



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPATICA EN PACIENTES CON PSORIASIS
DETECTADA POR ELASTOGRAFIA DE TRANSICION”**

TESIS QUE PRESENTA
DRA. BEATRIZ EVELIA CORRALES ROSAS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE**

DERMATOLOGÍA

ASESOR CLINICO:
DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ

ASESORES METODOLÓGICOS:
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA
DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

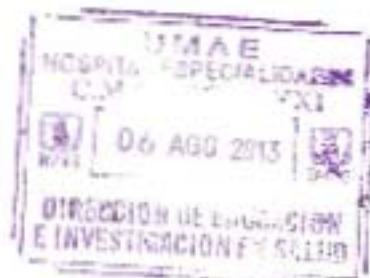


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISI3N DE EDUCACI3N EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. ADRIANA ELIZABETH AN DES FONSECA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. ALFREDO AREVALO L3PEZ
DIRECTOR DE TESIS Y MEDICO AJSCRITO AL SERVICIO DE
DERMATOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIAL DADES CMN SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Comisión Nacional de Investigación en Salud



"2013, Año de la Calidad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEMILVEDA GUERRER, CENTRO MEDICO NACIONAL SOCLO XXI,
D.F., SUE.

FEC-A 24/07/2013

DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPATICA EN PACIENTES CON PSORIASIS DETECTADA POR ELASTOGRAFIA DE TRANSICION

que usted someti6 a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-2013

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD FEDERAL

AGRADECIMIENTOS

A mis papas Miguel Ángel y Graciela, y mis hermanos, que han estado siempre en las buenas, en las malas y en las peores, todo lo que tengo se los debo a ustedes.

Al Dr. Alfredo Arévalo, por su paciencia, comprensión y enseñanzas de vida y de dermatología. Gracias por haber aceptado realizar este trabajo y por hacerlo suyo, fue un honor trabajar con usted.

A la Dra. Liliana Serrano, por su apoyo en estos 3 años y sobre todo por la confianza y amistad que siempre me demostró.

A mi jefe de servicio, Dra. Adriana Anides, que siempre me alentó para seguir adelante, le agradezco que haya creído que podría lograrlo.

A mis profesores Dr. Roberto Blancas, Dr. Aarón Vázquez y Dr. Luis Javier Méndez, tengan por seguro que todas sus enseñanzas valieron la pena, me llevo lo mejor de cada uno de ustedes.

Al Dr. Norberto Chávez, gracias por el gran apoyo y entusiasmo que puso en este trabajo.

A todos los que creyeron en mí y sobre todo a los que no lo hicieron, este es el resultado de un gran esfuerzo y sin duda valió la pena.

ABREVIATURAS

MTX: Metotrexate

P-III-NP: Péptido amino-terminal de procolágeno III

P-I-CP: Péptido carboxi-terminal de procolágeno I

MMPs: Metaloproteinasas

TIMPs: Inhibidores de metaloproteinasas de matriz

anti-TNF alfa: Bloqueadores de TNF-alfa

IFXB: Infliximab

ETCP: Etanercept

ADMB: Adalimumab

CYA: Ciclosporina A

TGF- β 1: Factor transformante del crecimiento β 1

VHC: Virus de hepatitis C

VHB: Virus de hepatitis B

ALT: Alanino amino transferasa

AST: Aspartato amino transferasa

BT: Bilirrubina total

CTGF: Factor de crecimiento de tejido conectivo

DTA: Dosis total acumulada

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

INDICE

I.	ANTECEDENTES.....	7
	Aspectos generales.....	7
	Metotrexate en psoriasis.....	8
	Toxicidad hepática por metotrexate.....	10
	Métodos de estudio de fibrosis hepática.....	12
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
III.	JUSTIFICACION.....	15
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
V.	OBJETIVO.....	16
VI.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
VII.	PROCEDIMIENTOS.....	17
VIII.	ANALISIS ESTADÍSTICO.....	20
IX.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
X.	RECURSOS.....	20
XI.	RESULTADOS.....	22
XII.	DISCUSIÓN.....	24
XIII.	CONCLUSIONES.....	26
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	31
	ANEXOS.....	32

I. ANTECEDENTES

Aspectos generales

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, con predisposición genética e influencia de factores ambientales sobre su desarrollo, que se presenta en 2-3% de la población general.^{1, 2} Se puede presentar a cualquier edad, sin embargo, es más frecuente en los grupos de edad de 20-30 años y de 50-60 años. La calidad de vida de los pacientes, sobre todo en aquellos con enfermedad grave, puede verse afectada de igual manera que los pacientes con cáncer.³

En forma reciente se ha reconocido la asociación de la psoriasis con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Existe evidencia epidemiológica sobre un mayor riesgo de infarto agudo del miocardio y muerte de causa cardiovascular en los pacientes con psoriasis grave.³

La psoriasis puede mostrar diferentes formas clínicas, de las cuales la variedad en placas representa alrededor del 80% de los casos, y se caracteriza por una evolución persistente y prolongada, de modo que la mejoría espontánea es relativamente rara.³ Con relación a la gravedad del padecimiento, aunque la mayoría de los pacientes presentan enfermedad de leve a moderada, existen formas graves que se presentan en un 20% de los casos. La gravedad de la psoriasis está determinada por varios aspectos clínicos: la extensión de la superficie corporal afectada, la distribución de las áreas afectadas (p. ej., palmas y plantas), y la propia severidad de las lesiones, que en conjunto pueden interferir significativamente con las actividades de la vida diaria del paciente.⁴ El tratamiento de la psoriasis puede ser tópico o sistémico, y su selección va a depender de múltiples factores que incluyen: severidad de la enfermedad, comorbilidad,

preferencias del paciente, experiencia del médico y la disponibilidad de los medicamentos.⁵ De las opciones de tratamiento sistémico para la psoriasis existen dos grupos de fármacos: medicamentos convencionales como metotrexate (MTX), ciclosporina y acitretina; y los llamados agentes biológicos (agentes anti-TNF alfa; anti-IL-12/23).

Metotrexate en psoriasis

El MTX es un antimetabolito análogo del ácido fólico, derivado por metilación en N10 de la ametopterina, su precursor. Inhibe competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa, que es necesaria para la síntesis de purinas.⁶

El uso terapéutico del MTX en psoriasis comenzó en 1951, sin embargo, su aprobación por la FDA para esa indicación apareció hasta 1972.⁷ Aunque no se conoce por completo su mecanismo de acción en psoriasis, existe evidencia experimental sobre algunos fenómenos como la inducción de apoptosis en los linfocitos activados; así como la inhibición de la activación y expresión de ciertas moléculas de adhesión por parte esas células.⁷ Otros efectos conocidos incluyen, inhibición de la hiperproliferación epidérmica, y reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos que están involucrados en el desarrollo de las lesiones cutáneas.⁸

El MTX es el medicamento convencional mas utilizado por su efectividad y seguridad a largo plazo, además de un cómodo esquema de administración. Son diversas las situaciones clínicas en psoriasis, en las que se emplea este medicamento, siendo una de las habituales cuando el tratamiento tópico o la fototerapia han fallado.⁹ La dosis habitual varía de 7.5-15 mg/semana, con una

dosis máxima de 25 mg, administrada por vía oral, aunque la vía parenteral es igualmente útil especialmente en caso de intolerancia gástrica.¹⁰⁻¹² La eficacia de este medicamento en psoriasis en placas puede alcanzar una mejoría del 75% en 50–60% de los pacientes,⁴ mientras que una mejoría del 50% puede observarse en el 84% de los casos.¹¹ El tratamiento con MTX en psoriasis puede efectuarse en forma de monoterapia, pero también es posible su uso en forma de esquema combinado con otros medicamentos como retinoides y agentes anti-TNF como Infliximab, con la cual se busca reducir la incidencia del desarrollo de anticuerpos anti-Infliximab y con esto aumentar la eficacia. Otros reportes se han hecho con ciclosporina más metotrexate, sin embargo esta combinación suele aumentar los efectos adversos y la inmunosupresión.^{13, 14}

Los efectos adversos más comunes provocados por MTX en pacientes con psoriasis, se presentan a nivel gastrointestinal y se manifiestan como náusea, vómito, dispepsia, dolor abdominal, diarrea y anorexia. Otras formas de toxicidad por MTX, de mayor gravedad, incluyen supresión de la médula ósea, neumonitis intersticial, y de manera especial fibrosis hepática y cirrosis.⁸ El riesgo de estos efectos adversos está relacionado con diversos factores, entre ellos la dosis y el régimen utilizado. En caso de que ocurra algún evento adverso, la dosis debe ser disminuida o incluso interrumpida. El riesgo de hepatotoxicidad parece incrementarse cuando se llega a 3g de DTA. Otros factores que deben ser tomados en cuenta son la edad del paciente, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes. Especial cuidado se debe de tener en pacientes geriátricos en los

que a dosis debe ser menor debido a una disminución en la tasa de filtración renal.¹³

Después de su absorción, MTX se une a la albúmina sérica, un número importante de medicamentos, incluyendo salicilatos, sulfonamidas, fenilhidantoína y algunos antibióticos (penicilina, tetraciclinas, cloranfenicol y trimetoprim), disminuyen esta unión y esto aumenta el riesgo de toxicidad. Algunos AINES incrementan los niveles séricos de MTX y con esto la toxicidad, razón por la que se recomienda evitar el uso simultáneo de estos fármacos.¹³

Toxicidad hepática por MTX

El manejo de la psoriasis con MTX puede representar una opción de tratamiento altamente efectiva, sin embargo, su uso por un periodo prolongado enfrenta el riesgo de efectos adversos, particularmente en el hígado. La toxicidad por MTX depende de la concentración extracelular del fármaco, y del tiempo de exposición al mismo, de modo que la toxicidad guarda relación con la duración del tratamiento.⁸ La patogenia del daño hepático inducido por MTX es poco conocida, sin embargo, la acumulación de un metabolito poliglutamado de MTX dentro de los hepatocitos, podría ser el responsable de los efectos adversos en el hígado.⁶ Aunque el riesgo de toxicidad hepática está relacionado directamente con la dosis utilizada y con la duración del tratamiento, existen otros factores que pueden contribuir al riesgo de hepatotoxicidad, tales como diabetes, obesidad, falla renal, consumo de alcohol y enfermedades hepáticas previas.^{6, 14, 15}

La frecuencia de hepatotoxicidad asociada a MTX es variable, siendo hasta del 26%.⁸ En una cohorte de 125 pacientes con psoriasis, se revisaron 278

biopsias hepáticas (media de 2 por paciente) y se detectó fibrosis en 19 casos (15%), cuya dosis total acumulada varió de 1500 a 6000mg.⁶ En un estudio de seguimiento a 10 años de 710 pacientes con psoriasis, de los cuales 66 casos recibieron MTX, y sólo se documentó hepatotoxicidad por el medicamento en 6 de ellos (9%), que ameritó interrupción del fármaco.⁹ En otra serie, Warren estudió 330 pacientes, y detectó hepatotoxicidad en el 19.7% de ellos.¹⁶ Si bien la frecuencia de hepatotoxicidad por MTX en pacientes con psoriasis es variable, de manera excepcional es un motivo de interrupción del tratamiento, a diferencia de lo informado en series de pacientes con otras enfermedades, como la artritis reumatoide.⁶

Se han publicado guías sobre el uso de MTX en psoriasis, enfatizando las precauciones y vigilancia con relación al riesgo de daño hepático, las cuales sugieren reconocimiento de factores de riesgo y monitorización periódica mediante pruebas de funcionamiento hepático y medición de P-III-NP, e incluso con biopsia hepática después de una dosis acumulada de 1-1.5g.¹⁵ No obstante, en la práctica estos métodos de diagnóstico plantean limitaciones y dificultades que restringen su aplicación o utilidad en la evaluación y detección de hepatopatía por MTX. En múltiples estudios clínicos se ha demostrado que valores normales de transaminasas séricas, no excluyen la presencia de daño hepático.¹⁵ Aunque es clara la necesidad de una vigilancia apropiada sobre el riesgo de hepatotoxicidad relacionado con el uso de MTX, los métodos disponibles, diferentes a la biopsia hepática, no son suficientes para una evaluación apropiada.¹⁵

Métodos de diagnóstico de fibrosis hepática

La evaluación precisa y segura de la presencia y grado de fibrosis hepática representa una necesidad en la monitorización clínica de los pacientes, ya sea que reciban atención por enfermedad hepática en general, y en forma particular en los pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX; sin embargo, los métodos convencionales utilizados para ese fin plantean problemas operativos, de precisión y seguridad.¹⁷ La detección y estimación del grado de fibrosis hepática son importantes para el diagnóstico oportuno de cirrosis y para el tratamiento de las enfermedades crónicas del hígado.¹⁸

Tradicionalmente se ha considerado a la biopsia hepática el estándar de oro para el diagnóstico y la estadificación de la fibrosis hepática. Este método permite obtener información no sólo de fibrosis, sino de otros procesos que afectan el hígado como inflamación, necrosis, esteatosis y depósitos de hierro o cobre. Sin embargo cabe destacar que este procedimiento posee algunos inconvenientes, entre los que se encuentran el alto costo, errores en la toma de muestra, y la imprecisión debida a la variabilidad inter observador en la interpretación histopatológica. Además conlleva a un riesgo importante de morbi-mortalidad, relacionada con dolor y complicaciones tales como hemorragia intraperitoneal y lesión al sistema hepato-biliar.^{17, 18} Ante este panorama, se han desarrollado métodos no invasivos para detectar y estadificar la fibrosis hepática. Estos métodos van desde marcadores séricos hasta avanzadas técnicas de imagen. En la actualidad, los procedimientos no invasivos pueden recomendarse como herramientas de escrutinio, para reducir el número de pacientes que se someterán a biopsia hepática:^{17, 19}

a) Un método que combina ultrasonografía convencional con la evaluación de la rigidez local es llamado ARFI por sus siglas en inglés (Acoustic radiation force impulse). Una gran ventaja es que puede ser realizado integrando un programa especial al ultrasonido convencional, lo cual reduce los costos.

b) Imagen por resonancia magnética (IRM), es una tecnología que puede ser usada para medir la rigidez hepática y las anomalías en la difusión de agua que se asocian con cirrosis. Una modificación a este método es la elastografía por resonancia magnética que visualiza y mide las ondas acústicas que progresan a lo largo del tejido. Esta técnica tiene un alto costo en comparación con otras no invasivas.¹⁷

c) Los biomarcadores séricos se han estudiado recientemente. La eficacia de éstos ha sido comparada con los métodos ya existentes, sin embargo es limitada y no hay estudios en grandes cohortes.

Aún cuando no existe un marcador ideal, se han identificado algunos posibles indicadores de fibrosis cuando se usan en combinación con otros. Éstos biomarcadores se dividen en directos e indirectos, ambos pueden ser usados solos o en combinación. Los biomarcadores más comúnmente usados son: péptido amino-terminal de procolágeno III (P-III-NP) y el péptido carboxi-terminal de procolágeno I (P-I-CP), metaloproteinasas 2, 3 y 9 (MMPs) e inhibidores de metaloproteinasas de matriz (TIMPs). Otros marcadores directos son factor transformante del crecimiento β (TGF- β 1), ácido hialurónico, YKL-40, laminina y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF). La relación AST/ALT ha sido validada para esteatosis hepática no alcohólica, índice PGA y la relación AST/plaquetas (APRI) son otros métodos indirectos utilizados.

d) Recientemente se ha introducido la elastografía de transición (Fibroscan[®]), como un método no invasivo para evaluar fibrosis hepática, cuya ventaja principal estriba en la obtención de valores equiparables a la información proporcionada por una biopsia, lo que permitiría su empleo en sustitución de la biopsia para el diagnóstico de fibrosis hepática.²⁰ El principio básico de Fibroscan[®] se basa en la velocidad de propagación de una onda a través de un tejido homogéneo, la cual es proporcional a su elasticidad (rigidez), y se ha demostrado una correlación con el grado de fibrosis hepática.¹⁷ La utilidad y validez de este método ha sido demostrada en pacientes con hepatitis por virus C y en hepatopatía colestásica.^{21,22}

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de metotrexate por un periodo prolongado es un tratamiento habitual en los pacientes con psoriasis, sobre la base de una respuesta clínica satisfactoria y en ausencia de toxicidad clínica o de laboratorio. Sin embargo, la duración prolongada del tratamiento por varios años, posiblemente relacionada con una dosis acumulada mayor de 1.5 g, incrementa el riesgo para desarrollar hepatotoxicidad grave. Aunque existen diversos métodos para evaluar esa toxicidad, la biopsia hepática sigue siendo el de mayor precisión, no obstante entraña dificultades técnicas y riesgos de morbilidad y mortalidad que limitan su uso en forma masiva. En este sentido, la disponibilidad de métodos alternativos no invasivos para investigar fibrosis hepática, haría posible una evaluación periódica con mayor precisión y seguridad.

III. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con psoriasis que reciben atención médica en el Servicio de Dermatología de este hospital, representan una de las poblaciones más numerosas, y por lo menos el 50% de ellos reciben tratamiento continuo con metotrexate, ya sea en forma de monoterapia o como tratamiento combinado. La evaluación de toxicidad hepática en esos casos se basa únicamente en la evaluación clínica, pruebas bioquímicas de funcionamiento hepático y ultrasonido convencional. En ausencia de otros métodos, y con las reservas que implica la realización de una biopsia hepática, sería de gran utilidad conocer la utilidad de un estudio no invasivo como la elastografía de transición, en la evaluación de fibrosis

hepática, especialmente en aquellos casos que han recibido tratamiento continuo por más de cuatro años.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de fibrosis hepática detectada por elastografía de transición en pacientes con psoriasis?

V. OBJETIVO

Objetivo Principal

Determinar la proporción de pacientes con fibrosis hepática avanzada en un grupo de pacientes con psoriasis, detectada por elastografía de transición.

VI. MATERIAL Y METODOS

- 1. DISEÑO DEL ESTUDIO:** Transversal
- 2. UNIVERSO DE TRABAJO:** Pacientes con psoriasis que reciben atención en servicio de Dermatología de HE CMN SXXI.
- 3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** Se incluirán todos los pacientes con psoriasis que reciben atención médica habitual en nuestro Servicio, que se encuentren en tratamiento con MTX o con otros agentes.
- 4. TAMAÑO DE LA MUESTRA:** No probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de psoriasis, cualquier forma clínica, que reciban o hayan recibido tratamiento sistémico con MTX, ciclosporina, o agentes biológicos.
- Pacientes mayores de 18 años, cualquier género.
- Pacientes que acepten participar en el presente estudio.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes en quienes no sea posible realizar el estudio por motivos técnicos.
- Pacientes que no quieran colaborar con el estudio

VII. PROCEDIMIENTOS

1. Variables cualitativas:

- Género: Masculino o femenino
- DM: Presencia o ausencia de DM, definida como glucosa en ayuno ≥ 126 mg/l en 2 o más ocasiones o glucosa en cualquier momento > 200 mg/dl.
- HAS: Presencia o ausencia de HAS, definida como más de dos tomas al azar $\geq 140/90$ mm/Hg.
- Dislipidemia: Presencia o ausencia de hipotrigliceridemia o hipercolesterolemia, definida como hipotrigliceridemia ≥ 150 mg/dl; hipercolesterolemia ≥ 200 mg/dl.

- Consumo de alcohol: se definió como consumo de 2 o mas copas por semana
- Virus Hepatitis B: Se define como positivo o negativo
- Virus Hepatitis C: positivo o negativo
- Hepatopatía preexistente: Presencia de anormalidades bioquímicas con incremento de la concentración sérica de transaminasas (TGO, TGP), o de fosfatasa alcalina mayor del doble respecto del valor normal; y/o un estudio de ultrasonido anormal.

2. Variables cuantitativas:

- Edad: Expresada en años
- IMC: Relación entre peso y talla corporal. Bajo peso $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$, peso normal $19-24.9 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso $25-29.9 \text{ kg/m}^2$, obesidad $>30 \text{ kg/m}^2$.
- Duración y DTA del tratamiento con MTX: se realizará un cálculo de la dosis utilizada a lo largo del tratamiento y de la dosis media por semana.
- Aspartato amino transferasa (AST): Disminución $\leq 2 \text{ U/L}$; aumento $\geq 38 \text{ U/L}$.
- Alanino amino transferasa (ALT): Disminución $\leq 2 \text{ U/L}$; aumento $\geq 41 \text{ U/L}$.
- Bilirrubina total (BT): aumento $\geq 1.10 \text{ mg/dl}$
- Fosfatasa alcalina (FA): disminución $\leq 40 \text{ U/L}$; aumento $\geq 129 \text{ U/L}$.
- Fibrosis hepática: formación de una cantidad excesiva de matriz extracelular, a manera de tejido de cicatrización en el parénquima hepático. Se expresará en F0= sin fibrosis, F1= fibrosis portal sin septos afectados, F2= fibrosis portal con algunos septos afectados, F3= numerosos septos afectados sin cirrosis, F4= cirrosis.

3. Elastografía (hepática) de transición:

La elastografía de transición (FibroScan[®]) es un método no invasivo para evaluar la presencia y el grado de fibrosis hepática, mediante ultrasonido. El estudio es indoloro, rápido (menos de 5 minutos) y se realiza en pacientes ambulatorios. Para realizar el estudio, el paciente se coloca en posición de decúbito dorsal, con la extremidad superior derecha en flexión apoyada detrás de la cabeza, para facilitar el rastreo respectivo del cuadrante superior derecho del abdomen. La elasticidad se mide a una profundidad de 25 a 65 mm bajo la superficie de la piel. El área de medición crea un espacio volumétrico con la forma de un cilindro con un diámetro de 1 cm y una longitud de 4 cm (volumen 100 veces mayor al tamaño de una biopsia).¹⁵ Se utiliza un transductor cuya punta se coloca sobre la piel, sobre el espacio intercostal correspondiente al lóbulo derecho del hígado; siendo esta el área donde habitualmente se realiza la biopsia hepática percutánea. Una vez que se ha ubicado el área de medición, el operador presiona el botón de sondeo (captura) para iniciar un registro. El software respectivo determina si cada medición es exitosa o no. Cuando el intento resulta fallido, la máquina no genera ninguna lectura. Los valores de rigidez (elasticidad/resistencia) hepática se encuentran entre 2.5 y 75 kPa.^{17, 18} El resultado se expresa según la escala de METAVIR, que evalúa la actividad necroinflamatoria por grados de 0-4 como sigue: F0= sin fibrosis, F1= fibrosis portal sin septos afectados, F2= fibrosis portal con algunos septos afectados, F3= numerosos septos afectados sin cirrosis, F4= cirrosis.²³

Por cada paciente se llenará una hoja de registro (Anexo # 1) que incluirá las variables anteriormente mencionadas. Con relación a la psoriasis se tomará en cuenta el tratamiento previo con MTX y la terapia actual, así como la dosis total acumulada de MTX. A todos los pacientes se les realizará elastografía de transición (FibroScan[®]) para determinar la presencia de fibrosis hepática.

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos analizados serán expresados en forma de medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cuantitativas serán expresadas como media \pm DE ó medianas (rango intercuartílico) de acuerdo a la distribución de las variables; y las variables cualitativas serán expresadas como frecuencias y porcentajes.

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido en la Declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos. A cada paciente se le explicará en qué consiste el estudio y el propósito del mismo, así como el lugar donde deberá acudir para su realización, lo cual quedará asentado en una hoja de consentimiento informado (Anexo # 2).

X. RECURSOS

1. Humanos

- Un médico de base y un médico residente del Servicio de Dermatología del HE CMN "Siglo XXI".
- Un médico especialista en gastroenterología con entrenamiento especial en la realización de la elastografía de transición que se encuentra en Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad en Fundación Clínica Médica Sur.
- Personal asistente de la misma clínica en la Fundación Clínica Médica Sur

2. Materiales

- Material de papelería: hojas para el formato de registro individual de pacientes.
- Una computadora personal para el registro de datos
- Considerando la disponibilidad del equipo para realización de la elastografía, hemos conseguido un acuerdo con la Fundación Clínica Médica Sur, en la que se llevará a cabo el estudio, sin costo alguno para el paciente.

3. Financieros

- Ninguno

XII. RESULTADOS

Se incluyeron 52 pacientes en el estudio, con una edad promedio de 54.9 ± 14 años; 34 fueron hombres (65.4%) y 18 mujeres (34.6%). En relación a las enfermedades concomitantes se encontraron 13 pacientes (25%) con DM, 17 pacientes (32.7%) con HAS, y 16 (30.8%) con dislipidemia. Se encontró hepatopatía preexistente en 11 pacientes que corresponde a 20.2% y de esto lo más frecuente fue esteatosis hepática e infección por VHC. (Tabla 1)

Las mediana de AST fue de 27 mUi/ml (22-35), ALT 28 mUi/ml (23-45), BT 0.62 mUi/ml (0.45-0.93). Cuatro pacientes presentaron aumento en la cifra de transaminasas, tres de ellos a más del doble (AST=82-126 U/L, ALT=70-252 U/L); de éstos pacientes, 2 tenían antecedente de infección por VHC, un paciente con esteatosis hepática y un paciente con hepatopatía por fármacos (probablemente por MTX).

Del total, 8 pacientes (15.4%) se encontraron en tratamiento tópico. Un total de 29 pacientes en tratamiento sistémico con agentes biológicos y de éstos 9 (17.3%) con IFXB, 14 (26.9%) con ADMB y 6 (11.5%) con ETCP. El tiempo de evolución de la psoriasis fue de 2-38 años.

Un total de 27 pacientes (54%) recibieron o recibían tratamiento con MTX. La mediana del tiempo de exposición a MTX fue de 52.5 meses (25-84 meses) con una dosis promedio semanal de $10.9 \text{ mg} \pm 3.1$ y una DTA de 1142.5 mg (672-3735 mg).

Fibrosis hepática detectada por elastografía de transición

Con relación a los hallazgos observados por éste método de estudio, 39 pacientes (76%) no presentaban datos de fibrosis (F0-F1), mientras que en 12 casos se encontró algún grado de fibrosis: 5 (9.6%) con F2 y 7 (13.5%) con F3-F4. Los resultados se muestran en la gráfica 1. No se incluyó un paciente por dificultades técnicas para realizar el estudio de elastografía.

Los pacientes con hepatopatía preexistente fueron 11 (21.6%), de estos casos, dos mostraron pruebas de funcionamiento hepático anormales; y con relación al estudio de elastografía, una paciente con F2 y 2 con F3-F4.

Para la evaluación de la dosis total acumulada de MTX y la presencia de fibrosis, se dividió al grupo en 2 categorías; la primera incluyó a los pacientes con DTA <1.5gr y la segunda en >1.5gr, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P=1.25$).

XIII. DISCUSION

Este estudio representa una primera aproximación para conocer la prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis, relacionada con el tratamiento con MTX.

Este problema se identificó en 12 pacientes (23.1%), siete de los cuales tenían hepatopatía preexistente: cirrosis e infección por VHC (2), esteatosis (3) y hepatopatía probablemente secundaria a fármacos (2). De modo que poco más de la mitad de los casos con fibrosis hepática detectada por elastografía, correspondió a pacientes con hepatopatía preexistente, y en los cuales representaría un problema esperado. De esos casos, sólo aquellos con esteatosis y uno por medicamentos, podrían guardar relación con la psoriasis y el tratamiento con MTX. Mientras que en los cinco casos restantes, la fibrosis hepática estuvo relacionada con la exposición a MTX.

Lindsay et al, estudió una cohorte de 54 pacientes con psoriasis en tratamiento prolongado con MTX, a quienes les realizó biopsia hepática y encontró una prevalencia de fibrosis leve en el 20%, y ningún caso con fibrosis avanzada,⁹ a diferencia de la frecuencia observada en nuestra serie. Una explicación para esta diferencia podría corresponder a un porcentaje mayor de pacientes con antecedente de alcoholismo (28% vs 15%). En los casos con fibrosis hepática no hubo una asociación significativa con la dosis total acumulada de MTX, de manera que podemos sugerir que la fibrosis depende en mayor medida de los factores predisponentes para hepatotoxicidad y es independiente de la dosis total de MTX.

Existen pocos estudios que evalúan la presencia de daño hepático en pacientes con psoriasis y hasta el momento no hay ninguno que examine la presencia de

fibrosis hepática detectada por elastografía de transición. Considerando que el MTX es un medicamento de primera elección para el manejo de la psoriasis, es necesario realizar evaluaciones adecuadas de los pacientes, antes, durante y después del tratamiento con MTX, las cuales podrían llevarse a cabo mediante procedimientos no invasivos como la elastografía de transición.

La muestra y el diseño de este estudio son insuficientes para demostrar el alcance de la elastografía de transición para detectar fibrosis hepática en los pacientes con psoriasis, especialmente en aquellos que reciben tratamiento con MTX, así como la influencia de los factores de riesgo y su contribución individual. No obstante, resulta promisorio su utilización rutinaria en la monitorización de hepatotoxicidad en pacientes con psoriasis.

XIV. CONCLUSIONES

El tratamiento con MTX en pacientes con psoriasis, independientemente de su duración, se asoció con una baja frecuencia de fibrosis hepática, detectada por el método de elastografía de transición. El MTX parece ser un medicamento relativamente seguro a las dosis utilizadas en pacientes con psoriasis, sin embargo, se mantiene como una necesidad el seguimiento estrecho para la detección oportuna de hepatotoxicidad. El método de elastografía hepática de transición ha demostrado ser un método útil y seguro para la detección de la fibrosis del hígado en diversos tipos de hepatopatía, y su aplicación en el estudio de pacientes con psoriasis, particularmente en aquellos que reciben tratamiento con MTX podría convertirse en un recurso igualmente preciso y seguro, a partir de su investigación sistematizada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 1–10.
2. Griffiths CEM: The immunological basis of psoriasis. *JEADV* 2003; 17 (Suppl. 2): 1–5.
3. Villaseñor-Park J, Wheeler D, Grandinetti L: Psoriasis: Evolving treatment for a complex disease. *CCJM* 2012; 79 (6): 413-423.
4. Menter CA, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon K, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (1): 137-174.
5. Bailey E, Ference E, Alikhan A, Hession M, Armstrong A: Combination Treatments for Psoriasis A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012; 148 (4): 511-522.
6. Berends M, Snoek J, De Jong EMGJ, Van der Kerkhof PCM, Van Oijen H, Van Krieken JH, Drenth JPH: Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 805–811.
7. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regan M, et al: Metotrexato: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101(7): 600–613.

8. Aithal GP, Haugk B, Das S, Card T, Burt AD, Record O: Monitoring methotrexate-induced hepatic fibrosis in patients with psoriasis: are serial liver biopsies justified?. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 391–399.
9. Lindsay K, Fraser A, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A: Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology* 2009; 48: 569–572.
10. Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, DeWitt T, Aziz S, Fant J: Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health-Syst Pharm* 2008;65: 2117-2121.
11. Warren R, Griffiths CEM: Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 438–447
12. Roenigk H, Auerbach R, Maibach H, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate in psoriasis: Consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(3): 478-485.
13. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, Smith C, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV* 2009; 23 (Suppl. 2): 5–70.
14. Strober B, Clay J, Cohen D, Crowley J, et al. A Delphi Consensus Approach to Challenging Case Scenarios in Moderate-to-Severe Psoriasis: Part 2. *Dermatol Ther* 2012; 2:2
15. Lindsay K, Fraser A, Layton A, Goodfield M, Gruss H, Gough A: Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology* 2009; 48: 569–572.

16. Warren RB, Smith RL, Campalani E, et al. Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *Br J Dermatol.* 2009;160: 438-441
17. Baranova A, Lal P, Biredinc A, Younossi ZM. Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterol.* [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011;11: 91.
18. Andersen ES, Christensen PB, Weis N. Transient elastography for liver fibrosis diagnosis. *Eur J Intern Med* 2009; 20(4): 339-42.
19. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C: Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterology* 2010; 10:103.
20. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol.* 2011 Oct 23.
21. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology.* [Multicenter Study]. 2006;43(5): 1118-24.
22. Munteanu M, Ratziu V, Poynard T. FibroStic: a large confirmatory study for non-invasive biomarkers accuracy, if correctly interpreted. *J Hepatol.* [Comment Letter]. 2011; 55(1): 233; 4-5.
23. Gamal Shiha and Khaled Zalata (2011). Ishak versus METAVIR: Terminology, Convertibility and Correlation with Laboratory Changes in

Chronic Hepatitis C, Liver Biopsy, Dr Hirokazu Takahashi (Ed.), ISBN: 978-953-307-644-7, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/books/liver-biopsy/ishak-versus-metavirterminology-convertibility-and-correlation-with-laboratory-changes-in-chronic-h>.

24. Bremmer S, Van Voorhees A, Hsu S, Korman N, et al. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2010;63 (6).
25. Juárez E, Ornelas E, Ramírez S, Romero J, et al. Advanced fibrosis detection by non invasive methods in overweight patients with non alcoholic fatty liver disease. *Annals of Hepatology* 2013; 12(4): 487-534.

**PREVALENCIA DE FIBROSIS HEPATICA EN PACIENTES CON PSORIASIS
DETECTADA POR ELASTOGRAFIA DE TRANSICION**

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2013											
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Elaboración del protocolo	■	■									
Registro del protocolo			■								
Recolección de de datos	■	■	■	■	■	■					
Realización de elastografía hepática				■							
Análisis de resultados						■					
Elaboración e impresión de tesis								■			

ANEXO # 1

Hoja de registro de pacientes con psoriasis

Nombre: _____ NSS: _____

Sexo: _____ Edad: _____ Ocupación: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ circunferencia de cintura: _____

1. Alcoholismo: NO SI Tiempo evolución: _____ frecuencia/cantidad: _____

2. Tabaquismo: NO SI Tiempo evolución: _____ Cigarros/día: _____

3. DM2: NO SI Tiempo evolución: _____

Tratamiento: _____

4. HAS: NO SI Tiempo evolución: _____

Tratamiento: _____

5. Dislipidemia: NO SI Tiempo evolución: _____

Tratamiento: _____

6. Hepatopatía previa: NO SI Tiempo evolución: _____

diagnóstico: _____

7. Medicamentos hepatotóxicos NO SI: Cuáles: Duración:

(en este apartado se incluyen antirretrovirales, CMZ, DFH, plantas medicinales)

8. Otras enfermedades rel. con hepatopatías: NO SI Cuáles: _____

Tiempo de evolución: _____

9. Psoriasis:

Tiempo de evolución: _____ PASI/SCA al momento de atención inicial en ese centro: _____

Tratamiento actual: _____ Fecha de inicio: _____

Artropatía psoriásica: NO SI Tratamiento: _____

Quimioprofilaxis Isoniazida: NO SI Duración: _____ Fecha (año en que lo

tomó): _____

10. Tratamiento con MTX (antecedente y en su caso tratamiento actual)

MTX Inicio: _____ Terminó: _____ Causa de suspensión: _____

DAA: _____ DTA: _____ Dosis promedio semanal: _____

11. Laboratorio: (últimos resultados) Fecha:

Serología viral:

Lípidos:

Ultrasonido hepático:

Pruebas de función hepática: Aspartatoaminotransferasa (AST):

Alaninoaminotransferasa (ALT):

Bilirrubina total (BT):

ANEXO # 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Prevalencia de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis detectada por elastografía de transición

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad en la Fundación Clínica Médica Sur, en acuerdo con el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades CMN SXXI.

El propósito de este estudio es investigar la presencia de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis, especialmente en aquellos que reciban o hayan recibido tratamiento con un medicamento llamado metotrexate.

El método de estudio se llama elastografía de transición (FibroScan[®]), y se realiza colocando un transductor sobre la piel de la zona hepática, la lectura se lleva a cabo en 5 minutos y es indoloro. No requiere de hospitalización ni tampoco de ayuno.

Su participación es voluntaria, y le pedimos su consentimiento para la realización de métodos de estudio seguros y no invasivos que **no conllevarán ningún riesgo para su salud, ni pago alguno**. En caso de cualquier duda o comentario puede contactar con el Investigador Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia en el Servicio de Gastroenterología y Obesidad, que se encuentra en la Torre de Hospital, Piso 1 en Médica Sur, teléfono 54 24 46 92, correo electrónico nchavezt@medicasur.org.mx o con la Dra. Beatriz Corrales Rosas en Servicio de Dermatología de HE CMN SXXI ubicado en Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores, teléfono 56 27 69 00.

Confirmando que he leído el presente consentimiento y se me entrega copia, para los fines que a mi convengan.

Fecha: _____

Nombre completo y firma del paciente

Nombre completo y firma del investigador

Nombre completo y firma del testigo 1

Investigadores Responsables: Dr. Alfredo Arévalo López
Dra. Beatriz Corrales Rosas
Dr. Norberto C. Chávez Tapia

Cuadro 1. Características de la población (N=52)

Hombre/mujer	34 / 18
Edad (años)	54.9 ± 14
DM	13 (25%)
HAS	17 (32.7%)
Dislipidemia	16 (30.8%)
Hepatopatía previa	11 (20.2%)
Sobrepeso	25 (49%)
Obesidad	17 (33%)
Alcoholismo	14 (26.9%)
Artropatía psoriásica	12 (23.1%)

Gráfica 1. Fibrosis hepática detectada por elastografía de transición.

