidad</b>			
Área de Psoriasis Área e Índice de severidad (PASI), mediana (IQR)	1.5 (0-5)	3.4 (1-8)	0.008
Área de superficie corporal (BSA), mediana (IQR)	2 (0-6)	4 (1-8)	0.007
Physician global assessment (PGA) (rango 0-4), median (IQR)	1 (0-2)	2 (1-3)	0.004
Dermatology Life Quality Index (DLQI), mediana (IQR)	2 (0-5)	2 (1-3)	0.74
Prurito Escala Visual Analógica (rango 0-10), median (IQR)	2 (0-6)	3 (0-6)	0.52
Dolor, escala visual analógica (rango 0-10), median (IQR)	0 (0-6)	0 (0-6)	0.23

**Tabla10. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes psoriásicos con y sin hígado graso no alcohólico (HGNA).** \*Circunferencia de cintura anormal: mujeres  $\geq 86$  cm, hombres  $\geq 95$  cm <sup>†</sup> HOMA-IR disponible en 211 pacientes; AST: aspartato aminotransferasa,; ALT: alanina aminotransferasa,; IMC: índice de masa corporal,;BT: translocación bacteriana; ERS: velocidad de sedimentación globular; GGT: g-glutamyl transferasa,; IQR: rango intercuartílico, hs-CPR: alto - sensibilidad a la proteína C reactiva; HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad.

El análisis de regresión logística multivariable confirmó que las variables HOMA-IR superior a 2,15 (p<0,001), el sexo masculino (p=0,005), IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más (p=0,007), AST superior a 32 U/L (p=0,036) así como los valores de TGC superiores a 150 mg/dl (p=0,026) aumentaron significativamente el riesgo de HGNA (Tabla 11).

Variable	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Sexo (masculino)	1.90 (1.09-3.32)	3.36 (1.44- 7.87)	0.005
Edad	1.05 (1.03-1.08)	0.98 (0.94-1.02)	0.36
Años de evolución de la psoriasis	1.02 (0.96-1.09)	-	
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup>	6.08 (3.14-14.74)	3.47 (1.40-8.85)	0.007
Circunferencia de cintura anormal*	5.56 (2.72-11.56)	1.06 (0.32-3.56)	0.92
Fumadores	0.51 (0.28-0.90)	0.58 (0.24-1.42)	0.23
HOMA-IR $\geq$ 2.15 <sup>†</sup>	11.46 (5.10-25.7)	7.75 (1.30- 22.72)	<0.001
Diabetes mellitus	4.90 (2.09-11.57)	2.85 (0.85-9.61)	0.090
Cardiopatía	2.94 (0.97-8.91)	1.25 (0.23-6.75)	0.78
Dislipidemia	2.94(1.68-5.2)	1.14 (0.37-2.60)	0.88
Síndrome Metabólico	4.57 (2.54-8.22)	1.05 (0.40-2.77)	0.90
Artritis psoriásica	1.55 (0.76-3.16)	-	
AST > 32 U/L	5.45 (1.73-17.1)	9.27 (1.15-74.3)	0.036
ALT > 33 UL	3.67 (1,80-7.43)	0.99 (0.31-3.18)	> 0.99
GGT > 40 U/L	2.85 (1.48-5.48)	0.91(0.33-2.48)	0.85
Colesterol > 200 mg/dL	1.56 (0.85-2.81)	-	
LDL-colesterol >100 mg/dL	2.26 (1.11-4.59)	1.12 (0.85-3.57)	0.46
Triglicéridos >150 mg/dL	4.07 (2.16-7.67)	2.98 (1.13-7.87)	0.026
Albúmina < 3.5 g/dL	0.67 (0.06-7.52)	-	
Hemoglobina < 11.5 g/dL	NA	-	
Glóbulos blancos < 4.5 × 10 <sup>9</sup> /L	0.26 (0.03-2.30)	-	
Plaquetas <150 × 10 <sup>9</sup> /L	0.21 (0.02-1.84)	-	
ERS $\geq$ 16 mm	1.45 (0.81-2.60)	-	
Hs-CRP $\geq$ 0.1mg/mL	3.95 (1.85-8.43)	2.58 (0.86-7.76)	0.088
TB no viable	2.65 (1.34-5.24)	2.14 (0.75-5.95)	0.16

**Tabla 11.** Riesgo de desarrollar enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), según variables explicativas (análisis bivariable y multivariable). \* Circunferencia de cintura anormal: mujeres ,  $\geq$ 86 cm, hombres  $\geq$ 95 cm <sup>†</sup> HOMA-IR disponible en 211 pacientes; AST: aspartato aminotransferasa,; ALT: alanina aminotransferasa,; IMC: índice de masa corporal,;BT: translocación bacteriana; ERS: velocidad de sedimentación globular; GGT: g-glutamyl transferasa,; IQR: rango intercuartílico, hs-CRP: alto -sensibilidad a la proteína C reactiva; HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Con respecto a las características clínicas, epidemiológicas y analíticas por subgrupos de severidad de HGNA, se realizó una comparación entre pacientes sin HGNA y los subgrupos HGNA leve/HGNA moderado a severo (tabla 12). Se encontraron diferencias significativas en la edad, IMC alto, síndrome metabólico, TB no viable y elevación de AST y ALT, correlacionándose todas ellas con la presencia de HGNA moderado a severo. Al igual que en el análisis global, el tabaquismo fue más prevalente en el grupo de HGNA leve (32.3%) vs HGNA moderado a severo (10.3%), p 0.021.

	A Sin HGNA (n=124)	B HNGA leve (n=62)	C HNGA moderado a severo (n=29)	Valor de p		
				A v B	A vs C	B vs C
Hombres, n (%)	61 (49.2%)	40 (64.5)	19 (65.6)	0.048	0.11	0.99
Edad en años, mediana (IQR)	41.5 (35-51)	53 (42-61)	56 (48-62)	<0.001	<0.001	0.05
Años de evolución mediana (IQR)	16 (10-23.5)	18.5 (9-28)	25 (11.5-30)	0.55	0.073	0.22
IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	26 (21.0)	31 (50.0)	23 (79.3)	<0.001	<0.001	0.008
Circunferencia de cintura anormal*, n (%)	71 (57.3)	54 (87.1)	28 (96.6)	<0.001	<0.001	0.26
Fumadores, n (%)	50 (40.3)	20 (32.3)	3 (10.3)	0.285	0.002	0.021
HOMA-IR $\geq$ 2.15 <sup>†</sup> , n (%)	57 (47.5)	55 (88.7)	28 (96.6)	<0.001	<0.001	0.428
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6.5)	13 (21.0)	10 (34.5)	0.003	<0.001	0.17
Cardiopatía, n (%)	5 (4.0)	6 (9.7)	4 (13.8)	0.12	0.067	0.55
Dislipidemia, n (%)	45 (36.3)	39 (62.9)	18 (62.1)	0.001	0.011	0.99
Síndrome Metabólico n (%)	30 (24.2)	32 (51.6)	22 (75.9)	<0.001	<0.001	0.028
Artritis psoriásica n (%)	18 (14.5)	16 (25.8)	3 (10.3)	0.06	0.55	0.09
AST >32 U/L, n (%)	4 (3.2)	5 (8.1)	9 (31.0)	0.15	<0.001	0.01
ALT >33 UL, n (%)	14 (11.3)	12 (12.4)	17 (58.6)	0.135	<0.001	<0.001
GGT > 40 U/L, n (%)	19 (15.3)	18 (29.0)	13 (44.8)	0.027	<0.001	0.16
Colesterol > 200 mg/dL, n (%)	33 (26.8)	23 (37.1)	10 (34.5)	0.14	0.396	0.99
LDL-colesterol >100 mg/dL, n (%)	90 (72.6)	52 (83.9)	26 (89.7)	0.088	0.053	0.53
Triglicéridos > 150 mg/dL, n (%)	20 (16.1)	25 (40.3)	15 (51.7)	<0.001	<0.001	0.30
Albumina < 3.5 g/dL, n (%)	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0)	0.99	0.99	0.99
Hemoglobina <11.5 g/dL, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0)	0.99	0.99	-
Glóbulos Blancos < 4.5 × 10 <sup>9</sup> /L, n (%)	5 (4.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0.17	0.99	0.31
Plaquetas < 150 × 10 <sup>9</sup> /L, n (%)	6 (4.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0.27	0.59	0.99
ERS > 16 mm, n (%)	34 (28.1)	26 (41.9)	7 (24.1)	0.059	0.66	0.10
Hs-CRP $\geq$ 0.1mg/mL, n (%)	82 (67.2)	53 (85.5)	28 (96.6)	0.008	0.001	0.11
TB no viable, n (%)	17 (13.7)	12 (19.4)	14 (48.3)	0.31	<0.001	0.002

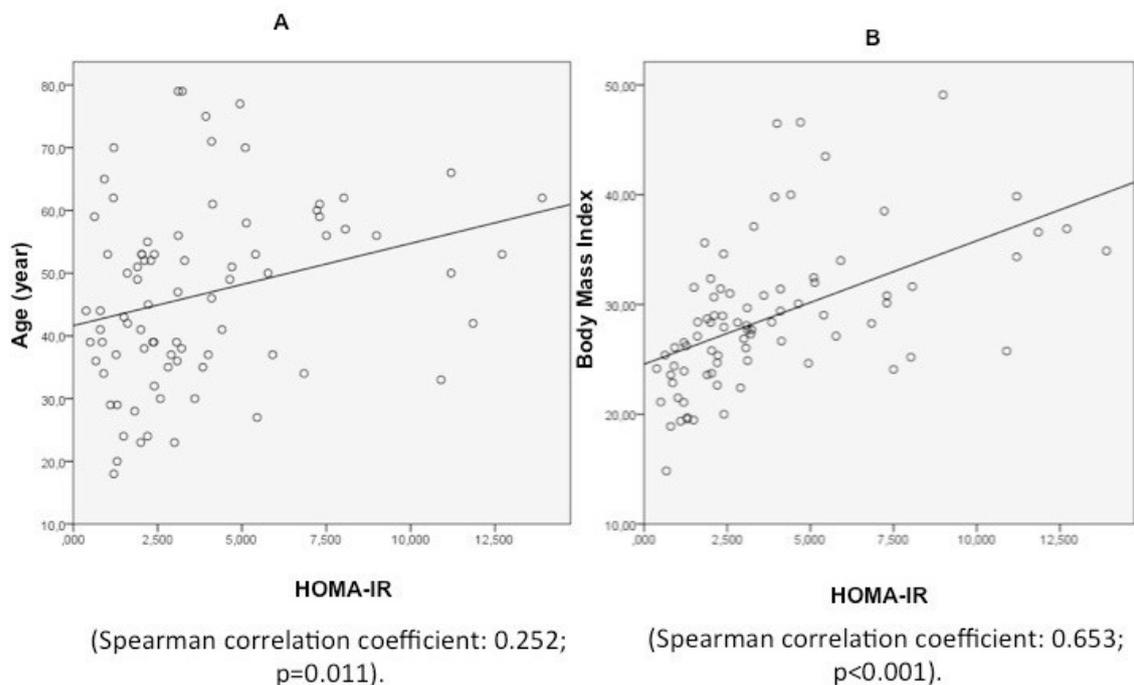
**Tabla 12.** Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes psoriásicos sin esteatosis hepática no alcohólica (HGNA), con HGNA leve y con HGNA moderada-grave. \* Circunferencia de cintura anormal: mujeres  $\geq$  86 cm, hombres  $\geq$  95 cm <sup>†</sup> HOMA-IR disponible en 211 pacientes; AST: aspartato aminotransferasa,; ALT: alanina aminotransferasa,; IMC: índice de masa corporal,;BT: translocación bacteriana; ERS: velocidad de sedimentación globular; GGT: g-glutamyl transferasa,; IQR: rango intercuartílico, hs-CPR: alto -sensibilidad a la proteína C reactiva; HOMA-IR: modelo homeostático de evaluación de la resistencia a la insulina; LDL: lipoproteína de baja densidad.

En la tabla 12 se observa que tanto el HOMA-IR como la DM están asociadas al desarrollo de HGNA en pacientes con psoriasis ( $P < 0.001$ ) aunque no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre HOMA-IR o DM con la severidad del HGNA.

### **6.3. Análisis de la resistencia insulínica**

Con respecto al estudio de la resistencia insulínica e HGNA, se realizó un análisis intermedio previo a los resultados finales, donde se excluyeron pacientes diabéticos. Así, en este segmento del estudio participaron 81 integrantes (46 hombres y 35 mujeres), con una mediana de edad de 46 años (rango intercuartílico [IQR] 35-36). La mediana del IMC fue de 28 kg/m<sup>2</sup> (IQR 24,5-31,6). La mediana del HOMA-IR fue de 2,9 (IQR 1,6-5,0), en donde el 49,4% de los pacientes presentaba resistencia insulínica (intervalo de confianza [IC] 95% 38,6-60,0%). Se observó también que en los pacientes de edad superior a los 45 años, la mediana del HOMA-IR fue significativamente mayor que en los de 45 años o más jóvenes ( $p = 0,002$ ), lo que confirma la existencia de la asociación entre la edad y el HOMA-IR. La prevalencia de la resistencia insulínica en pacientes mayores de 45 años fue del 65,9% (odds ratio [OR] 4,0; IC 95% 1,6-10;  $p = 0,003$ ). El IMC también se relacionó con la mediana más alta del HOMA-IR (1,3 en pacientes con peso normal [IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>]; 3,0 en pacientes con sobrepeso [IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>]; y 4,7 en pacientes obesos [IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>];  $p = 0,001$ ). En los pacientes con peso normal, la prevalencia de la un HOMA-IR > 2,5 fue del 13%; del 53,6% en los pacientes con sobrepeso ( $p < 0,003$ ) y del 73,3% en los pacientes obesos ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, los valores del HOMA-IR no se relacionaron con el sexo, el PASI, o el DLQI.

La figura 24 muestra las asociaciones entre el HOMA-IR con la edad y la obesidad.



**Figura 24.** Asociación entre HOMA-IR con la edad y el IMC.



#### **6.4. Correlación de las escalas de gravedad clínica de la psoriasis y el hígado graso**

En nuestra población de estudio los pacientes con psoriasis e HGNA presentaron un índice absoluto de PASI, un BSA y un PGA significativamente ( $p < 0,01$ ) más elevados que aquellos con psoriasis pero sin HGNA. No hubo diferencias significativas en términos de síntomas de psoriasis y calidad de vida entre estos grupos de pacientes (Tabla 10).

## **6.5 Relación entre el riesgo cardiovascular y la presencia de HGNA en pacientes con psoriasis.**

En la tabla 13 se observa que en un análisis crudo, los pacientes con psoriasis e HGNA tenía tres veces más probabilidades de estar en niveles moderados a riesgo cardiovascular muy alto a 10 años (38,5 % frente a 16,7 %; OR 3.1, 95% IC 1.6–5.9,  $P < 0.001$ ), según lo evaluado de acuerdo a la escala Framingham. Sin embargo, esta asociación desapareció después de ajustar por factores de confusión (ORa 1.2, 95% IC 0.5–2.8,  $P = 0,612$ ). Utilizando el método SCORE, el 71,5% de los pacientes con HGNA y psoriasis tenían niveles de moderados a muy altos de riesgo cardiovascular, frente al 29,2% de los psoriásicos sin HGNA (OR 6,0, IC del 95 % 3,3–11,1,  $P < 0,001$ ), y esta asociación persistió en el análisis multivariable ajustado (ORa 4.2, 95% CI 1.9–9.4,  $P < 0.001$ ) (Tabla 13).



	<i>Psoriasis y HGNA</i>	<i>Psoriasis sin HGNA</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p</i>	<i>ORa† (95% IC)</i>	<i>p</i>	<i>ORa‡ (95% IC)</i>	<i>P</i>
<b>FRAMINGHAM</b>								
<i>Leve (&lt;5%)</i>	100 (83.3%)	56 (61.5%)	100 (83.3%)	-	1	-	1	-
<i>Moderado (5–9.9)</i>	30 (33.0%)	19 (15.8%)	2.8 (1.5–5.5)	0.001	1.1 (0.5–2.6)	0.82	0.8 (0.3–2.4)	0.68
<i>Alta-muy alta (≥10%)</i>	5 (5.5%)	1 (0.8%)	8.9 (1–78.3)	0.001	3.2 (0.3–3.4)	0.32	1 (0.1–12.5)	0.99
<i>Moderada- muy alta (≥5%)</i>	35 (38.5%)	20 (16.7%)	3.1 (1.6–5.9)	<0.001	1.2 (0.5–2.8)	0.61	0.8 (0.3–2.4)	0.82
<b>SCORE</b>								
<i>Leve (&lt;1%)</i>	26 (28.5%)	85 (70.8%)	1	-	1	-	1	-
<i>Moderado (1–4.9)</i>	55 (60.5%)	28 (23.3%)	6.4 (3.4–12.1)	<0.001	6.4 (3.4–12.1)	<0.001	5.8 (1.9–18.1)	0.002
<i>Alta-muy alta (≥5%)</i>	10 (11.0%)§	7 (5.9%)¶	4.6 (1.6–13.5)	<0.001	3.0 (0.8–11.8)	0.11	3.5 (0.5–26.5)	0.22
<i>Moderada- muy alta (≥1%)</i>	65 (71.5%)	35 (29.2%)	6.0 (3.3–11.1)	<0.001	4.2 (1.9–9.4)	<0.001	6.1 (2.0–18.9)	<0.001

**Tabla 13: Riesgo cardiovascular en pacientes psoriásicos con vs sin enfermedad del hígado graso no alcohólico.** †OR ajustada por variables con distribución no homogénea en el análisis bivariado: índice de masa corporal > 25, consumo de alcohol, cardiopatía, síndrome metabólico, HDL > 45, triglicéridos > 160, HOMA > 3. ‡OR ajustada por las variables con distribución no homogénea y las variables que forman parte del cálculo del algoritmo de estratificación Framingham o SCORE. §Seis pacientes con alto riesgo (estimación SCORE ≥ 5% y <10%) y cuatro pacientes con riesgo muy alto (estimación SCORE ≥ 10%). ¶Siete pacientes con alto riesgo (estimación SCORE ≥ 5% y < 10%) y ningún paciente con muy alto riesgo (estimación SCORE ≥ 10%).

También se observó que una puntuación de Framingham  $\geq 5\%$  se asoció con varias variables incluyendo edad mayor de 55 años, presión arterial alta, DM, DLP, IMC alto y presencia de HGNA en el análisis bivariable. Sin embargo, sólo la asociación con el síndrome metabólico (ORa 5,5, IC 95% 2,3–12,9,  $P < 0,001$ ) y con el tratamiento sistémico para psoriasis (ORa 3,4, IC 95% 1,4–8,5,  $P = 0,009$ ) persistió después de ajustar por factores de confusión (Tabla 14). Usando la escala SCORE se observó que el riesgo cardiovascular de moderado a muy alto se asoció de forma independiente con el síndrome metabólico (ORa 4,7, 95% IC 1,9–11,7,  $P = 0,001$ ) y el tratamiento sistémico para psoriasis (ORa 3,2, 95% CI 1,2–8,2,  $P = 0,021$ ), así como con el HGNA (ORa 2,8, IC del 95 % 1,2–6,6,  $P = 0,014$ ) (Tabla 15)



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FRAMINGHAM < 5% (N = 156)	FRAMINGHAM ≥ 5% (N = 55)	P	OR (IC 95%)	ORA† (IC 95%)	P
HOMBRES, N (%)	89 (57.1%)	30 (54.5%)	0.75	0.9 (0.4-1.6)	NI	-
EDAD EN AÑOS, MEDIANA (IQR)	18 (11.5%)	45 (81.8%)	<0.001	34.5 (14.8-80.1)	NI	-
PRESIÓN SISTÓLICA ≥140 MMHG	15 (9.6%)	36 (65.4%)	<0.001	17.8 (8.2-38.4)	NI	-
PRESIÓN DIÁSTÓLICA ≥90 MMHG	78 (50.0%)	40 (72.7%)	0.004	2.6 (1.3-5.2)	NI	-
FUMADORES, N (%)	55 (35.3%)	19 (34.5%)	0.92	0.9 (0.5-1.8)	NI	-
DIABETES MELLITUS, N (%)	12 (7.7%)	17 (30.9%)	<0.001	5.3 (2.3-12.2)	NI	-
DISLIPIDEMIA, N (%)	57 (36.5%)	41 (74.5%)	<0.001	5.2 (2.5-10.1)	NI	-
CONSUMO DE ALCOHOL	18 (11.5%)	12 (21.8%)	0.061	2.1 (0.9-4.7)	1.7 (0.6-4.1)	0.28
ENFERMEDAD CARDÍACA	7 (4.5%)	7 (12.7%)	0.035	3.1 (1-9.2)	1.3 (0.4-4.8)	0.65
IMC >25KG/M2	105 (67.3%)	50 (90.9%)	0.001	4.8 (1.8-12.9)	1.2 (0.4-4.4)	0.74
SÍNDROME METABÓLICO	41 (26.3%)	40 (72.7%)	<0.001	7.4 (3.7-14.9)	5.5 (2.3-12.9)	<0.001
HÉHNGNA	56 (35.9%)	35 (63.6%)	<0.001	3.1 (1.6-5.9)	1.1 (4.5-2.6)	0.77
TRATAMIENTO TERAPIA TÓPICA	37 (23.7%)	7 (12.7%)	0.085	0.4 (0.1-1.1)	0.7 (0.3-2.1)	0.68
FOTOTERAPIA	19 (12.2%)	9 (16.4%)	0.43	1.4 (0.5-3.3)	NI	-
SISTÉMICA	19 (12.2%)	16 (29.1%)	0.004	1.9 (1.3-6.2)	3.4 (1.4-8.5)	0.009
APREMILAST	3 (1.9%)	1 (1.8%)	0.96	0.9 (0.1-9.2)	NI	-
BIOLÓGICOS	78 (50.0%)	23 (41.8%)	0.30	0.7 (0.4-1.3)	NI	-
SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (MEDIANA IQR)						
PASI	2.4 (0-6)	3.1 (0.8-8)	0.27			
BSA	2 (0-8)	4 (1-8)	0.39			
PGA	2 (0-3) 5	2 (1-3)	0.45			
PARÁMETROS DE LABORATORIO						
GLUCOSA > 100 MG/DL	46 (29.5%)	33 (60.0%)	<0.001	3.5 (1.8-6.8)	NI	-
COLESTEROL > 200 MG/DL, N (%)	63 (40.4%)	32 (58.2%)	0.023	2 (1.1-3.8)	NI	-
LDL-COLESTEROL >100 MG/DL, N (%)	64 (41.0%)	27 (49.1%)	0.30		NI	-
HDL COLESTEROL <45 MG/DL	53 (33.9%)	16 (29.1%)	0.51	7 (0.4-1.5)	NI	-
TRIGLICÉRIDOS > 150 MG/DL, N (%)	35 (22.4%)	24 (43.6%)	0.003	2.6 (1.3-5.1)	0.8 (0.3-1.8)	0.59
HOMA -IR>3	66 (42.3%)	41 (74.5%)	<0.001	3.9 (2-7.9)	2.1 (0.8-5.4)	0.13
HS-CRP ≥ 0.1MG/ML, N (%)	11 (7.1%)	10 (18.2%)	0.019	2.9 (1.1-7.3)	2.6(0.9-7.6)	0.093

**Tabla 14:** Evaluación de las características clínicas y analíticas a través del riesgo de Framingham. †OR ajustado para las variables que muestran asociación cruda. NI, no incluido; OR, razón de probabilidades

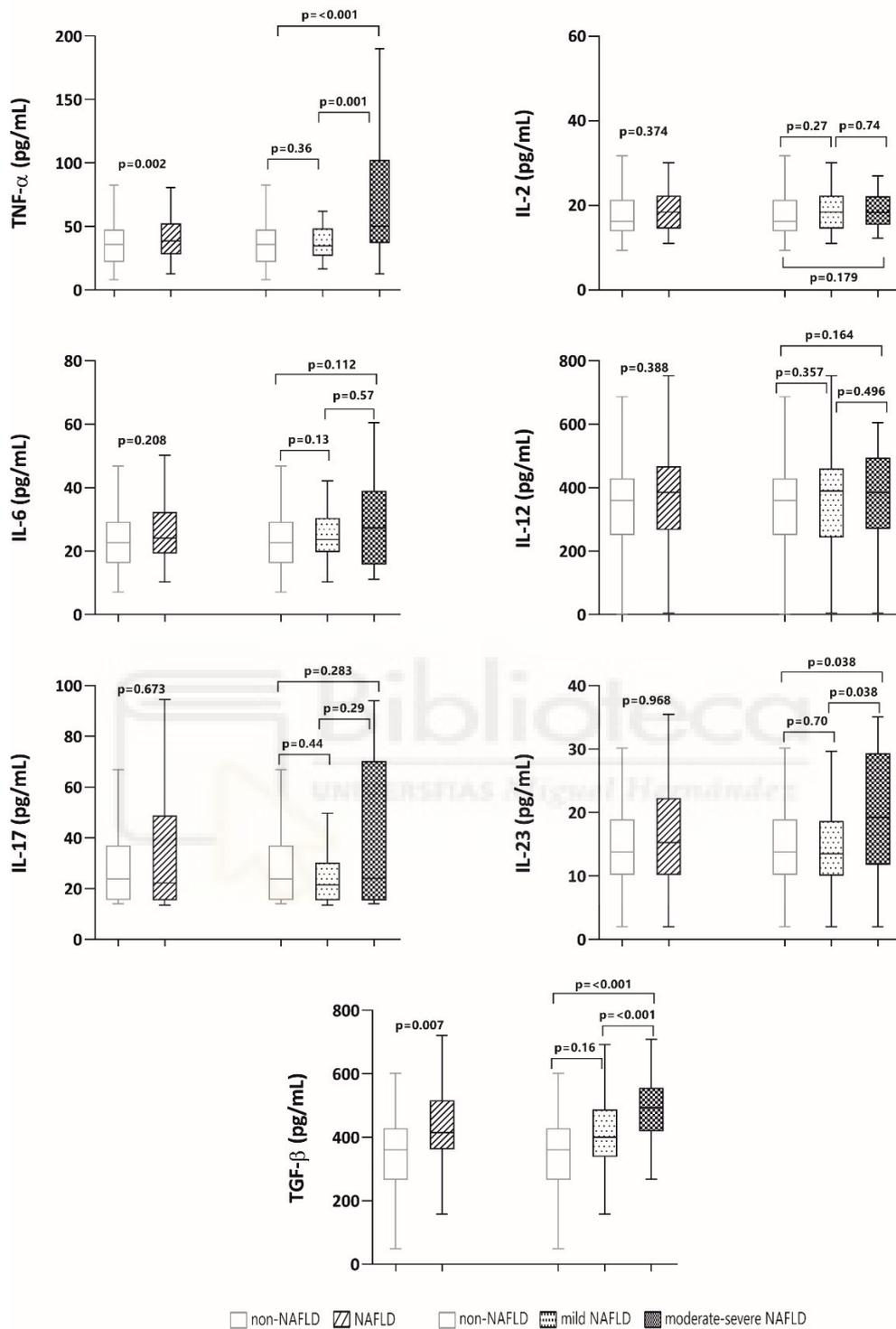
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	SCORE <1% (N = 100)	SCORE ≥1% (N = 110)	P	OR (IC 95%)	ORA† (IC 95%)	P
<b>HOMBRES, N (%)</b>	54 (48.6%)	65 (65.0%)	0.017	1.9 (1.1–3.4)	NI	
<b>EDAD EN AÑOS ≥55</b>	1 (0.9%)	62 (62.0%)	<0.001	179.4 (24.1–1339.3)	NI	
<b>PRESIÓN SISTÓLICA ≥140 MMHG</b>	7 (6.3%)	44 (44.0%)	<0.001	11.6 (4.9–27.6)	NI	
<b>PRESIÓN DIÁSTÓLICA ≥90 MMHG</b>	46 (41.4%)	72 (72.0%)	<0.001	3.6 (2–6.5)	1.7 (0.8–3.6)	0.19
<b>FUMADORES, N (%)</b>	42 (37.8%)	32 (32.0%)	0.38	0.7 (0.4–1.4)	) NI	
<b>DIABETES MELLITUS, N (%)</b>	5 (4.5%)	24 (24.0%)	<0.001	6.7 (2.4–18.3)	2.6 (0.7–9.5)	0.15
<b>DISLIPIDEMIA, N (%)</b>	32 (28.8%)	66 (66.0%)	<0.001	4.5 (2.7–8.6)	N	
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>	10 (9.0%)	20 (20.0%)	0.022	2.5 (1.1–5.7)	1.60.(6–4.5)	0.37
<b>ENFERMEDAD CARDÍACA</b>	2 (1.8%)	12 (12.0%)	0.003	7.4 (1.6–34.1)	2.4 (0.5–12.6)	0.30
<b>IMC &gt;25KG/M2</b>	66 (54.5%)	89 (89.0%)	<0.001	5.5 (2.6–11.5)	1.7 (0.6–4.6)	0.28
<b>SÍNDROME METABÓLICO</b>	19 (17.1%)	62 (62.0%)	<0.001	.9 (4.2–14.9)	4.7 (1.9–11.7)	0.001
<b>EHGNA</b>	26 (23.4%)	65 (65.0%)	<0.001	6.1 (3.3–11.1)	2.8 (1.2–6.6)	0.014
<b>TRATAMIENTO</b>						
<b>TERAPIA TÓPICA</b>	32 (28.8%)	12 (12.0%)	0.003	0.3 (0.2–0.7)	0.5 (0.2–1.49)	0.55
<b>FOTOTERAPIA</b>	16 (14.4%)	12 (12.0%)	0.61	0.8 (0.4–1.8)	NI	
<b>SISTÉMICA</b>	10 (9.0%)	25 (25.0%)	0.002	3.3 (1.5–7.4)	3.2 (1.2–8.2)	0.02
<b>APREMILAST</b>	2 (1.8%)	2 (2.0%)	0.92	1.1 (0.1–8)	NI	
<b>BIOLÓGICOS</b>	51 (45.9%)	50 (50.0%)	0.56	1.2 (0.7–2)	NI	
<b>SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (MEDIANA IQR)</b>						
<b>PASI</b>	2.4 (0–6)	3 (0.4–7.1)	0.56			
<b>BSA</b>	3 (0–8)	3 (1–8)	0.81			
<b>PGA</b>	2 (0–3)	2 (1–3)	0.66			
<b>PARÁMETROS DE LABORATORIO</b>						
<b>GLUCOSA &gt; 100 MG/DL</b>	22 (19.8%)	57 (57.0%)	<0.001	5.3 (2.9–9.9)	1.1 (0.9–4.8)	0.069
<b>COLESTEROL &gt; 200 MG/DL, N (%)</b>	45 (40.5%)	50 (50.0%)	0.17	1.4 (0.8–2.5)	NI	
<b>LDL-COLESTEROL &gt;100 MG/DL, N (%)</b>	42 (37.8%)	49 (49.0%)	0.10	1.5 (0.9–2.7)	1.8 (0.9–3.8)	0.10
<b>HDL CHOLESTEROL &lt;45 MG/DL</b>	38 (34.2%)	31 (31.0%)	0.62	0.8 (0.5–1.5)	NI	
<b>TRIGLICÉRIDOS &gt; 150 MG/DL, N (%)</b>	23 (20.7%) 36 (36.0%) 0.014 2.1 (1.1–3.9) 0.4 (0.1–1)	36 (36.0%)	0.014	2.1 (1.1–3.9)	0.4 (0.1–1)	0.04
<b>HOMA –IR&gt;3</b>	40 (36.0%) 67 (67.0%) <0.001 3.6 (2–6.3) 0.9 (0.3–2.2) 0.92	67 (67.0%)	<0.001	3.6 (2–6.3)	0.9 (0.3–2.2)	0.92
<b>HS-CRP ≥ 0.1MG/ML, N (%)</b>	8 (7.2%)	13 (13.0%)	0.17	1.9 (0.7–4.8)	NI	

**Tabla 15:** Evaluación de las características clínicas y analíticas a través del riesgo de SCORE. †OR ajustado para las variables que muestran asociación cruda. NI, no incluido; OR, razón de probabilidades.

## **6.6. Perfil de citoquinas en pacientes con hígado graso y psoriasis**

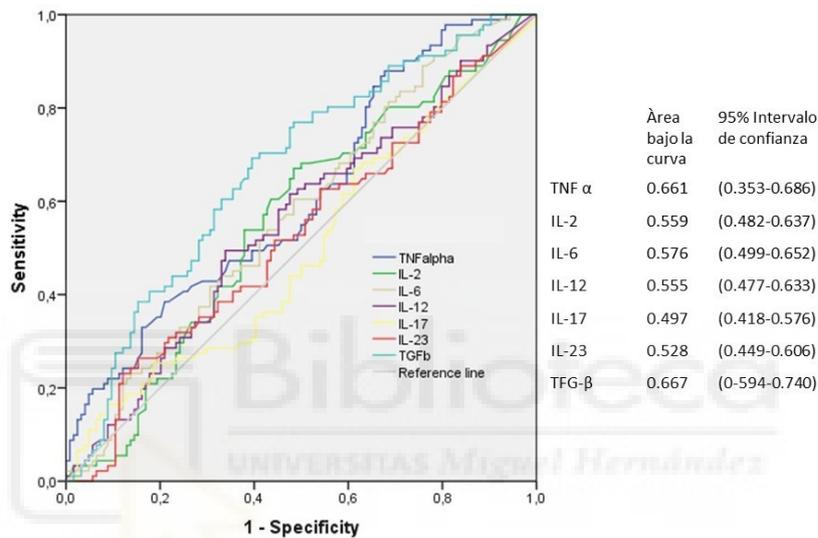
Con respecto al análisis de citoquinas, en la figura 25 se muestra que en el grupo de pacientes psoriásicos con HGNA la mediana de los valores para distintas citocinas fueron significativamente más altos comparados con aquellos observados en pacientes sin HGNA: TNF- $\alpha$  ( $p=0,002$ ), TGF- $\beta$  ( $p=0,007$ ) e IL-23 ( $p<0,001$ ). No así para el resto de citoquinas. Al comparar los valores de acuerdo a la gravedad del HGNA se observó que la mediana de los valores de TNF- $\alpha$ , IL-23 y TGF- $\beta$  eran también significativamente más elevados ( $p<0.001$ ;  $p=0.038$  y  $<0.001$  respectivamente) en los pacientes con las formas de moderada a grave de HGNA.





**Figura 25.** Perfil de citocinas de acuerdo a la presencia y gravedad del HGNA.

En el análisis ROC, solo TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  alcanzaron significación estadística para la discriminación de HGNA, con valores de área bajo la curva (AUC) de 0,64 y 0,68, respectivamente, utilizando los siguientes puntos de corte: TNF- $\alpha$ :25,48 pg/mL y TGF- $\beta$ : 382,6 pg/mL (Figura 26). La sensibilidad y la especificidad se muestran en la Tabla 16.



**Figura 26.** Curvas ROC para diferentes citocinas en pacientes con HGNA.

Citocina	Punto de corte (pg/mL)	Valor de p	Sensibilidad	Especificidad
TNF- $\alpha$	25.48	0.008	0.88	0.33
IL-2	16.42	0.14	0.67	0.50
IL-6	15.65	0.06	0.89	0.23
IL-12	392.50	0.17	0.49	0.65
IL-17	62.98	0.93	0.16	0.90
IL-23	20.60	0.48	0.25	0.80
TGF- $\beta$	382.60	< 0.001	0.69	0.60

**Tabla 16.** Valores de punto de corte de distintas citocinas para la discriminación de HGNA.

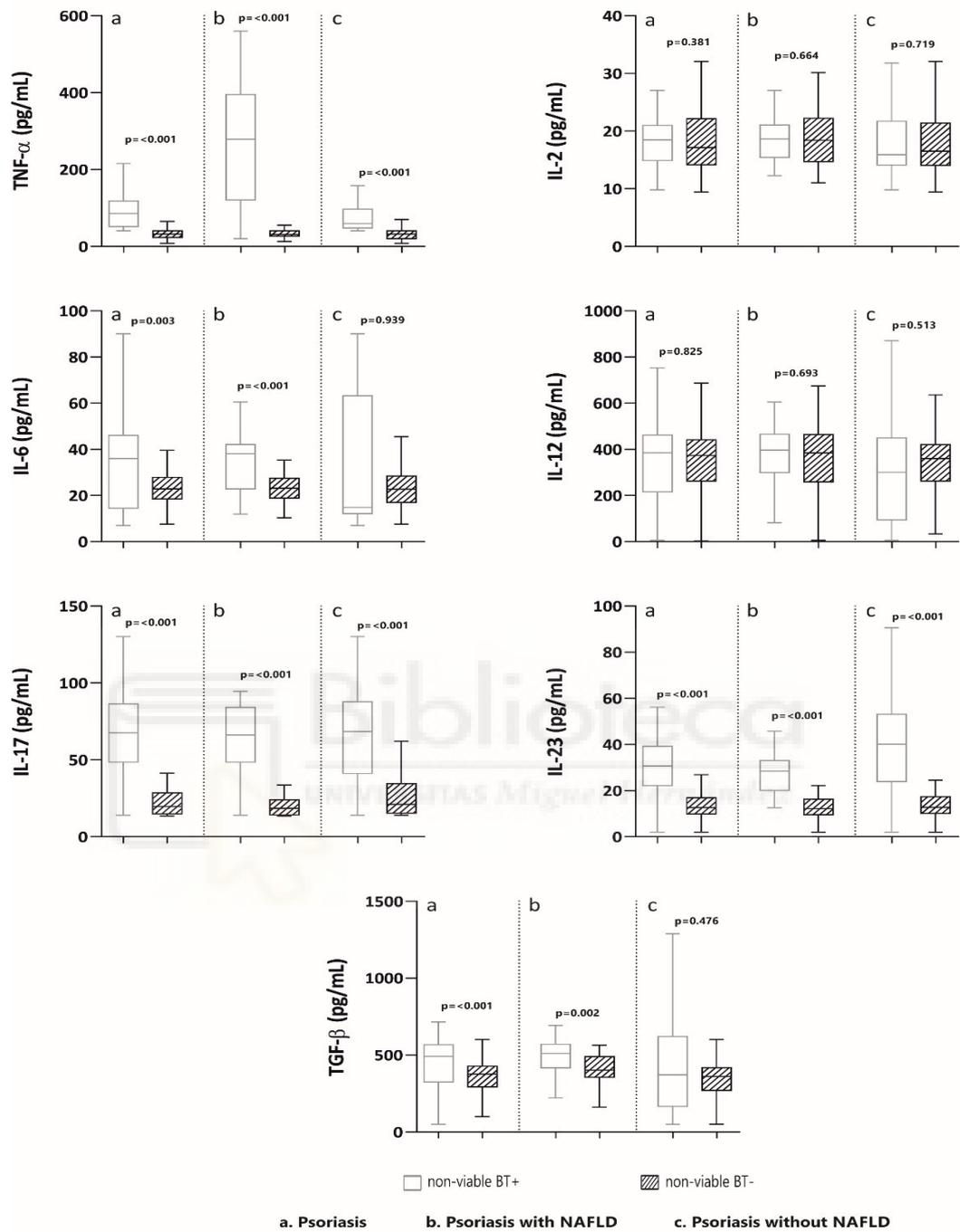
Posteriormente, se estudiaron en un modelo de regresión logística las distintas posibles asociaciones entre HGNA con distintas variables tales como TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , edad, sexo, HOMA-IR  $\geq 2.15$  e IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Se observaron asociaciones independientes entre HGNA y edad (OR ajustada: 1,04; IC95%, 1,01-1,05; p=0,005), sexo masculino (OR ajustada: 2,79; IC del 95 %: 1,34-5,83; p=0,006), valores de TNF- $\alpha$   $\geq 25.48$  pg/mL (OR ajustada: 3,11; IC 95%: 1,29-7,63; p=0,011); IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (OR ajustado: 3,63; IC 95%: 1,76-7,49; p< 0,001); y HOMA-IR  $\geq 2,15$  (OR ajustado: 6,49; IC 95%: 2,56-16,43; p<0,001). En este modelo, el valor p para la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow fue de 0,75, y el AUC de 0,79, indicando una buena capacidad predictiva.

## **6.7. Perfil de citoquinas de acuerdo a la presencia de TB no viable**

De los 215 pacientes estudiados, 44 presentaron TB no viable (20,6%). Estos pacientes mostraron niveles significativamente más altos (p<0,01) de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 y TGF- $\beta$  que aquellos sin TB, independientemente de que tuvieran o no HGNA.

Sin embargo, la TB fue más prevalente en pacientes con HGNA (29,7% vs 13,7%; p <0,001), y dentro de éstos los pacientes con HGNA y TB presentaron valores más altos de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 y TGF- $\beta$  que aquellos con HGNA pero sin TB (p < 0,001).

Por el contrario, en el grupo de pacientes sin HGNA pero con TB tenían TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL-23 significativamente más elevados en comparación con aquellos sin TB (p <0,001) (Figura 27).



**Figura 27.** Perfil de citocinas en pacientes con psoriasis e HGNA según la presencia de TB no viable.

## 6.8. Esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática en pacientes con hígado graso no alcohólico

La medición de la rigidez hepática (LSM del inglés *Liver Stiffness Measurement*) por elastografía transitoria se realizó en 87 de los 91 pacientes con HGNA. Quince (17,2%) tenían un LSM de más de 7,8 KPa, lo que sugiere un alto riesgo de fibrosis hepática.

A 13 de estos pacientes se les realizó biopsia hepática para evaluar fibrosis hepática y presencia de EHNA. Los datos clínicos e histológicos de estos pacientes, así como los resultados de las pruebas de medición de fibrosis hepática no invasivas, se muestran en la tabla 17.

Paciente	Edad (años)	Género	Fibroscann (KPa)	FIB-4	NFS	Hallazgos en biopsia de hígado					
						Steatosis	Inf. lobular	Ballooning	Fibrosis	NAS	EHNA
1	57	Mujer	7.8	0.89	-1.38	2	1	1	F2	4	si
2	53	Hombre	7.9	0.98	-0.64	2	1	0	F0	3	Al límite
3	42	Hombre	8.1	0.62	-1.29	2	0	0	F0	2	No
4	56	Mujer	8.3	1.5	0.9	2	0	0	F0	2	No
5	34	Hombre	8.9	0.3	-1.617	0	0	0	F0	0	No
6	48	Hombre	9.7	1.1	-1.48	2	1	0	F1	3	Al límite
7	51	Mujer	10.1	0.62	-1.14	1	0	0	F0	1	No
8	45	Hombre	10.40	0.62	-1.87	3	0	0	F0	3	Al límite
9	55	Hombre	10.60	0.95	2.03	2	0	0	F1	2	No
10	66	Mujer	10.80	1.38	0.23	2	0	0	F3	2	No
11	60	Mujer	11	0.83	-1.18	3	1	0	F0	4	Al límite
12	63	Hombre	13.9	0.83	-0.83	2	1	0	F0	3	Al límite
13	62	Mujer	16.8	1.97	0.066	3	0	0	F1	3	Al límite

**Tabla 17.** Datos de los 13 pacientes a los que se les realizó biopsia hepática por presentar >7.8 kPa en la elastografiatransitoria. FIB-4: fibrosis -4 score; NFS: NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) fibrosis score: NFS < - 1.455: bajo riesgo de fibrosis hepática, NFS - 1.455-0.672: riesgo indeterminado de fibrosis hepática “área gris”, NFS > 0.672 : alto riesgo de fibrosis hepática; NAS: NAFLD activity score; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

Se diagnosticó histológicamente de EHNA en solo uno de ellos. Cinco de los 87 (5,7%) pacientes con HGNA tenían fibrosis hepática confirmada por histología; sin embargo, solo uno de ellos tenía fibrosis hepática avanzada. Una mayor proporción de pacientes con HGNA y alto riesgo de fibrosis según LSM tenían DM, IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, ALT mayor de 33 UI y velocidad de sedimentación glomerular (VSG) mayor de 16 mm, en comparación con los pacientes con bajo riesgo de fibrosis complementaria (tabla 18).

<i>Variable</i>	<i>Rigidez hepática Elevada (n= 15)</i>	<i>Rigidez hepática baja (n=72)</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Género masculino (%)</i>	8 (53.3)	46 (66.7)	0.4
<i>Edda en años , mediana (IQR)</i>	53 (45-60)	53.5 (45.3-61.8)	0.96
<i>IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>, n (%)</i>	15 (100)	37 (51)	0.005
<i>Circunferencia abdominal anormal*, n (%)</i>	15 (100)	63 (88)	0.14
<i>Fumadores, n (%)</i>	1 (6.6)	20 (27)	0.07
<i>HOMA-IR ≥2.15, n (%)</i>	15 (100)	64 (81)	0.17
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	7 (46.7)	16 (22.2)	0.05
<i>Cardiopatía, n (%)</i>	2 (13)	6 (8.3)	0.41
<i>Dislipidemia, n (%)</i>	12 (80)	39 (56)	0.07
<i>Síndrome Metabólico n (%)</i>	11 (73)	41 (56.9)	0.18
<i>Artritis psoriásica, n (%)</i>	2 (13)	17 (23.6)	0.31
<i>AST &gt;32 U/L, n (%)</i>	5 (33.3)	10 (13)	0.06
<i>ALT &gt;33 UL, n (%)</i>	12 (80)	22 (30.5)	<0.001
<i>GGT &gt; 40 U/L, n (%)</i>	8 (53)	24 (33)	0.14
<i>Colesterol &gt;200 mg/dL, n (%)</i>	7 (46)	26 (36.1)	0.44
<i>LDL-colesterol &gt;100 mg/dL, n (%)</i>	11 (73.3)	64 (88.8)	0.11
<i>Triglicéridos &gt;150 mg/dL, n (%)</i>	9 (60)	28 (38.8)	0.3
<i>Albumina &lt;3.5 g/dL, n (%)</i>	1 (6.6)	0 (0.0)	0.
<i>Hemoglobina &lt;11.5 g/dL, n (%)</i>	0 (0)	0 (0)	--
<i>Glóbulos blancos &lt; 4.5 × 10<sup>9</sup>/L, n (%)</i>	1 (6.6)	0 (0)	0.02
<i>Plaquetas &lt;150 × 10<sup>9</sup> /L, n (%)</i>	0 (0)	2 (2.7)	0.5
<i>ERS ≥16 mm, n (%)</i>	11 (73)	25 (34.7)	0.005
<i>Hs-PCR ≥ 0.1mg/mL n (%)</i>	14 (93.7)	62 (86.1)	0.39
<i>TB no viable, n (%)</i>	5 (33.3)	19 (27.5)	0.45

**Tabla 18.** Características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio en pacientes con elevada medición de la rigidez hepática versus baja medición de la rigidez hepática.\* La rigidez hepática elevada :≥ 7.8 KPa , Rigidez hepática baja < 7.8 KPa †Circunferencia de cintura anormal: ≥86 cm en mujeres , ≥ 95 cm en hombres.

El análisis de regresión logística multivariable confirmó esta asociación para la DM y ALT y VSG elevados (tabla 19). Los pacientes con LSM alto y bajo tenían un perfil de citocinas similar.

<i>Variable</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>OR AJUSTADO (95% CI)</i>	<i>P value</i>
<i>Género masculino (%)</i>	0.64 (0.21-1.98)	-	-
<i>Edda en años , mediana (IQR)</i>	0.99 (0.94-1.03)	-	-
<i>IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Circunferencia abdominal anormal*, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Fumadores, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>HOMA-IR ≥2.15, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Diabetes mellitus, n (%)</i>	<b>3.06 (1.01-9.7)</b>	<b>5.24 (1.15-23.7)</b>	0.031
<i>Cardiopatía, n (%)</i>	1.69 (0.30-9.31)	-	-
<i>Dislipidemia, n (%)</i>	3.02 (0.78-11.6)	-	-
<i>Síndrome Metabólico n (%)</i>	2.07 (0.64-7.15)	-	-
<i>Artritis psoriásica, n (%)</i>	0.49 (0.10-2.42)	-	-
<i>AST &gt;32 U/L, n (%)</i>	3.1 (0.85-11.0)	-	-
<i>ALT &gt;33 UL, n (%)</i>	<b>7.14 (2.03-25)</b>	<b>16.49 (3.15-86.35)</b>	0.001
<i>GGT &gt; 40 U/L, n (%)</i>	2.41 (0.78-7.5)	-	-
<i>Colesterol &gt;200 mg/dL, n (%)</i>	1.25 (0.40-3.92)	-	-
<i>LDL-colesterol &gt;100 mg/dL, n (%)</i>	0.34 (0.8-1.23)	-	-
<i>Triglicéridos &gt;150 mg/dL, n (%)</i>	2.35 (0.75-7.34)	-	-
<i>Albumina &lt;3.5 g/dL, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Hemoglobina &lt;11.5 g/dL, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Glóbulos blancos &lt; 4.5 × 10<sup>9</sup>/L, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>Plaquetas &lt;150 × 10<sup>9</sup>/L, n (%)</i>	Ns	Ns	-
<i>ERS ≥16 mm, n (%)</i>	<b>5.14 (1.49-17.91)</b>	<b>11.93 (2.30-61.95)</b>	0.003
<i>Hs-PCR ≥ 0.1mg/mL n (%)</i>	2.25 (0.2-19)	-	-
<i>TB no viable, n (%)</i>	1.3 (0.39-4.2)	-	-

**Tabla 19.** Riesgo de desarrollo de elevada medición de la rigidez hepática de acuerdo con variables explicativas (análisis bivariable y multivariable). \*Rigidez hepática elevada:  $\geq 7.8$  KPa, Rigidez hepática baja  $\leq 7.8$  KPa †Circunferencia de cintura anormal:  $\geq 86$  cm en mujeres  $\geq 95$  cm en hombres



## 7. DISCUSIÓN

Se ha estimado que aproximadamente el 2,3% de los españoles padecen psoriasis sin distinción de sexos<sup>389</sup>, lo cual representa un problema de salud importante en el país. Si bien, como se ha descrito en este trabajo, la psoriasis no es una enfermedad puramente cutánea: estos pacientes presentan mayor riesgo de desarrollo de múltiples comorbilidades extra-cutáneas. Entre estas afecciones se distinguen la artritis psoriásica, enfermedades cardiovasculares y renales, síndrome metabólico e incluso complicaciones psiquiátricas<sup>390</sup>.

Entre las patologías digestivas la psoriasis se asocia a una mayor incidencia de enfermedades intestinales de origen autoinmune como la celiaquía, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, e incluso se ha descrito una mayor incidencia para el desarrollo de neoplasias en páncreas, hígado, esófago y estómago<sup>390</sup>. En esta esfera la psoriasis se ha asociado también con la hepatitis autoinmune y con el HGNA. En este trabajo se observó que el 42,3% de los pacientes con psoriasis incluidos en el estudio presentaron además HGNA, en su mayoría leve, pero con una proporción significativa de formas moderadas a graves, lo que coincide con hallazgos epidemiológicos previos<sup>309,319,391,392</sup>.

Hemos encontrado además que entre los pacientes con psoriasis e HGNA los valores del índice PASI, el BSA y la evaluación de PGA eran significativamente más elevados que aquellos con psoriasis pero sin HGNA. Estos resultados confirman hallazgos de trabajos anteriores sugiriendo que la presencia de HGNA no solo puede influir en el desarrollo de psoriasis sino que aumenta su gravedad<sup>5,309,315</sup>. Sin embargo se debe considerar que las puntuaciones de gravedad en estos pacientes fueron generalmente bajas porque la mayoría estaba bajo tratamiento sistémico. Al analizar tratamientos específicos para la psoriasis, solo la acitretina parecía estar asociada con la presencia de HGNA, aunque en otros estudios no se ha detectado ninguna relación<sup>393</sup>. Tampoco se observó un mayor riesgo de esteatosis hepática con el uso del MTX. Este hallazgo es importante porque este fármaco es de uso común en el tratamiento de la psoriasis pero está relacionado a su vez con el desarrollo de fibrosis hepática<sup>394</sup>, especialmente cuando se usa a largo plazo en pacientes con otros factores de riesgo para la enfermedad del hígado graso,

como el consumo excesivo de alcohol, la obesidad y la DM<sup>394</sup>. A pesar de estas evidencias cabe mencionar que en regímenes de dosis única de MTX de 5 mg a 15 mg por semana, más suplementos de folato, la fibrosis y la enfermedad hepática son muy poco frecuentes.

En los pacientes evaluados en este trabajo, la presencia de HGNA se relacionó de forma independiente con las comorbilidades asociadas al síndrome metabólico, corroborando hallazgos previos sobre la estrecha relación que existe entre el HGNA, el síndrome metabólico y la resistencia insulínica<sup>23,34</sup>. Además, la prevalencia de síndrome metabólico en nuestra población de estudio fue mayor entre los pacientes con psoriasis e HGNA que en los pacientes sin HGNA, coincidiendo con descripciones anteriores que indican una mayor incidencia en el síndrome metabólico cuando ambas enfermedades (psoriasis e HGNA) coexisten<sup>391,392</sup>.

También se ha descrito que la prevalencia de obesidad está aumentada tanto en psoriasis<sup>395</sup> como en HGNA<sup>396</sup> respecto a la población general. En este estudio todos los pacientes que participaron sufrían de psoriasis pero entre ellos la prevalencia de obesidad y DLP era significativamente mayor en los pacientes que además presentaron HGNA. Además, la obesidad y los parámetros indicativos de la presencia de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, tales como el HOMA-IR y los niveles séricos de TGC, fueron particular y significativamente más prevalentes en pacientes con HGNA moderada a grave. Se encontró una relación independiente entre el HOMA-IR con la edad y la obesidad. Esto es importante porque el HGNA es más prevalente entre pacientes obesos y adultos mayores de 55 años<sup>312</sup>, confirmando la relación síndrome metabólico-HGNA como un factor de riesgo en adultos mayores con psoriasis, si bien no se ha encontrado una relación directa entre el HOMA-IR con la severidad de la psoriasis o del HGNA. Estos pacientes, además, son más propensos a desarrollar DM lo que complica el cuadro clínico de pacientes con psoriasis e HGNA.

Como ya se describió, el HGNA se acompaña de una serie de cambios fisiopatológicos tales como el aumento de la lipogénesis *de novo*, la producción de VLVLs, la reducción de la oxidación de ácidos grasos hepáticos, la lipólisis desenfrenada en tejido adiposo y la alteración de la supresión de la producción de glucosa hepática mediada por

insulina<sup>397</sup> influyendo en el desarrollo del síndrome metabólico. Alternativamente, se ha propuesto que la resistencia a la insulina es un factor común que impulsa estos procesos, resultando en el desarrollo de disfunción metabólica tanto hepática como periférica agravando el cuadro del HGNA.

En nuestro trabajo se encontró una relación importante entre la DM y la gravedad del HGNA. Numerosos estudios han demostrado que, de entre las enfermedades metabólicas, especialmente la DM2 es un factor independiente de gravedad para el desarrollo de HGNA. Estudios de metanálisis han confirmado que la DM2 se asocia con un riesgo de más del doble de enfermedad hepática grave en la población general con riesgo de HGNA o con HGNA diagnosticado<sup>398</sup>, no presentando tan fuerte asociación otras variables como la obesidad<sup>398</sup>. Como ya se mencionó, nuestro estudio sí muestra una asociación estrecha entre la obesidad, la presencia y la gravedad de HGNA, coincidiendo con otro estudio de metanálisis en donde se reportó que la obesidad definida por el IMC se asocia significativamente al progreso de HGNA aunque no necesariamente con fibrosis avanzada<sup>399</sup>. También es necesario considerar que la psoriasis aumenta el riesgo de resistencia insulínica<sup>400,401</sup> contribuyendo así de forma indirecta al agravamiento de la HGNA por trastorno metabólico. Otros estudios demuestran que la psoriasis, por sí misma, es un factor de riesgo para el desarrollo de HGNA, independientemente de los factores de riesgo metabólicos habituales<sup>312,316</sup>. Por ejemplo, Ogdi et al., mostraron que, en comparación con los controles sanos, los pacientes con psoriasis tenían un mayor riesgo de desarrollar HGNA (detectado por ultrasonografía) durante un período de seguimiento medio de casi 10 años, incluso después de ajustar por edad, sexo, IMC y otros factores de riesgo metabólicos. En particular, este riesgo aumentó según la gravedad de la psoriasis con un índice de riesgo ajustado de 1,18 [IC 95 % 1,07–1,30] para pacientes con psoriasis leve y un índice de riesgo ajustado de 2,23 [IC 95 % 1,73–2,87] para pacientes con psoriasis moderada y severa<sup>402</sup>. Se ha descrito que en pacientes mayores de 55 años la asociación psoriasis-HGNA es especialmente intensa, con un 70% más de riesgo de padecer HGNA que los controles sin psoriasis, tras ser ajustados para la presencia de síndrome metabólico<sup>312</sup>. En acorde con esas observaciones, independientemente de la asociación con el riesgo metabólico, nuestros resultados encuentran una asociación estrecha entre la edad

avanzada y el sexo masculino con el riesgo de padecer HGNA en pacientes con psoriasis.

Un factor importante asociado a la gravedad de HGNA en pacientes con psoriasis fue la presencia de TB no viable. Ésta fue significativamente mayor en los pacientes con HGNA comparado con los que sufrían de psoriasis pero no de esta patología, asociándose además este parámetro a la gravedad del HGNA. Estudios previos han demostrado que tanto las propias bacterias como el ADN bacteriano pueden trasladarse a sitios extra-intestinales y promover una respuesta inmunológica dando lugar a un estado inflamatorio que puede complicar la enfermedad hepática crónica<sup>403,404</sup>. Por ejemplo, este mecanismo patológico ha sido descrito anteriormente en pacientes con cirrosis hepática. Según estudios clínicos la translocación bacteriana ocurre en el 25-30% de los pacientes con cirrosis con disfunción hepática<sup>405</sup>, siendo la mayoría de los episodios de infección en estos pacientes de origen entérico.

La TB está presente en otros escenarios clínicos especialmente a lo largo del eje intestino-oral en muchas enfermedades inflamatorias y relacionadas con el sistema inmunitario<sup>406</sup>. El paso de bacterias viables desde la luz intestinal a través de la pared intestinal y hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y otros sitios, ha sido el mecanismo patogénico aceptado para explicar el desarrollo de infecciones espontáneas en el eje intestino-oral y en particular en el hígado. Los mecanismos propuestos para promover la TB incluyen una mayor permeabilidad intestinal como la que ocurre en pacientes con síndrome del intestino permeable<sup>407</sup>. Dado que la barrera intestinal es uno de los componentes esenciales que mantienen la homeostasis a lo largo del tracto gastrointestinal, la pérdida de su integridad debido a cambios en la composición bacteriana, la disminución de los niveles de expresión de las proteínas de unión estrecha y el aumento de la concentración de citoquinas pro-inflamatorias pueden conducir a una hiperpermeabilidad intestinal<sup>407</sup>. En este sentido, en nuestro trabajo se observaron elevados niveles de TNF- $\alpha$  en pacientes con TB comparados con los que no presentaron TB y se sabe que esta citoquina específicamente altera la permeabilidad epitelial favoreciendo la translocación bacteriana<sup>408</sup>.

La permeabilidad de la barrera intestinal está influenciada por muchos factores, y el más importante parece ser la interacción entre el microbioma intestinal y el huésped<sup>407</sup>. Aunque en este trabajo no se midió la presencia de disbiosis, la misma podría estar presente en pacientes con HGNA, afectando la expresión de las proteínas de las uniones intraepiteliales, aumentando la permeabilidad intestinal y la translocación de productos bacterianos<sup>409</sup> desde el intestino, que se reflejan en la presencia de estas bacterias en la circulación de los pacientes con HGNA particularmente en los que presentan formas moderadas a grave de la enfermedad. En concordancia con las observaciones de este trabajo, otros estudios han demostrado que los pacientes adultos con HGNA tienen un mayor riesgo de desarrollar un intestino permeable en comparación con los controles sanos<sup>410</sup>. Además, estudios recientes han aportado evidencias de que los pacientes con HGNA muestran una mayor proliferación de microbiota intestinal en el intestino delgado, que se ha asociado con la progresión de la enfermedad hepática en estos pacientes<sup>411</sup>.

Los resultados de este estudio sugieren un papel de la translocación bacteriana en los procesos inflamatorios asociados a la psoriasis. Se ha descrito que la psoriasis se asocia a un problema de disbiosis tanto de la piel como del intestino<sup>354</sup> que facilita la translocación de bacterias desde el intestino y la piel hasta el torrente sanguíneo, lo que puede actuar como un impulsor de la inflamación sistémica crónica en estos individuos<sup>412</sup>. Este escenario podría explicar el paralelismo que se observó en este estudio entre la gravedad de la psoriasis (mayor inflamación en la piel), y la de la HGNA (mayor inflamación en el hígado) con el aumento de la TB. Existen algunas evidencias de que, efectivamente, ocurre translocación bacteriana de la piel al torrente sanguíneo en pacientes con psoriasis. Se ha detectado ADN bacteriano en monocitos circulantes aislados de pacientes con psoriasis<sup>413</sup>, significativamente más frecuentes que en controles saludables<sup>413</sup>. Munz et al.<sup>414</sup>, también encontraron ADN bacteriano de *Staphylococcus* y *Streptococcus* en sangre periférica de pacientes con psoriasis<sup>414</sup>. Este último estudio es de particular interés, ya que la abundancia relativa de estos géneros de bacterias se incrementa en piel lesionada de pacientes con psoriasis<sup>354</sup>. Trabajos realizados por Ramírez et al.<sup>415</sup>, demostraron que en pacientes con psoriasis el ADN bacteriano circulante se asocia positivamente con niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF  $\alpha$  e IFN-  $\gamma$ . El DNA bacteriano induce una potente respuesta inmunitaria al

unirse a TLR-9 en las células inmunitarias, resultando en niveles de citoquinas en pacientes con psoriasis y TB en la sangre significativamente más altos que los de pacientes con psoriasis sin evidencia de TB<sup>415</sup>. En nuestro estudio se observó un paralelismo en el aumento de los valores de citoquinas proinflamatorias siendo los mismos más elevados en los pacientes que además de psoriasis presentaban HGNA. Particularmente se observaron valores significativamente más elevados de TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-23 e IL-6 en presencia de TB. Debido a que los pacientes con formas graves de HGNA correspondían a aquellos que presentaban formas más graves de psoriasis se puede inferir que una mayor inflamación de la piel a causa de la psoriasis posiblemente promueva la TB desde las lesiones de la piel a la circulación sanguínea que a su vez contribuye a elevar los niveles de citoquinas pro-inflamatorias circulantes. Por otro lado, como se mencionó, el aumento de citoquinas pro-inflamatorias circulantes debido a la psoriasis puede aumentar la permeabilidad intestinal provocando TB desde el intestino.

La TB juega un papel importante en los cambios inmunológicos y hemodinámicos durante el desarrollo de patologías que comprometen el hígado, ya sea cuando la translocación es causada por bacterias viables o sus fragmentos, endotoxinas o ADN bacteriano, los cuales estimulan la liberación de citocinas proinflamatorias y óxido nítrico<sup>403</sup>. Las bacterias que llegan al hígado producto de la traslocación bacteriana inducen la interacción compleja de monocitos, macrófagos residentes (células de Kupffer), neutrófilos, hepatocitos parenquimatosos y células sinusoidales hepáticas<sup>25</sup>. Los hepatocitos y las células de Kupffer interactúan con los PAMP y los DAMP expresados en las bacterias o ADN circulante producto de la traslocación bacteriana, iniciando una cascada de eventos inflamatorios y disfunción metabólica en el hígado<sup>416</sup>. De tal manera que el hígado pasa de un estado inmunotolerante a uno inmunoactivo con la producción adicional de citocinas inflamatorias, como TGF- $\beta$ , la IL-1, la IL-6 y el TNF- $\alpha$ <sup>416</sup>. Así, en el contexto de los resultados de este trabajo, se podría afirmar que la TB, en parte debido a la psoriasis, puede exacerbar la inflamación hepática que se refleja a su vez en el aumento de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17 e IL-23 observado en pacientes con las formas más graves de HGNA.

Estas citoquinas juegan un papel crucial en la patogenia tanto de HGNA como de la psoriasis, así como en la progresión de HGNA a EHNA<sup>417</sup>. Otra vía por la que la psoriasis podría desencadenar el desarrollo de la inflamación observada en el HGNA, es que los elevados niveles de citocinas proinflamatorias, tales como TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  e IL-23 e IL-17, observados en este trabajo, sean en parte localmente producidos en exceso por parte de linfocitos y queratinocitos en la piel de los pacientes, y éstos estén contribuyendo a la patogenia del HGNA. Estas citocinas pro-inflamatorias provenientes de la piel inflamada pueden aumentar la resistencia a la insulina agravando el HGNA. Por ejemplo, elevados niveles de TNF- $\alpha$  circulantes promueven la resistencia insulínica reduciendo la actividad de la enzima tirosin kinasa en el receptor para la insulina<sup>418</sup>. De hecho, en este trabajo los pacientes con psoriasis con mayor resistencia a la insulina son los que contraen HGNA y desarrollan formas más graves del mismo.

Alternativamente, aunque el hígado es un regulador clave del metabolismo de la glucosa y es la principal fuente de múltiples factores inflamatorios y de coagulación<sup>419</sup>, las estrechas interrelaciones de la psoriasis y el HGNA con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina, hacen que sea muy difícil distinguir la contribución individual de HGNA a las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de la psoriasis. Sin embargo, aunque los datos disponibles no son suficiente para afirmarlo, es posible suponer que la liberación de citocinas pro-inflamatorias del hígado esteatósico e inflamado, pueden influir negativamente en la gravedad de la psoriasis porque estas citocinas promueven el aumento de la proliferación de queratinocitos, el aumento de la inflamación y la regulación positiva de varias moléculas de adhesión vascular<sup>5</sup>, generándose así un círculo vicioso de inflamación.

Experimentalmente, también se ha demostrado que la inducción de inflamación de la piel inducida por oxazolona es más evidente en ratones con HGNA que en ratones normales, aumentando la actividad del factor nuclear  $\kappa$ B y las características histológicas de la inflamación de la piel en ratones con HGNA en comparación con ratones normales<sup>420</sup>. Así, aunque los datos de este trabajo no permiten demostrar un refuerzo bidireccional entre la psoriasis y el HGNA, si comprueban que ambas enfermedades se relacionan a través de vías pro-inflamatorias, postuladas como el eje hepatodérmico.

Las citocinas proinflamatorias circulantes como el TNF- $\alpha$ , IL-17 e IL23 derivados de la piel psoriásica, al llegar al hígado, podrían empeorar la inflamación del hígado y la resistencia a la insulina. Así mismo, los mediadores pro-inflamatorios derivados de la inflamación hepática podrían contribuir a la aparición o exacerbación de la inflamación cutánea en la psoriasis. El TNF- $\alpha$ , por ejemplo, está involucrado en la inflamación de la psoriasis y ha demostrado ser un predictor independiente de la fibrogénesis hepática y de la progresión de la enfermedad. Otra citoquina relevante en este contexto es la IL-17, que juega un papel central en la patogénesis de la psoriasis, es capaz de inducir la activación de las células estrelladas hepáticas y la subsiguiente producción de colágeno. Al hacerlo, la IL-17 facilita la progresión de la esteatosis hepática simple a la esteatohepatitis. Sin embargo en este trabajo no se observaron diferencias significativas en los valores de IL-17 entre pacientes con psoriasis e HGNA y pacientes solo con psoriasis. Esto, en parte, puede deberse al tipo de tratamiento que recibieron los pacientes antes de la evaluación, que podría inhibir la producción de esta citoquina. Por otra parte, trabajos previos han demostrado el papel central de IL-6 en la diferenciación de células Th17<sup>421</sup> cuya activación, como se explicó en la introducción, está bien documentada en la psoriasis y en el HGNA.

La acumulación de datos sugiere que la IL-6 hepática puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de HGNA, así como en la resistencia sistémica a la insulina y la DM. En humanos, la expresión de IL-6 en el hígado se correlaciona positivamente con la gravedad de la inflamación y el grado de fibrosis observado en pacientes con HGNA<sup>422</sup>. En este trabajo se encontró una notable, aunque estadísticamente no significativa, elevación de los niveles de IL-6 en pacientes con psoriasis + HGNA, particularmente aquellos que presentaban formas más graves de HGNA comparados con los pacientes que solo tenían psoriasis. Se ha demostrado que los AGL saturados inducen la producción de IL-6 en los hepatocitos *in vitro*<sup>422</sup>. Se ha descrito que la IL-17 induce a los hepatocitos a secretar IL-6 que, en combinación con TGF- $\beta$ , es esencial para la diferenciación y expansión de las células Th17 que se ha relacionado con la amplificación de la inflamación hepática y de la psoriasis<sup>344</sup>.

En este trabajo se encontraron elevados niveles de TGF- $\beta$  que se correlacionaron con la gravedad del HGNA. Sin embargo, como se mencionó, esta situación no se refleja en

niveles más elevados de IL-17 en relación a la gravedad de esta patología. Aun así vale la pena comentar que esta interacción puede ser especialmente importante en el entorno del hígado graso, ya que se ha demostrado que los AGL sinergizan con IL-17 para aumentar la producción de IL-6 hepatocelular y los procesos inflamatorios en el hígado<sup>423</sup>.

La IL-23 tiene un papel central en el proceso inflamatorio de la psoriasis encontrándose valores elevados de esta citoquina en todos los pacientes evaluados. Aunque no se realizaron asociaciones entre la presencia de IL-23 con la severidad de la psoriasis, los valores de esta citoquina fueron más elevados en pacientes con HGNA que corresponden a pacientes con formas de psoriasis más severa, sugiriendo que formas más graves de psoriasis que implican mayor inflamación de la piel resultan en elevados niveles de IL-23. Estos valores de IL-23 se asociaron a su vez a la gravedad de la HGNA, indicando un papel importante de esta citoquina en la patología también de esta enfermedad. Los valores de esta citoquina se han encontrado elevados en modelos experimentales de ratones con HGNA<sup>424</sup>. Existen evidencias de que el papel de la IL-23 en esta patología se relaciona con el control de los mecanismos de autofagia en el hígado<sup>425</sup>. La autofagia es un mecanismo esencial involucrado en la degradación del material celular y tiene una función importante en el mantenimiento de la homeostasis hepática. En un modelo experimental se exploró el efecto de la deficiencia de la proteína 5 asociada a la autofagia (Atg5), una proteína esencial para la autofagia en las células hepáticas CD11c + en ratones alimentados con una dieta rica en grasas. En comparación con los ratones de control, los ratones CD11c+ deficientes en Atg5 mostraron una mayor intolerancia a la glucosa y una menor sensibilidad a la insulina cuando se alimentan con una dieta rica en grasa<sup>425</sup>. Este fenotipo está asociado con el desarrollo de HGNA. Se observó que la secreción de IL-23 se induce en las células mieloides hepáticas CD11c+ después de la alimentación con grasas. Más aún, el bloqueo de IL-23 tanto terapéutico como preventivo alivia la intolerancia a la glucosa, la resistencia a la insulina y protegió contra el desarrollo de HGNA<sup>425</sup>.

Un aspecto importante a mencionar son los elevados niveles de TGF- $\beta$  que se encontraron en relación con la progresión de HGNA y además aumentados significativamente en presencia de TB. Entre las diversas citoquinas producidas durante

la inflamación hepática, TGF-  $\beta$  1 está meticulosamente relacionado con el HGNA<sup>426</sup>. TGF- $\beta$  1 es producido por células hepáticas estrelladas, macrófagos, linfocitos, hepatocitos y células epiteliales mesenquimales. Se ha descrito que durante las primeras etapas de la lesión hepática, las células hepáticas estrelladas tienen un papel destacado en la producción de TGF-  $\beta$  1. El aumento desmesurado de la concentración de TGC dentro de los hepatocitos puede producir radicales libres tóxicos y radicales libres de lípidos<sup>426</sup>. Los radicales libres producidos activan varios procesos apoptóticos y vías necróticas que regulan al alza diferentes citoquinas como TNF, TGF- $\beta$  e IL dentro de las células hepáticas necróticas. Entre estas citocinas, el TGF- $\beta$  1 aumenta la progresión del daño hepático agudo a la condición crónica. TGF- $\beta$  1 no solo acelera la progresión sino que también activa la conversión de células hepáticas estrelladas a miofibroblastos que conducen a la fibrosis hepática<sup>426</sup>. De esta manera, presentar elevados niveles de esta citoquina en pacientes con formas más graves de HGNA no es de buen pronóstico. En nuestro grupo de pacientes, a pesar de ello, el grado de fibrosis hepática fue muy bajo y solo el 5,7 % de los pacientes de la cohorte total de paciente evaluados mediante Fibroscan tenían fibrosis hepática en la biopsia hepática, y solo un paciente cumplió con los criterios histológicos para el diagnóstico de EHNA mientras que otros estudios reportan alrededor del 22%<sup>427</sup>. La baja tasa de EHNA en este grupo de pacientes se puede atribuir a que la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento sistémico o biológico para la psoriasis, lo que podría modular la respuesta inflamatoria en el hígado. Los pacientes con alto riesgo de fibrosis, estimado por LSM, tenían una mayor prevalencia de DM, obesidad y transaminasas elevadas. Esta asociación se explica por el importante papel que juegan tanto la diabetes como el síndrome metabólico en la patogenia de la fibrosis hepática en pacientes con HGNA.

Otro aspecto importante a discutir en este trabajo es el elevado riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis que además han desarrollado HGNA, no descrito previamente. Los resultados de este trabajo muestran que las personas con psoriasis de moderada a grave e HGNA están en mayor riesgo cardiovascular a 10 años, que aquellos con psoriasis sola. Aunque esta asociación no persistió en el análisis multivariable ajustado, cuando se usa la escala de Framingham para evaluar el riesgo cardiovascular, si se observa incluso en el análisis multivariado ajustado cuando se utiliza la escala SCORE. Los pacientes con HGNA mostraron cuatro veces más

probabilidades de riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular aterotrombótica a 10 años. Este riesgo varía de moderado a muy alto riesgo. Esta diferencia puede ser explicada porque, aunque ambas escalas miden riesgo cardiovascular, lo hacen de forma diferente: una de ellos relacionado con la mortalidad y el otro con la posibilidad de presentar un evento cardiovascular. Algunos autores han postulado que el vínculo entre estas enfermedades puede encontrarse en el nivel de inflamación sistémica y la implicación de la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en el HGNA<sup>428</sup>. Como lo indican los resultados de este trabajo, la etiopatogenia del HGNA produce un desequilibrio entre citocinas pro-inflamatorias y citocinas anti-inflamatorias. Estas moléculas también están implicadas en la patogenia de la psoriasis. Así, la inflamación exacerbada en pacientes con psoriasis e HGNA podría llevar a un aumento del riesgo cardiovascular a través de la implicación de la resistencia a la insulina, la obesidad y el síndrome metabólico. En concordancia con los resultados de este trabajo, un estudio realizado en Alemania en 2020<sup>429</sup> en pacientes diagnosticados con HGNA en atención primaria entre 2010 y 2015, mostró que los pacientes con HGNA tienen un mayor riesgo cardiovascular. Los casos de HGNA (n = 22,048) se compararon con una cohorte sin HGNA (n = 22,048) en función de la edad, sexo, médico tratante, DM2, HTA, e hiperlipidemia. El resultado primario del estudio fue la incidencia de infarto de miocardio, cardiopatía coronaria, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular. Se encontró que dentro de los 10 años posteriores a la fecha índice, el 12,8 % de los pacientes con HGNA y el 10,0 % de los controles fueron diagnosticados con enfermedad cardiovascular ( $p < 0,001$ ). Además, la frecuencia de infarto del miocardio fue significativamente mayor en estos pacientes comparados con los controles (2,9 % frente a 2,3 %,  $p < 0,001$ ). En el análisis de regresión, el riesgo para la incidencia de infarto de miocardio fue de 1,34 ( $p = 0,003$ ) en todos los pacientes con HGNA y de 1,35 ( $p = 0,013$ ) para los hombres. La incidencia de fibrilación auricular fue significativamente mayor en pacientes con HGNA. El análisis de regresión mostró que el riesgo para la incidencia de fibrilación auricular fue de 1,15 ( $p = 0,005$ ). Sin embargo, la presencia de HGNA no se asoció con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular (HR 1,09,  $p = 0,243$ ). Los resultados de ese trabajo confirman que el HGNA constituye un factor de riesgo independiente de riesgo cardiovascular en atención primaria por lo que la identificación de pacientes en el sistema de salud

permitirá manejar y modificar específicamente los factores de riesgo subyacentes para mejorar el pronóstico general.

Los resultados de este trabajo son además consistentes con informes previos de una correlación entre el riesgo cardiovascular y la gravedad de psoriasis<sup>430</sup>. Otro estudio reciente realizado en España confirmó que más del 40% de los pacientes con psoriasis severa procedentes de una región geográfica de bajo riesgo cardiovascular, presentaban patología subclínica relacionada a las arterias coronarias<sup>431</sup>, demostrando a su vez que el examen de calcio en las arterias coronarias podría ser de utilidad para evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis severa y para su reclasificación en cuanto a riesgo cardiovascular.

Por último, es importante señalar que los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento tópico y/o fototerapia suelen tener formas menos graves de la enfermedad que aquellos que reciben tratamiento sistémico. De hecho, en este estudio, los pacientes bajo este régimen de tratamiento no mostraron un mayor riesgo cardiovascular. Existen evidencias de que el uso de anti-TNF $\alpha$  para la psoriasis reduce el riesgo de infarto de miocardio y disminuye los niveles de pCr<sup>430</sup>. Estos resultados son también compatibles con nuestra observación de que los pacientes en tratamiento con biológicos no muestran un mayor riesgo cardiovascular. Con respecto a la terapia sistémica (MTX, retinoides y ciclosporina), algunos estudios han demostrado una reducción en el riesgo cardiovascular en pacientes tratados con MTX en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide<sup>432</sup> ya que reduce la inflamación. Sin embargo, ni los retinoides ni la ciclosporina son fármacos anti-inflamatorios, lo que puede explicar por qué el tratamiento sistémico se asoció con un aumento en el riesgo cardiovascular. Además, los efectos secundarios de la acitretina y ciclosporina incluyen hepatotoxicidad y alteraciones del perfil lipídico, que también podría contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular.



## 8. REFLEXIONES FINALES

Nuestro estudio sugiere que la inflamación crónica, representada por unos niveles elevados de TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ , y la translocación bacteriana, podrían contribuir al desarrollo de HGNA en pacientes con psoriasis. Sin embargo, nuestros datos provienen de un estudio descriptivo, y por tanto carecen de la evidencia necesaria para ser confirmados con rotundidad. Ello implica la necesidad de realizar estudios experimentales adicionales, para evaluar los mecanismos biológicos subyacentes y confirmar la relación patogénica entre estas dos patologías. Resultaría interesante, así mismo, la realización de estudios centrados en el conocimiento de la microbiota de los pacientes con psoriasis e HGNA con el fin de establecer su papel en todo este proceso.

Los dermatólogos juegan un papel fundamental en el despistaje de comorbilidades de pacientes con psoriasis, así como en la determinación del riesgo cardiovascular de los mismos. Presentan una posición idónea para identificar patologías asociadas, y tienen la función de identificar qué pacientes se beneficiarían de determinadas intervenciones y modificaciones en su estilo de vida, por ejemplo para mejorar el riesgo cardiovascular; y qué pacientes se beneficiarán de determinados tratamientos, atendiendo no sólo a la gravedad clínica de la psoriasis sino también considerando la afectación psicológica y las comorbilidades asociadas. La evaluación rutinaria de algunas mediciones tales como la presión arterial, el peso y el estudio del perfil lipídico, es una práctica bastante extendida en las consultas de psoriasis. Los datos que aquí presentamos muestran que en el *screening* de las comorbilidades de los pacientes con psoriasis deben incluirse las determinaciones analíticas y pruebas de imagen que permitan identificar a los pacientes con HGNA.



## 9. CONCLUSIONES

1. Aproximadamente el 40% de los pacientes con psoriasis moderada-grave presentaron hígado graso no alcohólico.
2. El sexo masculino, tener un índice de masa corporal  $\geq 30$ , la presencia de resistencia insulínica y la elevación de los niveles de aspartato aminotransferasa y de triglicéridos, son factores de riesgo de presentar hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis.
3. En pacientes con psoriasis e hígado graso no alcohólico concomitantes, el tener mayor edad, tener un índice de masa corporal  $\geq 30$ , presentar síndrome metabólico, elevación de transaminasas y la presencia de translocación bacteriana positiva, predispone a formas moderadas-graves de esteatosis.
4. Los pacientes con psoriasis e hígado graso no alcohólico son más propensos a presentar niveles más elevados de TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$  en sangre periférica. Se observaron asociaciones independientes entre hígado graso no alcohólico con valores de TNF- $\alpha \geq 25.48$  pg/m junto a sexo masculino, índice de masa corporal  $\geq 30$  y HOMA-IR  $\geq 2.15$ .
5. Aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con psoriasis moderada-grave presentan translocación bacteriana en sangre periférica, siendo más frecuente en pacientes que además presentan hígado graso no alcohólico. En todos los casos la translocación bacteriana se correlacionó con una mayor elevación de citoquinas proinflamatorias.
6. Algo menos de 1 de cada 5 pacientes con hígado graso no alcohólico presentaron un elevado riesgo de fibrosis hepática mediante pruebas no invasivas; si bien esto fue confirmado histológicamente en el 5,7% de los mismos. La presencia de diabetes y la elevación de los niveles de alanina

aminotransferasa y de velocidad de sedimentación globular, son factores de riesgo de presentar un elevado riesgo de rigidez hepática.

7. La presencia de esteatohepatitis no alcohólica fue rara en los pacientes con hígado graso no alcohólico, habiéndola identificado en solo un paciente, lo que supone el 1,14%.
8. La mitad de los pacientes con psoriasis moderada-grave presentaban resistencia insulínica definida por un índice HOMA-IR  $> 2,15$ , cuyos valores se correlacionan positivamente con la edad y el índice de masa corporal. La existencia resistencia insulínica se correlacionó tanto con la presencia de hígado graso no alcohólico como con la severidad de la misma.
9. De todos los pacientes con psoriasis, aquellos que tienen además hígado graso no alcohólico presentan un mayor riesgo cardiovascular a 10 años.





## 10. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL TRABAJO

Este estudio tiene las limitaciones inherentes a todos los estudios unicéntricos, y los resultados no pueden extrapolarse a una población fuera de la región mediterránea, donde la exposición al sol y los hábitos alimentarios pueden diferir.

Sólo un pequeño número de pacientes con valores de elastografía superiores a 7,8 kPa se sometieron a biopsia hepática, lo que puede explicar la ausencia de cualquier relación observada entre la fibrosis y los parámetros clínicos y analíticos.

Otra limitación, relacionada con el diseño del estudio de la vida real, es la inclusión de pacientes con características muy heterogéneas. (pacientes *naïve*, en tratamiento sistémico o no, fototerapia, tratamiento tópico). Por lo tanto la gravedad de la psoriasis, determinada por el PASI, BSA y PGA, era baja en el momento del estudio, lo que podría afectar la interpretación de la relación que tiene la gravedad de la enfermedad con las comorbilidades y los parámetros inflamatorios.

En este aspecto, no se realizaron comparaciones de los distintos marcadores de inflamación de acuerdo a la gravedad real de la psoriasis, sin tratamiento sistémico activo, lo que hubiese permitido confirmar que una mayor inflamación local en la piel de pacientes con psoriasis posiblemente se relaciona con formas más graves de HGNA, mayor TB y mayores niveles de marcadores de inflamación.

El hecho de que los pacientes estuviesen bajo tratamiento enmascara también los posibles efectos que puede tener la psoriasis en los mecanismos de inflamación asociados a la HGNA

La heterogeneidad de la muestra podría considerarse, por otro lado, como una de las principales fortalezas estudio, ya que los datos se obtuvieron de una población grande y de forma rutinaria siguiendo la práctica clínica habitual. Otro punto fuerte del estudio es su carácter prospectivo y protocolizado, lo que garantiza la estandarización de procedimientos del equipo de investigación. Así mismo, el tamaño muestral es elevado

para un estudio de estas características donde se han realizado evaluaciones ecográficas, inmunológicas y de TB.

Por último, debido a la falta de un grupo control, no se comparó el perfil pro-inflamatorio de pacientes con HGNA entre pacientes con y sin psoriasis lo que hace difícil concluir del todo sobre la influencia de la psoriasis en los procesos inflamatorios que ocurren en el HGNA. Las conclusiones en este sentido se reducen a los factores que inciden en la gravedad del HGNA.





## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48(6):722-731. doi:10.1111/1346-8138.15913
2. Parisi R, Symmons DPMM, Griffiths CEMM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):377-385. doi:10.1038/jid.2012.339
3. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1559-1565. doi:10.1001/archderm.143.12.1559
4. Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(3):405-423. doi:10.1007/S40257-017-0332-7
5. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):217. doi:10.3390/ijms17020217
6. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(5):504-509. doi:10.1016/j.ad.2013.12.008
7. Paredes Paredes JN, Novillo Flores M del C, Cárdenas Chávez AB, Campuzano Rizzo BL. Actualización terapéutica de la psoriasis. *RECIMUNDO.* 2022;6(2):318-329. doi:10.26820/recimundo/6.(2).abr.2022.318-329
8. Bologna JL., Jorizzo JJ, Schaffer JV. et al. (2012) Psoriasis. en Bologna JL, Jorizzo JJ, Schaffer JV. et al. *Dermatology* (3er ed., Vol 1, pp. 135-156)
9. Chen W, Chen S, Hsu S, et al. Annoying Psoriasis and Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4898. doi:10.3390/IJMS23094898
10. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. Bobé P, ed. *PLoS One.* 2013;8(5):e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619

11. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49(12):1351-1361. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x
12. Shmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):e179-e185. doi:10.1016/j.jaad.2011.05.038
13. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):752-761. doi:10.1016/j.ad.2013.05.007
14. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162(3):633-636. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x
15. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2016;27(1):954-6634. doi:10.3109/09546634.2015.1044492
16. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401-407.
17. Daudén E, Conejo J, García-Calvo C. Percepción del médico y paciente de la gravedad de la psoriasis, su impacto en la calidad de vida y satisfacción con la atención y el tratamiento recibido. Estudio observacional en España. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(4):270-276. doi:10.1016/j.ad.2010.04.018
18. Spandonaro F, Altomare G, Berardesca E, et al. Health-related quality of life in psoriasis: an analysis of Psocare project patients. *G Ital Dermatol Venereol.* 2011;146(3):169-177.
19. Reich A, Welz-Kubia K, Rams Ł. Apprehension of the disease by patients suffering from psoriasis. *Adv Dermatology Allergol.* 2014;5:289-293. doi:10.5114/pdia.2014.44010
20. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595
21. Krishnan VS, Köks S. Transcriptional Basis of Psoriasis from Large Scale Gene

- Expression Studies: The Importance of Moving towards a Precision Medicine Approach. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6130. doi:10.3390/ijms23116130
22. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130(5):1213-1226. doi:10.1038/jid.2009.319
  23. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic Analysis of PSORS1 Distinguishes Guttate Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis. *J Invest Dermatol.* 2003;120(4):627-632. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x
  24. Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of Interleukin 23 Receptor Variants with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2008;36(1):137-140. doi:10.3899/jrheum.080458
  25. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2005;124(1):103-106. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x
  26. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412-416. doi:10.1111/BJD.12375
  27. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al.; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):199-204. doi: 10.1038/ng.311.
  28. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci.* 2020;99(1):2-8. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.05.008
  29. Bugaut H, Aractingi S. Major Role of the IL17/23 Axis in Psoriasis Supports the Development of New Targeted Therapies. *Front Immunol.* 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.621956
  30. Yilmaz B, Çakmak Genç G, Karakaş Çelik S, Solak Tekin N, Can M, Dursun A. Association between Psoriasis Disease and IFN- $\lambda$  Gene Polymorphisms. *Immunol Invest.* Published online 2022. doi:10.1080/08820139.2022.2036187
  31. Rahmati S, Li Q, Rahman P, Chandran V. Insights into the pathogenesis of psoriatic arthritis from genetic studies. *Semin Immunopathol.* 2021;43(2):221-234. doi:10.1007/S00281-021-00843-2
  32. Trovato E, Rubegni P, Cinotti E. The Immunogenetics of Psoriasis. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* Vol 1367. ; 2022:105-117.

doi:10.1007/978-3-030-92616-8\_4

33. Ebihara T, Song C, Ryu SH, et al. Runx3 specifies lineage commitment of innate lymphoid cells. *Nat Immunol.* 2015;16(11):1124-1133. doi:10.1038/ni.3272
34. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7
35. Puig L, Costanzo A, Muñoz-Elías EJ, et al. The biological basis of disease recurrence in psoriasis: a historical perspective and current models. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):773-781. doi:10.1111/BJD.20963
36. Boehncke W-H. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):665-675. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.013
37. Hawerkamp HC, Fahy CMR, Fallon PG, Schwartz C. Break on through: The role of innate immunity and barrier defence in atopic dermatitis and psoriasis. *Ski Heal Dis.* 2022;2(2). doi:10.1002/ski2.99
38. Itsumi M, Yoshikai Kensuke, Shibata Y, Yamada H, Nakamura R. Identification of CD25+  $\gamma\delta$  T cells as fetal thymus-derived naturally occurring IL-17 producers. *Am Assoc Immunol.* 2022;181:5940-5947. doi:10.4049/jimmunol.181.9.5940
39. Cai Y, Xue F, Qin H, et al. Differential Roles of the mTOR-STAT3 Signaling in Dermal  $\gamma\delta$  T Cell Effector Function in Skin Inflammation. *Cell Rep.* 2019;27(10):3034-3048.e5. doi:10.1016/j.celrep.2019.05.019
40. Kobayashi T, Ricardo-Gonzalez RR, Moro K. Skin-Resident Innate Lymphoid Cells – Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol.* 2020;41(2):100-112. doi:10.1016/j.it.2019.12.004
41. Villanova F, Flutter B, Tosi I, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(4):984-991. doi:10.1038/jid.2013.477
42. Samotij D, Szcz<sub>ę</sub> J, Reich A, Mazzarella G. Break on through: The role of innate immunity and barrier defence in atopic dermatitis and psoriasis. *Ski Heal Dis.* 2022;2(2). doi:10.1002/SKI2.99
43. Albanesi C, Madonna S, Gisondi P, Girolomoni G. The interplay between keratinocytes and immune cells in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol.* 2018;9(JUL). doi:10.3389/FIMMU.2018.01549/FULL
44. Keijsers RRMC, Hendriks AGM, Van Erp PEJ, et al. In vivo induction of cutaneous inflammation results in the accumulation of extracellular trap-forming

- neutrophils expressing ROR $\gamma$ t and IL-17. *J Invest Dermatol.* 2014;134(5):1276-1284. doi:10.1038/jid.2013.526
45. Dyring-Andersen B, Honorè TV, Madelung A, et al. IL-17A and IL-22 producing neutrophils in psoriatic skin. *Physiol Behav.* 2017;177(6). Accessed July 26, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921865/>
  46. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490-500. doi:10.4049/jimmunol.1100123
  47. Nguyen CT, Furuya H, Das D, et al. Peripheral  $\gamma\delta$  T cells regulate neutrophil expansion and recruitment in experimental psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Sep;74(9):1524-1534. doi: 10.1002/art.42124.
  48. Nguyen CT, Furuya H, Das D, et al. Peripheral  $\gamma\delta$  T cells regulate neutrophil expansion and recruitment in experimental psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Published online July 21, 2022. doi:10.1002/ART.42124
  49. Wang H, Kjer-Nielsen L, Shi M, et al. IL-23 costimulates antigen-specific MAIT cell activation and enables vaccination against bacterial infection. *Sci Immunol.* 2019;4(41). doi:10.1126/SCIIMMUNOL.AAW0402
  50. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2018;19(1):179. doi:10.3390/IJMS19010179
  51. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Prpić L, Massari P. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11574. doi:10.3390/ijms222111574
  52. Wang A, Bai YP. Dendritic cells: The driver of psoriasis. *J Dermatol.* 2020;47(2):104-113. doi:10.1111/1346-8138.15184
  53. Schön MP. Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis and Other Inflammatory Disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1764. doi:10.3389/FIMMU.2019.01764/FULL
  54. Patra VK, Laoubi L, Nicolas JF, Vocanson M, Wolf P. A perspective on the interplay of ultraviolet-radiation, skin microbiome and skin resident memory TCR $\alpha\beta$ <sup>+</sup> cells. *Front Med.* 2018;5(MAY). doi:10.3389/FMED.2018.00166/FULL
  55. Gebhardt T, Whitney PG, Zaid A, et al. Different patterns of peripheral migration

- by memory CD4+ and CD8+ T cells. *Nature*. 2011;477(7363):216-219. doi:10.1038/NATURE10339
56. Saczonek AO, Krajewska-Włodarczyk M, Kasprończ-Furmańczyk M, Placek W. Immunological Memory of Psoriatic Lesions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2). doi:10.3390/IJMS21020625
  57. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2018 Jan 4;8:1-5. doi:10.2147/PTT.S98893.
  58. Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC. Interleukin-23: A key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med*. 2011;43(7):503-511. doi:10.3109/07853890.2011.577093
  59. Abdo AIK, Tye GJ. Interleukin 23 and autoimmune diseases: current and possible future therapies. *Inflamm Res*. 2020;69(5):463-480. doi:10.1007/s00011-020-01339-9
  60. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *J Exp Med*. 2004;199(1):125-130. doi:10.1084/JEM.20030451
  61. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1213-1226. doi:10.1038/jid.2009.319
  62. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, et al. Distinct Roles of IL-23 and IL-17 in the Development of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. *J Immunol*. 2011;186(7):4481-4489. doi:10.4049/jimmunol.1000148
  63. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173-192. doi:10.1007/S40257-020-00578-0
  64. Dattola A, Silvestri M, Tamburi F, Amoroso GF, Bennardo L, Nisticò SP. Emerging role of anti-IL23 in the treatment of psoriasis: When humanized is very promising. *Dermatol Ther*. 2020;33(6). doi:10.1111/DTH.14504
  65. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:9-20. doi:10.1016/S0001-7310(14)70014-6
  66. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Perspect*

- Biol.* 2018;10(4):a028522. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A028522
67. Senra L, Stalder R, Alvarez Martinez D, Chizzolini C, Boehncke WH, Brembilla NC. Keratinocyte-Derived IL-17E Contributes to Inflammation in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2016;136(10):1970-1980. doi:10.1016/j.jid.2016.06.009
  68. Xu M, Lu H, Lee YH, et al. An Interleukin-25-Mediated Autoregulatory Circuit in Keratinocytes Plays a Pivotal Role in Psoriatic Skin Inflammation. *Immunity.* 2018;48(4):787-798.e4. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.019
  69. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338. doi:10.1056/NEJMOA1314258
  70. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338. doi:10.1056/NEJMOA1314258/SUPPL\_FILE/NEJMOA1314258\_DISCLOSURES.PDF
  71. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016;375(4):345-356. doi:10.1056/NEJMOA1512711/SUPPL\_FILE/NEJMOA1512711\_DISCLOSURES.PDF
  72. Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373(14):1318-1328. doi:10.1056/NEJMOA1503824
  73. Tollenaere MAX, Hebsgaard J, Ewald DA, et al. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):585-594. doi:10.1111/BJD.20090
  74. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(3):191-195. doi:10.1007/s00403-012-1293-6
  75. Balato A, Lembo S, Mattii M, et al. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Exp Dermatol.* 2012;21(11):892-894. doi:10.1111/exd.12027
  76. Balato A, Raimondo A, Balato N, Ayala F, Lembo S. Interleukin-33: increasing role in dermatological conditions. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(5):287-296.

doi:10.1007/S00403-016-1638-7

77. Griesenauer B, Paczesny S. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases. *Front Immunol.* 2017;8(APR). doi:10.3389/FIMMU.2017.00475/FULL
78. Spooner CJ, Lesch J, Yan D, et al. Specification of type 2 innate lymphocytes by the transcriptional determinant Gfi1. *Nat Immunol.* 2013;14(12):1229-1236. doi:10.1038/ni.2743
79. Peine M, Marek RM, Löhning M. IL-33 in T Cell Differentiation, Function, and Immune Homeostasis. *Trends Immunol.* 2016;37(5):321-333. doi:10.1016/j.it.2016.03.007
80. Meephansan J, Tsuda H, Komine M, Tominaga SI, Ohtsuki M. Regulation of IL-33 expression by IFN- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2012;132(11):2593-2600. doi:10.1038/jid.2012.185
81. Meephansan J, Komine M, Tsuda H, Karakawa M, Tominaga S ichi, Ohtsuki M. Expression of IL-33 in the epidermis: The mechanism of induction by IL-17. *J Dermatol Sci.* 2013;71(2):107-114. doi:10.1016/j.jdermsci.2013.04.014
82. Mitsui A, Tada Y, Takahashi T, et al. Serum IL-33 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(2):183-189. doi:10.1111/CED.12670
83. Sehat M, Talaei R, Dadgostar E, Nikoueinejad H, Akbari H. Evaluating Serum Levels of IL-33, IL-36, IL-37 and Gene Expression of IL-37 in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Iran J Allergy, Asthma Immunol.* 2018;17(2):179-187. Accessed July 26, 2022. <http://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1434>
84. Balato A, Lembo S, Mattii M, et al. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Wiley Online Libr.* 2012;21(11):892-894. doi:10.1111/exd.12027
85. Theoharides TC, Zhang B, Kempuraj D, et al. IL-33 augments substance P-induced VEGF secretion from human mast cells and is increased in psoriatic skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(9):4448-4453. doi:10.1073/PNAS.1000803107
86. Patrino C, Napolitano M, Balato N, et al. Psoriasis and skin pain: Instrumental

- and biological evaluations. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(4):432-438. doi:10.2340/00015555-1965
87. Chen Z, Hu Y, Gong Y, et al. Interleukin-33 alleviates psoriatic inflammation by suppressing the T helper type 17 immune response. *Immunology.* 2020;160(4):382-392. doi:10.1111/IMM.13203
88. Borgia F, Custurone P, Li Pomi F, Cordiano R, Alessandrello C, Gangemi S. IL-31: State of the Art for an Inflammation-Oriented Interleukin. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6507. doi:10.3390/ijms23126507
89. Kabashima K, Irie H. Interleukin-31 as a Clinical Target for Pruritus Treatment. *Front Med.* 2021;8:69. doi:10.3389/fmed.2021.638325
90. Purzycka-Bohdan D, Gleń J, Zabłotna M, et al. Significance of interleukin-31 (IL-31) gene polymorphisms and IL-31 serum level in psoriasis in correlation with pruritus. *Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol.* 2021;38(4):657-664. doi:10.5114/ADA.2021.108926
91. Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354(6):610-621. doi:10.1056/NEJMra052723
92. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2012;65(1):4-11. doi:10.1016/j.jdermsci.2011.11.007
93. Bromley SK, Mempel TR, Luster AD. Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic. *Nat Immunol.* 2008;9(9):970-980. doi:10.1038/ni.f.213
94. Liu P, Cheng H, Roberts TM, Zhao JJ. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(8):627-644. doi:10.1038/nrd2926
95. Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature.* 2001;410(6824):37-40. doi:10.1038/35065000
96. Lim HW, Lee J, Hillsamer P, Kim CH. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;180(1):122-129.
97. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis.

- J Immunol.* 2000;164(12):6621-6632.
98. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New Insights in the Immunologic Basis of Psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29(1):3-9. doi:10.1016/j.sder.2010.03.001
  99. Schutyser E, Struyf S, Van Damme J. The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14(5):409-426.
  100. Fitzhugh DJ, Naik S, Caughman SW, Hwang ST. Cutting edge: C-C chemokine receptor 6 is essential for arrest of a subset of memory T cells on activated dermal microvascular endothelial cells under physiologic flow conditions in vitro. *J Immunol.* 2000;165(12):6677-6681.
  101. Hedrick MN, Lonsdorf AS, Shirakawa A-K, et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(8):2317-2329.
  102. Dieu-Nosjean MC, Massacrier C, Vanbervliet B, Fridman WH, Caux C. IL-10 induces CCR6 expression during Langerhans cell development while IL-4 and IFN-gamma suppress it. *J Immunol.* 2001;167(10):5594-5602.
  103. Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(10):679-691. doi:10.1038/nri2622
  104. Wang F, Lee E, Lowes MA, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1590-1599. doi:10.1038/sj.jid.5700310
  105. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional Blood and Target Tissue CD4 + CD25 high Regulatory T Cells in Psoriasis: Mechanism Underlying Unrestrained Pathogenic Effector T Cell Proliferation. *J Immunol.* 2005;174(1):164-173. doi:10.4049/jimmunol.174.1.164
  106. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder. *Br J Dermatol.* 2008;158(2):298-305. doi:10.1111/J.1365-2133.2007.08359.X
  107. Goodman WA, Levine AD, Massari J V, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 Signaling in Psoriasis Prevents Immune Suppression by Regulatory T Cells. *J Immunol.* 2009;183(5):3170-3176. doi:10.4049/jimmunol.0803721
  108. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis

- pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):14-24. doi:10.1111/bjd.19380
109. Yan K, Xu W, Huang Y, et al. Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):896-905. doi:10.1111/BJD.16560
  110. Gatzka M, Scharffetter-Kochanek K. T-cell plasticity in inflammatory skin diseases-the good, the bad, and the chameleons. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2015;13(7). doi:10.1111/DDG.12677
  111. Nussbaum L, Chen YL, Ogg GS. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol.* 2021;184(1):14-24. doi:10.1111/BJD.19380
  112. Bovenschen HJ, Van De Kerkhof PC, Van Erp PE, Woestenenk R, Joosten I, Koenen HJPM. Foxp3 regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131(9):1853-1860. doi:10.1038/jid.2011.139
  113. Tovar-Castillo LE, Cancino-Díaz JC, García-Vázquez F, et al. Under-expression of VHL and over-expression of HDAC-1, HIF-1 $\alpha$ , LL-37, and IAP-2 in affected skin biopsies of patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2007;46(3):239-246. doi:10.1111/J.1365-4632.2006.02962.X
  114. Yang L, Li B, Dang E, Jin L, Fan X, Wang G. Impaired function of regulatory T cells in patients with psoriasis is mediated by phosphorylation of STAT3. *J Dermatol Sci.* 2016;81(2):85-92. doi:10.1016/j.jdermsci.2015.11.007
  115. Harris TJ, Grosso JF, Yen H-R, et al. Cutting Edge: An In Vivo Requirement for STAT3 Signaling in T H 17 Development and T H 17-Dependent Autoimmunity. *J Immunol.* 2007;179(7):4313-4317. doi:10.4049/jimmunol.179.7.4313
  116. Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:51-64. doi:10.1007/S40257-021-00658-9
  117. Samotij D, Szczęch J, Reich A. Generalized pustular psoriasis: Divergence of innate and adaptive immunity. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16). doi:10.3390/ijms22169048
  118. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin*

*Immunol.* 2022;149(4):1402-1412. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.035

119. Abdulghani M, Al Sheik A, Alkhawajah M, et al. Management of psoriasis in Africa and the Middle East: a review of current opinion, practice and opportunities for improvement. *J Int Med Res.* 2011;39(5):1573-1588. doi:10.1177/147323001103900501
120. Takahashi T, Yamasaki K. Psoriasis and antimicrobial peptides. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):1-17. doi:10.3390/ijms21186791
121. de Vlam K, Gottlieb AB, Mease PJ. Current concepts in psoriatic arthritis: pathogenesis and management. *Acta Derm Venereol.* 2014;94(6):627-634. doi:10.2340/00015555-1833
122. De Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP, Geboes K. Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14(6):845-852.
123. Hughes S, Williams SE, Turnberg LA. Crohn's disease and psoriasis. *N Engl J Med.* 1983;308(2):101.
124. Humbert P, Bidet A, Treffel P, Drobacheff C, Agache P. Intestinal permeability in patients with psoriasis. *J Dermatol Sci.* 1991;2(4):324-326. doi:10.1016/0923-1811(91)90057-5
125. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis Downloaded From : by a University Of Connecticut Health Center User on 06 / 26 / 2018 Downloaded From : by a University Of Connecticut Health Center User on 06 / 26. *JAMA dermatology.* 2015;151(6):670-671. doi:10.1001/jamadermatol.2014.5585.Author
126. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4814-4834. doi:10.3748/wjg.v25.i33.4814
127. Ponziani FR, Zocco MA, Cerrito L, Gasbarrini A, Pompili M. Bacterial translocation in patients with liver cirrhosis: physiology, clinical consequences, and practical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(7):641-656. doi:10.1080/17474124.2018.1481747
128. Munz OH, Sela S, Baker BS, Griffiths CEM, Powles A V., Fry L. Evidence for

- the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. Published online 2010. doi:10.1007/s00403-010-1065-0
129. Wang Q, Vasey FB, Mahfood JP, et al. V2 regions of 16S ribosomal RNA used as a molecular marker for the species identification of streptococci in peripheral blood and synovial fluid from patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;42(10):2055-2059. doi:10.1002/1529-0131(199910)42:10<2055::AID-ANR5>3.0.CO;2-A
  130. Okubo Y, Oki N, Takeda H, et al. Increased microorganisms DNA levels in peripheral blood monocytes from psoriatic patients using PCR with universal ribosomal RNA primers. *J Dermatol*. 2002;29(9):547-555.
  131. Norrlind R. Significance of infections in origins of psoriasis. *Acta Rheumatol Scand*. 1955;1:135-144.
  132. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-615. doi:10.1016/j.clindermatol.2007.08.015
  133. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850. doi:10.1016/j.jaad.2008.02.039
  134. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):514-521. doi:10.1111/ced.12841
  135. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23:15-21. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x
  136. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, et al. Randomized Clinical Trials for Psoriasis 1977–2000: The EDEN Survey. *J Invest Dermatol*. 2003;120(5):738-741. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12145.x
  137. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(SUPPL. 2):10-16. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x
  138. Comitee for medicinal products for human use. Guidelines on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. *Eur Med Agency, Emea*. Published online 2005:1-10.
  139. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the Medical Board of the

- National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):290-298. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.017
140. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica.* 1978;157(4):238-244.
141. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30:1-18. doi:10.1111/jdv.13542
142. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):861-867. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x
143. Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology.* 2005;210(3):194-199. doi:10.1159/000083509
144. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):563-569. doi:10.1016/j.jaad.2004.04.012
145. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: Systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(SUPPL. 2):2-9. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03561.x
146. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23:1-70. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03389.x
147. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2004;15(1):27-29. doi:10.1080/09541440042000269
148. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(1):23-31. doi:10.3109/09546634.2013.865009
149. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. [Consensus document on the evaluation

- and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(4):277-286.
150. Pascoe VL, Enamandram M, Corey KC, et al. Using the Physician Global Assessment in a clinical setting to measure and track patient outcomes. *JAMA dermatology.* 2015;151(4):375-381. doi:10.1001/jamadermatol.2014.3513
  151. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-216.
  152. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):997-1035. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x
  153. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, et al. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *Br J Dermatol.* Published online June 2016. doi:10.1111/bjd.14788
  154. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1156-1161. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.034
  155. de Tiedra AG, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Lozano R. A method to select an instrument for measurement of HR-QOL for cross-cultural adaptation applied to dermatology. *Pharmacoeconomics.* 1998;14(4):405-422.
  156. Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. *Br J Dermatol.* 1999;141(4):698-702. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03112.x
  157. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol.* 1995;132(6):942-949.
  158. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Sam Salek M, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? *J Invest Dermatol.* 2005;125(4):659-664.

doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x

159. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861-867. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x
160. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(5):897-899. doi:10.1067/S0190
161. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(5):969-973.
162. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:9-13.
163. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151(3):594-599. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06093.x
164. Ljosaa TM, Rustoen T, Mørk C, et al. Skin pain and discomfort in psoriasis: An exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):39-45. doi:10.2340/00015555-0764
165. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):497-501. doi:10.2340/00015555-1265
166. Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502-507. doi:10.2340/00015555-1246
167. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):157-162. doi:10.1111/bjd.14464
168. Carretero G, Carrascosa JM, Puig L, et al. Definition of minimal disease activity in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2021;35(2):422-430. doi:10.1111/JDV.16564
169. Lindqvist T, Salah LA, Gillstedt M, Wennberg AM, Osmancevic A. Methotrexate management in psoriasis: Are we following the guidelines? *Acta*

- Derm Venereol.* 2018;98(4):449-451. doi:10.2340/00015555-2857
170. Coates LC, Helliwell PS. Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol.* 2016;43(2):356-361. doi:10.3899/JRHEUM.150614
171. West J, Ogston S, Berg J, et al. HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42(6):651-655. doi:10.1111/CED.13100
172. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6). doi:10.3390/ijms20061475
173. Sadeghi S, Kalantari Y, Seirafianpour F, Goodarzi A. A systematic review of the efficacy and safety of topical cyclosporine in dermatology. *Dermatol Ther.* 2022;35(6). doi:10.1111/DTH.15490
174. Halder J, Rath G, Rai VK. Cyclosporine coated microneedle for transcutaneous delivery: Characterization, in vitro evaluation, and in vivo anti-psoriatic efficacy against IMQ-induced psoriasis. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2022;73. doi:10.1016/j.jddst.2022.103450
175. Lee JH, Youn J Il, Kim TY, et al. A multicenter, randomized, open-label pilot trial assessing the efficacy and safety of etanercept 50 mg twice weekly followed by etanercept 25 mg twice weekly, the combination of etanercept 25 mg twice weekly and acitretin, and acitretin alone in patients with moderate to severe psoriasis. *BMC Dermatol.* 2016;16(1). doi:10.1186/S12895-016-0048-Z
176. Heath MS, Sahni DR, Curry ZA, Feldman SR. Pharmacokinetics of tazarotene and acitretin in psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(9):919-927. doi:10.1080/17425255.2018.1515198
177. Oehrl S, Olaru F, Kunze A, et al. Controlling the pro-inflammatory function of 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells with dimethylfumarate. *J Dermatol Sci.* 2017;87(3):278-284. doi:10.1016/J.JDERMSCI.2017.06.016
178. Reszke R, Szepietowski JC. A safety evaluation of dimethyl fumarate in moderate-to-severe psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):373-380. doi:10.1080/14740338.2020.1736553
179. Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. In: *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* Vol 32.

- Blackwell Publishing Ltd; 2018:3-14. doi:10.1111/jdv.15218
180. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol.* 2010;159(4):842-855. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00559.x
  181. Oehrl S, Prakash H, Ebling A, et al. The phosphodiesterase 4 inhibitor apremilast inhibits Th1 but promotes Th17 responses induced by 6-sulfo LacNAc (slan) dendritic cells. *J Dermatol Sci.* 2017;87(2):110-115. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.04.005
  182. Papp K, Reich K, Leonardi C, Kircik J. Two-year safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase 3, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(5):AB256. doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1022
  183. Bissonnette R, Haydey R, Rosoph LA, et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(3):403-410. doi:10.1111/JDV.14647
  184. Campanati A, Diotallevi F, Martina E, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Safety update of etanercept treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(4):439-448. doi:10.1080/14740338.2020.1740204
  185. Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, et al. Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: A systematic literature review and network meta-analysis. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2020;6(1):e001117. doi:10.1136/rmdopen-2019-001117
  186. Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *MAbs.* 2010;2(2):137-147. doi:10.4161/mabs.2.2.11271
  187. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs.* 2020;34(2):235-244. doi:10.1007/s40259-020-00416-z
  188. Larosa M, Zen M, Gatto M, et al. IL-12 and IL-23/Th17 axis in systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med.* 2019;244(1):42-51. doi:10.1177/1535370218824547
  189. Guo Y, Cao W, Zhu Y. Immunoregulatory functions of the IL-12 family of cytokines in antiviral systems. *Viruses.* 2019;11(9). doi:10.3390/v11090772

190. López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. The safety of ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(6):733-742. doi:10.1080/14740338.2017.1323864
191. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):861-872. doi:10.1111/J.1365-2133.2012.10901.X
192. Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Piérard GE, Humbert P, Delvenne P, Piérard-Franchimont C. Ustekinumab in psoriasis immunopathology with emphasis on the Th17-IL23 axis: A primer. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012. doi:10.1155/2012/147413
193. Lynch M, Roche L, Horgan M, Ahmad K, Hackett C, Ramsay B. Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD Case Reports.* 2017;3(3):230-232. doi:10.1016/j.jdc.2017.02.001
194. Kulig P, Musiol S, Freiburger SN, et al. IL-12 protects from psoriasiform skin inflammation. *Nat Commun* 2016 71. 2016;7(1):1-14. doi:10.1038/ncomms13466
195. Nenow J, Balogh E, Feldman S. Emerging Treatment Regimens in Psoriasis: Are There Advantages Over Current Biologic Therapies? *EMJ Dermatology.* Published online 2021:106-121. doi:10.33590/emjdermatol/21-00154
196. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs Context.* 2019;8. doi:10.7573/dic.212594
197. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390(10091):276-288. doi:10.1016/S0140-6736(17)31279-5
198. Sinclair R, Thirthar Palanivelu V. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(1):5-12. doi:10.1080/1744666X.2019.1544493
199. Blair HA. Risankizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Drugs.* 2020;80(12):1235-1245. doi:10.1007/s40265-020-01357-1
200. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1551-1560. doi:10.1056/NEJMOA1607017/SUPPL\_FILE/NEJMOA1607017\_DISCLOSUR

ES.PDF

201. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9. doi:10.1016/J.JAAD.2016.08.008
202. Bagel J, Duffin KC, Moore A, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):667-674. doi:10.1016/J.JAAD.2017.05.033/ATTACHMENT/A30EBACC-51ED-4FF1-9DFB-8EFE99500462/MMC1.MP4
203. Krueger JG, Wharton KA, Schlitt T, et al. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):750-763. doi:10.1016/j.jaci.2019.04.029
204. Puig L. Brodalumab: The first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs of Today*. 2017;53(5):283-297. doi:10.1358/DOT.2017.53.5.2613690
205. Ruggiero A, Potestio L, Camela Snr E, Fabbrocini G, Megna M. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. *Psoriasis Targets Ther*. 2022;Volume 12:127-137. doi:10.2147/ptt.s367744
206. Cohen AD, Torres T, Boehncke WH, et al. Biosimilars for Psoriasis—Experience from Europe. *Curr Dermatol Rep*. 2019;8(1):26-34. doi:10.1007/S13671-019-0249-X
207. Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis – A network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. Published online 2022. doi:10.1111/jdv.18263
208. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-1239. doi:10.1056/NEJMOA2022516
209. Lé AM, Puig L, Torres T. Deucravacitinib for the Treatment of Psoriatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. Published online August 12, 2022. doi:10.1007/S40257-022-00720-0
210. Ratnarajah K, Jfri A, Litvinov I V., Netchiporouk E. Spesolimab: A Novel Treatment for Pustular Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2020;24(2):199-200.

doi:10.1177/1203475419888862

211. Bissonnette R, Stein Gold L, Rubenstein DS, Tallman AM, Armstrong A. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor–modulating agent. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(4):1059-1067. doi:10.1016/j.jaad.2020.10.085
212. Papp KA, Gooderham M, Droegge M, et al. Roflumilast Cream Improves Signs and Symptoms of Plaque Psoriasis: Results from a Phase 1/2a Randomized, Controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2020;19(8):734-740. doi:10.36849/JDD.2020.5370
213. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375(4):345-356. doi:10.1056/NEJMoa1512711
214. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 1. «Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica». *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113(3):261-277. doi:10.1016/J.AD.2021.10.003
215. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(5). doi:10.1002/14651858.CD011535.PUB5/ABSTRACT
216. Saurat JH, Langley RG, Reich K, Unnebrink K, Sasso EH, Kampman W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: Subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):399-406. doi:10.1111/J.1365-2133.2011.10399.X
217. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012;39(3):242-252. doi:10.1111/J.1346-8138.2011.01347.X
218. Carrascosa J, Puig L, Romero IB, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con

terapia biológica. Parte 2 «Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbili. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(6):583-609. doi:10.1016/j.ad.2022.01.024

219. Iannone F, Lopalco G, Rigante D, Orlando I, Cantarini L, Lapadula G. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy. *Autoimmun Rev.* 2016;15(5):447-450. doi:10.1016/j.autrev.2016.01.010
220. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132-139. doi:10.1111/bjd.16008
221. Poulin Y, Ramon M, Rosoph L, et al. Efficacy of tildrakizumab by patient demographic and disease characteristics across a phase 2b and 2 phase 3 trials in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34(7):1500-1509. doi:10.1111/JDV.16187
222. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol.* 2008;46(12):1369-1371. doi:10.1055/S-2008-1027411
223. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Suppl:1-64. doi:10.1016/S0001-7310(12)70001-7
224. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol.* 2015;7(3):315-326. doi:10.4254/wjh.v7.i3.315
225. Gottlieb AB, Dann F, Menter A. Psoriasis and the metabolic syndrome. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(6):563-572.
226. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. Psoriasis and Hypertension Severity: Results from a Case-Control Study. Soyer HP, ed. *PLoS One.* 2011;6(3):e18227. doi:10.1371/journal.pone.0018227
227. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet (London, England).* 2005;365(9468):1415-1428. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7
228. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany.

*Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):147-151. doi:10.2340/00015555-0770

229. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147(4):419-424. doi:10.1001/archdermatol.2010.370
230. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):556-562. doi:10.1038/jid.2011.365
231. Koebnick C, Black MH, Smith N, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011;159(4):577-583. doi:10.1016/j.jpeds.2011.03.006
232. Ferreira, Barbara, Abreu, J.L.P., Dos Reis, J.P.G., Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(6):36-43.
233. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;29:63-75. doi:10.1016/j.smrv.2015.09.003
234. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):304-314. doi:10.1111/bjd.12670
235. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Artritis psoriásica: lo que el dermatólogo debe saber (Parte 1). *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(7):578-584. doi:10.1016/j.ad.2010.01.015
236. García-Diez A, Foraster CF, Sebastián FV, Tudela LL, Llach XB, Fernández GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology.* 2008;216(2):137-151. doi:10.1159/000111511
237. Boehncke W-H, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:b5666.
238. Belinchón I, Queiro R, Salgado-Boquete L, et al. Linguistic and Cultural Adaptation to Spanish of the Screening Tool Psoriatic Arthritis UnclutteRed Screening Evaluation (PURE4). *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(8):655-664. doi:10.1016/j.ad.2020.03.004
239. González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, et al. Kidney Disease and Psoriasis.

- A New Comorbidity? *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(10):823-829. doi:10.1016/j.ad.2016.05.009
240. Balato N, Napolitano M, Ayala F, Patruno C, Megna M, Tarantino G. Nonalcoholic fatty liver disease, spleen and psoriasis: New aspects of low-grade chronic inflammation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(22):6892-6897. doi:10.3748/wjg.v21.i22.6892
241. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M, Marrazzo A, Rinaldi L, Adinolfi LE. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6571-6592. doi:10.3748/wjg.v23.i36.6571
242. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84. doi:10.1002/hep.28431
243. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-2023. doi:10.1002/hep.25762
244. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martín A. Psoriasis e hígado graso no alcohólico. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):506-514. doi:10.1016/j.ad.2016.12.017
245. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int.* 2006;26(7):856-863. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01311.x
246. Nascimbeni F, Pais R, Bellentani S, et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines. *J Hepatol.* 2013;59(4):859-871. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.044
247. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346(16):1221-1231. doi:10.1056/NEJMra011775
248. Giannini EG, Marabotto E, Savarino V, et al. Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cryptogenic Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(5):580-585. doi:10.1016/j.cgh.2009.01.001

249. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. 2016;63(3):827-838. doi:10.1002/hep.28368
250. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-555. doi:10.1053/J.GASTRO.2014.11.039
251. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(4):656-662. doi:10.1111/jdv.12847
252. Italian Association for the Study of the Liver (AISF) A, Nascimbeni F, Targher G, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49(5):471-483. doi:10.1016/j.dld.2017.01.147
253. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Baldelli E, Targher G, Lonardo A. Type 2 Diabetes in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis C Virus Infection—Liver: The “Musketeer” in the Spotlight. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):355. doi:10.3390/ijms17030355
254. Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36(11):1563-1579. doi:10.1111/liv.13185
255. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017;66(6):1138-1153. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884
256. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52(5):1836-1846. doi:10.1002/hep.24001
257. Caligiuri A, Gentilini A, Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *Int J Mol Sci*. 2016;17(9):1575. doi:10.3390/ijms17091575
258. Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1131-1141. doi:10.1056/NEJMra1011035

259. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011;60(3):313-326. doi:10.1016/j.metabol.2010.09.003
260. Leamy AK, Egnatchik RA, Young JD. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog Lipid Res*. 2013;52(1):165-174. doi:10.1016/j.plipres.2012.10.004
261. Seppälä-Lindroos A, Vehkavaara S, Häkkinen A-M, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(7):3023-3028. doi:10.1210/jcem.87.7.8638
262. Luo Y, Lin H. Inflammation initiates a vicious cycle between obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Immunity, Inflamm Dis*. 2021;9(1):59-73. doi:10.1002/IID3.391
263. Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2012;18(8):1279-1285. doi:10.1038/nm.2851
264. Tutino V, De Nunzio V, Caruso MG, et al. Aerobic physical activity and a low glycemic diet reduce the AA/EPA ratio in red blood cell membranes of patients with NAFLD. *Nutrients*. 2018;10(9). doi:10.3390/nu10091299
265. Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, Angulo P, Loria P. Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):181-190. doi:10.1016/J.DLD.2014.09.020
266. Mehal WZ. The Gordian Knot of dysbiosis, obesity and NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(11):637-644. doi:10.1038/nrgastro.2013.146
267. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. doi:10.1038/nature05414
268. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-1481. doi:10.2337/db07-1403
269. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012;489(7415):242-249. doi:10.1038/nature11552
270. Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia

- that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1100-1101.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.01.034
271. Ahn JS, Sinn DH, Gwak G-Y, et al. Steatosis Among Living Liver Donors Without Evidence of Fatty Liver on Ultrasonography. *Transplant J*. 2013;95(11):1404-1409. doi:10.1097/TP.0b013e31828d1588
  272. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37(6):1286-1292. doi:10.1053/JHEP.2003.50229
  273. Brunt EM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pros and Cons of Histologic Systems of Evaluation. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):97. doi:10.3390/ijms17010097
  274. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467-2474. doi:10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x
  275. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-1321. doi:10.1002/hep.20701
  276. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-820. doi:10.1002/hep.24127
  277. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Kechagias S. Low clinical relevance of the nonalcoholic fatty liver disease activity score (NAS) in predicting fibrosis progression. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(1):108-115. doi:10.3109/00365521.2011.634024
  278. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53(6):1874-1882. doi:10.1002/hep.24268
  279. Ballestri S, Nascimbeni F, Baldelli E, et al. Ultrasonographic fatty liver indicator detects mild steatosis and correlates with metabolic/histological parameters in various liver diseases. *Metabolism*. 2017;72:57-65. doi:10.1016/j.metabol.2017.04.003

280. Ballestri S, Romagnoli D, Nascimbeni F, Francica G, Lonardo A. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease and its complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(5):603-627. doi:10.1586/17474124.2015.1007955
281. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012;32(6):902-910. doi:10.1111/j.1478-3231.2012.02781.x
282. de Lédíngheñ V, Vergniol J, Capdeponť M, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014;60(5):1026-1031. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.018
283. Lonardo A, Romagnoli D. Gamma glutamyl transferase: A novel cardiovascular outfit for an old liver test. *Indian J Med Res*. 2016;143(1):4-7. doi:10.4103/0971-5916.178574
284. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792-798. doi:10.1002/hep.22429
285. Kowdley K V, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(1):77-85. doi:10.1002/hep.24706
286. Hagström H, Nasr P, Bottai M, et al. Elevated serum ferritin is associated with increased mortality in non-alcoholic fatty liver disease after 16 years of follow-up. *Liver Int*. 2016;36(11):1688-1695. doi:10.1111/liv.13144
287. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, et al. Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatol Int*. 2012;6(1):379-385. doi:10.1007/s12072-011-9277-8
288. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-

1402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004
289. Demir M, Lang S, Nierhoff D, et al. No Title. 2013;47(8). doi:10.1097/MCG.0b013e3182819a89
290. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2015;35(5):1566-1573. doi:10.1111/liv.12584
291. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45(4):846-854. doi:10.1002/hep.21496
292. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
293. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int.* 2010;30(4):546-553. doi:10.1111/j.1478-3231.2009.02192.x
294. Tapper EB, Lok AS-F. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2017;377(8):756-768. doi:10.1056/NEJMra1610570
295. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1104-1112. doi:10.1016/j.cgh.2009.05.033
296. Lonardo A. Fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. Where do we stand and where are we going? *Dig Dis.* 1999;17(2):80-89. doi:10.1159/000016909
297. Cortez-Pinto H, Camilo ME, Baptista A, De Oliveira AG, De Moura MC. Non-alcoholic fatty liver: another feature of the metabolic syndrome? *Clin Nutr.* 1999;18(6):353-358. doi:10.1054/clnu.1999.0047
298. Lonardo A, Ballestri S, Targher G, Loria P. Diagnosis and management of cardiovascular risk in nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(5):629-650. doi:10.1586/17474124.2015.965143
299. Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver;

- should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-267.  
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052
300. Ganzetti G. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J Cardiol*. 2016;8(2):120. doi:10.4330/wjc.v8.i2.120
301. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke*. 2010;41(5):e418-26. doi:10.1161/STROKEAHA.109.576967
302. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013
303. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology*. 2010;51(2):373-375. doi:10.1002/hep.23521
304. Tilg H, Moschen AR. Mechanisms behind the link between obesity and gastrointestinal cancers. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28(4):599-610. doi:10.1016/j.bpg.2014.07.006
305. Sanna C, Rosso C, Marietti M, Bugianesi E. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Extra-Hepatic Cancers. *Int J Mol Sci*. 2016;17(5):717. doi:10.3390/ijms17050717
306. Zhou Y, Wei F, Fan Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2016;49(7-8):636-642. doi:10.1016/j.clinbiochem.2015.12.010
307. Jaruvongvanich V, Ahuja W, Wirunsawanya K, Wijarnprecha K, Ungprasert P. Hyperuricemia is associated with nonalcoholic fatty liver disease activity score in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(9):1031-1035. doi:10.1097/MEG.0000000000000931
308. Lonardo A, Loria P, Carulli N. Concurrent non-alcoholic steatohepatitis and psoriasis. Report of three cases from the POLI.ST.E.N.A. study. *Dig Liver Dis*. 33(1):86-87.
309. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver

- disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):758-764. doi:10.1016/j.jhep.2009.04.020
310. 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;53(3):190-197. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00905.x
311. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(7):722-727. doi:10.1111/ced.12672
312. Van Der Voort EAM, Koehler EM, Dowlathshahi EA, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):517-524. doi:10.1016/j.jaad.2013.10.044
313. Voort E, Koehler E, Nijsten T, et al. Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients with Psoriasis: A Cross-sectional Analysis from the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):213-217. doi:10.2340/00015555-2161
314. Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(2):282-287. doi:10.1111/jdv.13456
315. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):293-300. doi:10.1111/apt.13042
316. Bellinato F, Gisondi P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* Published online 2022. doi:10.1007/s40618-022-01755-0
317. Ruan Z, Lu T, Chen Y, et al. Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Outpatient US Adults. *JAMA dermatology.* Published online 2022. doi:10.1001/jamadermatol.2022.1609
318. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778-786. doi:10.1016/j.jhep.2009.06.008
319. Xu X, Su L, Gao Y, Ding Y. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease

- and related metabolic comorbidities was associated with age at onset of moderate to severe plaque psoriasis: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2017;12(1):1-11. doi:10.1371/journal.pone.0169952
320. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Prz Gastroenterol*. 2016;11(4):263-269. doi:10.5114/pg.2015.53376
  321. Awosika O, Eleryan MG, Rengifo-Pardo M, Doherty L, Martin LW, Ehrlich A. A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(6):33-37.
  322. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):760-767. doi:10.1016/j.jid.2017.10.024
  323. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):129-139. doi:10.1016/J.MCE.2009.08.018
  324. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768-773. doi:10.1016/j.mehy.2005.11.050
  325. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 17(11-12):953-966.
  326. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-2556. doi:10.1210/jc.2004-0395
  327. Campanati A, Ganzetti G, Marra M, Bonfigli A GK, Testa R OA. Serum levels of adipocytokines in psoriatic patients receiving TNF-alpha inhibitors: results of a retrospective analysis. *Intern J Dermatol*. Published online 2014.
  328. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2008;394(1-2):7-21. doi:10.1016/j.cca.2008.04.005
  329. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):24-30. doi:10.1016/j.cca.2007.01.026
  330. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1784-1792. doi:10.1172/JCI29126
  331. Targher G, Bertolini L, Scala L, Poli F, Zenari L, Falezza G. Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic

- steatosis in obese individuals. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):700-703. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02151.x
332. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature*. 2000;404(6778):661-671. doi:10.1038/35007534
333. Dekker JM, Funahashi T, Nijpels G, et al. Prognostic Value of Adiponectin for Cardiovascular Disease and Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(4):1489-1496. doi:10.1210/jc.2007-1436
334. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19(4):525-546. doi:10.1016/j.beem.2005.07.008
335. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1386-1394. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03647.x
336. Abenavoli L, Luigiano C, Guzzi PH, et al. Serum adipokine levels in overweight patients and their relationship with non-alcoholic fatty liver disease. *Panminerva Med*. 2014;56(2):189-193.
337. Machado M V, Coutinho J, Carepa F, Costa A, Proença H, Cortez-Pinto H. How adiponectin, leptin, and ghrelin orchestrate together and correlate with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(10):1166-1172. doi:10.1097/MEG.0b013e32835609b0
338. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008;159(2):342-350. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x
339. Eder K, Baffy N, Falus A, Fulop AK. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm Res*. 2009;58(11):727-736. doi:10.1007/s00011-009-0060-4
340. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24(3):278-301. doi:10.1210/er.2002-0010
341. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients

- with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(6):1364-1367. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08759.x
342. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004;135(1):1-8.
343. Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006;131(3):934-945. doi:10.1053/j.gastro.2006.05.054
344. Tang Y, Bian Z, Zhao L, et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Immunol*. 2011;166(2):281-290. doi:10.1111/j.1365-2249.2011.04471.x
345. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Olveira-Martín A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):506-514. doi:10.1016/J.AD.2016.12.017
346. Balak DM, Piaserico S, Kasujee I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients with Psoriasis: A Review of the Hepatic Effects of Systemic Therapies. *Psoriasis Targets Ther*. 2021;Volume 11:151-168. doi:10.2147/ptt.s342911
347. Hao Y, Zhu YJ, Zou S, et al. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol*. 2021;12. doi:10.3389/fimmu.2021.711060
348. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan M, medicine RC-N, 2017 undefined. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *nature.com*. 2017;23(7):850-858. doi:10.1038/nm.4345
349. Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs. *Sci Transl Med*. 2019;11(496). doi:10.1126/SCITRANSLMED.AAV1892
350. Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25(7):1096-1103. doi:10.1038/s41591-019-0495-2
351. Tan LR, Zhao S, Zhu W, et al. The *Akkermansia muciniphila* is a gut microbiota

- signature in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2018;27(2):144-149. doi:10.1111/exd.13463
352. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, et al. Gut microbiome in psoriasis: An updated review. *Pathogens.* 2020;9(6):1-14. doi:10.3390/pathogens9060463
353. García-Mena, JaimeChávez-Carbajal A, Nirmalkar K, Pérez-Lizaur A, Hernández-Quiroz F, Ramírez-Del-Alto S, Hernández-Guerrero C. Gut microbiota and predicted metabolic pathways in a sample of Mexican women affected by obesity and obesity plus metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):438. doi:10.3390/ijms20020438
354. Visser MJE, Kell DB, Pretorius E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;9. doi:10.3389/FCIMB.2019.00007/PDF
355. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol.* 2017;179(1):16-29. doi:10.1111/bjd.16239
356. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.005
357. Lu W, Li S, Li J, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:1459790. doi:10.1155/2016/1459790
358. Koca SS, Bahcecioglu IH, Poyrazoglu OK, Ozercan IH, Sahin K, Ustundag B. The Treatment with Antibody of TNF- $\alpha$  Reduces the Inflammation, Necrosis and Fibrosis in the Non-alcoholic Steatohepatitis Induced by Methionine- and Choline-deficient Diet. *Inflammation.* 2008;31(2):91-98. doi:10.1007/s10753-007-9053-z
359. Yalcin M, Akarsu M, Celik A, et al. A comparison of the effects of infliximab, adalimumab, and pentoxifylline on rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25 Suppl 1(1):167-175. doi:10.5152/tjg.2014.5121
360. Taylor WJ, Korendowych E, Nash P, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheumatol.* 2008;35(7):1454-1457.
361. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH.

- Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):17-29. doi:10.1111/bjd.12941
362. Wenk K, Arrington K, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011;25(4):383-391. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03841.x
363. Erarslan E, Ekiz F, Uz B, et al. Effects of erdosteine on cyclosporine-A-induced hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2011;34(1):32-37. doi:10.3109/01480545.2010.483519
364. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA*. 1989;262(1):53-56.
365. Silva FSG, Ribeiro MPC, Santos MS, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Custódio JBA. Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: Potential mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicology*. 2013;306:93-100. doi:10.1016/J.TOX.2013.01.020
366. Shibata S, Tada Y, Hau C, et al. No Title. 2011;164(3). doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10123.x
367. Campanati A, Ganzetti G, Giuliadori K, et al. Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol*. 2015;54(7):839-845. doi:10.1111/ijd.12706
368. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2002;114(23-24):1004-1007.
369. Lima-Martínez MM, Campo E, Salazar J, et al. Epicardial fat thickness as cardiovascular risk factor and therapeutic target in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and nonbiological therapies. *Arthritis*. 2014;2014:782850. doi:10.1155/2014/782850
370. Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1519-1520. doi:10.1136/ard.2004.032821
371. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation

- with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(12):2277-2294. doi:10.1111/jdv.13354
372. Campanati A, Ganzetti G, Di Sario A, et al. The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol.* 2013;48(7):839-846. doi:10.1007/s00535-012-0678-9
  373. Llamas-Velasco M, Concha-Garzón MJ, García-Diez A, Daudén E. Liver Injury in Psoriasis Patients Receiving Ustekinumab: A Retrospective Study of 44 Patients Treated in the Clinical Practice Setting. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(6):470-476. doi:10.1016/j.ad.2015.02.002
  374. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338. doi:10.1056/NEJMoa1314258
  375. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet (London, England).* 2015;386(9993):541-551. doi:10.1016/S0140-6736(15)60125-8
  376. Takamura S, Teraki Y, Katayama E, et al. Effects of interleukin-17 inhibitors on hepatic fibrosis index in patients with psoriasis and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Directed acyclic graphs. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(2):269-272. doi:10.3350/cmh.2022.0040
  377. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2021;19(4):517-528. doi:10.1111/ddg.14425
  378. Magdaleno-Tapial J, López-Martí C, Ortiz-Salvador JM, et al. Can secukinumab improve liver fibrosis? A pilot prospective study of 10 psoriatic patients. *Dermatol Ther.* 2021;34(5). doi:10.1111/DTH.15065
  379. Pais R, Barritt AS, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol.* 2016;65(6):1245-1257. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.033
  380. Konturek P, Harsch I, Konturek K, et al. Gut–Liver Axis: How Do Gut Bacteria Influence the Liver? *Med Sci.* 2018;6(3):79. doi:10.3390/medsci6030079
  381. Sharma RK, Sharma MR, Mahendra A, Kumar S. Role of Inflammatory

- Cytokines in Pathophysiology of Psoriasis. *Curr Pharmacol Reports*. 2022;8(2):99-105. doi:10.1007/S40495-021-00277-2
382. Noor AAM, Azlan M, Redzwan NM. Orchestrated Cytokines Mediated by Biologics in Psoriasis and Its Mechanisms of Action. *Biomedicines*. 2022;10(2). doi:10.3390/biomedicines10020498
383. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi:10.1007/BF00280883
384. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. doi:10.1161/01.CIR.97.18.1837
385. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
386. Lee C, Lee S, Shin SG, Hwang S. Real-time PCR determination of rRNA gene copy number: Absolute and relative quantification assays with *Escherichia coli*. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2008;78(2):371-376. doi:10.1007/s00253-007-1300-6
387. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-462. doi:10.1002/HEP.23312
388. Kobyliak N, Abenavoli L. The Role of Liver Biopsy to Assess Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Rev Recent Clin Trials*. 2015;9(3):159-169. doi:10.2174/1574887109666141216102231
389. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;93(2):013-020. Accessed August 28, 2022. <https://www.scielosp.org/article/resp/2019.v93/e201903013/>
390. Oliveira A, Herranz P, Montes M. Psoriasis e hígado graso: una sinergia perjudicial. *Rev esp enferm dig*. 2019;111(4):314-319. doi:10.17235/reed.2019.6263/2019
391. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of

- non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009;51(4):778-786. doi:10.1016/J.JHEP.2009.06.008
392. Bellinato F, Gisoni P, Mantovani A, Girolomoni G, Targher G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest.* Published online July 1, 2022. doi:10.1007/S40618-022-01755-0
393. Chularojanamontri L, Silpa-archa N, Wongpraparut C, Limphoka P. Long-term safety and drug survival of acitretin in psoriasis: a retrospective observational study. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):593-599. doi:10.1111/IJD.14349
394. Schön MP. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *JDDG - J Ger Soc Dermatology.* 2021;19(4):503-504. doi:10.1111/ddg.14469
395. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, et al. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: Results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(7):907-914. doi:10.1111/JDV.12208
396. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-357. doi:10.1002/HEP.29367
397. Cariou B, Byrne CD, Loomba R, Sanyal AJ. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(5):1069-1083. doi:10.1111/dom.14322
398. Jarvis H, Craig D, Barker R, et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4). doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1003100
399. Lu F Bin, Hu E De, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12(5):491-502. doi:10.1080/17474124.2018.1460202
400. Wen S, Liu C, Li Y, Pan J, Nguyen T, Zhou L. Psoriasis exacerbates the state of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2021;14:2389-2397. doi:10.2147/DMSO.S312420

401. Ikumi K, Odanaka M, Shime H, et al. Hyperglycemia Is Associated with Psoriatic Inflammation in Both Humans and Mice. *J Invest Dermatol.* 2019;139(6):1329-1338.e7. doi:10.1016/j.jid.2019.01.029
402. Ogdie A, Grewal S, Noe M, Shin D. Risk of incident liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: a population-based study. *J Investig Dermatology.* 2018;138(4):760-767. Accessed September 6, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X1733097X>
403. Bellot P, Francés R, Such J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* 2013;33(1):31-39. doi:10.1111/liv.12021
404. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Reports 2021 111.* 2021;11(1):1-12. doi:10.1038/s41598-021-88043-8
405. Cirera I, Martin Bauer T, Miguel N, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):32-37. doi:10.1016/S0168-8278(00)00013-1
406. Jin S, Wetzel D, Schirmer M. Deciphering mechanisms and implications of bacterial translocation in human health and disease. *Curr Opin Microbiol.* 2022;67:102147. doi:10.1016/J.MIB.2022.102147
407. Twardowska A, Makaro A, Binienda A, Fichna J, Salaga M. Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options. *Int J Mol Sci.* 2022;23(6):3204. doi:10.3390/ijms23063204
408. Hispán P, Murcia O, Gonzalez-Villanueva I, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(2):159-163. doi:10.1007/S00403-019-01965-2
409. Nicoletti A, Ponziani FR, Biolato M, et al. Intestinal permeability in the pathogenesis of liver damage: From non-alcoholic fatty liver disease to liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(33):4814-4834. doi:10.3748/WJG.V25.I33.4814
410. Luther J, Garber JJ, Khalili H, et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *CMGH.*

2015;1(2):222-232.e2. doi:10.1016/j.jcmgh.2015.01.001

411. Caturano A, Acierno C, Nevola R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: From pathogenesis to clinical impact. *Processes*. 2021;9(1):1-18. doi:10.3390/pr9010135
412. Zákostelská Z, Málková J, Klimešová K, et al. Intestinal Microbiota Promotes Psoriasis-Like Skin Inflammation by Enhancing Th17 Response. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159539. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0159539
413. Okubo Y, Oki N, Takeda H, et al. Increased microorganisms DNA levels in peripheral blood monocytes from psoriatic patients using PCR with universal ribosomal RNA primers. *J Dermatol*. 2002;29(9):547-555. doi:10.1111/J.1346-8138.2002.TB00179.X
414. Munz OH, Sela S, Baker BS, Griffiths CEM, Powles A V., Fry L. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2010;302(7):495-498. doi:10.1007/S00403-010-1065-0
415. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez A, et al. Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):670-671. Accessed August 28, 2022. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2174889>
416. Forlano R, Mullish BH, Roberts LA, Thursz MR, Manousou P. The Intestinal Barrier and Its Dysfunction in Patients with Metabolic Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2022, Vol 23, Page 662. 2022;23(2):662. doi:10.3390/IJMS23020662
417. Heitmann J, Frings VG, Geier A, Goebeler M, Kerstan A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2021;19(4):517-528. doi:10.1111/ddg.14425
418. Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):105-110. doi:10.1002/JCB.26174
419. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 Diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-723. doi:10.1002/hep.26672
420. Kulkarni NM, Jaji MS, Shetty P, et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm*

*Biol.* 2015;53(8):1110-1117. doi:10.3109/13880209.2014.960944

421. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710
422. Dogru T, Ercin CN, Erdem G, Sonmez A, Tapan S, Tasci I. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(12):3217-3218. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02161\_17.x
423. Chackelevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-Alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2016;22(41):9096-9103. doi:10.3748/wjg.v22.i41.9096
424. He B, Wu L, Xie W, et al. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *BMC Immunol.* 2017;18(1). doi:10.1186/s12865-017-0215-y
425. Galle-Treger L, Helou DG, Quach C, et al. Autophagy impairment in liver CD11c+ cells promotes non-alcoholic fatty liver disease through production of IL-23. *Nat Commun.* 2022;13(1). doi:10.1038/s41467-022-29174-y
426. Nair B, Nath LR. Inevitable role of TGF- $\beta$ 1 in progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Recept Signal Transduct.* 2020;40(3):195-200. doi:10.1080/10799893.2020.1726952
427. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(3):293-300. doi:10.1111/APT.13042
428. Wu JJ, Poon K-YT, Channual JC, Albert ;, Shen Y-J. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *jamanetwork.com.* 2012;148(11):1244-1250. doi:10.1001/archdermatol.2012.2502
429. Labenz C, Huber Y, Michel M, ... MN-D diseases and, 2020 undefined. Impact of NAFLD on the incidence of cardiovascular diseases in a primary care population in Germany. *Springer.* 2020;65(7):2112-2119. doi:10.1007/s10620-019-05986-9
430. Kampe T, Dorko E, Rimárová K, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Cent Eur J Public Health.* 2022;30:S5-S10. doi:10.21101/cejph.a6806

431. Martínez-Doménech A, Forner Giner J, Pérez-Pastor G, et al. [Artículo traducido] Realización del examen de calcio en los pacientes con psoriasis severa: evaluación del riesgo y potencial de reclasificación en una población de riesgo cardiovascular bajo. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(8):T773-T780. doi:10.1016/J.AD.2022.04.016
432. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1362-1370. doi:10.1016/j.amjcard.2011.06.054





## ANEXOS



## Anexo I: cálculo del índice PASI (Psoriasis Area Severity Index)

### 1) Degree of severity of psoriatic lesions

Please encircle the appropriate number for each efflorescence and localization.

Characteristics of efflorescences: 0 = none 1 = slight 2 = moderate 3 = severe 4 = very severe

		head	trunk	upper limbs	lower limbs
1	erythema	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	thickness	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	scaling	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	sub totals				

### 2) Affected body area

Please note the affected area of respective localizations in line 6. Please encircle the appropriate numbers in front of the percentage value.

5		head	trunk	upper limbs	lower limbs
6	affected area (scale 0-6)	0 = none 1 = <10% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%	0 = none 1 = <10% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%	0 = none 1 = <10% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%	0 = none 1 = <10% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%
following calculations are voluntary:					
7	product of lines 4 & 6	_ _	_ _	_ _	_ _
8		x 0,10	x 0,30	x 0,20	x 0,40
9	product of lines 7 & 8	_ _ ,  _	_ _ ,  _	_ _ ,  _	_ _ ,  _

PASI-Score (sum of all values from line 9) |\_|\_|, |\_|

## Anexo II: cálculo del índice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)

DLQI US Spanish

### CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- |    |  |                                       |  |              |                          |
|----|--|---------------------------------------|--|--------------|--------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido <b>picazón, dolor o ardor</b> en la piel o la ha tenido <b>dolorida</b> ?  | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |              |                          |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido <b>avergonzado/a o cohibido/a</b> debido a su piel?   | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> |              |                          |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las <b>compras</b> u ocuparse de la <b>casa</b> o el <b>jardín</b> ?             | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?   | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?   | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar <b>deportes</b> debido a su condición de la piel?   | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel <b>trabajar</b> o <b>estudiar</b> ?  | Sí<br>No                              | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>   | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
|    | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ? | Mucho<br>Un poco<br>Nada              | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/>                             |              |                          |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su <b>pareja, amigos íntimos</b> o <b>familiares</b> ?                    | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su <b>vida sexual</b> ?   | Muchísimo<br>Mucho<br>Un poco<br>Nada | <input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/><br><input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su **tratamiento** de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?
- |           |                          |                                       |
|-----------|--------------------------|---------------------------------------|
| Muchísimo | <input type="checkbox"/> |                                       |
| Mucho     | <input type="checkbox"/> |                                       |
| Un poco   | <input type="checkbox"/> |                                       |
| Nada      | <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |

**Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.**



**Anexo III: documento Comité Ético Investigación Clínica Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, compromiso investigador principal del proyecto**

DOCUMENTACION CEIC HGUA: Nº 5

**PROYECTO DE INVESTIGACION**

**Anexo A COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

Doña Isabel Belinchón Romero  
Servicio: Dermatología  
Centro: **HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE**

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del proyecto de investigación, titulado:  
**Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado grado no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario - ESTUDIO PSOREST**

Versión 1. Fecha 15/03/2017

Que el protocolo respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

Que acepta participar como investigador principal en este proyecto de investigación.

Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el proyecto de investigación, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.

Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

Que los colaboradores que necesita para realizar el proyecto de investigación propuesto son idóneos.

En Alicante a 15 de Marzo de 2017

Firmado:



Doña Isabel Belinchón Romero  
Investigador Principal

**Anexo IV: documento visto bueno del Jefe de Servicio Dermatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, implicado en la realización del proyecto**



**Visto bueno del responsable del servicio implicado en la realización de un Proyecto de Investigación.**

Dra Isabel Betllloch Mas, Jefe de Servicio de Dermatología

Declaro:

Que conozco la memoria científica del proyecto de investigación titulado "**Estudio de prevalencia y mediadores inflamatorios implicados entre hígado grado no alcohólico y psoriasis en una Unidad de Psoriasis de un Hospital Terciario - ESTUDIO PSOREST**", y cuyo investigador principal será D. Isabel Belinchón Romero

- Que el investigador principal, así como el resto del equipo, reúne las características de competencia necesarias para que el estudio sea viable.
- Que autorizo la realización de este trabajo en el Servicio/Sección/Unidad de ... del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General.

En Alicante a 14 de Marzo de 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Isabel Betllloch Mas', written over a faint background watermark that reads 'Biblioteca UNIVERSITAT Miguel Hernández'.

Fdo. Isabel Betllloch Mas  
Jefe de Servicio de Dermatología

## **Anexo V: documento de consentimiento informado para la inclusión de sujetos participantes en el estudio**



### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Número Expediente:	
Título del proyecto:	

Yo.....  
(Nombre y apellidos manuscritos por el participante)

He leído esta hoja de información y he tenido tiempo suficiente para considerar mi decisión.  
Me han dado la oportunidad de formular preguntas y todas ellas se han respondido satisfactoriamente.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Después de haber meditado sobre la información que me han proporcionado, declaro que mi decisión es la siguiente:

Doy      No doy

Mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

<b>FIRMA DEL PACIENTE:</b>	<b>FIRMA DEL INVESTIGADOR:</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>NOMBRE:</b>
<b>FECHA:</b>	<b>FECHA:</b>

**REVOCAION DEL CONSENTIMIENTO**

Yo, D/Dña XXX revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar participando en el estudio "XXX".

<b>FIRMA DEL PACIENTE:</b>	<b>FIRMA DEL INVESTIGADOR:</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>NOMBRE:</b>
<b>FECHA:</b>	<b>FECHA:</b>



**Anexo VI: artículos científicos**



## ORIGINAL RESEARCH

# Nonalcoholic fatty liver disease puts patients with psoriasis at greater cardiovascular risk

David Romero-Pérez<sup>1</sup>  | Isabel Belinchón-Romero<sup>1</sup> | Pablo Bellot<sup>2</sup> | Rubén Francés<sup>3</sup> | Francisco Marco<sup>3</sup> | Jose Manuel Ramos-Rincón<sup>4</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Dermatology, <sup>2</sup>Digestive Medicine, <sup>3</sup>Immunology, and <sup>4</sup>Internal Medicine, University General Hospital of Alicante, Alicante, Spain*

### ABSTRACT

**Background/Objective:** Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are inflammatory diseases associated with increased cardiovascular risk, but no studies have evaluated cardiovascular risk in patients with both. The objective was to assess cardiovascular risk in patients with psoriasis and NAFLD.

**Material and methods:** Cross-sectional, single-centre study in patients with moderate to severe psoriasis. Participants underwent liver ultrasound to determine the presence of NAFLD. Cardiovascular risk was evaluated using the calibrated Framingham function and Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) charts. Statistical analyses included a descriptive analysis, chi-square tests for comparing independent samples and stepwise multiple logistic

regression to identify associations with the two risk scores.

**Results:** Psoriatic patients with NAFLD had significantly higher odds of moderate to very high 10-year cardiovascular risk compared to those without NAFLD, according to SCORE (71.5% versus 29.2%; odds ratio [OR] 6.0, 95% confidence interval [CI] 3.3–11.1;  $P < 0.001$ ). Using both the SCORE and Framingham assessment methods, moderate to very high cardiovascular risk was independently associated with metabolic syndrome (Framingham: adjusted odds ratio [ORa] 5.5, 95% CI 2.3–12.9,  $P < 0.001$ ; SCORE: ORa 4.7, 95% CI 1.9–11.7,  $P = 0.001$ ) and systemic treatment (Framingham: ORa 3.4, 95% CI 1.4–8.5,  $P = 0.009$ ; SCORE: ORa 3.2, 95% CI 1.2–8.2,  $P = 0.021$ ). Using SCORE, cardiovascular risk was also associated with NAFLD (ORa of 2.8, 95% CI 1.2–6.6,  $P = 0.014$ ).

**Conclusion:** Psoriasis plus NAFLD confers higher cardiovascular risk at 10 years than psoriasis alone. In comorbid patients, more intense diagnostic efforts and follow-up are justified.

**Key words:** cardiovascular risk, Framingham, non-alcoholic fatty liver disease, psoriasis, SCORE.

Correspondence: Isabel Belinchón-Romero, Department of Dermatology, University General Hospital of Alicante, Pintor Baeza 12, 03010 Alicante, Spain. Email: belinchon\_isa@gva.es

David Romero-Pérez, MD. Isabel Belinchón-Romero, MD, PhD. Pablo Bellot, MD, PhD. Rubén Francés, PhD. Francisco Marco, MD, PhD. Jose Manuel Ramos-Rincón, MD, PhD, DTM&H.

The present work has received the following funding: (1) Scholarship granted in the V Edition (180622) of aid for the support and promotion of research of the institute of health research and biomedical of alicante (ISABIAL) - Fisabio foundation with reference UGP- 180140, 2018, Alicante, Spain. (2) Prize for innovation in the health sector, 2nd edition, of the Celgene Cátedra of the Alcalá de Henares University. January 30, 2018 Alcalá de Henares, Madrid, Spain.

**Conflicts of interest:** Dr Belinchón has served as a consultant and speaker for Janssen Pharmaceuticals, Inc., MSD, Pfizer-Wyeth, Novartis Celgene, Almirall SA, AbbVie Laboratories, Lilly and LeoPharma. Dr Francés has served as a speaker for Janssen Pharmaceuticals Inc., Novartis and AbbVie Laboratories. Dr Romero, Dr Ramos, Dr Bellot and Dr Marco have no conflicts of interest to declare.

### INTRODUCTION

Psoriasis is a multi-systemic inflammatory disease that has been associated with several comorbidities, including cardiovascular and coronary heart disease.<sup>1,2</sup> Observational studies have also reported an increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with psoriasis.<sup>3,4</sup> Like psoriasis, NAFLD is a systemic inflammatory disease, and it has also been associated with metabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular risk.<sup>5</sup> Although both psoriasis and NAFLD are independent cardiovascular risk factors, there has been no research on cardiovascular risk in patients with both diseases.

Our study aimed to assess cardiovascular risk using the calibrated Framingham risk score<sup>6</sup> and the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)<sup>7</sup> in patients with psoriasis and NAFLD.

## MATERIAL AND METHODS

We performed an epidemiological, cross-sectional study in a tertiary hospital of Spain from 1 September 2017 to 31 May 2018. Inclusion criteria were adults aged 18 years or older, diagnosed with moderate to severe psoriasis and signed informed consent. Moderate to severe psoriasis was considered psoriasis that was uncontrollable with topical treatment; covered at least 10% of the body surface area (BSA) or scored  $\geq 10$  on the Psoriasis Area Severity Index (PASI); rapid worsening; affecting visible areas; functional limitation (palmoplantar or genital area); subjective perception of severity (defined as a Dermatology Index Quality of Life [DLQI]  $\geq 10$ ); erythroderma or extensive pustular psoriasis; and association with psoriatic arthritis. Exclusion criteria were moderate to severe alcohol consumption (defined as  $> 3$  units of alcohol per day in men or  $> 2$  units in women); another liver disease (including hepatitis B or C, Wilson disease, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis or hepatic malignancy); incapacitating disease or cognitive limitation; HIV; and pregnancy.

The study complied with the principles set out in the Declaration of Helsinki and its amendments, and the Hospital Research Ethics Committee of the University General Hospital of Alicante approved it (Ref. CEIC PI2017/27).

Epidemiological and clinical data were collected for all participants, and these were coded into dichotomous variables: man, aged 55 years or more, body mass index (BMI) of 25 kg/m<sup>2</sup> or more, systolic blood pressure of 140 mmHg or more, diastolic blood pressure of 90 mmHg or more, alcohol consumption ( $\leq 3$  daily units in men and  $\leq 2$  daily units in women), smoker, dyslipidemia, diabetes, heart disease (including both arrhythmias and ischaemic heart disease) and metabolic syndrome (diagnosed based on Eckel *et al.*'s criteria<sup>8</sup>).

Analytical parameters were also recoded into dichotomous variables: glucose level of at least 100 mg/dL, total cholesterol of at least 190 mg/dL, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol of at least 130 mg/dL, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol of less than 45 mg/dL, triglycerides of at least 150 mg/dL, Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) index of at least 3 and ultrasensitive C-reactive protein of at least 1 mg/dL.

Participants' active treatment included any therapy they had been taking for at least 6 months; these were categorised as topical treatment, phototherapy, systemic treatment (methotrexate, retinoids and ciclosporin), apremilast and biologics (including both anti-tumour necrosis factor (TNF), anti-interleukin (IL)12/23 and anti-IL17 therapies). Disease activity was assessed using BSA, PASI and the Physician's Global Assessment (PGA).

All patients underwent liver ultrasound to determine the presence of NAFLD. Hepatic steatosis was defined as an

increase in the echogenicity of the hepatic parenchyma with respect to neighbouring structures such as the right kidney. We defined grade 1 (mild) steatosis as increased echogenicity of the hepatic parenchyma with visualisation of the echogenicity of the portal vein walls and the diaphragm wall; grade 2 (moderate) steatosis as increased echogenicity of the hepatic parenchyma with 'effacement' or poor visualisation of the echogenicity of the portal vein walls, but visualisation of the diaphragm wall; and grade III (severe) steatosis as a significant increase in the echogenicity of the liver plus an absence of visualisation of the echogenicity of the walls of the portal vein and the wall of the diaphragm.

Cardiovascular risk was evaluated by means of the calibrated Framingham function and SCORE risk charts, both of which have been validated in the Spanish population. The Framingham model predicts the risk of presenting any coronary event (angina, myocardial infarction with or without symptoms) in a 10-year period, based on age, gender, smoking, diabetes, blood pressure and total cholesterol. Patients scoring under 5% are at low risk; 5% to 9%, at moderate risk; 10–14%, at high risk; and more than 14%, at very high risk.<sup>6</sup> In this study, we dichotomised the risk as being low versus moderate to very high. For an intermediate analysis, we also created three risk categories: low, moderate and high to very high.

The SCORE model calculates the probability of death as a consequence of any atherothrombotic cardiovascular diseases (ictus, heart failure, peripheral arterial disease and aneurysm) over 10 years. Predictors are age, gender, smoking, levels of systolic blood pressure and levels of total cholesterol. Scores under 1% are considered low risk; 1–4.9%, moderate risk; 5–9.9%, high risk; and more than 10%, very high risk.<sup>7</sup> We dichotomised SCORE risk as being low versus moderate to very high. For an intermediate analysis, we used three categories: low, moderate and high to very high.

In our descriptive analysis, the demographic, clinical and laboratory characteristics were generally categorised into qualitative variables, so we analysed these by absolute and relative frequencies. Variables assessing the severity of psoriasis (PASI, BSA and PGA) were expressed as medians (interquartile range; IQR), as they did not follow a Gaussian distribution.

Comparison of independent samples (NAFLD versus non-NAFLD, high versus low cardiovascular risk) was by means of a chi-square test. The two-tailed significance level for all statistical tests was  $P < 0.05$ .

We used stepwise multiple logistic regression models to identify associations with Framingham and SCORE risk. Potential cofounders for the regression models were chosen from associations that were significant in bivariable analysis. The variables from the Framingham and SCORE algorithms were not included (Framingham: age, gender, smoking, diabetes, blood pressure and total cholesterol; SCORE: age, gender, smoking, systolic blood pressure and total cholesterol).

The magnitude of the effect was quantified as an odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI). All analyses were carried out using SPSS software (version 22.0 for Mac).

## RESULTS

A total of 309 patients with moderate to severe psoriasis were registered during the recruitment period. At the time of recruitment, 79 presented at least one exclusion criterion: 70 patients were moderate alcohol drinkers, one had Wilson disease, one had liver cancer, five were HIV-positive and two were pregnant. Of the remaining 230 eligible patients, 29 did not complete the required testing, leaving us with a final sample of 211 patients.

The prevalence of NAFLD in our psoriatic patients was 43.1% (91/211); of these, 68.1% (62/91) had mild, 27.5% (24/91) moderate and 4.4% (4/91) severe steatosis. Among the patients with both psoriasis and NAFLD, 64.8% were men, which was a significantly higher percentage with respect to psoriatic patients without NAFLD (50%;  $P = 0.031$ ). The proportion of patients who were 55 years of age or older was also higher in the NAFLD group than in the non-NAFLD group (44% versus 19.2%;  $P < 0.001$ ). The NAFLD group contained a significantly higher proportion of patients with high blood pressure, tobacco and alcohol consumption, overweight, diabetes, dyslipidemia, heart disease and metabolic syndrome (Table 1). There were no significant differences in the treatment between two

groups, but the PASI, BSA and PGA indexes showed significantly higher disease activity in the NAFLD group. With regard to laboratory parameters, there were more patients with NAFLD showing high glucose levels, triglycerides, and HOMA-IR, and fewer with low HDL cholesterol. The rest of the laboratory parameters showed no significant differences between groups.

Based on Eckel *et al.*'s criteria,<sup>8</sup> 59.3% of patients with NAFLD had metabolic syndrome, compared to only 22.5% of those without NAFLD ( $P < 0.001$ ). There were also significant differences between the two groups with regard to the prevalence of related risk factors: high systolic and diastolic blood pressure, glucose levels and triglycerides; diabetes; dyslipidemia; overweight; and HOMA-IR of 3 or more. Other variables related to cardiovascular risk, like age over 55 years, smoking and heart disease, were also significantly more prevalent in the NAFLD group (Table 1).

In crude analysis, patients with both psoriasis and NAFLD had three times the odds of being at moderate to very high 10-year cardiovascular risk (38.5% vs 16.7%; OR 3.1, 95% CI 1.6–5.9,  $P < 0.001$ ), as evaluated by the Framingham score. However, this association disappeared after adjusting for confounders (ORa 1.2, 95% CI 0.5–2.8,  $P = 0.612$ ; Table 2). Using the SCORE method, 71.5% of

Table 1 Clinical characteristics and laboratory parameters of the study population

	Psoriasis + NAFLD (N = 91)	Psoriasis only (N = 120)	P
<b>Clinical characteristics</b>			
Men	59 (64.8%)	60 (50%)	0.031
Age ≥ 55 years	40 (44.0%)	23 (19.2%)	<0.001
Systolic BP ≥ 140 mmHg	74 (81.3%)	60 (50.0%)	<0.001
Diastolic BP ≥ 90 mmHg	31 (34.1%)	17 (14.2%)	0.001
Smoker	23 (25.3%)	51 (42.5%)	0.009
Diabetes	23 (25.3%)	6 (5.0%)	<0.001
Dyslipidemia	56 (61.5%)	42 (35.0%)	<0.001
Alcohol consumption	18 (19.8%)	12 (10.0%)	0.044
Heart disease <sup>†</sup>	10 (11.0%)	4 (3.3%)	0.027
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	82 (90.1%)	73 (60.8%)	<0.001
Metabolic syndrome	54 (59.3%)	27 (22.5%)	<0.001
<b>Treatment</b>			
Topical therapy	16 (17.6%)	28 (23.3%)	0.309
Phototherapy	13 (14.3%)	15 (12.5%)	0.705
Systemic	18 (19.8%)	17 (14.2%)	0.278
Apremilast	2 (2.2%)	2 (1.7%)	0.779
Biologics	44 (48.4%)	57 (47.5%)	0.902
<b>Severity of psoriasis, median (IQR)</b>			
PASI	3.4 (1–8)	1.7 (0–5.4)	0.017
BSA	4 (1–8)	2 (0–6)	0.016
PGA	2 (1–3)	1 (0–2)	0.009
<b>Laboratory parameters</b>			
Glucose ≥ 100 mg/dL	54 (59.3%)	25 (20.8%)	<0.001
Total cholesterol ≥ 190 mg/dL	47 (51.6%)	48 (40.0%)	0.092
LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL	44 (48.4%)	47 (39.2%)	0.182
HDL cholesterol < 45 mg/dL	34 (37.4%)	28 (23.3%)	0.027
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	40 (44.0%)	19 (15.8%)	<0.001
HOMA-IR ≥ 3	75 (82.4%)	32 (26.7%)	<0.001
Ultrasensitive CRP ≥ 1 mg/dL	10 (11.0%)	11 (9.2%)	0.676

<sup>†</sup>Including both arrhythmias and ischaemic heart disease. BMI, body mass index; BP, blood pressure; BSA, Body Surface Assessment; CRP, C-reactive protein; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance; IQR, interquartile range; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, Physician Global Assessment.

psoriatic NAFLD patients were at moderate to very high cardiovascular risk, compared to 29.2% of psoriatic patients without NAFLD (OR 6.0, 95% CI 3.3–11.1,  $P < 0.001$ ), and this association persisted in multivariable analysis (ORa 4.2, 95% CI 1.9–9.4,  $P < 0.001$ ; Table 2).

A 10-year Framingham score of 5% or more was associated with several variables including age over 55 years, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, high BMI and NAFLD in the bivariable analysis. However, only the association with metabolic syndrome (ORa 5.5, 95% CI 2.3–12.9,  $P < 0.001$ ) and systemic treatment (ORa 3.4, 95% CI 1.4–8.5,  $P = 0.009$ ) persisted after adjusting for confounders (Table 3). Using SCORE, moderate to very high cardiovascular risk was independently associated with metabolic syndrome (ORa 4.7, 95% CI 1.9–11.7,  $P = 0.001$ ) and systemic treatment (ORa 3.2, 95% CI 1.2–8.2,  $P = 0.021$ ), as well as with NAFLD (ORa 2.8, 95% CI 1.2–6.6,  $P = 0.014$ ; Table 4).

## DISCUSSION

A large body of evidence exists on the association between psoriasis and cardiovascular risk factors including diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking, obesity, metabolic syndrome and coronary heart disease;<sup>1,2</sup> some studies have used the Framingham and SCORE risk charts to evaluate 10-year cardiovascular risk in psoriatic patients.<sup>9</sup> In recent years, epidemiological studies have also documented the increased prevalence of NAFLD in people with psoriasis.<sup>3,4</sup> NAFLD is also associated with a higher prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome, which increase cardiovascular risk.<sup>5</sup> The present study quantifies the 10-year cardiovascular risk in patients with both psoriasis and NAFLD.

We found that people with both moderate to severe psoriasis and NAFLD were at higher 10-year cardiovascular

risk than those with psoriasis alone. Although this crude association did not persist in multivariable analysis with the Framingham score, it did with SCORE; comorbid patients showed four times the odds of a moderate to very high risk of mortality due to atherothrombotic cardiovascular disease at 10 years (Table 2). This difference can be explained because although both scales measure cardiovascular risk, they do it in a different way: one of them related to mortality and the other one to the possibility of presenting a cardiovascular event.

Some authors have posited that the link between these diseases may be the low level of systemic inflammation and the implication of insulin resistance and metabolic syndrome.<sup>10</sup> The aetiopathogenic of NAFLD produces an imbalance between pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-6, leptin, visfatin and resistin) and anti-inflammatory cytokines (adiponectin). These molecules are also implicated in the pathogenesis of psoriasis. In the presence of both diseases, the resulting increase of pro-inflammatory cytokines in psoriatic skin and the liver could promote hepatic injury and persistence of the skin lesions. Thus, their similar aetiopathogenic mechanisms could exacerbate alterations in the levels of inflammatory cytokines, leading to an increase in cardiovascular risk through the implication of the insulin resistance, obesity and metabolic syndrome.<sup>11</sup>

Our study evaluated the association between some variables and high Framingham ( $\geq 5\%$ ) and SCORE ( $\geq 1\%$ ) risk. We observed independent associations with metabolic syndrome and systemic therapy using both risk assessment approaches, as well as an independent association with NAFLD using the SCORE model (Tables 3 and 4).

The results are consistent with previous reports of a correlation between cardiovascular risk and the severity of psoriasis.<sup>12</sup> Patients receiving topical treatment and phototherapy usually have less severe forms of the

Table 2 Cardiovascular risk in psoriatic patients with vs without nonalcoholic fatty liver disease

	Psoriasis + NAFLD (N = 91)	Psoriasis only (N = 120)	OR (95% CI)	P	ORa <sup>†</sup> (95% CI)	P	ORa <sup>‡</sup> (95% CI)	P
<b>FRAMINGHAM</b>								
Mild (<5%)	56 (61.5%)	100 (83.3%)	1	–	1	–	1	–
Moderate (5–9.9%)	30 (33.0%)	19 (15.8%)	2.8 (1.5–5.5)	0.001	1.1 (0.5–2.6)	0.82	0.8 (0.3–2.4)	0.68
High to very high ( $\geq 10\%$ )	5 (5.5%)	1 (0.8%)	8.9 (1–78.3)	0.001	3.2 (0.3–3.4)	0.32	1 (0.1–12.5)	0.99
Moderate to very high ( $\geq 5\%$ )	35 (38.5%)	20 (16.7%)	3.1 (1.6–5.9)	<0.001	1.2 (0.5–2.8)	0.61	0.8 (0.3–2.4)	0.82
<b>SCORE</b>								
Mild (<1%)	26 (28.5%)	85 (70.8%)	1	–	1	–	1	–
Moderate (1–4.9%)	55 (60.5%)	28 (23.3%)	6.4 (3.4–12.1)	<0.001	6.4 (3.4–12.1)	<0.001	5.8 (1.9–18.1)	0.002
High to very high ( $\geq 5\%$ )	10 (11.0%) <sup>§</sup>	7 (5.9%) <sup>¶</sup>	4.6 (1.6–13.5)	<0.001	3.0 (0.8–11.8)	0.11	3.5 (0.5–26.5)	0.22
Moderate to very high ( $\geq 1\%$ )	65 (71.5%)	35 (29.2%)	6.0 (3.3–11.1)	<0.001	4.2 (1.9–9.4)	<0.001	6.1 (2.0–18.9)	<0.001

<sup>†</sup>OR adjusted for variables with a nonhomogeneous distribution in the bivariate analysis: body mass index > 25, alcohol consumption, heart disease, metabolic syndrome, HDL > 45, triglycerides > 160, HOMA > 3. <sup>‡</sup>OR adjusted for the variables with a nonhomogeneous distribution and the variables that are part of the calculation of the Framingham or SCORE stratification algorithm. <sup>§</sup>Six patients with high risk (SCORE estimate  $\geq 5\%$  and <10%) and four patients with very high risk (SCORE estimate  $\geq 10\%$ ). <sup>¶</sup>Seven patients with high risk (SCORE estimate  $\geq 5\%$  and <10%) and no patient with very high risk (SCORE estimate  $\geq 10\%$ ).

Table 3 Evaluation of the clinical and analytical characteristics through the Framingham risk

	Framingham < 5% (N = 156)	Framingham ≥ 5% (N = 55)	P	OR (CI 95% CI)	ORa <sup>†</sup> (95% CI)	P
Clinical characteristics						
Men	89 (57.1%)	30 (54.5%)	0.75	0.9 (0.4–1.6)	NI	
Age ≥ 55 years	18 (11.5%)	45 (81.8%)	<0.001	34.5 (14.8–80.1)	NI	
Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg	15 (9.6%)	36 (65.4%)	<0.001	17.8 (8.2–38.4)	NI	
Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg	78 (50.0%)	40 (72.7%)	0.004	2.6 (1.3–5.2)	NI	
Smoker	55 (35.3%)	19 (34.5%)	0.92	0.9 (0.5–1.8)	NI	
Diabetes	12 (7.7%)	17 (30.9%)	<0.001	5.3 (2.3–12.2)	NI	
Dyslipidemia	57 (36.5%)	41 (74.5%)	<0.001	5 (2.5–10.1)	NI	
Alcohol consumption	18 (11.5%)	12 (21.8%)	0.061	2.1 (0.9–4.7)	1.7 (0.6–4.1)	0.28
Heart disease <sup>‡</sup>	7 (4.5%)	7 (12.7%)	0.035	3.1 (1–9.2)	1.3 (0.4–4.8)	0.65
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	105 (67.3%)	50 (90.9%)	0.001	4.8 (1.8–12.9)	1.2 (0.4–4.4)	0.74
Metabolic syndrome	41 (26.3%)	40 (72.7%)	<0.001	7.4 (3.7–14.9)	5.5 (2.3–12.9)	<0.001
NAFLD	56 (35.9%)	35 (63.6%)	<0.001	3.1 (1.6–5.9)	1.1 (4.5–2.6)	0.77
Treatment						
Topical therapy	37 (23.7%)	7 (12.7%)	0.085	0.4 (0.1–1.1)	0.7 (0.3–2.1)	0.68
Phototherapy	19 (12.2%)	9 (16.4%)	0.43	1.4 (0.5–3.3)	NI	
Systemic	19 (12.2%)	16 (29.1%)	0.004	2.9 (1.3–6.2)	3.4 (1.4–8.5)	0.009
Apremilast	3 (1.9%)	1 (1.8%)	0.96	0.9 (0.1–9.2)	NI	
Biologics	78 (50.0%)	23 (41.8%)	0.30	0.7 (0.4–1.3)	NI	
Severity of psoriasis, median (IQR)						
PASI	2.4 (0–6)	3.1 (0.8–8)	0.27			
BSA	2 (0–8)	4 (1–8)	0.39			
PGA	2 (0–3)	2 (1–3)	0.45			
Laboratory parameters						
Glucose ≥ 100 mg/dL	46 (29.5%)	33 (60.0%)	<0.001	3.5 (1.8–6.8)	NI	
Total cholesterol ≥ 190 mg/dL	63 (40.4%)	32 (58.2%)	0.023	2 (1.1–3.8)	NI	
LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL	64 (41.0%)	27 (49.1%)	0.30	1.3 (0.7–2.5)	NI	
HDL cholesterol < 45 mg/dL	53 (33.9%)	16 (29.1%)	0.51	0.7 (0.4–1.5)	NI	
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	35 (22.4%)	24 (43.6%)	0.003	2.6 (1.3–5.1)	0.8 (0.3–1.8)	0.59
HOMA-IR ≥ 3	66 (42.3%)	41 (74.5%)	<0.001	3.9 (2–7.9)	2.1 (0.8–5.4)	0.13
Ultrasensitive CRP ≥ 1 mg/dL	11 (7.1%)	10 (18.2%)	0.019	2.9 (1.1–7.3)	2.6 (0.9–7.6)	0.093

<sup>†</sup>OR adjusted for the variables showing crude association. <sup>‡</sup>Including both arrhythmias and ischaemic heart disease. BSA, body surface assessment; CI, confidence interval; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance; IQR, interquartile range; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NI, not included; OR, odds ratio; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, Physician Global Assessment.

disease; in our study, patients under this treatment regimen did not show a higher cardiovascular risk. Some evidence suggests that the use of anti-TNF for psoriasis reduces the risk of myocardial infarction and decreases levels of C-reactive protein.<sup>13</sup> This is also compatible with our observation that patients under treatment with biologics did not show a higher cardiovascular risk. With regard to systemic therapy (methotrexate, retinoids and ciclosporin), some studies have shown reduced cardiovascular risk in patients treated with methotrexate in other inflammatory disease such as rheumatoid arthritis<sup>14</sup> since it reduces inflammation. However, neither retinoids nor ciclosporin are anti-inflammatory, which may explain why systemic treatment was associated with increased cardiovascular risk. Moreover, side effects of both acitretin and ciclosporin include hepatotoxicity and alterations to the lipid profile, which can also contribute to increasing cardiovascular risk.

We also compared the prevalence of cardiovascular risk factors, comorbidities and laboratory parameters between psoriatic patients with and without NAFLD. Several

observational studies have shown that some risk factors and comorbidities are more frequent in patients with both diseases, including dyslipidemia, diabetes and metabolic syndrome; clinical variables such as greater abdominal circumference, BMI and age; and laboratory parameters including elevated glucose, transaminases, lipids and C-reactive-protein.<sup>3,15,16</sup> Our results corroborate these previous reports (Table 1). It has also been reported a relationship between clinical severity of psoriasis and severity of NAFLD. Gisondi *et al.*<sup>17</sup> reported that the PASI is an independent predictor of NAFLD severity on ultrasound. In our patients, PASI, BSA and PGA did show a correlation with NAFLD.

The limitations of our study are as follows: we evaluated cardiovascular risk using algorithms based only on clinical and laboratory variables, not with other indicators such as intima-media thickness of carotid and femoral arteries; it was not possible to establish a causal relationship, as with all cross-sectional studies; and there was no control group of patients without psoriasis, despite the large and well-characterised study population. Moreover,

Table 4 Evaluation of the clinical and analytical characteristics through the SCORE risk

	SCORE < 1% (N = 111)	SCORE ≥ 1% (N = 100)	P	OR (CI 95% CI)	ORa <sup>†</sup> (95% CI)	P
Clinical characteristics						
Men	54 (48.6%)	65 (65.0%)	0.017	1.9 (1.1–3.4)	NI	
Age ≥ 55 years	1 (0.9%)	62 (62.0%)	<0.001	179.4 (24.1–1339.3)	NI	
Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg	7 (6.3%)	44 (44.0%)	<0.001	11.6 (4.9–27.6)	NI	
Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg	46 (41.4%)	72 (72.0%)	<0.001	3.6 (2–6.5)	1.7 (0.8–3.6)	0.19
Smoker	42 (37.8%)	32 (32.0%)	0.38	0.7 (0.4–1.4)	NI	
Diabetes	5 (4.5%)	24 (24.0%)	<0.001	6.7 (2.4–18.3)	2.6 (0.7–9.5)	0.15
Dyslipidemia	32 (28.8%)	66 (66.0%)	<0.001	4.5 (2.7–8.6)	NI	
Alcohol consumption	10 (9.0%)	20 (20.0%)	0.022	2.5 (1.1–5.7)	1.6 (0.6–4.5)	0.37
Heart disease <sup>‡</sup>	2 (1.8%)	12 (12.0%)	0.003	7.4 (1.6–34.1)	2.4 (0.5–12.6)	0.30
BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	66 (54.5%)	89 (89.0%)	<0.001	5.5 (2.6–11.5)	1.7 (0.6–4.6)	0.28
Metabolic syndrome	19 (17.1%)	62 (62.0%)	<0.001	7.9 (4.2–14.9)	4.7 (1.9–11.7)	0.001
NAFLD	26 (23.4%)	65 (65.0%)	<0.001	6.1 (3.3–11.1)	2.8 (1.2–6.6)	0.014
Treatment						
Topical therapy	32 (28.8%)	12 (12.0%)	0.003	0.3 (0.2–0.7)	0.5 (0.2–1.49)	0.55
Phototherapy	16 (14.4%)	12 (12.0%)	0.61	0.8 (0.4–1.8)	NI	
Systemics	10 (9.0%)	25 (25.0%)	0.002	3.3 (1.5–7.4)	3.2 (1.2–8.2)	0.02
Apremilast	2 (1.8%)	2 (2.0%)	0.92	1.1 (0.1–8)	NI	
Biologics	51 (45.9%)	50 (50.0%)	0.56	1.2 (0.7–2)	NI	
Severity of psoriasis, median (IQR)						
PASI	2.4 (0–6)	3 (0.4–7.1)	0.56			
BSA	3 (0–8)	3 (1–8)	0.81			
PGA	2 (0–3)	2 (1–3)	0.66			
Laboratory parameters						
Glucose ≥ 100 mg/dL	22 (19.8%)	57 (57.0%)	<0.001	5.3 (2.9–9.9)	1.1 (0.9–4.8)	0.069
Total cholesterol ≥ 190 mg/dL	45 (40.5%)	50 (50.0%)	0.17	1.4 (0.8–2.5)	NI	
LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL	42 (37.8%)	49 (49.0%)	0.10	1.5 (0.9–2.7)	1.8 (0.9–3.8)	0.10
HDL cholesterol < 45 mg/dL	38 (34.2%)	31 (31.0%)	0.62	0.8 (0.5–1.5)	NI	
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	23 (20.7%)	36 (36.0%)	0.014	2.1 (1.1–3.9)	0.4 (0.1–1)	0.04
HOMA-IR ≥ 3	40 (36.0%)	67 (67.0%)	<0.001	3.6 (2–6.3)	0.9 (0.3–2.2)	0.92
Ultrasensitive CRP ≥ 1 mg/dL	8 (7.2%)	13 (13.0%)	0.17	1.9 (0.7–4.8)	NI	

<sup>†</sup>OR adjusted for the variables showing crude association. <sup>‡</sup>Including both arrhythmias and ischaemic heart disease. BSA, body surface assessment; CI, confidence interval; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance; IQR, interquartile range; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NI, not included; OR, odds ratio; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PGA, Physician Global Assessment.

this single-centre study included patients from only one geographical region, and all participants were recruited from the consultations of a tertiary hospital, where patients are referred for the most severe forms of psoriasis or for specific treatments. For these reasons, the sample may not be representative of the general psoriasis population.

Dermatologists play an essential role in detecting comorbidities in patients with psoriasis and in assessing their cardiovascular risk. These specialists are well placed to identify patients who may benefit from behavioural modifications and therapeutic interventions. Evaluating patients' blood pressure, weight and lipid profile is a fairly widespread practice in psoriasis consultations. Current data show that screening for comorbidities in patients with psoriasis should include blood tests and/or liver imaging techniques to rule out NAFLD. The results of our study show that in a population of patients with psoriasis, those suffering from NAFLD present a higher cardiovascular risk at 10 years. The data presented here support more intense diagnostic efforts, therapeutic interventions and follow-up for comorbid patients.

## REFERENCES

1. Sterry W, Strober BE, Menter A *et al.* Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br. J. Dermatol.* 2007; 157: 649–55.
2. Li WQ, Han JL, Manson JE *et al.* Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 811–8.
3. Gisondi P, Targher G, Zoppini G *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 758–64.
4. Roberts KK, Cochet AE, Lamb PB *et al.* The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 41: 293–300.
5. Lonardo A, Nascimbeni F, Maurantonio M *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 6571–92.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
7. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987–1003.

8. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
9. Fernández-Llaca H, de la Cueva P, Luelmo J *et al.* Assessment of cardiovascular risk in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J. Drugs Dermatol.* 2014; 13: 1240–7.
10. Ganzetti G. Psoriasis, non-alcoholic fatty liver disease, and cardiovascular disease: Three different diseases on a unique background. *World J. Cardiol.* 2016; 8: 120.
11. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E *et al.* Psoriasis e hígado graso no alcohólico. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108: 506–14.
12. Neimann AL, Shin DB, Wang X *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 829–35.
13. Wu JJ, Poon KY, Channual JC *et al.* Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch. Dermatol.* 2012; 148: 1244–50.
14. Micha R, Imamura F, Wyler Von Ballmoos M *et al.* Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2011; 108: 1362–70.
15. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R *et al.* Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 656–62.
16. Miele L, Vallone S, Cefalo C *et al.* Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* 2009; 51: 778–86.
17. Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30: 282–7.







## Índice de evaluación del modelo de homeostasis (HOMA) y resistencia a la insulina en la psoriasis

### Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Insulin Resistance in Psoriasis

Sr. Director:

En la psoriasis, la inflamación sistémica ocasiona síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (ECV), con resistencia a la insulina (RI) como posible factor patógeno<sup>1-3</sup>.

Nuestro grupo de trabajo llevó a cabo un estudio transversal para determinar la prevalencia de la RI, mediante el índice de evaluación del modelo de la homeostasis (HOMA-RI), en pacientes psoriásicos moderados-graves atendidos en nuestra consulta externa de dermatología. A partir de los niveles plasmáticos de glucosa e insulina en ayunas, se calculó el HOMA-RI mediante el índice obtenido de la fórmula (insulina en ayunas [mIU/L] x glucosa en ayunas [mg/dL]) ÷ 405, en todos los pacientes. La RI se definió, de acuerdo con la investigación original del HOMA, como un valor HOMA-RI alto (> 2,5)<sup>5</sup>.

Nuestra muestra inicial estuvo compuesta por 100 pacientes. Excluimos a 19 pacientes con diabetes, quedando

la muestra formada por 81 integrantes (46 hombres y 35 mujeres), con una mediana de edad de 46 años (rango intercuartílico [IQR] 35-36). La mediana del índice de masa corporal (IMB) fue de 28 kg/m<sup>2</sup> (IQR 24,5-31,6). La mediana del HOMA-RI fue de 2,9 (IQR 1,6-5,0), teniendo el 49,4% de los pacientes RI (intervalo de confianza [IC] 95% 38,6-60,0%). La [tabla 1](#) muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes, según el índice HOMA-RI.

En los pacientes de edad superior a los 45 años, la mediana del HOMA-RI fue significativamente mayor que en los de 45 años o más jóvenes ( $p = 0,002$ ), lo que indica la existencia de una correlación entre la edad y el HOMA-RI. La prevalencia de la RI en pacientes mayores de 45 años fue del 65,9% (odds ratio [OR] 4,0; IC 95% 1,6-10;  $p = 0,003$ ). El IMC también se relacionó con la mediana más alta del HOMA-RI (1,3 en pacientes con peso normal [IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>]; 3,0 en pacientes con sobrepeso [IMC 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>]; y 4,7 en pacientes obesos [IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>];  $p = 0,001$ ; [fig. 1](#)). En los pacientes con peso normal, la prevalencia de la RI > 2,5 fue del 13%; del 53,6% en los pacientes con sobrepeso ( $p < 0,003$ ) y del 73,3% en los pacientes obesos ( $p < 0,001$ ). Es interesante resaltar que los valores del HOMA-RI no estaban relacionados con el sexo, el índice de la severidad del área de psoriasis (PASI), o el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) ([tabla 1](#)).

La RI constituye el mejor predictor de la diabetes mellitus tipo 2, y desempeña un papel central en el aumento del riesgo cardiovascular asociado con el síndrome metabólico<sup>4</sup>.

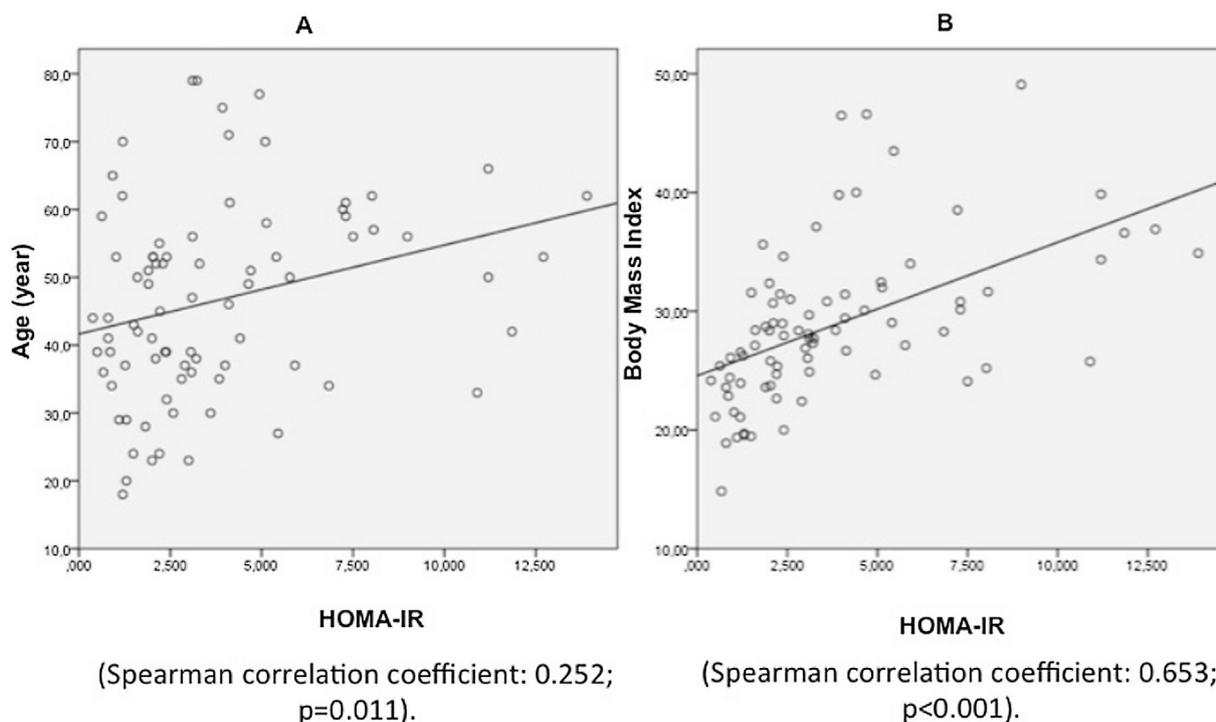
**Tabla 1** Características demográficas y clínicas de los pacientes con psoriasis mediante el índice de evaluación del modelo de la homeostasis-resistencia a la insulina (HOMA-RI)

	HOMA-RI Mediana (IQR)	Valor p	Totaln (%) <sup>*</sup>	HOMA-RI $\leq$ 2,5 n (%) <sup>**</sup>	HOMA-RI > 2,5 n (%) <sup>**</sup>	OR (IC 95%)	Valor p
<i>Todos</i>	2,9 (1,6-5,0)		81 (100)	41 (50,6)	40 (49,4)		
<i>Sexo</i>							
Hombre	2,4 (1,9-4,1)	-	46 (56,8)	26 (55,6)	20 (43,5)	1	-
Mujer	3,1 (1,5-5,3)	0,5	35 (43,5)	15 (42,9)	20 (57,1)	1, (0,7-4,3)	0,2
<i>Edad (años)</i>							
$\leq$ 45	2,2 (1,3-3,1)	-	40 (49,4)	27 (67,5)	13 (32,5)	1	
> 45	4,1 (2,1-7,2)	0,002	41 (50,6)	14 (34,1)	27 (65,9)	4, (1,6-10)	0,003
<i>IMC</i>							
< 25	1,3 (0,9-2,2)	-	23 (28,3)	20 (87,0)	3 (13,0)	1	
25-29,9	3,0 (2,0-4,0)	0,001	28 (34,6)	13 (46,4)	15 (53,6)	7, (1,8-32)	0,003
$\geq$ 30	4,7 (2,6-7,3)	< 0,001	30 (37,0)	8 (26,7)	22 (73,3)	18,3 (4,3-79)	< 0,001
<i>PASI</i>							
< 5	3,1 (1,6-4,7)		61 (75,3)	30 (49,2)	31 (50,8)	1	
$\geq$ 5	2,5 (1,7-5,0)	0,8	20 (24,7)	11 (55,0)	9 (45,0)	0, (0,3-2,2)	0,6
<i>DLQI</i>							
0-1	3,0 (1,6-5,0)	-	48 (59,3)	24 (50,0)	24 (50,0)		
2-5	2,4 (1,9-3,1)	0,3	19 (23,5)	13 (68,4)	6 (31,6)	0,5 (0,2-1,59)	0,2
$\geq$ 6	4,9 (2,6-6,9)	0,3	14 (17,3)	4 (28,6)	10 (71,4)	2, (0,7-9,0)	0,15

\* n (%): número (columna en porcentajes);

\*\* n (%): número (fila en porcentajes).

IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; DLQI: índice de calidad de vida en dermatología; OR: odds ratio; PASI: índice de la severidad del área de psoriasis.



**Figura 1** Correlación lineal de edad A) e índice de masa corporal (IMC) B) con el HOMA-IR (evaluación del modelo de la homeostasis-resistencia a la insulina).

En nuestra población de estudio con psoriasis de moderada a grave, la prevalencia de la RI fue alta, casi la mitad de los pacientes (el 49,4%). Aunque nuestro trabajo no ha tenido un grupo control, la prevalencia global de la RI es mucho más elevada que la notificada en un estudio poblacional similar (aproximadamente el 9%)<sup>4</sup>. Hemos detectado una clara relación entre la RI y el IMC, tal y como muestra la **fig. 1**. De la misma forma, Boehncke et al. observaron una clara relación entre el IMC alto y la RI<sup>3</sup>. Resulta interesante, por el contrario que, en nuestros pacientes, los valores del índice HOMA-IR no guardan relación con la gravedad de la psoriasis, según el PASI, a diferencia de lo publicado en el estudio anterior, en el que sí se detectó una relación significativa entre el PASI y la secreción de insulina<sup>3</sup>.

Una proporción sustancial de pacientes con psoriasis, en particular aquellos con un elevado IMC, tendrá RI. Nos gustaría insistir en que los dermatólogos deben asumir la responsabilidad de prevenir, detectar, tratar y cuidar con prontitud a los pacientes con psoriasis con RI subclínica y, por lo tanto, en riesgo de diabetes y ECV. Por tanto, el índice HOMA-IR puede ayudar a los médicos a conseguirlo de forma sencilla.

### Bibliografía

1. Snekvik I, Nilsen TIL, Romundstad PR, Saunes M. Psoriasis and cardiovascular disease risk factors: the HUNT Study Norway. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:776--82.
2. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36: 21--8.
3. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157:1249--51.
- 4.

Rogero Blanco ME, Albañil Ballesteros MR, Sánchez Martín M, Rabanal Basalo A, Olivas Domínguez A, García Lacalle C, et al. Prevalencia de resistencia a insulina en una población de jóvenes adultos. Relación con el estado ponderal. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:98--104.

5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28: 412--9.

D. Romero-Pérez<sup>a,\*</sup>, I. Belinchón Romero<sup>a,b</sup> y J.M. Ramos Rincón<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

<sup>c</sup> Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Campus de San Juan, Elche, Alicante, España

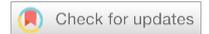
\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: davidromero66@hotmail.com (D. Romero-Pérez).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.01.008>

0001-7310/ © 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).





OPEN

# Nonalcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients

Isabel Belinchón Romero<sup>1,2,✉</sup>, Pablo Bellot<sup>3</sup>, David Romero Pérez<sup>4</sup>,  
Isolina Herraiz Romero<sup>5</sup>, Francisco Marco<sup>6</sup>, Rubén Frances<sup>7,8</sup> &  
José Manuel Ramos Rincón<sup>2,9</sup>

Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) are both inflammatory diseases. The study objective was to estimate the risk of NAFLD, nonalcoholic steatohepatitis, and liver fibrosis (by liver stiffness and liver biopsy) in patients with psoriasis and to determine the epidemiological, clinical, immunological (TNF $\alpha$ , IL2, IL6, IL12, IL17, IL23, and TGF $\beta$ ) characteristics, and bacterial translocation. Of the 215 psoriatic patients included, 91 presented NAFLD (prevalence: 42.3%). Compared to patients with psoriasis alone, those with NAFLD were significantly more likely to have metabolic syndrome, diabetes, dyslipidemia, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, homeostatic model assessment of insulin resistance  $\geq 2.15$ , and greater psoriasis area severity index. NAFLD patients also had significantly higher levels of TNF $\alpha$  ( $p = 0.002$ ) and TGF $\beta$  ( $p = 0.007$ ) and a higher prevalence of bacterial translocation (29.7% vs. 13.7%;  $p = 0.004$ ). Liver stiffness measurement was over 7.8 kPa in 17.2% (15/87) of NAFLD patients; 13 of these underwent liver biopsy, and 5.7% (5/87) had liver fibrosis, while 1.1% (1/87) had advanced fibrosis or nonalcoholic steatohepatitis. In conclusion the prevalence of NAFLD in patients with psoriasis is high and associated with a higher prevalence of metabolic syndrome features, bacterial translocation and a higher proinflammatory state. It is worth mentioning that liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis are not frequent in this population of patients.

## Abbreviations

ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under curve
BAS	Body surface area
BMI	Body mass index
BT	Bacterial translocation
DLQI	Dermatology life quality index
ELISA	Enzyme-linked immunoabsorbent assays

<sup>1</sup>Dermatology Department, University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), C/Pintor Baeza, 12, 03010 Alicante, Spain. <sup>2</sup>Clinical Medicine Department, Miguel Hernández University of Elche, Elche, Spain. <sup>3</sup>Digestive Medicine Department, University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>4</sup>Dermatology Unit, Hospital Quirón-Salud, Tenerife, Spain. <sup>5</sup>Radiodiagnostic Department, University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>6</sup>Immunology Department, University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>7</sup>Research Institute, University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), Alicante, Spain. <sup>8</sup>CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>9</sup>Internal Medicine Department, University General Hospital of Alicante-ISABIAL, Alicante, Spain. ✉email: belinchon\_isa@gva.es

ESR	Erythrocyte sedimentation rate
GGT	Gamma-glutamyl transferase
FIB-4	Fibrosis-4
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
IFN	Interferon
IL	Interleukin
LSM	Liver stiffness measurement
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NAS	NAFLD activity score
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
NFS	NAFLD fibrosis score
OD	Odds ratio
PASI	Psoriasis area severity index
PCR	Polymerase chain reaction
PGA	Physician's global assessment
ROC	Receiver operating characteristic
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor

Psoriasis is a systemic, immune-mediated genetic disease associated with several comorbidities (particularly in severe forms)<sup>1–5</sup>; indeed, over the last years several studies have been shown that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) to be highly prevalent in patients with psoriasis<sup>6,7</sup>. The term NAFLD encompasses a wide spectrum of hepatic lesions, ranging from simple fatty liver to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and including variable degrees of liver fibrosis, cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma<sup>8,9</sup>. The global prevalence of NAFLD in the general population is estimated to be 25%<sup>10</sup>, and it is currently one of the leading causes of cirrhosis and liver transplantation<sup>11</sup>. Nowadays, NAFLD is a growing epidemic, in part due to obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome<sup>12</sup>, but also due to psoriasis<sup>13</sup>.

It is striking that the same comorbidities, especially those associated with metabolic disorders that can promote liver steatosis, have been associated with systemic inflammation in psoriasis. Moreover, specific proinflammatory mediators have been shown to cause a chronic inflammatory state in NAFLD, psoriasis, and metabolic syndrome<sup>14,15</sup>. These similarities could indicate a linked pathogenesis between psoriasis and NAFLD, with a potentially increased risk for advanced hepatic disease<sup>12</sup>. However, controversy remains around whether the chronic inflammatory nature of psoriasis is a contributing factor or an independent risk factor for the development of NAFLD.

Dysregulation of immune responses in individuals who are genetically susceptible to psoriasis and have been exposed to an external environmental trigger is essential in plaque psoriasis pathogenesis<sup>16–18</sup>. Various cytokines (tumor necrosis factor [TNF]- $\alpha$ , type I interferons [IFNs], interleukin [IL]-12, IFN- $\gamma$ , IL-23, IL-17, and IL-22) mediate the interaction of keratinocytes, dendritic cells, T cells, and other immune cells, causing an abnormal loop proliferation of keratinocytes in the psoriatic epidermis<sup>15</sup>. Cytokines are elements of immunity that mediate the inflammatory response of the psoriasis plaque and play a mechanistic role in the development of insulin resistance and fatty liver disease. However, their role as biomarkers of NAFLD in psoriatic patients is not well established<sup>19,20</sup>. Previous studies have suggested that NAFLD is associated with an increased pro-inflammatory state related to abnormal intestinal permeability, endotoxemia and bacterial translocation<sup>21,22</sup>, so the NAFLD pro-inflammatory profile could be associated with psoriasis.

The aim of this study was to estimate the risk of NAFLD, NASH, and liver fibrosis in patients with psoriasis and to determine the epidemiological, clinical, immunological, and inflammatory characteristics, along with the rate of bacterial translocation, in these patients.

## Results

An initial sample of 309 patients with moderate to severe psoriasis were registered during the recruitment period. After excluding 79 patients who presented at least one exclusion criterion, 13 who did not complete the required testing, and 2 who did not have available cytokines, we finally included 215 patients (120 men and 95 women; Supplementary Fig. S1).

**Prevalence and risk factors of NAFLD.** Ninety-one (42.3%) included patients presented NAFLD: 62 cases were mild, and 29 were moderate to severe. Patients with and without NAFLD were similar in terms of the treatments they were receiving for psoriasis, except for acitretin, which was more common in patients with NAFLD (11.0% vs 3.2%;  $p=0.02$ ; Supplementary Table S1).

NAFLD was associated with male sex; older age; body mass index (BMI) of 30 kg/m<sup>2</sup> or more; homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) of more than 2.15; diabetes mellitus; cardiopathy; dyslipidemia; metabolic syndrome; higher waist circumference, levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transferase (GGT), LDL-cholesterol, triglycerides, erythrocyte sedimentation rate (ERS), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP); and non-viable bacterial translocation (BT). Smoking was more prevalent in psoriatic patients without NAFLD. Patients with psoriatic arthritis did not present more NAFLD (Table 1).

Variable	No NAFLD (n = 124)	NAFLD (n = 91)	P value
<b>Demographics and laboratory</b>			
Men, n (%)	61 (49.2)	59 (64.8)	0.023
Age in years, median (IQR)	41.5 (35–51)	53 (45.5–61.5)	<0.001
Years of disease evolution, median (IQR)	16 (10–23.5)	20 (10–28)	0.20
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> , n (%)	26 (21.0)	54 (59.3)	<0.001
Abnormal waist circumference*, n (%)	71 (90.1)	8 (90.1)	<0.001
Smokers, n (%)	50 (40.3)	23 (25.3)	0.021
HOMA-IR $\geq 2.15$ , n (%) <sup>†</sup>	57 (47.5)	83 (91.2)	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	8 (6.5)	23 (25.3)	<0.001
Cardiopathy, n (%)	5 (4.0)	10 (11.0)	0.048
Dyslipidemia, n (%)	45 (36.3)	57 (62.6)	<0.001
Metabolic syndrome, n (%)	30 (24.2)	54 (59.3)	<0.001
Psoriasis arthritis, n (%)	18 (14.5)	19 (20.9)	0.22
AST > 32 U/L, n (%)	4 (3.2)	14 (15.4)	0.001
ALT > 33 UL, n (%)	14 (11.3)	29 (31.9)	<0.001
GGT > 40 U/L, n (%)	19 (15.3)	31 (34.1)	0.001
Cholesterol > 200 mg/dL, n (%)	33 (26.8)	33 (36.3)	0.13
LDL-cholesterol > 100 mg/dL, n (%)	90 (72.6)	78 (85.7)	0.021
Triglycerides > 150 mg/dL, n (%)	20 (16.1)	40 (44.0)	<0.001
Albumin < 3.5 g/dL, n (%)	2 (1.6)	1 (1.1)	0.99
Hemoglobin < 11.5 g/dL, n (%)	0 (0.0)	1 (0.8)	0.99
White blood cells < $4.5 \times 10^9/L$ , n (%)	5 (4.0)	1 (1.1)	0.45
Platelets < $150 \times 10^9/L$ , n (%)	6 (4.8)	1 (1.1)	0.43
ERS $\geq 16$ mm, n (%)	34 (28.1)	33 (36.3)	0.28
Hs-CRP $\geq 0.1$ mg/mL, n (%)	82 (67.2)	81 (89.0)	<0.001
Non-viable BT, n (%)	17 (13.7)	27 (29.7)	0.004
<b>Severity scale</b>			
Psoriasis Area and Severity Index (PASI), median (IQR)	1.5 (0–5)	3.4 (1–8)	0.008
Body surface area (BSA), median (IQR)	2 (0–6)	4 (1–8)	0.007
Physician global assessment (PGA) (range 0–4), median (IQR)	1 (0–2)	2 (1–3)	0.004
Dermatology Life Quality Index (DLQI), median (IQR)	2 (0–5)	2 (1–3)	0.74
Itch, visual analog scale (range 0–10), median (IQR)	2 (0–6)	3 (0–6)	0.52
Pain, visual analog scale (range 0–10), median (IQR)	0 (0–6)	0 (0–6)	0.23

**Table 1.** Demographic, clinical, and laboratory characteristics of psoriatic patients with and without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *BMI* body mass index, *BT* bacterial translocation, *ERS* erythrocyte sedimentation rate, *GGT* g-glutamyl transferase, *IQR* interquartile range, *hs-CRP* high-sensitivity C-reactive-protein, *HOMA-IR* homeostatic model assessment of insulin resistance, *LDL* low-density lipoprotein. \*Abnormal waist circumference: women,  $\geq 86$  cm,  $\geq 95$  cm male. <sup>†</sup>HOMA-IR available in 211 patients.

Multivariable logistic regression analysis confirmed that HOMA-IR over 2.15 ( $p < 0.001$ ), male sex ( $p = 0.005$ ) and BMI of 30 kg/m<sup>2</sup> or more ( $p = 0.007$ ), AST more than 32 U/L ( $p = 0.036$ ), and triglycerides of more than 150 mg/dL ( $p = 0.026$ ) significantly increased the risk of NAFLD (Table 2).

Comparing mild and moderate-to-severe NAFLD cases, significant differences were found in age; high BMI; prevalence of smoking, metabolic syndrome, and non-viable BT; and abnormal AST and ALT (Supplementary Table S2).

**Correlation of clinical severity scales of psoriasis and NAFLD.** Patients with both psoriasis and NAFLD presented higher absolute psoriasis area severity index (PASI), body surface area (BSA), and physician's global assessment (PGA) ( $p < 0.01$ ) than those with psoriasis alone. These groups were similar in terms of psoriasis symptoms and quality of life (Table 2).

**Profile of cytokines and NAFLD.** Psoriatic patients with NAFLD had significantly higher levels of TNF- $\alpha$  ( $p = 0.002$ ), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) ( $p = 0.007$ ), and IL-23 ( $p < 0.001$ ) than those without NAFLD (Fig. 1). In the receiver operating characteristic (ROC) analysis, only TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$  reached statistical significance for the discrimination of NAFLD, with area under curve (AUC) values of 0.64 and 0.68,

Variable	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Sex (male)	1.90 (1.09–3.32)	3.36 (1.44–7.87)	0.005
Age	1.05 (1.03–1.08)	0.98 (0.94–1.02)	0.36
Years of evolution of psoriasis	1.02 (0.96–1.09)	–	
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	6.08 (3.14–14.74)	3.47 (1.40–8.85)	0.007
Abnormal waist circumference*	5.56 (2.72–11.56)	1.06 (0.32–3.56)	0.92
Smokers	0.51 (0.28–0.90)	0.58 (0.24–1.42)	0.23
HOMA-IR $\geq 2.15^{\dagger}$	11.46 (5.10–25.7)	7.75 (1.30–22.72)	<0.001
Diabetes mellitus	4.90 (2.09–11.57)	2.85 (0.85–9.61)	0.090
Cardiopathy	2.94 (0.97–8.91)	1.25 (0.23–6.75)	0.78
Dyslipidemia	2.94 (1.68–5.2)	1.14 (0.37–2.60)	0.88
Metabolic syndrome	4.57 (2.54–8.22)	1.05 (0.40–2.77)	0.90
Psoriasis arthritis	1.55 (0.76–3.16)	–	
AST > 32 U/L	5.45 (1.73–17.1)	9.27 (1.15–74.3)	0.036
ALT > 33 UL	3.67 (1.80–7.43)	0.99 (0.31–3.18)	>0.99
GGT > 40 U/L	2.85 (1.48–5.48)	0.91 (0.33–2.48)	0.85
Cholesterol > 200 mg/dL	1.56 (0.85–2.81)	–	
LDL-cholesterol > 100 mg/dL	2.26 (1.11–4.59)	1.12 (0.85–3.57)	0.46
Triglycerides > 150 mg/dL	4.07 (2.16–7.67)	2.98 (1.13–7.87)	0.026
Albumin < 3.5 g/dL	0.67 (0.06–7.52)	–	
Hemoglobin < 11.5 g/dL	NA	–	
White blood cells < $4.5 \times 10^9/L$	0.26 (0.03–2.30)	–	
Platelets < $150 \times 10^9/L$	0.21 (0.02–1.84)	–	
ERS $\geq 16$ mm	1.45 (0.81–2.60)	–	
Hs-CRP $\geq 0.1$ mg/mL	3.95 (1.85–8.43)	2.58 (0.86–7.76)	0.088
Non-viable BT	2.65 (1.34–5.24)	2.14 (0.75–5.95)	0.16

**Table 2.** Risk of developing non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), according to explanatory variables (bivariable and multivariable analysis). *AST* aspartate aminotransferase, *ALT* alanine aminotransferase, *BMI* body mass index, *BT* bacterial translocation, *CI* confidence interval, *ERS* erythrocyte sedimentation rate, *GGT* g-glutamyl transferase, *hs-CRP* high-sensitivity C-reactive-protein, *HOMA-IR* homeostatic model assessment of insulin resistance, *LDL* low-density lipoprotein, *NA* not available, *OR* odds ratio. \*Abnormal waist circumference: women,  $\geq 86$  cm,  $\geq 95$  cm male. <sup>†</sup>HOMA-IR available in 211 patients.

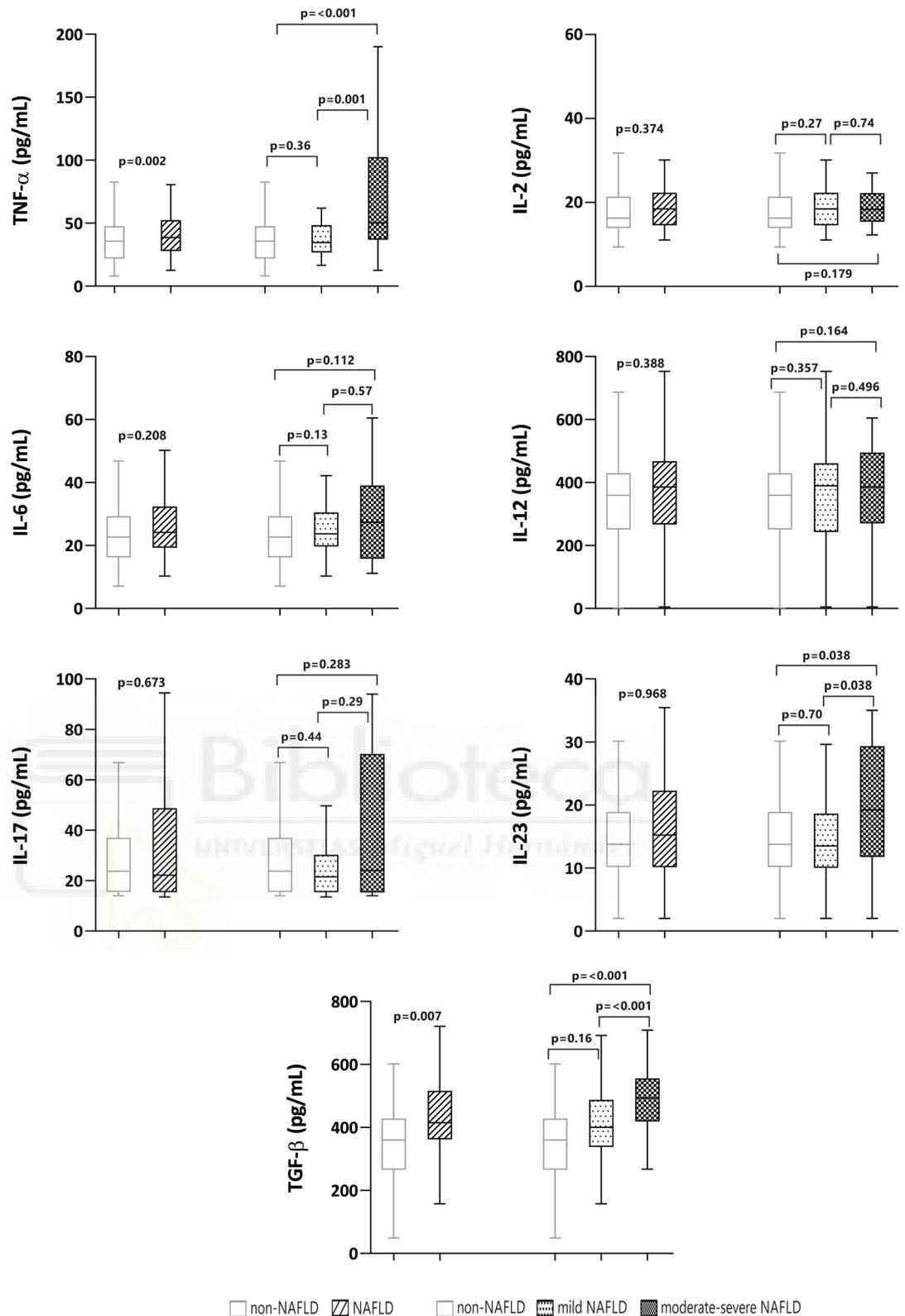
respectively, using the following cutoffs: TNF- $\alpha$ , 25.48 pg/mL and TGF- $\beta$ , 382.6 pg/mL (Fig. 2). Sensitivity and specificity are shown in Supplementary Table S3.

In an exploratory multivariable analysis, testing associations with NAFLD, we introduced TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , age, sex, HOMA-IR  $\geq 2.15$ , and BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> into the logistic regression model. We observed independent associations between NAFLD and age (adjusted odds ratio [OR] 1.04; 95% coefficient interval [CI] 1.01–1.05;  $p = 0.005$ ), male sex (adjusted OR 2.79; 95% CI 1.34–5.83;  $p = 0.006$ ), values of TNF- $\alpha$   $\geq 20.6$  pg/mL (adjusted OR 3.11; 95% CI 1.29–7.63;  $p = 0.011$ ); BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (adjusted OR 3.63; 95% CI 1.76–7.49;  $p < 0.001$ ); and HOMA-IR  $\geq 2.15$  (adjusted OR 6.49; 95% CI 2.56–16.43;  $p < 0.001$ ). In this model, the  $p$  value for the Hosmer–Lemeshow goodness-of-fit test was 0.75, and the AUC of 0.79 indicated good predictive ability.

**Profile of cytokines and non-viable BT.** Among the 215 patients studied, 44 had non-viable BT (20.6%). These patients had significantly ( $p < 0.01$ ) higher levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23 and TGF- $\beta$  than those without BT, regardless of whether or not they had NAFLD. However, BT was more prevalent in patients with NAFLD (29.7% vs 13.7%;  $p < 0.001$ ), who had higher values of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-23, and TGF- $\beta$  than those with NAFLD but without BT ( $p < 0.001$ ). In contrast, patients without NAFLD and with BT only had significantly elevated TNF- $\alpha$ , IL-17, and IL-23 compared to those without BT ( $p < 0.001$ ) (Fig. 3).

**NASH and liver fibrosis in psoriatic patients with NAFLD.** Liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography was performed in 87 of the 91 patients with NAFLD. Fifteen (17.2%) had an LSM of more than 7.8 kPa, suggesting a high risk of liver fibrosis; 13 of these patients underwent liver biopsy to assess liver fibrosis and NASH (Table 3). NASH was diagnosed in only one. Five of the 87 (5.7%) patients with NAFLD had liver fibrosis confirmed by histology; however, only one patient had advanced liver fibrosis (F3).

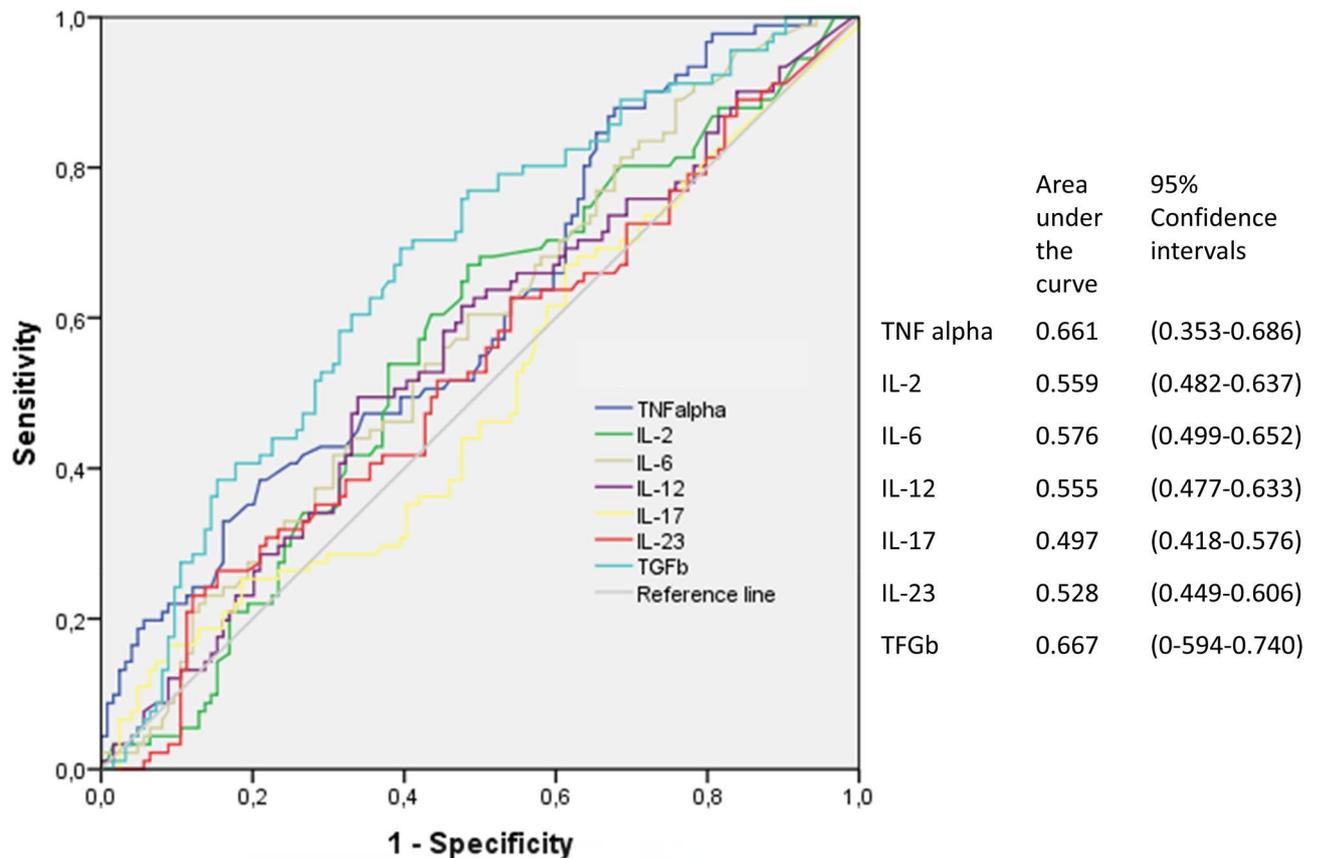
A higher proportion of patients with NAFLD and a high risk of fibrosis according to LSM had diabetes mellitus, BMI over 30 kg/m<sup>2</sup>, ALT over 33 UI, and ERS over 16 mm, compared to patients with a low risk of fibrosis (Supplementary Table S4). Multivariable logistic regression analysis confirmed this association for diabetes mellitus and high ALT and ERS (Supplementary Table S5). Patients with high and low LSM had a similar cytokines profile (Supplementary Table S6).



**Figure 1.** Cytokine values in participants with and without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

### Discussion

This study shows a prevalence of NAFLD of 42.3% in psoriatic patients—higher than the prevalence reported in the general population in Spain (25.8% to 33.4% in men and 20.3% in women)<sup>14,23</sup>, and consistent with other prevalence studies in people with psoriasis (44% to 65.6%)<sup>6,7,15,24,25</sup>.



**Figure 2.** Sensitivity and (1 – specificity) plot and area under the receiver operating characteristic curve for cytokines and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

The pathogenesis of psoriasis comorbidities, including NAFLD, is not completely understood. Different factors are known to be involved, including common patterns of immune responses and inflammatory pathways, genetic predisposition, and shared risk factors<sup>5</sup>. These risk factors are largely similar to those in the general population and are related to metabolic syndrome<sup>26,27</sup>.

In our patients, NAFLD was independently related to male sex, age, and metabolic syndrome comorbidities. These results are in line with previous studies linking metabolic syndrome with NAFLD<sup>28,29</sup>, which could be related to insulin resistance as a shared pathogenic pathway in both NAFLD and metabolic syndrome in people with psoriasis.

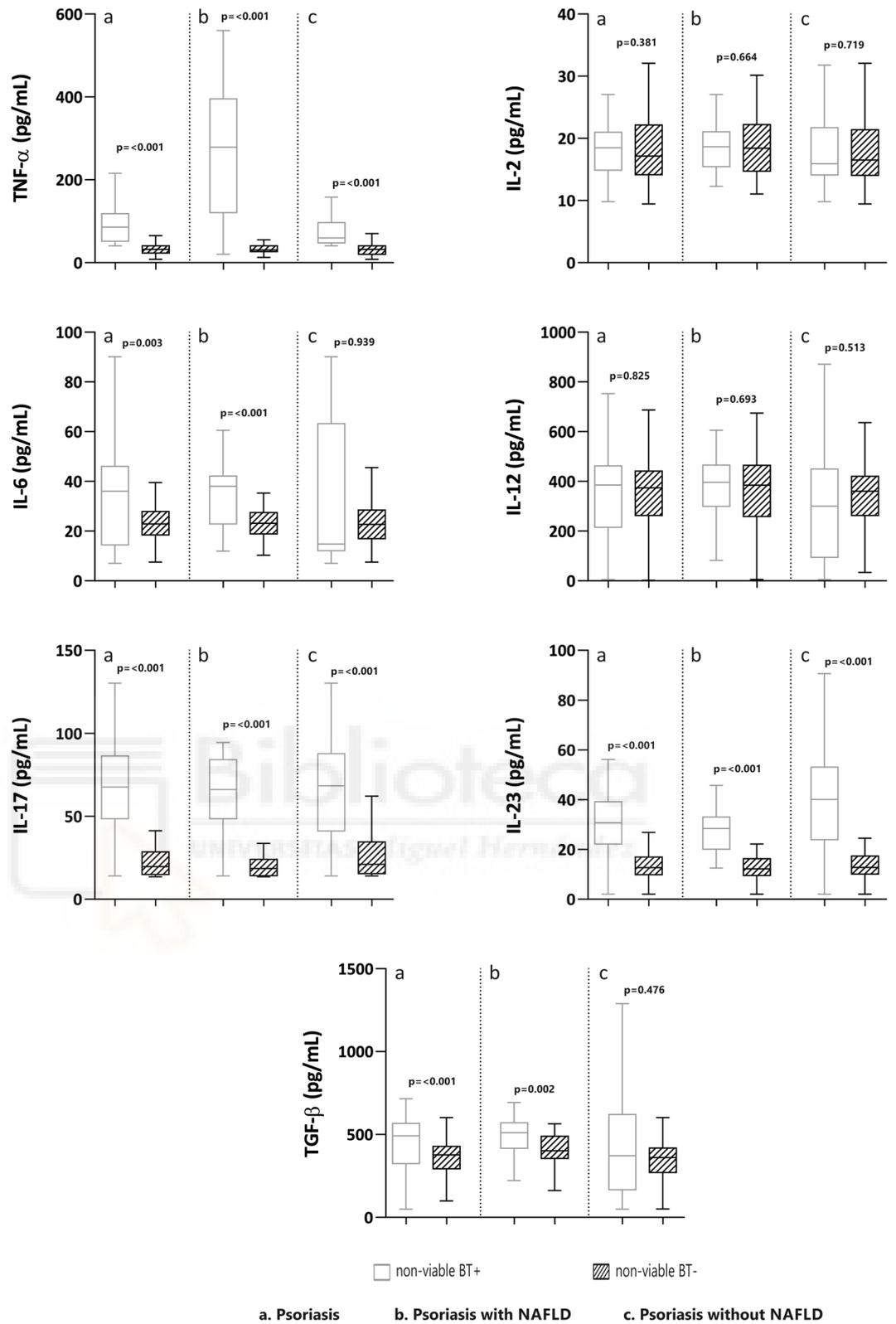
In keeping with previous reports<sup>7,25,27,30</sup>, our patients with NAFLD had a greater PASI compared to those without. However, severity scores in our patients were generally low because most were under systemic therapy, so caution is warranted when interpreting this result. When analyzing specific psoriasis treatments, only acitretin appeared to be associated with NAFLD; however, other studies have not detected any relationship<sup>25,31,32</sup>.

Patients on methotrexate did not show an increased risk of liver steatosis, in agreement with previous studies<sup>27,33</sup>. This finding is notable since methotrexate is frequently used for treating psoriasis but is involved in the development of liver fibrosis<sup>34</sup>, especially when used long-term in patients with other risk factors for fatty liver disease, like excessive alcohol use, obesity, and diabetes<sup>35</sup>. However, in single dose regimens of methotrexate 5 mg to 15 mg weekly, plus folate supplementation, fibrosis and clinically apparent liver disease are rare even with long-term use, as observed in our study<sup>36</sup>.

According to ultrasound-based grading of NAFLD severity, participants with moderate-to-severe NAFLD were older and more obese, and they showed more pronounced abnormalities in their metabolic profile, in line with other studies<sup>37</sup>. Moreover, these patients had a higher level of transaminases and non-viable BT, probably related to increased shared inflammatory status, which in turn could be linked to psoriasis activity at the time of the study.

Patients with NAFLD also presented greater inflammatory activity, as determined by the cytokines TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ , and this activity was greater in patients with moderate-to-severe NAFLD. Pro-inflammatory cytokines, including TNF- $\alpha$ , play a crucial role in pathogenesis of both NAFLD and psoriasis, as well as in the progression of NAFLD to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Indeed, psoriasis-related inflammation could trigger the development of NAFLD<sup>2</sup>.

Previous studies have shown that bacterial DNA can translocate to extra-intestinal sites and promote an immunological response similar to that produced by viable bacteria, giving rise to an inflammatory state that can complicate chronic liver disease<sup>38,39</sup>. Mechanisms proposed to promote BT include increased gut permeability,



**Figure 3.** Cytokine values in participants with and without non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), according to bacterial translocation (BT).

Patient	Age (year)	Gender	Fibroscan (KPa)	FIB-4	NFS	Liver biopsy findings					
						Steatosis	Lobular inflammation	Ballooning	Fibrosis	NAS	NASH
1	57	Woman	7.8	0.89	-1.38	2	1	1	F2	4	Yes
2	53	Man	7.9	0.98	-0.64	2	1	0	F0	3	Borderline
3	42	Man	8.1	0.62	-1.29	2	0	0	F0	2	No
4	56	Woman	8.3	1.5	0.9	2	0	0	F0	2	No
5	34	Man	8.9	0.3	-1617	0	0	0	F0	0	No
6	48	Man	9.7	1.1	-1.48	2	1	0	F1	3	Borderline
7	51	Woman	10.1	0.62	-1.14	1	0	0	F0	1	No
8	45	Man	10.40	0.62	-1.87	3	0	0	F0	3	Borderline
9	55	Man	10.60	0.95	2.03	2	0	0	F1	2	No
10	66	Woman	10.80	1.38	0.23	2	0	0	F3	2	No
11	60	Woman	11	0.83	-1.18	3	1	0	F0	4	Borderline
12	63	Man	13.9	0.83	-0.83	2	1	0	F0	3	Borderline
13	62	Woman	16.8	1.97	0.066	3	0	0	F1	3	Borderline

**Table 3.** Results of liver biopsy in 13 patients with liver stiffness measurement > 7.8 kPa by transient elastography. FIB-4 is a non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score: FIB-4 < 1.3 Low Risk of Liver Fibrosis, FIB-4 1.30–2.26: Indeterminate Risk of Liver Fibrosis "grey area", FIB-4 > 3.26: High Risk of Liver Fibrosis; NFS: NAFLD fibrosis score: NFS < -1.455: Low Risk of Liver Fibrosis, NFS -1.455–0.672: Indeterminate Risk of Liver Fibrosis "grey area" NFS > 0.672 : High Risk of Liver Fibrosis; NAS: NAFLD activity score; NASH: non-alcoholic steatohepatitis.

intestinal bacterial overgrowth, and alterations in the gut microbiota composition<sup>40–43</sup>. This is added with genetic predisposition to BT and inflammation as seen in other clinical situation as Crohn's disease<sup>33,44</sup>. So a new line of research is opened on alterations in genes related to the inflammatory response as an additional pathogenic mechanism in psoriasis BactDNA in the bloodstream that promotes an immunological response, favoring the release of pro-inflammatory cytokines and perpetuating chronic inflammation<sup>42</sup>. Furthermore, the synthesis of cytokines, mainly TNF- $\alpha$ , increases intestinal permeability, probably bringing on BT from the intestinal lumen to the bloodstream<sup>45</sup>, and it has been associated with inflammatory conditions, such as inflammatory bowel disease<sup>42</sup>, and maybe psoriasis. Ramirez et al.<sup>46</sup> suggest a role for BT in active plaque psoriasis, which is more evident in patients with longer duration and earlier onset of the disease. Additionally, our results indicate that BT is more frequent in psoriatic patients with versus without NAFLD. This finding may be of interest since one of the factors in the development and progression of NAFLD is gut permeability, which may be mediated by the microbiome.

Although the role of the BT-measured microbiome in patients with psoriasis and NAFLD has not been evaluated so far, in our study BT was associated with a higher estimated inflammatory response (elevation of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ ) in patients with versus without NAFLD.

While patients with both psoriasis and NAFLD have an increased inflammatory response, liver damage, as estimated by the degree of liver fibrosis, was modest in our cohort. Only 5.7% of patients in the total cohort had liver fibrosis on liver biopsy, and only one patient met histological criteria for the diagnosis of NASH. To our knowledge, ours is one of the few published studies that have assessed NASH and liver fibrosis by liver biopsy in patients with psoriasis. In another, the prevalence of NASH in psoriatic patients was about 22%<sup>24</sup>. The low rate of NASH in our series may be partly due to the fact that 68% of NAFLD patients were under systemic treatment, which could modulate the inflammatory response in the liver. Patients at high risk of fibrosis, as estimated by LSM, had a higher prevalence of diabetes, obesity, and elevated transaminases. This association is explained by the important role that both diabetes and metabolic syndrome play in the pathogenesis of liver fibrosis in NAFLD patients<sup>47</sup>.

This study has the limitations inherent in all single-center studies, and the results cannot be extrapolated to a population outside the Mediterranean region, where exposure to sunshine and dietary habits may differ. Moreover, only a small number of patients with elastography values of over 7.8 kPa underwent liver biopsy, which may explain the absence of any observed relationship between fibrosis and clinical and analytical parameters. Another limitation, related to the real-life study design, is the inclusion of patients with very heterogeneous characteristics (naïve patients, in systemic treatment or not, phototherapy, topical treatment). Thus, the severity of psoriasis, as measured by PASI, BSA, and PGA, was low at the time of the study, which could affect the interpretation of the relationship that disease severity has with comorbidities and inflammatory parameters. However, the heterogeneous sample could also be considered a strength, as data were obtained from a large population in routine clinical practice. Another strength of the study is its prospective and protocolized nature, ensuring standardized procedures by the research team.

In conclusion, approximately 40% of our patients with moderate-to-severe psoriasis had NAFLD, and this was more common in older, obese men with more severe psoriasis and metabolic syndrome. Psoriatic patients with NAFLD—especially older, obese men with higher HOMA-IR and moderate-to-severe NAFLD—were more likely to have non-viable BT and higher levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ . Up to 10% of NAFLD patients showed LSM

suggesting a high risk of liver fibrosis, but this condition was confirmed by histology in just 5.7% of the patients. Diabetes mellitus, elevated ALT and ERS were more common in patients at high risk of fibrosis.

Our study suggests that chronic inflammation, represented by higher levels of TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ , and non-viable BT could contribute to the development of NAFLD in patients with psoriasis. However, our data are descriptive and do not provide mechanistic evidence to definitively demonstrate this. Additional experimental studies are needed to evaluate the underlying biological mechanisms and confirm this pathogenic association.

## Material and methods

**Design and setting.** This prospective, descriptive observational study took place at the psoriasis unit of the dermatology service in the General University Hospital of Alicante, located on the south-eastern Mediterranean coast of Spain. This unit serves a population of approximately 267,000 people.

**Participants and data collection.** Inclusion criteria were: aged at least 18 years, with a diagnosis of moderate-to-severe psoriasis<sup>48</sup>, presenting to our center from 1 September 2017 to 31 May 2018, and providing informed consent. Exclusion criteria along with epidemiological, clinical, and laboratory variables are recorded in Supplementary Table S7. Metabolic syndrome was defined according to the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III<sup>49</sup>. Analytical parameters were dichotomized according to the thresholds for normal values used in our laboratory<sup>50</sup>.

Active treatment was defined as that which started at least six months before, and was classified into five categories: topical treatment, phototherapy, systemic treatment (methotrexate, retinoids, and cyclosporine), apremilast and biologics (including both anti-TNF, anti-IL-12/23, anti-IL-17, and anti-IL-23 therapies). Severity was determined according to the BSA affected, PASI, and PGA (range 0 to 4). Visual analog scales were employed to measure pain and itch related to psoriasis, and the DLQI to assess quality of life.

**Identification of non-viable bacterial translocation.** Non-viable BT was defined as the presence of bacterial DNA in blood in a negative microbiological culture. Total DNA extraction from homogenized specimens was undertaken with the QIAamp DNA Tissue kit (QIAGEN, Barcelona, Spain). A standard PCR followed by partial nucleotide sequencing of the 16S rRNA gene was performed according to the methodology described elsewhere<sup>51</sup>. Two microliters of template were added into a reaction mix containing 10 mmol/L Tris buffer (pH 8.3), 50 mmol/L KCl, 1.5 mmol/L Mg<sub>2</sub>, 200  $\mu$ mol/L of each deoxynucleoside triphosphate, 50 pmol of primers 5'-AGAGTTTGAT-CATGGCTCAG-3' and 5'-ACCGCGACTGCTGCT-GGCAC-3', and 1.25 U BioTaq (Bio-line, London, England) to reach a final volume of 50  $\mu$ L. The primers located at positions 7–27 and 531–514 (*Escherichia coli* numbering) are universal eubacterial primers that will amplify any known bacterial 16S ribosomal RNA gene. A 35-cycle PCR was run in a GeneAmp 9700 (Applied Bio-systems, Foster City, CA) at: 94 °C for 30 s, 55 °C for 30 s, and 72 °C. The detection limit of the technique was 5 pg/mL of bacterial DNA. Samples under detection limit were considered negative.

**Measure of serum cytokine levels.** Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) were performed in serum for TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-17, IL-23, IL-12 and (TGF- $\beta$ ) (Rat Quantikine kits, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). All samples were tested in triplicate and read in a Sunrise Microplate Reader (Tecan, Männedorf, Switzerland). The lower limit of detection for each assay was 5 pg/mL. Standard curves were generated for every plate, and the average zero standard optical densities were subtracted from the rest of the standards, controls, and samples to obtain a corrected concentration.

**Assessment of NAFLD.** A board-certified radiologist performed hepatic ultrasound in all participants, using a Toshiba Aplio 300 and Aplio 500 ultrasound scanner with a 3.5-MHz Convex abdominal probe. All patients included underwent a hepatic ultrasound to assess hepatic steatosis, which was defined by unique features including bright hepatic echoes, increased hepatorenal echogenicity, and vascular blurring of the portal or hepatic vein. Severity was defined as grade 1 (mild steatosis), 2 (moderate), or 3 (severe steatosis), as described elsewhere<sup>52</sup>.

NAFLD was diagnosed in patients with hepatic steatosis after excluding secondary causes of steatosis. We classified NAFLD patients in two groups based on the severity of steatosis, as assessed by ultrasound: mild NAFLD and moderate-to-severe NAFLD.

Non-invasive tests for liver fibrosis were performed in all NAFLD patients: NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis-4 (FIB-4), and hepatic transient elastography by Fibroscan, as described elsewhere<sup>53</sup>. Patients with LSM of more than 7.8 kPa underwent liver biopsy to confirm advanced liver fibrosis and/or NASH. Liver biopsies were performed percutaneously with ultrasound guidance and 16 G  $\times$  15 cm tru-cut needles (Biopince Full core Biopsy Instrument; Argon medical Devices, TX USA). Liver histology was classified according to the NAFLD activity score (NAS)<sup>54</sup>. NASH was defined as steatosis plus lobular inflammation and ballooning degeneration<sup>55</sup>.

**Statistical analysis.** Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical variables were compared according to the presence of NAFLD and explanatory variables including age, sex, and metabolic syndrome, using the chi-squared test of homogeneity. We undertook a ROC curve analysis, establishing a cutoff for each of the cytokines to identify individuals who had NAFLD.

Crude ORs and 95% CIs were calculated to assess the association between explanatory variables and both NAFLD and risk of fibrosis. All variables yielding a p value of less than 0.05 were included in a saturated,

multivariable logistic regression model. All analyses were carried out IBM SPSS Statistics v25 for Mac (Armonk, NY) or Prism (GraphPad).

**Ethical aspects.** The institutional review board of University General Hospital of Alicante & Alicante Institute of Sanitary and Biomedical Research (ISABIAL), reviewed and approved the study protocol (Ref. CEIC PI2017/27). All participants provided written informed consent. Data confidentiality and patient anonymity were maintained at all times, in accordance with Spanish regulations on observational studies<sup>56</sup>.

Received: 17 January 2021; Accepted: 6 April 2021

Published online: 21 April 2021

## References

- Dauden, E. *et al.* Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **32**, 2058–2073 (2018).
- Mantovani, A., Gisondi, P., Lonardo, A. & Targher, G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel Hepato-Dermal axis?. *Int. J. Mol. Sci.* **17**, 217 (2016).
- Griffiths, C. E. & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* **370**, 263–271 (2007).
- Ferrándiz, C., Carrascosa, J. M. & Toro, M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* **105**, 504–509 (2014).
- Takeshita, J. *et al.* Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J. Am. Acad. Dermatol.* **76**, 377–390 (2017).
- Gisondi, P., Targher, G., Zoppini, G. & Girolomoni, G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* **51**, 758–764 (2009).
- 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.* **40**, 722–727 (2015).
- Wenk, K. S., Arrington, K. C. & Ehrlich, A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **25**, 383–391 (2011).
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. & Pagano, G. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann. Med.* **43**, 617–649 (2011).
- Younossi, Z. *et al.* Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 11–20 (2018).
- Pais, R. *et al.* NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol.* **65**, 1245–1257 (2016).
- Awosika, O. *et al.* A case-control study to evaluate the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among patients with moderate-to-severe psoriasis. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **11**, 33–37 (2018).
- Icen, M. *et al.* Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* **60**, 394–401 (2009).
- Phan, K., Onggo, J., Charlton, O. & Smith, S. D. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas. J. Dermatol.* **60**, e352–e355 (2019).
- Gisondi, P., Bellinato, F., Girolomoni, G. & Albanesi, C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front. Pharmacol.* **11**, 12 (2020).
- Perera, G. K., Di Meglio, P. & Nestle, F. O. Psoriasis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* **7**, 385–422 (2012).
- Engler, D., Chezuba, H. P. & Masuku, P. Psoriasis. *SA Pharm. J.* **84**, 38–42 (2017).
- Frank Nestle, P. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* **361**, 496–505 (2009).
- Muramatsu, S., Kubo, R., Nishida, E. & Morita, A. Serum interleukin-6 levels in response to biologic treatment in patients with psoriasis. *Mod. Rheumatol.* **27**, 137–141 (2017).
- Bai, F. *et al.* Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **9**, 1266–1278 (2018).
- Miele, L. *et al.* Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **49**, 1877–1887 (2009).
- Henaó-Mejía, J. *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* **482**, 179–185 (2012).
- Caballería, L. *et al.* Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**, 24–32 (2010).
- Roberts, K. K. *et al.* The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **41**, 293–300 (2015).
- Magdaleno-Tapia, J. *et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate-severe psoriasis: A cross-sectional cohort study. *Australas. J. Dermatol.* **61**, 105–109 (2020).
- Caballería, L. *et al.* Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in a Spanish population: Influence of the diagnostic criteria used. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **24**, 1007–1011 (2012).
- Caballería, L. *et al.* Factores de riesgo asociados a la presencia de hígado graso no alcohólico: Un estudio de casos y controles. *Med. Clin.* **141**, 233–239 (2013).
- Younossi, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84 (2016).
- Love, T. J., Qureshi, A. A., Karlson, E. W., Gelfand, J. M. & Choi, H. K. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the national health and nutrition examination survey, 2003–2006. *Arch. Dermatol.* **147**, 419–424 (2011).
- Ramos, A. N., de OliveiraRocha, B., de AlmeidaRêgo, V. R. & de Follador, O. M. The linkage between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease: a literature review: PubMed. *Acta Dermatovenerol. Croat* **22**, 132–136 (2014).
- Miele, L. *et al.* Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* **51**, 778–786 (2009).
- Chularojanamontri, L., Silpa-archa, N., Wongpraparut, C. & Limphoka, P. Long-term safety and drug survival of acitretin in psoriasis: a retrospective observational study. *Int. J. Dermatol.* **58**, 593–599 (2019).
- Pongpit, J. *et al.* Liver stiffness measurement in psoriasis: Do metabolic or disease factors play the important role?. *Biomed Res. Int.* **2016**, 1–6 (2016).
- Carrascosa, J. M., Bonanad, C., Dauden, E., Botella, R. & Oliveira-Martin, A. Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease. *Actas Dermo-Sifiliograficas* **108**, 506–514 (2017).
- Rosenberg, P. *et al.* Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J. Hepatol.* **46**, 1111–1118 (2007).

36. Walker, A. M. *et al.* Determinants of serious liver disease among patients receiving low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **36**, 329–335 (1993).
37. Cuenza, L. R., Razon, T. L. J. & Dayrit, J. C. Correlation between severity of ultrasonographic nonalcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk among Filipino wellness patients. *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* **9**, 85–89 (2017).
38. Francés, R. *et al.* Translocation of bacterial DNA from Gram-positive microorganisms is associated with a species-specific inflammatory response in serum and ascitic fluid of patients with cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.* **150**, 230–237 (2007).
39. Bellot, P., Francés, R. & Such, J. Pathological bacterial translocation in cirrhosis: Pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int.* **33**, 31–39 (2013).
40. Gutiérrez, A. *et al.* Gut bacterial DNA translocation is an independent risk factor of flare at short term in patients with crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 529–540 (2016).
41. Gutiérrez, A. *et al.* Antimicrobial peptide response to blood translocation of bacterial DNA in Crohn's disease is affected by NOD2/CARD15 genotype. *Inflamm. Bowel Dis.* **17**, 1641–1650 (2011).
42. Gutiérrez, A. *et al.* Cytokine association with bacterial DNA in serum of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* **15**, 508–514 (2009).
43. Gómez-Hurtado, I. *et al.* Norfloxacin is more effective than Rifaximin in avoiding bacterial translocation in an animal model of cirrhosis. *Liver Int.* **38**, 295–302 (2018).
44. Gutiérrez, A. *et al.* Genetic susceptibility to increased bacterial translocation influences the response to biological therapy in patients with Crohn's disease. *Gut* **63**, 272–280 (2014).
45. Hispán, P. *et al.* Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active hidradenitis suppurativa. *Arch. Dermatol. Res.* **312**, 159–163 (2020).
46. Ramírez-Boscá, A. *et al.* Identification of bacterial DNA in the peripheral blood of patients with active psoriasis. *JAMA Dermatol.* **151**, 670–671 (2015).
47. Dixon, J. B., Bhathal, P. S. & O'Brien, P. E. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* **121**, 91–100 (2001).
48. Daudén, E., Puig, L., Ferrándiz, C., Sánchez-Carazo, J. L. & Hernanz-Hermosa, J. M. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **30**, 1–18 (2016).
49. Cleeman, J. I. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *J. Am. Med. Assoc.* **285**, 2486–2497 (2001).
50. Lee, J. H. *et al.* Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig. Liver Dis.* **42**, 503–508 (2010).
51. Such, J. *et al.* Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology* **36**, 135–141 (2002).
52. Dasarathy, S. *et al.* Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: A prospective study. *J. Hepatol.* **51**, 1061–1067 (2009).
53. Anstee, Q. M. *et al.* Noninvasive tests accurately identify advanced fibrosis due to NASH: Baseline data from the STELLAR trials. *Hepatology* **70**, 1521–1530 (2019).
54. Kleiner, D. E. *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **41**, 1313–1321 (2005).
55. Yeh, M. M. & Brunt, E. M. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology* **147**, 754–764 (2014).
56. AHRQ. *Quality Indicators Technical Specifications Updates—Version 6.0 (ICD-9)*. [https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Archive/PQI\\_TechSpec\\_ICD09\\_v60.aspx](https://www.qualityindicators.ahrq.gov/Archive/PQI_TechSpec_ICD09_v60.aspx) (2016).

## Acknowledgements

This research has been supported by a research grant from the Institute of Health and Biomedical Research of Alicante (ISABIAL)/FISABIO Foundation (180140), the Innovation Prize in the Health Field of Celgene of the University of Alcalá de Henares, and an unrestricted grant by Abbvie. We would like to thank Meggan Harris for her help in editing the manuscript.

## Author contributions

I.B.R. and J.M.R.R. planned and designed the project. I.B.R., P.B., D.R.P., I.H.R., F.M., R.F., J.M.R.R. performed the acquisition, analysis and interpretation of data. I.B.R., P.B., and J.M.R.R. write original draft. All authors reviewed the manuscript.

## Competing interests

I.B.R. acted as a consultant and/or speaker for and/or participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis, including Janssen Pharmaceuticals Inc, Amiral SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo-Pharma, Pfizer-Wyeth, MSD, and UCB. The rest of the authors state do not declare conflicts of interest.

## Additional information

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88043-8>.

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to I.B.-R.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021



