



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON
PSORIASIS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. BRENDA LIZETH BERNAL SALAZAR

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

CO-ASESORES:

**DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ
DR. CARLOS PAREDES MANJARREZ
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO**



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2017



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

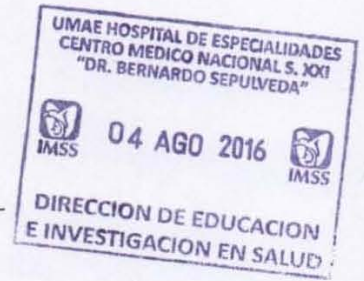
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


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.


DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

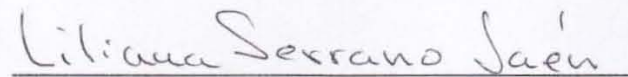



DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA





DOCTORA

LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **11/05/2016**

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

P R E S E N T E

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

"Prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"

que sometió 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-2016-3601-56

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

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

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mi padres, hermanos y a toda mi familia por su amor, gran ayuda incondicional durante toda mi carrera y por brindarme todas las herramientas necesarias para cumplir mis metas

A mi esposo por estar siempre a mi lado, dándome fuerzas para recorrer este camino y nunca dejarme caer

A mis asesores de tesis Dra. Liliana Serrano Jaén, Dr. Alfredo Arévalo López, Dr. Carlos Paredes Manjarrez y Dr. Aldo Ferreira Hermosillo por su gran apoyo para la realización de este trabajo

A mis Maestros: Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca, Dr. Aarón Vázquez Hernández, Dr. Roberto Blancas Espinosa, Dr. Luis Javier Méndez Tovar y Dra. Alicia Lemini López por todas sus enseñanzas indispensables para mi formación

A mis compañeras de residencia: Brenda y Dulce por su amistad, por las risas y buenos momentos compartidos durante estos tres años de convivencia

ABREVIATURAS

ADMB	Adalimumab
ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
ATPIII	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
BT	Bilirrubina total
CYA	Ciclosporina A
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EH	Esteatosis hepática
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ETCP	Etanercept
FA	Fosfatasa alcalina
FLI	Índice de hígado graso
GGT	Gama glutamil transpeptidasa
HAS	Hipertensión arterial sistémica
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HGNA	Hígado graso no alcohólico
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
IL	Interleucina

LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MTX	Metotrexate
NAFDL-FS	Escala de fibrosis en hígado graso no alcohólico
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
TNF	Factor de necrosis tumoral
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

RESUMEN	8
ANTECEDENTES	11
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	44
DISCUSIÓN	56
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFÍA	62
ANEXOS	66

“PREVALENCIA DE HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON PSORIASIS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis está asociada a una variedad amplia de comorbilidad, incluyendo síndrome metabólico e hígado graso no alcohólico (HGNA); este último es una enfermedad que abarca un espectro anatomoclínico que incluye desde la esteatosis simple hasta la cirrosis. Se ha demostrado que los pacientes con psoriasis tienen una prevalencia aumentada de esta enfermedad, así como una tendencia para inflamación más severa y mayor riesgo de fibrosis hepática.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis, que reciben atención en el servicio de Dermatología del HE CMN SXXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio transversal, que incluye pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica, que acudieron a consulta en el periodo comprendido de diciembre del 2015 a junio del 2016, que aceptaron participar en el estudio. Se registraron las características clínicas de la psoriasis, presencia de artritis psoriásica, comorbilidad; destacando síndrome metabólico y factores de riesgo (tabaquismo y sedentarismo). Se realizaron mediciones antropométricas y se solicitaron estudios de laboratorio incluyendo glucosa e insulina séricas, perfil de lípidos, pruebas de función hepática, serología para virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC), así como ultrasonido hepático.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 115 pacientes de los cuales 72 fueron hombres (62%) y 43 mujeres (38%). El 84% de los pacientes tenían psoriasis en placas y el resto otras variedades clínicas, el 20% tenían artritis psoriásica. Se determinó una prevalencia de esteatosis hepática por ultrasonido del 69.56% (n=80), de los cuales el 49% presentaban esteatosis hepática grado I (leve), 40% correspondieron a grado II (moderada) y 11% grado III (severa). Se identificó como principal factor asociado la resistencia a la insulina en el 89% de los pacientes (p=0.007).

CONCLUSIONES: La prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis es mayor en nuestro medio (69.56%) que la reportada en otros estudios (47-59%) es importante conocer la presencia de esta comorbilidad ya que esto puede tener implicaciones terapéuticas, pues en estos pacientes es preferible evitar el uso de fármacos hepatotóxicos.

1.- Datos del alumno	1.-Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Bernal Salazar Brenda Lizeth 6441612060 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 514228574
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Serrano Jaén Liliana Guadalupe
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI 69 2017 R-2016-3601-56

I. ANTECEDENTES

Aspectos generales

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más comunes, con una prevalencia estimada de 2-3% en la población general. Es una enfermedad inflamatoria sistémica mediada inmunológicamente, con afección principal de la piel y las articulaciones. ¹⁻²

No hay preferencia de género, pero está influenciada por factores étnicos la prevalencia en raza negra es de 0 a 0.7%. La patogénesis de la psoriasis no se conoce por completo pero se sabe que están involucrados factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Estudios epidemiológicos sugieren que varios genes están involucrados. La psoriasis puede ser desencadenada ó exacerbada por factores ambientales, como el uso de ciertos fármacos (beta bloqueadores, litio, antiinflamatorios no esteroideos y antimaláricos), infecciones, consumo de alcohol y tabaquismo. ³

Especialmente las formas de psoriasis más severas se han asociado con enfermedades sistémicas que tienen factores patogénicos similares, con distintos órganos diana. Algunas enfermedades relacionadas son la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, uveítis y trastornos psiquiátricos. ³ Frecuentemente se asocia a obesidad, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y dislipidemia, componentes del llamado síndrome metabólico, y que confieren un riesgo cardiovascular a los pacientes. ¹⁻² La asociación entre psoriasis y su comorbilidad puede ser explicada por un estado de inflamación sistémico crónico. ³

Hígado Graso No Alcohólico (HGNA)

El HGNA es un padecimiento que consiste en la acumulación de grasa dentro de los hepatocitos, no relacionado con el consumo de alcohol, que abarca un espectro anatomoclínico que incluye esteatosis simple, esteatohepatitis, y fibrosis hepática de magnitud variable hasta la cirrosis. Por los factores de riesgo para su presentación (obesidad central, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia), se ha considerado como la manifestación del síndrome metabólico en hígado. Su frecuencia lo ha convertido en la enfermedad hepática más prevalente en países desarrollados, afectando al menos a un tercio de la población general (25–45%). Es la causa más común de elevación incidental de enzimas hepáticas⁴⁻⁵, y se ha estimado que se convertirá en la causa principal de trasplante hepático.⁶

En México estudios poblacionales han estimado una prevalencia de alrededor de 17.05% en la población general. La prevalencia y severidad del HGNA se correlacionan con el grado de obesidad. En diversos estudios se ha demostrado una relación entre IMC, grado de esteatosis y la gravedad de la lesión hepática. Sin embargo, la distribución de la grasa corporal parece ser más importante en el desarrollo de esteatosis que la masa adiposa total. El riesgo y gravedad de HGNA aumentan con el número de componentes del síndrome metabólico.⁷

El HGNA puede ser resultado de causas secundarias como algunos medicamentos (corticoesteroides, metotrexate, amiodarona y tamoxifeno), causas nutricionales (pérdida de peso rápida, inanición aguda, nutrición parenteral total), trastornos metabólicos (lipodistrofia ó disbetalipoproteinemia) y cirugía abdominal (derivaciones bilio-digestivas y resecciones intestinales). También existen reportes

de asociación con virus de hepatitis C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de ovario poliquístico.³

La principal hipótesis acerca de la patogénesis del HGNA toma en cuenta el incremento del consumo de alimentos grasos y la acumulación de grasa en el hígado debido a resistencia a la insulina. Recientemente se han identificado genes implicados en su desarrollo. Los genes que influyen sobre los factores de riesgo relacionados con HGNA (resistencia a la insulina/ obesidad) también deben ser considerados.³

Psoriasis e HGNA

Dentro de la comorbilidad asociada a la psoriasis, recientemente se ha reconocido al HGNA como un problema frecuente en los pacientes con psoriasis, con índices del 35–59%.⁸⁻⁹

La asociación de psoriasis e HGNA ha sido investigada en múltiples estudios internacionales, en los cuales se ha demostrado que existe una frecuencia mayor que en los grupos control, claramente relacionada con una alta prevalencia de obesidad, diabetes, y síndrome metabólico, incluso al hacer la comparación entre pacientes con psoriasis con y sin hepatopatía.⁴ En forma variable también se ha demostrado la influencia de ciertos atributos de la psoriasis, como severidad, duración y la presencia de artropatía.¹⁰

La base de la conexión patogénica entre psoriasis e HGNA no se conoce con precisión, pero se ha planteado el desarrollo compartido de un estado de resistencia a la insulina mediado por citoquinas proinflamatorias.¹¹ Se cree que esta conexión

está genéticamente determinada y que la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 e IL-6) puede contribuir a ese estado de resistencia a la insulina, generando anomalías en el metabolismo de lípidos, lo cual culmina en el desarrollo de HGNA. Otro factor importante en el desarrollo de inflamación, resistencia a la insulina e HGNA es la grasa visceral que libera ácidos grasos, hormonas y adipocinas. La progresión de esteatosis a esteatohepatitis se ha asociado a un incremento en el índice de niveles de TNF- α / adiponectina. La adiponectina es una proteína secretora con propiedades antiinflamatorias y anti diabéticas. Niveles bajos de adiponectina se han encontrado en casos de hiperinsulinemia, obesidad, diabetes mellitus tipo II y en pacientes con psoriasis moderada a severa y ha sido relacionado a un incremento en la probabilidad de eventos cardiovasculares. IL-6 en conjunto con TNF- α incrementa la producción de PCR por el hígado y puede alterar la sensibilidad a la insulina.³

Basados en el incremento de la prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis, se espera que también exista una prevalencia incrementada de fibrosis hepática avanzada. También se ha observado que los pacientes con psoriasis desarrollan con mayor frecuencia toxicidad hepática inducida por metotrexate comparados con pacientes con otras patologías. Se ha demostrado que el riesgo de fibrosis avanzada en pacientes con psoriasis es casi 2.5 mayor que en los pacientes sin psoriasis y hasta 4 veces mayor en pacientes con psoriasis e HGNA.¹²

El estado de inflamación crónica en psoriasis e HGNA puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de fibrosis avanzada. Otras hipótesis para el incremento de la prevalencia de fibrosis hepática avanzada en psoriasis son posiblemente

similitudes genéticas, factores de estilo de vida como la dieta, o alguna otra vía en común que sigue siendo desconocida para psoriasis y fibrosis hepática.¹²

Métodos de diagnóstico de HGNA

Para establecer el diagnóstico de HGNA es necesario descartar otras causas de hepatopatía: ingesta significativa de etanol (>20 g/día), el uso de fármacos hepatotóxicos en los últimos 5 años, enfermedad hepática autoinmune e infección por VHB o VHC.¹ Aunque la biopsia hepática es el estándar de oro para el diagnóstico, no es un método de uso extensivo debido a sus aspectos operativos y al riesgo de complicaciones, por lo tanto se ha puesto interés en el uso de métodos de estudio no invasivos como la elastografía de transición que permite la evaluación de fibrosis hepática. La ecografía hepática es un método diagnóstico para detectar esteatosis hepática, accesible, con una sensibilidad de 60-94% y una especificidad de 66-97%.¹⁴ Es aconsejable su realización como parte de la evaluación de pacientes con psoriasis moderada a severa, por la alta frecuencia de hígado graso en este grupo de pacientes y por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas. ¹HGNA también puede ser diagnosticado por tomografía computarizada o resonancia magnética. ⁶

Otras pruebas diagnósticas para HGNA y fibrosis hepática incluyen además de la elastografía de transición; FibroTest, Procolágeno III N-Terminal Propéptido y la prueba de Fibrosis Hepática Mejorada (*Enhanced Liver Fibrosis* ELF™, Siemens Healthcare, The Netherlands) son más precisos para detectar fibrosis y más

apropiado para monitoreo de los efectos adversos inducidos por medicamentos en el seguimiento de pacientes con psoriasis. ¹²

Los pacientes habitualmente están asintomáticos, mientras que las pruebas de función hepática (PFH) pueden ser normales, y cuando se presentan anormalidades su magnitud es variable. La única forma de distinguir si el paciente tiene esteatosis o esteatohepatitis es por biopsia hepática, pacientes de alto riesgo (síndrome metabólico, obesidad con IMC >30 y diabetes) pueden ser candidatos a biopsia hepática.⁶

La esteatosis microvesicular es el hallazgo más característico en la biopsia hepática, también se puede observar infiltrado inflamatorio mixto, núcleos glucogenados, degeneración balonoide, cuerpos hialinos de Mallory y, en algunos casos, grados variables de fibrosis. ⁷

En HGNA se puede encontrar una leve elevación de PFH, sin embargo en hasta dos terceras partes de los pacientes pueden encontrarse normales. Alanina aminotransferasa (ALT) está usualmente más elevada que aspartato aminotransferasa (AST), pero rara vez se eleva más de 3 veces por encima del límite normal. Fosfatasa alcalina (FA) puede estar discretamente elevada y gamaglutamiltranspeptidasa (GGT) se encuentra frecuentemente elevada. Hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia indican enfermedad avanzada. ⁶

La dislipidemia es un hallazgo frecuente; se observa hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o ambas en un 20% a 81% de los pacientes. ⁷

El Fatty Liver index (FLI) fue desarrollado como un algoritmo simple que predice hígado graso utilizando las siguientes cuatro variables: perímetro abdominal, IMC, GGT y niveles séricos de triglicéridos. ⁶

La escala de fibrosis en HGNA (NAFLD-FS) es un algoritmo desarrollado para detectar el riesgo de fibrosis hepática avanzada en pacientes con HGNA. Está compuesto por 6 variables clínicas y de laboratorio (edad, glucosa en ayuno alterada/ diabetes, edad, AST, ALT, cuenta plaquetaria, IMC y albúmina), esta escala fue validada por correlación con histopatología para distinguir pacientes con (F3-F4) o in (F0-F2) fibrosis hepática avanzada. ¹⁵

Complicaciones

Los pacientes que tienen sólo esteatosis tienen una expectativa de vida similar a la de la población general y un bajo riesgo de desarrollar enfermedad hepática en estadios terminales, aquellos con esteatohepatitis tienen mayor riesgo de progresión a fibrosis sobre todo si presentan un alto índice de masa corporal (IMC) y resistencia a la insulina ó diabetes. Además las muertes por enfermedades cardiovasculares son más altas en pacientes con HGNA. ³

Entre las complicaciones en los casos de enfermedad avanzada se incluyen la hipertensión portal y carcinoma hepatocelular. ¹²

Se ha propuesto que la presencia de HGNA puede contribuir al empeoramiento de la psoriasis por liberación de mediadores inflamatorios desde el hígado, incluyendo radicales libres e incremento en los niveles de PCR e IL-6, los cuales también pueden ser mediadores de aterogénesis que se asocia con daño hepático. ¹¹

Implicaciones de la presencia de HGNA en psoriasis

El reconocimiento de la presencia de HGNA en estadios tempranos por estudios de imagen en pacientes con psoriasis puede influir en la decisión de realizar intervenciones terapéuticas mejorando su pronóstico. ³

Una de las implicaciones en pacientes con esta coexistencia concierne al tratamiento sistémico de la enfermedad. Aunque todos los medicamentos utilizados, poseen algún potencial de hepatotoxicidad, metotrexate ocupa el lugar principal y su uso puede estar contraindicado.⁶

Ciclosporina debe ser utilizada con precaución en pacientes con HGNA ya que es metabolizada por citocromo P450, por lo que en pacientes con hepatopatía severa pueden incrementarse los niveles séricos del medicamento. ¹⁶

En la práctica clínica podría considerarse apropiado referir con un hepatólogo a los pacientes con psoriasis con factores de riesgo para hepatopatía, (especialmente aquellos con formas más severas, IMC alto y diabetes) para su evaluación antes de iniciar tratamiento con algún fármaco potencialmente hepatotóxico. ¹²

Ante la presencia de HGNA se recomienda corregir los factores de riesgo modificables para síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, particularmente obesidad, sedentarismo, consumo de alcohol y tabaquismo ya que no existe un tratamiento farmacológico aprobado; esto puede tener un impacto benéfico no sólo en la afección cutánea, sino en el estado global del paciente. ³

La pérdida de un 10% del peso corporal puede disminuir la grasa hepática, el ejercicio vigoroso también puede lograr no sólo disminución en la grasa a nivel hepático sino también una reducción de la inflamación en los casos de

esteatohepatitis no alcohólica. La prevención a largo plazo de cirrosis en esos pacientes con dieta o ejercicio aún no se conoce. Estudios han mostrado que dietas altas en grasas saturadas o fructosa pueden llevar al desarrollo de HGNA, una dieta con disminución de la ingesta de éstos podría resultar benéfico. ⁶

El déficit de vitamina D puede resultar en aumento de la inflamación por disminución de la función de las células T supresoras por lo que se sugiere corregir este déficit. Suplementos de vitamina E a dosis de 800 UI/día, pueden usarse para reducir la inflamación y fibrosis en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, sin embargo no se conoce a largo plazo su seguridad y eficacia.⁶

En estudios recientes se ha observado que los agentes biológicos anti TNF- α parecen prevenir la fibrosis hepática en pacientes con psoriasis y que este efecto puede estar relacionado a los efectos antiinflamatorios. ³

Pacientes con psoriasis moderada a severa sin contraindicación para el uso de agentes biológicos anti TNF- α pueden representar una opción terapéutica eficaz, especialmente etanercept y adalimumab los cuales tienen menor potencial de hepatotoxicidad en comparación con infliximab. Ustekinumab un agente biológico anti IL 12/23 también podría ser considerado, ya que no se ha reportado que pueda inducir hepatotoxicidad. ¹⁶

Se ha propuesto que etanercept podría ser más eficaz que PUVA para reducir el riesgo de fibrosis hepática en pacientes con HGNA y síndrome metabólico debido a sus efectos antiinflamatorios y en la homeostasis de la glucosa. ¹⁵

II. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica que se encuentra dentro de las enfermedades de la piel más frecuentes en México, afectando alrededor de 2.5 millones de personas. En el servicio de Dermatología del HE CMN SXXI contamos con alrededor de 160 pacientes con este diagnóstico. En los últimos años se ha reconocido a la psoriasis como una enfermedad inflamatoria sistémica asociada a trastornos metabólicos crónicos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina y dislipidemia, que son componentes del síndrome metabólico.

El hígado graso no alcohólico (HGNA) se considera una manifestación del síndrome metabólico y se ha demostrado una frecuencia alta en psoriasis. En nuestro medio no se conoce la prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis. La importancia de conocer su frecuencia ayudará a establecer una evaluación clínica más completa sobre la comorbilidad de los pacientes, además de su trascendencia en la toma de decisiones para elegir el tratamiento sistémico más apropiado en estos casos.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la prevalencia de HGNA en los pacientes con psoriasis en nuestro medio, lo que plantea la posibilidad de un problema sobre el cual puede existir subdiagnóstico. El beneficio de investigar esta situación clínica en un hospital como el nuestro por su carácter de centro de referencia, entre otras cosas permitiría identificar un factor de riesgo cardiovascular adicional al que supone la presencia de síndrome metabólico, y por ende la adopción de un plan de manejo más integral. Por otra parte, aportaría un dato fundamental para la selección de opciones de

tratamiento sistémico, específicamente con el propósito de reducir el riesgo de hepatotoxicidad relacionado con el uso de ciertos medicamentos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del HE CMN SXXI?

IV. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia de hígado graso no alcohólico en los pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivos específicos:

- a) Determinar si el índice de hígado graso FLI (*Fatty Liver Index*) se correlaciona con la presencia de esteatosis hepática por ultrasonido.
- b) Determinar si la presencia de HGNA se correlaciona con la presencia de síndrome metabólico y con cada uno de sus componentes (obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hipertensión arterial y diabetes mellitus).

V. HIPÓTESIS

Existe una prevalencia de hígado graso no alcohólico de aproximadamente un 47% en los pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, la cual es mayor que en la población general.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Transversal, observacional, descriptivo, prolectivo.

POBLACIÓN Y MUESTRA: Pacientes mayores de 18 años de edad del servicio de Dermatología y Micología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica que acudan a consulta del periodo comprendido de diciembre de 2015 a junio del 2016 y acepten participar en el estudio.

TAMAÑO DE MUESTRA: Se calculó un tamaño de muestra de 92 pacientes, de acuerdo a la fórmula para poblaciones finitas:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N = Total de la población

Z α = 1.96 al cuadrado (intervalo de confianza de 95%)

p = proporción esperada

q = 1 – p

d = precisión

CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

Criterios de inclusión:

a) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica que acudan a consulta en el servicio de Dermatología y Micología médica de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de diciembre de 2015 a junio de 2016

b) Pacientes que acepten participar en este estudio

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con antecedentes de ingesta de alcohol mayor a 20 g/día
- b) Pacientes con serología positiva para VHB ó VHC
- c) Falta de aceptación de los pacientes para participar en el protocolo clínico

Criterios de no inclusión:

- a) Pacientes con información clínica insuficiente

METODOLOGÍA: Previa firma de consentimiento informado, se revisaron los expedientes clínicos y se llenó una hoja de recolección de datos durante la consulta. Se investigaron características clínicas de la psoriasis, gravedad determinada por el Índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI) inicial, presencia de artritis psoriásica. Comorbilidad y factores de riesgo como sexo, edad, ingesta de alcohol, tabaquismo, sedentarismo, fármacos hepatotóxicos en los últimos 5 años. Se realizaron estudios antropométricos incluyendo medición de peso, talla, IMC, perímetro abdominal. Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete incluyendo glucosa, niveles de colesterol y triglicéridos, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), Bilirrubina total (BT), gamaglutamil transferasa (GGT), albúmina, insulina, serología para virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) así como ultrasonido hepático

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de frecuencias para estimar la prevalencia de hígado graso no alcohólico en los pacientes con psoriasis, se realizó el análisis de datos por estadística descriptiva, se determinaron medidas de tendencia central, en el caso de las variables cuantitativas fueron expresadas como media \pm DE ó medianas

(rango intercuartílico) y las variables cualitativas se expresaron como porcentaje (frecuencia). Para establecer significancia estadística se utilizó U de Mann Whitney para los datos no paramétricos y t de Student para los paramétricos considerándose una $p < 0.05$ con significancia estadística. Para las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada. Además se realizó un análisis de correlaciones utilizando Pearson o Spearman para correlacionar la presencia de HGNA con el índice de hígado graso (*Fatty liver index*) y con cada uno de los componentes del síndrome metabólico. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 20.0.

VARIABLES

Variables Dependientes	<p>Hígado graso no alcohólico (HGNA)</p> <p>Índice de hígado graso (<i>Fatty Liver Index</i>)</p> <p>Escala de Fibrosis en HGNA (NAFLD-FS)</p> <p>Artritis psoriásica</p> <p>Síndrome metabólico</p> <p>Diabetes mellitus</p> <p>Resistencia a la insulina</p> <p>Hipertensión arterial</p> <p>Hipertrigliceridemia</p> <p>Hipoalfalipoproteinemia (colesterol HDL)</p> <p>Estudios de laboratorio: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa</p>
------------------------	---

	alcalina (FA), bilirrubina total (BT), gamaglutamil transferasa (GGT), albúmina
Variables Demográficas	Edad Sexo Obesidad abdominal Índice de masa corporal (IMC) Consumo excesivo de alcohol Tabaquismo Sedentarismo

Hígado graso no alcohólico (HGNA)

- a) Definición conceptual. Se define como la acumulación de grasa macrovesicular en más del 5% de los hepatocitos en personas que no consumen alcohol en cantidades importantes (< 20 g/día). Incluye desde la esteatosis simple, pasando por la esteatohepatitis y la cirrosis.
- b) Definición operacional. Se realizó el diagnóstico de HGNA por medio de ultrasonido hepático en aquellos pacientes en quienes la serología para VHC y VHB resultó negativa y tenían un consumo de alcohol < 20 g/día. Cabe destacar que por este medio sólo se puede detectar esteatosis hepática sin poder diferenciar aquellos que tienen esteatohepatitis o fibrosis hepática. Este método no invasivo de diagnóstico tiene una sensibilidad del 60-94% y especificidad de 66-97% para detectar esteatosis hepática. Se realizó este estudio de imagen por un médico especialista en Imagenología con el equipo

disponible en el Servicio de Radiología e Imagen de nuestro hospital. Los criterios ecográficos evaluados es estos casos fueron:

1. Aumento de la ecogenicidad respecto al riñón
2. Áreas no comprometidas; definidas como zonas específicas del hígado sin infiltración grasa
3. Visualización de la pared de vasos portales y diafragma
4. Atenuación del sonido
5. Hepatomegalia.

De acuerdo a estos últimos se concluyó por el médico del Servicio de Imagenología la presencia o ausencia de datos sugestivos o compatibles con esteatosis hepática.

- a. Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- b. Escala de medición. Nominal
- c. Unidad de medición. 0= No, 1=Sí

Grado de esteatosis hepática

- a) Definición conceptual: Cuantificación de la cantidad de grasa acumulada en el hígado a través de la ultrasonografía
- b) Definición operacional. De acuerdo a los hallazgos encontrados por ultrasonido fueron clasificados por un médico especialista en radiología e imagen como:

Grado	Hallazgos
I (Leve)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento mínimo de la ecogenicidad del hígado • Visualización normal de vasos intrahepáticos y diafragma
II (Moderada)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento moderado de la ecogenicidad del hígado • Pérdida leve de la interfase de los vasos intrahepáticos y el diafragma
III (Severa)	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento marcado de la ecogenicidad del hígado • Poca visualización del segmento posterior del lóbulo derecho • Mínima visualización de vasos intrahepáticos y diafragma

c) Tipo de variable: Cuantitativa continua

d) Escala de medición. Nominal

e) Unidad de medición. 1-3

Índice de hígado graso (Fatty Liver Index)

- a) Definición conceptual. Algoritmo para detectar hígado graso basado en índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, niveles séricos de triglicéridos y de gama glutamil transferasa (GGT) va de 0 a 100
- b) Definición operacional. Se calculó el índice de acuerdo a la fórmula

$$FLI = (e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos})} + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetro abdominal} - 15.745) / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglicéridos})} + 0.139 \cdot \text{IMC} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{perímetro abdominal} - 15.745) \cdot 100$$

Siendo

FLI < 30 negativo para hígado graso

FLI ≥ 60 positivo para hígado graso

- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. 0= Negativo, 1 = Positivo

Escala de fibrosis en HGNA (NAFDL-FS)

- a) Definición conceptual. Escala no invasiva que sirve para medir riesgo de fibrosis hepática por medio de seis parámetros (edad, glucosa alterada en ayuno/ diabetes, IMC, cuenta plaquetaria, albúmina y niveles de AST/ALT) este se determinó sólo en aquellos pacientes que se detectó EH por ultrasonido
- b) Definición operacional. Se calculó de acuerdo a la fórmula

NAFDL-FS = $-1.675 + 0.037 \times \text{edad (años)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{glucosa alterada en ayuno/ diabetes (sí=1, no= 0)} + 0.99 \times \text{índice AST/ALT} - 0.013 \times \text{cuenta plaquetaria (x109/L)} - 0.66 \times \text{albúmina (g/dL)}$.

Siendo

NAFDL score < -1.455 = F0-F2 (sin fibrosis hepática avanzada)

NAFDL score -1.455 – 0.675 = indeterminado (no diagnóstico para presencia o ausencia de fibrosis hepática avanzada)

NAFDL score > 0.675 = F3-F4 (con fibrosis hepática avanzada)

- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. 0= F0-F2, 1 = Indeterminado, 3= F3-F4

Sexo

- a) Definición conceptual. Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre o mujer respectivamente.
- b) Definición operacional. Sexo consignado en los registros de los expedientes de los pacientes con psoriasis del CMN S. XXI.
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. 0= femenino, 1= masculino

Edad

- a) Definición conceptual. Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo, en años, hasta el momento de referencia

- b) Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio y se midió en años
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Años

Artritis psoriásica

- a) Definición conceptual: Artritis crónica inflamatoria que ocurre en un 15% de los pacientes con psoriasis, es seronegativa para el factor reumatoide y puede afectar cualquier articulación, sus características clínicas incluyen artritis periférica y axial, entesitis, dactilitis y tenosinovitis.
- b) Definición operacional. Se tomó en base a la información del expediente clínico para aquellos casos que contaban con diagnóstico establecido por el Servicio de Reumatología.
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica.
- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. 0=No, 1=Sí

Síndrome metabólico

- a) Definición conceptual: El síndrome metabólico es una entidad compleja definida por la asociación de factores que directamente influyen en el riesgo cardiovascular. Sus principales componentes incluyen la elevación de la

presión arterial, dislipidemia (hipertrigliceridemia, elevación de lipoproteínas que contienen apoB e hipoalfalipoproteinemia), alteración en el metabolismo de la glucosa y obesidad de tipo central.

- b) Definición operacional: De acuerdo a los criterios del Panel III de Tratamiento de Adultos (ATPIII) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol: (perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres, triglicéridos \geq 150 mg/dL, colesterol HDL <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres, presión arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg, glucosa en ayunas de \geq 110 mg/dl) con 3 criterios se consideró diagnóstico de síndrome metabólico.
- c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de medición: 0=No, 1=Sí

Diabetes mellitus

- a) Definición conceptual: Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el fenotipo de hiperglucemia.
- b) Definición operacional: determinación de glucosa al azar mayor de 200 mg/dl o en ayuno mayor a 126 mg/dl, diagnóstico ya establecido en expediente clínico ó pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes.
- c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de medición: 0=No, 1=Sí

Resistencia a la insulina

- a) Definición conceptual: Síndrome caracterizado por incremento en la secreción pancreática de insulina e hiperinsulinemia causado por la resistencia en los tejidos periféricos a esta hormona.
- b) Definición operacional: Índice de HOMA mayor a 2.5. $HOMA = \text{Glucosa en mmol/dl} \times \text{insulina en mU/l} / 22.5$
- c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de medición: 0=No, 1=Sí

Hipertensión arterial

- a) Definición conceptual: Elevación de las cifras de tensión sanguínea medida en milímetros de mercurio.
- b) Definición operacional: Según criterios ATP III presión arterial $\geq 130 / \geq 85$ mmHg en 2 tomas distintas, diagnóstico establecido en expediente clínico ó aquellos en tratamiento con antihipertensivos
- c) Tipo de variable: Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de medición: 0=No, 1=Sí

Obesidad abdominal

- a) Definición conceptual. Incremento de la circunferencia abdominal, de acuerdo a los criterios ATP III para síndrome metabólico se consideró un perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.

- b) Definición operacional. Se realizó esta medición con una cinta métrica, con el paciente de pie, con los pies juntos, los brazos a los lados y el abdomen relajado para, a continuación, rodeando su abdomen con la cinta métrica a la altura del ombligo y sin presionar haciendo una inspiración profunda y al momento sacar el aire, de acuerdo a los criterios ATP III para síndrome metabólico se consideró un perímetro de cintura > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres.
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. 0=No, 1 = Sí

Peso

- a) Definición conceptual. Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo
- b) Definición operacional. Cuantificación en kilogramos medida en la báscula mecánica calibrada disponible en el consultorio durante las evaluaciones en consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Kilogramos (Kg)

Talla

- a) Definición conceptual. Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza

- b) Definición operacional. Altura medida con el mismo estadímetro integrado en la báscula mecánica, durante la consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Metros (m)

Índice de masa corporal

- a) Definición conceptual. Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo
- b) Definición operacional. Relación del peso en Kg con la talla en metros elevada al cuadrado, el cual se determinará durante la consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Kg/m²

Consumo excesivo de alcohol

- a) Definición conceptual. Según la OMS se define como el consumo nocivo de esta sustancia que está determinado, en gran medida, por dos dimensiones del consumo de alcohol separadas, aunque relacionadas, el volumen total de alcohol consumido y las características de la forma de beber.
- b) Definición operacional. Se considerará consumo excesivo de alcohol como la ingesta de bebidas alcohólicas mayor de dos medidas estándar para

mujeres y más de tres para hombres por día; una medida estándar equivale a una cerveza, una copa de vino, etc.

- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. No = 0, Sí = 1

Tabaquismo

- a) Definición conceptual. La OMS define al tabaquismo como una enfermedad adictiva crónica que evoluciona con recaídas. Distintos productos del tabaco contienen nicotina, la sustancia responsable de la adicción. Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos. Y un ex fumador a la persona que, habiendo sido fumador, lleva 1 año sin fumar.
- b) Definición operacional. Se investigó durante el interrogatorio al llenar la hoja de recolección de datos, se consideró como positivo si existía el antecedente personal de fumar.
- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. No = 0, Sí = 1

Sedentarismo

- a) Definición conceptual. Ausencia de actividad física, según la OMS un sedentario es toda aquella persona que realiza menos de 30 min diarios 3 veces por semana de ejercicio.

- b) Definición operacional. Se interrogó durante el llenado de la hoja de recolección de datos, se consideró sedentario a toda persona que cumplía con lo indicado en la definición conceptual
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición. 0= No, 1= Sí

Hipoalfalipoproteinemia (colesterol HDL)

- a) Definición conceptual: Niveles séricos de colesterol protector o de alta densidad
- b) Definición operacional: Se considerará como hipoalfalipoproteinemia niveles menores de 50mg/dl en la mujer y 40 mg/dl en el hombre
- c) Tipo de variable: Cualitativa
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de Medición: 0= No, 1= Sí

Hipertrigliceridemia

- a) Definición conceptual: Los triglicéridos son un tipo de glicerol que pertenece a la familia de los lípidos se considera hipertrigliceridemia cuando los niveles séricos se encuentran por arriba de valores normales

- b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se envió a laboratorio central para su medición. Se clasificó como hipertrigliceridemia niveles mayores a 150 mg/dL.
- c) Tipo de variable: Cualitativa
- d) Escala de medición: Nominal
- e) Unidad de Medición: 0= No, 1 = Sí

Alanina aminotransferasa (ALT)

- a) Definición conceptual: Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Cuando hay una lesión de estos órganos la ALT es liberada a la sangre y aparece elevada en los análisis. Como es una aminotransferasa más específicamente hepática que la aspartato aminotransferasa (AST), aparece más elevada en las enfermedades hepáticas
- b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificó como normal valores de 2 a 41 U/L
- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición: Continua de relación
- e) Unidad de Medición: U/L

Aspartato aminotransferasa (AST)

- a) Definición conceptual: Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. Se encuentran cantidades elevadas de esta enzima en el suero en casos de infarto agudo de miocardio, hepatopatía aguda, miopatías, por el empleo de determinados fármacos y en cualquier enfermedad o trastorno en el cual resulten seriamente dañadas las células
- b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se envió a laboratorio central para su medición. Se clasificó como normal valores de 2 a 38 U/L
- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición: Continua de relación
- e) Unidad de Medición: U/L

Fosfatasa alcalina (FA)

- a) Definición conceptual: es una enzima hidrolasa responsable de eliminar grupos de fosfatos de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides. El proceso de eliminar el grupo fosfático se denomina desfosforilación. La fosfatasa es una enzima clasificada dentro de las hidrolasas. Las fosfatasas alcalinas son enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón.

- b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificó como normal valores de 40 a 129 UI/L
- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición: Continua de relación
- e) Unidad de Medición: UI/L

Gamaglutamil transferasa (GGT)

- a) Definición conceptual: es una enzima hepática. Su nivel en sangre puede ser medido, y a pesar de existir en una gran cantidad de tejidos, su presencia predomina a nivel de los hepatocitos, siendo un marcador de laboratorio de enfermedad hepática
- b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se envió a laboratorio central para su medición. Se clasificó como normal valores de 10-71 U/L
- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición: Continua de relación
- e) Unidad de Medición: U/L

Bilirrubina total (BT)

a) Definición conceptual: Es el producto catabólico del metabolismo del grupo hem, que está formado por el rompimiento del grupo hem presente en la hemoglobina, mioglobina, citocromos, catalasa, peroxidasa y tripotófano pirrolasa. Es la suma de la bilirrubina directa e indirecta

b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se envió a laboratorio central para su medición. Se clasificó como normal valores de 0.0 a 1.10 mg/dL

c) Tipo de variable: Cuantitativa

d) Escala de medición: Continua de relación

e) Unidad de Medición: mg/dL

Niveles de albúmina

a) Definición conceptual: Proteína producida por el hígado que se encuentra en el suero sanguíneo

b) Definición operacional: Se tomó una muestra de sangre periférica en ayunas y se envió a laboratorio central para su medición. Se clasificaron como normales valores de 3.4 – 4.8 g/dL

c) Tipo de variable: Cuantitativa

d) Escala de medición: Continua de relación

e) Unidad de Medición: g/dL

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación Científica como de la Comisión de Ética en Investigación en Salud del C.M.N. Siglo XXI.

Riesgo de investigación. Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki para estudios biomédicos. El presente estudio confería un bajo riesgo relacionado a la toma de exámenes de laboratorio que incluía dolor en el sitio de venopunción, no existieron riesgos de intervención terapéutica. En todos los casos se solicitó la autorización verbal y escrita para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Los pacientes no recibieron ningún beneficio directo de este estudio. En cuanto a la utilidad del estudio, conocer la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis, permitió elegir el tratamiento para la psoriasis más adecuado para cada paciente e implementar medidas para evitar la progresión de la enfermedad.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitó consentimiento informado: De acuerdo a la enmienda de la Ley General de Salud en materia de Investigación, se solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión del expediente clínico, el llenado de la hoja de recolección de datos de acuerdo al interrogatorio directo, la toma de medidas antropométricas, exámenes de laboratorio y ultrasonido hepático (Anexos).

RECURSOS

Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica de Hospital de Especialidades CMNSXXI, un médico especialista en radiología con entrenamiento en ultrasonido y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Para la toma de medidas antropométricas peso, talla y perímetro abdominal se utilizó una báscula mecánica disponible en el consultorio de Dermatología, que incluía un estadímetro para medir la talla; para la medición del perímetro abdominal se utilizó una cinta métrica graduada en centímetros.

Para la toma de exámenes de laboratorio se ocuparon guantes estériles, torundas de algodón, alcohol, jeringas, cubrebocas y tubos de laboratorio para contener las muestras, nos apoyamos con el personal de laboratorio central.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

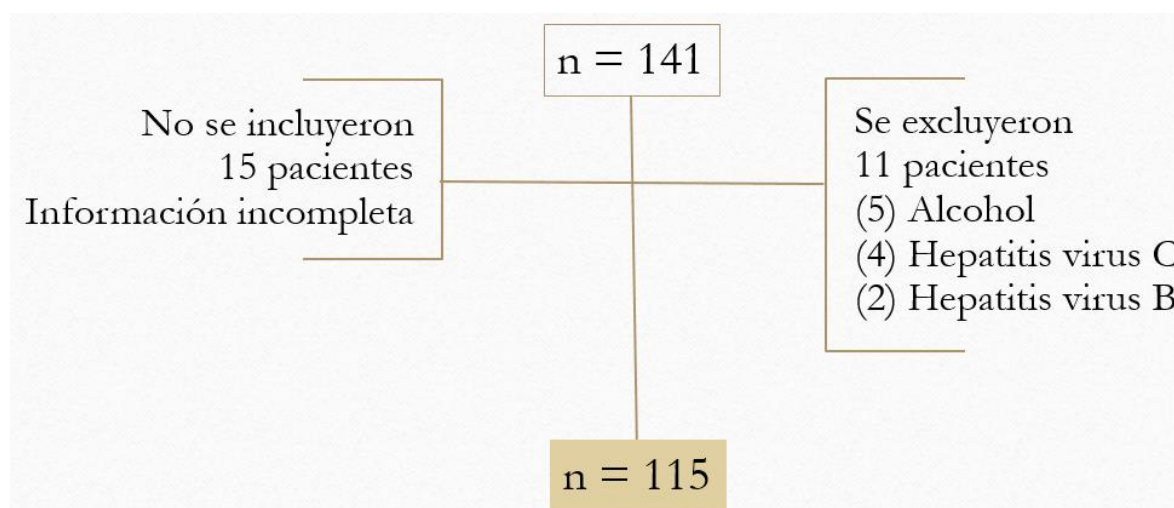
Recursos financieros.

No se requirió apoyo financiero.

VII. RESULTADOS

De los 141 pacientes con diagnóstico de psoriasis que acudieron a consulta externa de nuestro Servicio, en el periodo comprendido de diciembre de 2015 a junio de 2016, se excluyeron 4 pacientes por presentar serología positiva para virus de hepatitis C (VHC), 2 por virus de hepatitis B (VHB), 5 por consumo excesivo de alcohol y no se incluyeron 15 pacientes por información clínica insuficiente (Fig. 1).

Fig. 1. Población en estudio.



Se estudiaron en total 115 pacientes con una edad promedio de 56.7 ± 12.7 años; 72 hombres (62%) y 43 mujeres (38%). Con relación a los aspectos clínicos de la psoriasis el 84%(n=97) de los pacientes presentaban psoriasis en placas, 6% (n=7) psoriasis palmo-plantar y el 10% (n=11) restante otras variedades menos frecuentes. El 20% (n= 23) padecía artritis psoriásica.

Respecto a las medidas antropométricas, la media del peso fue de $79.6 \text{ Kg} \pm 16.1$, la mediana de la talla 1.63 metros (1.56-1.69) con una mediana de índice de masa

corporal (IMC) de 29.8 Kg/m² (26.8-33.4) y la media del perímetro de cintura de 104 cm ± 13.

Con relación a comorbilidad se encontró que el 50% presentaban síndrome metabólico, 46% obesidad, 34% hipertensión arterial sistémica (HAS) y 32% diabetes mellitus (DM2). Además de obesidad, diabetes y síndrome metabólico, se investigaron otros factores de riesgo para hígado graso no alcohólico encontrando sedentarismo en el 87%, uso de fármacos hepatotóxicos en los últimos 5 años en 81% (n=93); de los cuales metotrexate (MTX) ocupó el primer lugar (n=87), tabaquismo en el 31%. De los componentes del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina fue el más prevalente (83%), seguido de obesidad abdominal (70%), hipertrigliceridemia (56%) e hipoalfalipoproteinemia (54%).

Otros estudios de laboratorio analizados correspondieron a las pruebas de funcionamiento hepático. Transaminasas: la alanina aminotransferasa (ALT), presentaba valores normales en la mayoría de los casos, con una mediana de 24 U/L (17-42), y se encontró elevada (43-152 UI/L) sólo en el 26% de los pacientes; la aspartato aminotransferasa (AST) estuvo elevada (40- 111 UI/L) sólo en el 15% de los pacientes, y la mediana para todo el grupo fue de 24 U/L (18-32). La fosfatasa alcalina (FA) se encontró elevada únicamente en el 7% de los pacientes y su mediana fue de 82 mg/dL (66-103); la mediana de gamaglutamil transpeptidasa (GGT) fue 32 U/L (19-48) encontrándose elevada sólo en el 14% de los pacientes. Para otros elementos de estas pruebas, la mediana de bilirrubina total (BT) fue de 0.62 mg/dL (0.44-0.83), elevada sólo en el 6% y la mediana de la albúmina 4.5 g/L (4.3-4.7) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de la población total.

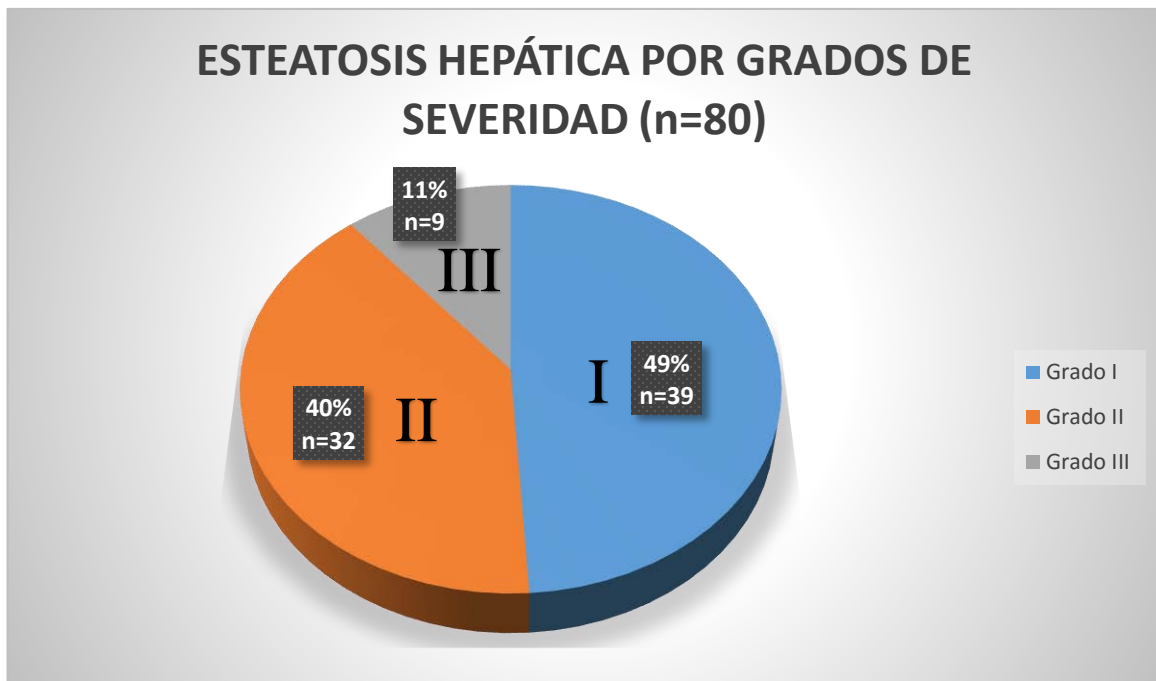
Parámetro	Población total (n= 115)
Edad, años (media ± DE)	56.7 ± 12.7
Sexo Masculino, %	62
Peso, kg (media ± DE)	79.6 ± 16.1
IMC, kg/m ² (mediana, RI)	29.8 (26.8-33.4)
Perímetro de cintura, cm (media ± DE)	104 ± 13
Artritis psoriásica, %	20
Síndrome metabólico, %	50
Hipertensión, %	34
Diabetes, %	32
Obesidad, %	46
Obesidad abdominal, %	70
Resistencia a la insulina por HOMA-IR %	83
Hiperglucemia, %	31
Hipertrigliceridemia, %	56
Hipoalfalipoproteinemia, %	54
Elevación de ALT, %	26
ALT, U/L (mediana, RI)	24 (17-42)
AST, U/L (mediana, RI)	24 (18-32)
Albúmina, g/L (mediana, RI)	4.5 (4.3-4.7)
FLI positivo, % (n)	71 (82)
FLI (mediana, RI)	76.5 (56.8-89)

DE, desviación estándar, IMC, índice de masa corporal; RI, rango intercuartílico, HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ALT, alanino aminotransferasa, AST, aspartato aminotransferasa, FLI, Fatty Liver Index

Esteatosis hepática (EH) detectada por ultrasonido

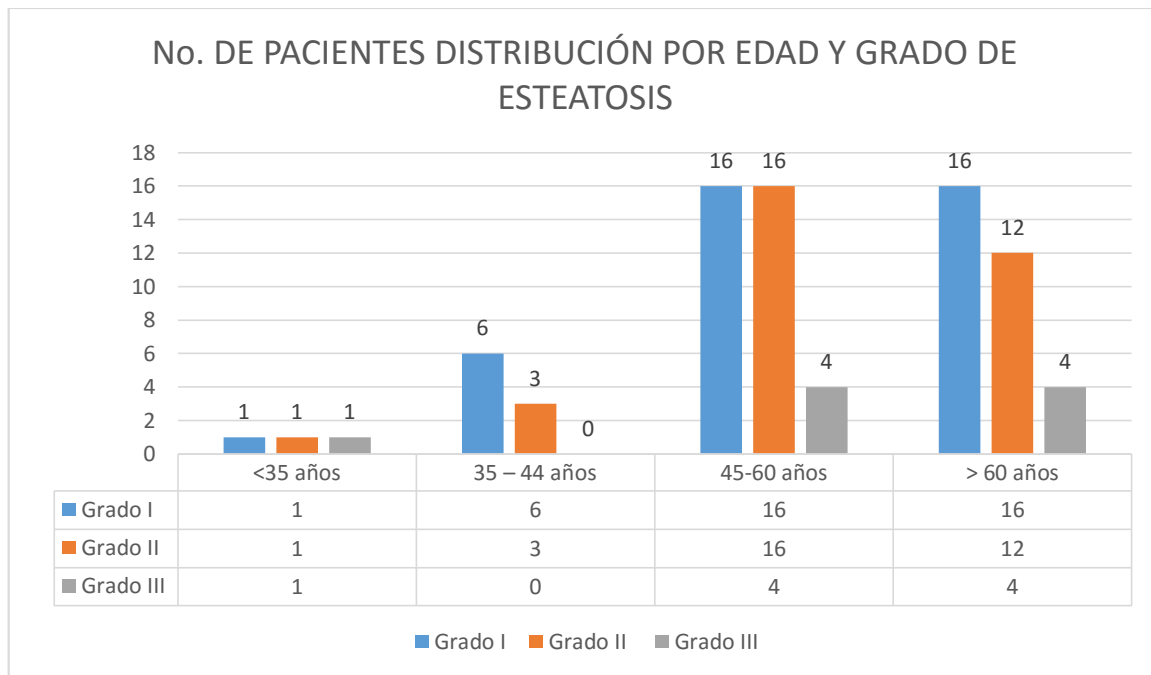
Se determinó una prevalencia de esteatosis hepática del 69.56% (n=80), distribuida entre 50 hombres (62%), y 30 mujeres (38%). La distribución por grados de esteatosis: 49% (n=39) leve o grado I, 40% (n=32) moderada o grado II, y 11% (n=9) severa o grado III (Gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución de pacientes por grado de esteatosis hepática



De acuerdo a la distribución por edad, en el grupo de 45 a 59 años se encontró la mayor prevalencia de EH con un índice del 80% (n=36), predominando los grados I y II con una frecuencia de 36% (n=16) respectivamente. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de pacientes por grupo de edad y grado de esteatosis hepática (número de pacientes)



Respecto a la comorbilidad relacionada, 54% presentaban síndrome metabólico, 53% obesidad ($p=0.025\%$), y 34% DM2. Con relación a otros factores de riesgo para HGNA se encontró sedentarismo en el 85% de los casos, y tabaquismo en el 30%, sin encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo con los pacientes sin EH. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Características comparativas pacientes con esteatosis hepática (EH) y sin EH.

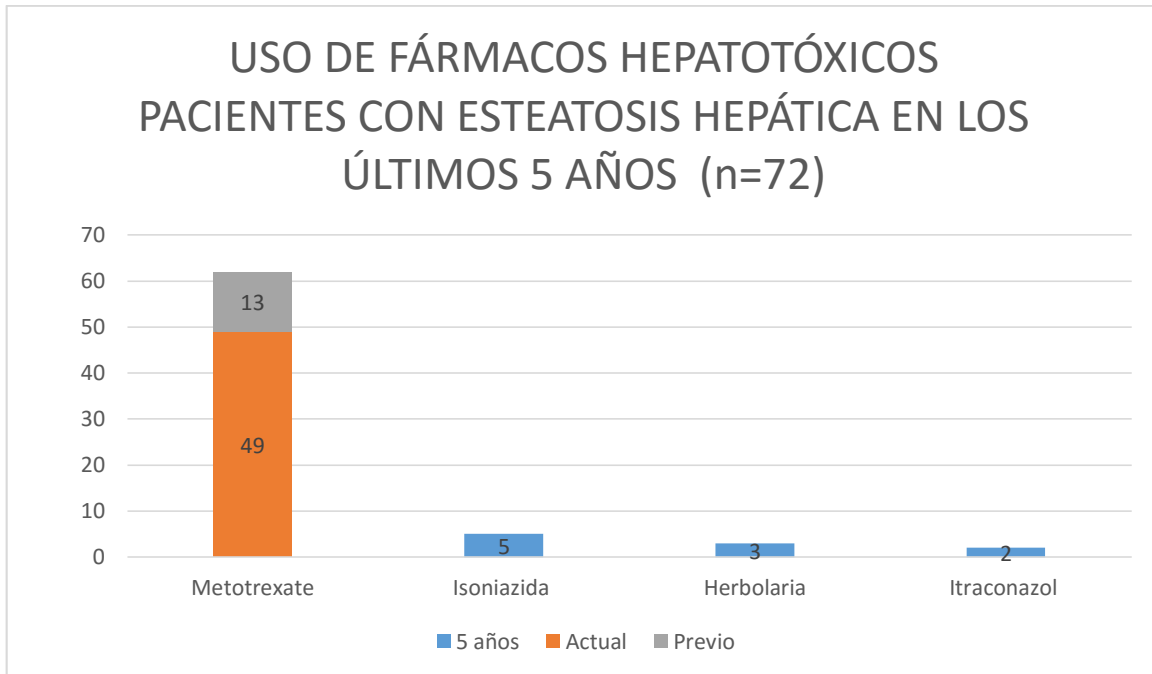
Parámetro	Pacientes con esteatosis (n= 80)	Pacientes sin esteatosis (n= 35)	Valor de p
Edad, años (media ± DE)	56.6 ± 11	56.7 ± 16	NS
Sexo Masculino, %	64	57	NS
Peso, kg (media ± DE)	82.9 ± 16.3	72 ± 13	<0.001
IMC, kg/m ² (mediana, RI)	30.9 (27-7-34.9)	27.2 (24.8-30.8)	P<0.001
Perímetro de cintura, cm (media ± DE)	107 ± 12	97 ± 4	<0.001
Artritis psoriásica, %	20	17	NS
Síndrome metabólico, %	54	37	NS
Hipertensión, %	35	32	NS
Diabetes, %	34	29	NS
Obesidad, %	53	32	0.025
Obesidad abdominal, %	76	57	0.027
Resistencia a la insulina por HOMA-IR %	89	69	0.007
Hiperglucemia, %	36	20	NS
Hipertrigliceridemia, %	56	54	NS
Hipoalfalipoproteinemia,%	54	54	NS
Elevación de ALT, %	34	9	0.003
ALT, U/L (mediana, RI)	29 (17-47)	22 (17-28)	NS
AST, U/L (mediana, RI)	24 (17-36)	22 (18-27)	NS
Albúmina, g/L (mediana, RI)	4.5 (4.3-4.7)	4.5 (4.2-4.7)	NS
FLI positivo, % (n)	78 (62)	54 (19)	0.009
FLI (mediana, RI)	83 (63-93)	62 (40-81)	0.001

DE, desviación estándar, IMC, índice de masa corporal; RI, rango intercuartílico, HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, ALT, alanino aminotransferasa, AST, aspartato aminotransferasa, FLI, Fatty Liver Index, NS, no significativo

El 90% (n=72) de los casos tuvieron antecedente de uso de fármacos hepatotóxicos en los últimos 5 años, de éstos 2 pacientes tuvieron antecedente de ingesta de itraconazol (3%), 3 de ellos herbolaria (4%), 5 pacientes tuvieron antecedente de ingesta de isoniazida (7%). Metotrexate fue el medicamento más utilizado,

reportado en el 86% (n = 62) de los pacientes, ya sea como tratamiento actual en 49 de los 62, ó por uso previo en 13 casos (Gráfica 3).

Gráfica 3. Pacientes con uso de fármacos hepatotóxicos en pacientes con EH en los últimos 5 años.



De los componentes del síndrome metabólico, la resistencia a insulina fue el más prevalente (89%) en los pacientes con EH ($p=0.007$), seguido de la obesidad abdominal en el 76% ($p=0.027$), en comparación con los pacientes sin EH. Otros componentes que no alcanzaron una diferencia estadísticamente significativa respecto de los pacientes sin EH fueron hipertrigliceridemia 56%, hipoalfalipoproteinemia 54%, hiperglucemia en 36% e hipertensión arterial 35%. Otros resultados de laboratorio incluyen, elevación de ALT en el 34% de los

pacientes ($p=0.003$), AST elevada en el 19%; sólo el 6% presentaron elevación de FA y BT, 13% elevación de GGT y ningún paciente presentó hipoalbuminemia.

Se realizó un análisis de correlación entre EH por ultrasonido y el índice de hígado graso (FLI), síndrome metabólico y cada uno de sus componentes mediante pruebas de Pearson y Spearman encontrando correlación con FLI ($p<0.001$), resistencia a la insulina ($p=0.05$), obesidad abdominal ($p=0.029$), obesidad ($p=0.032$) y elevación de ALT ($p=0.004$), para el resto de las variables analizadas la p fue no significativa. (Cuadro 3).

Cuadro 3. Análisis de correlaciones pruebas de Pearson y Spearman.

Parámetro	Coefficiente de correlación ρ / r	p
FLI vs USG	0.332	<0.001
EH vs SM	0.160	NS
EH vs RI	0.264	0.005
EH vs Obesidad	0.201	0.032
EH vs Obesidad Abdominal	0.204	0.029
EH vs. HAS	0.039	NS
EH vs. DM2	0.055	NS
EH vs Hiperglucemia	0.161	NS
EH vs. Hipoalfalipoproteinemia	-0.005	NS
EH vs. Hipertrigliceridemia	0.018	NS
EH vs. elevación de ALT	0.264	0.004

FLI, Fatty Liver Index, USG, ultrasonido, EH, esteatosis hepática, RI resistencia a la insulina, HAS, Hipertensión arterial, DM2, diabetes mellitus, ALT, alanino aminotransferasa, NS, no significativo

Para conocer la utilidad de la prueba “índice de hígado graso” (FLI), se determinaron los valores de sensibilidad (33%), especificidad (93%), valor predictivo positivo (85%) y valor predictivo negativo (45%) (Cuadro 4).

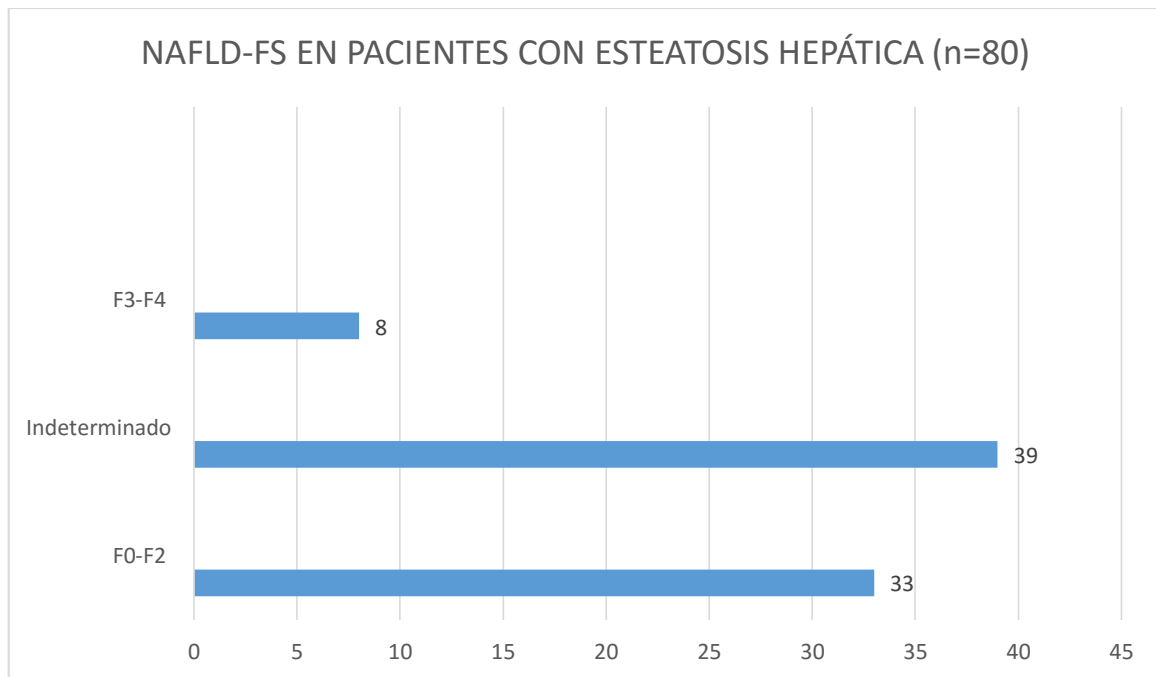
Cuadro 4. Índice de hígado graso (FLI) y esteatosis hepática.

	Con esteatosis (n=80)	Sin esteatosis (n=35)
FLI (+) (n=81)	62	19
FLI (-) (n=34)	18	16

FLI, Fatty Liver Index

Se calculó el riesgo de fibrosis hepática mediante la escala de fibrosis en HGNA (NAFLD-FS) en los pacientes con EH (n=80). 33 (41%) pacientes resultaron con F0-F2 (ausencia de fibrosis avanzada), 39 (49%) con riesgo indeterminado y 8 (10%) con F3-F4 (presencia de fibrosis avanzada) (Gráfica 4); dos de estos 8 pacientes contaban con un estudio de elastografía de transición realizada en 2013, con valores de F4 (cirrosis) y F3–F4 (numerosos septos afectados, sin cirrosis), respectivamente, lo cual mostraría una correlación entre la escala de fibrosis y el estudio de elastografía.

Gráfica 4. Escala de fibrosis en hígado graso no alcohólico (NAFLD-FS) calculada en pacientes con esteatosis hepática detectada por ultrasonido



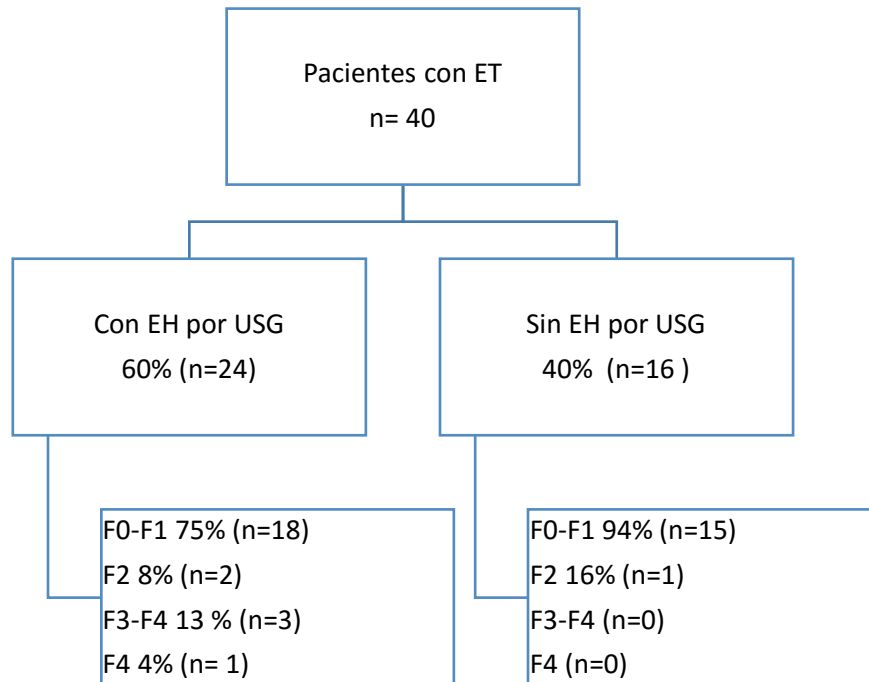
NAFLD – FS, escala de fibrosis en hígado graso no alcohólico (*Non alcoholic Fatty Liver Disease – Fibrosis Score*)

Fibrosis hepática detectada por elastografía de transición

40 pacientes incluidos en nuestro estudio contaban con estudio de elastografía de transición (ET) realizado en 2013. El análisis de este subgrupo mostraba datos de esteatosis hepática por ultrasonido en 24 de los 40 pacientes (60%), pero la mayoría de ellos (18/24) no presentaban datos de fibrosis (F0-F1); en el resto (25%) se encontró algún grado de fibrosis: 2 pacientes (8%) con F2, 3 (13%) con F3-F4 y 1 (4%) con F4.

En 16 pacientes (40%) no se evidenció esteatosis hepática por ultrasonido, de éstos sólo un paciente (16%) presentó fibrosis por elastografía (F2) y el resto, 15 pacientes (94%), no presentaban fibrosis (F0-F1) (Fig. 2).

Figura 2. Subgrupo de pacientes con un estudio previo de elastografía de transición (ET) comparados con los resultados de ultrasonido del estudio actual.



ET, elastografía de transición, EH, esteatosis hepática, USG, ultrasonido

Correlación entre NAFLD–FS y elastografía de transición (ET)

En los pacientes con EH que contaban con estudio de ET, se analizó la correlación entre este y el NAFLD–FS, y aun con el limitado número de casos, observamos alta concordancia en el subgrupo de los pacientes sin datos de fibrosis (F0/F1), y de fibrosis severa (F3/F4) por ET y el índice respectivo calculado por la escala, 11 de 11, y 2 de 2 respectivamente; mientras que en los casos indeterminados por NAFLD–FS, se observó una distribución en los diferentes grados de fibrosis por ET (Cuadro 5).

Cuadro 5. Concordancia entre NAFLD–FS y elastografía de transición

		Elastografía de transición			
		F0/F1	F2	F3/F4	Total
NAFLD–FS	F0/F2	11	—	—	11
	Indeterminado	7	1	2	10
	F3/F4	—	—	2	2

NAFLD-FS, escala de fibrosis en hígado graso no alcohólico (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease- Fibrosis Score*), ET, elastografía de transición

VIII. DISCUSIÓN

No tenemos conocimiento de estudios previos en México sobre la prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con psoriasis. Nuestro estudio representa una aproximación para contar con una estimación de esa frecuencia, en este caso mediante la detección por medios no invasivos de su etapa inicial, la esteatosis.

El problema se encontró en 80 pacientes (70%) siendo esta prevalencia mayor a la reportada en otros estudios (47-59%)^{10-11, 15}. Cabe mencionar que 93 de los 115 pacientes (81%) tenían antecedente de ingesta de medicamentos hepatotóxicos, particularmente metotrexate, en los últimos 5 años, lo cual podría tener cierta influencia en la prevalencia de EH respecto a otros estudios, en los cuales ese antecedente se ha establecido como criterio de exclusión.¹²⁻¹⁵; sin embargo, nuestro estudio está basado en la población de un hospital de tercer nivel donde la mayoría de los pacientes con psoriasis ameritan tratamiento sistémico, siendo difícil encontrar pacientes que no hayan recibido tratamiento con un fármaco como metotrexate.

De los diferentes factores relacionados con la presencia de HGNA, la resistencia a la insulina representó el principal, con una frecuencia del 89%. Este hallazgo guarda relación con lo reportado en la bibliografía sobre el tema, donde se ha reconocido como uno de los principales factores que pueden estar implicados en el desarrollo de esta enfermedad³. Otros factores con un valor estadísticamente significativo en estos pacientes incluyeron obesidad abdominal (76%) y obesidad por IMC (53%). Con respecto a otros factores de riesgo y comorbilidad relacionada (sedentarismo,

tabaquismo, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico) no encontramos diferencias significativas entre los grupos con y sin EH. De estos factores sin diferencia podría destacar el síndrome metabólico, dado que su prevalencia tiende a ser mayor en los pacientes con HGNA, aunque un resultado semejante al nuestro ya ha sido informado por el estudio de Van der Voort et al.⁹

No obstante e independientemente del problema de HGNA, se ha demostrado que la prevalencia de síndrome metabólico es mayor en los pacientes con psoriasis, de este modo la prevalencia de síndrome metabólico en México en la población general es de 26.6%,²⁷ mientras que en nuestro estudio se encontró en el 50% de los pacientes con psoriasis. Sin embargo, considerando que la frecuencia del síndrome puede ser variable, los resultados de nuestro estudio muestran que obesidad por IMC, obesidad abdominal y resistencia a la insulina, representaron los factores con una asociación más consistente a EH, tal como se ha reconocido en otros estudios. En cuanto a la presencia de artritis psoriásica entre los pacientes con y sin HGNA no encontramos una diferencia estadísticamente significativa, sobre una asociación que ha mostrado resultados contradictorios.^{10, 15}

Confirmamos que la prevalencia de obesidad es mayor en los pacientes con psoriasis e HGNA ($p=0.025$), tal como se ha demostrado en otros estudios ($p=0.043$).¹⁰ Los pacientes con HGNA tienden a mostrar índices de masa corporal significativamente más altos que aquellos que no tienen HGNA tal como se reporta en el estudio de K. Roberts *et al.*²⁸

Las alteraciones en los exámenes de laboratorio no mostraron diferencias en los pacientes con psoriasis con y sin HGNA. Diversos estudios señalan que hasta dos terceras partes de los pacientes con HGNA pueden tener transaminasas normales⁶,

de forma similar a lo reportado, encontramos alteraciones en los niveles de AST en 34% de los pacientes; los niveles de ALT, GGT, bilirrubina total, albúmina y la presencia de hipertrigliceridemia, hipoalfalipoproteinemia, hiperglucemia fue similar en ambos grupos tal como se reporta en el estudio de Van der Voort *et al.*¹² La hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia pueden presentarse en enfermedad hepática avanzada⁶. La hiperbilirrubinemia, sólo estuvo presente en 6% de los pacientes y ningún paciente tuvo hipoalbuminemia por lo que consideramos que al menos por estudio de laboratorio no hay datos de enfermedad avanzada.

Respecto al *Fatty Liver index* (FLI) ó índice de hígado graso se ha demostrado que es una herramienta útil para predecir la presencia de HGNA,⁹ y en nuestro estudio tuvo una especificidad del 93% (probabilidad de un individuo sano de obtener un resultado negativo) y valor predictivo negativo de 85% (probabilidad de no padecer la enfermedad si se obtiene un resultado negativo), mientras que en algunos artículos se reporta una exactitud de 0.84 (95%CI 0.81-0.87).²³

Se calculó el riesgo de fibrosis hepática mediante la escala de fibrosis en HGNA (NAFLD-FS) en los pacientes con EH por ultrasonido encontrando 10% de los casos con presencia de fibrosis avanzada, porcentaje discretamente mayor al encontrado en otros estudios como en el de Gisondi *et al.* donde se reportó en el 7%.¹⁵ Además se correlacionó el resultado obtenido por NAFLD-FS con el estudio de elastografía de transición y en nuestro estudio se comprueba que esta escala de riesgo puede resultar útil en los casos con ausencia de fibrosis avanzada, ya que en el 100% de los pacientes con F0-F2 no se identificó fibrosis por elastografía (F0-F1), sin embargo esto debe ser tomado con reserva ya que esta escala no sustituye a los estudios orientados tanto invasivos como no invasivos, además de un problema

derivado de una falta de concordancia temporal, ya que NAFLD-FS fue calculado para fines comparativos en este estudio con valores o mediciones actuales, mientras que la elastografía fue realizada hace 3 años, lo cual podría determinar limitaciones para analizar una correlación más apropiada.

IX. CONCLUSIONES

- La prevalencia de hígado graso no alcohólico (HGNA), bajo la forma de esteatosis, en pacientes con psoriasis en nuestro medio es del 69.56%
- Los principales factores relacionados con la presencia de HGNA en pacientes con psoriasis en nuestro estudio, fueron la resistencia a la insulina y obesidad
- El índice de hígado graso (*Fatty Liver Index*) es una herramienta útil que utiliza 4 variables (perímetro abdominal, índice de masa corporal, GGT y triglicéridos) y nos ayuda a predecir quiénes podrían tener HGNA
- El ultrasonido es un método accesible para detectar la presencia de esteatosis hepática en estos pacientes, evitando así los posibles riesgos y complicaciones que implica una biopsia hepática
- Conocer la prevalencia de HGNA tiene implicaciones terapéuticas, ya que habitualmente estos pacientes requieren tratamiento sistémico con fármacos potencialmente hepatotóxicos, los cuales podrían estar contraindicados o ameritar una mayor vigilancia en presencia de esta comorbilidad. En este sentido, el mensaje consiste en evaluar con mayor rigor el perfil de riesgo-beneficio del tratamiento, e intentar disminuir gradualmente las dosis de MTX en estos pacientes o incluso acortarlo o suspenderlo
- En aquellos pacientes que se ha detectado esteatosis hepática por ultrasonido, podemos utilizar el NAFLD-FS como una herramienta para evaluar riesgo de fibrosis hepática
- Aunque podemos recomendar medidas higiénico-dietéticas como un plan general de manejo, es conveniente que estos pacientes reciban atención

integral con la participación de médicos especialistas en Gastroenterología o Hepatología.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rivera R, Vanaclocha F. Hígado graso no alcohólico y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (8): 657-658
- 2.- Candia R, Ruiz A, et al. Risk of non alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *JEADV* 2015; 29: 656-662.
- 3.- Nogueira Q, de Oliveira B, et al. The Linkage between Psoriasis and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a Literature Review. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014; 22(2): 132-136
- 4.- Vernon G, Baranova A. Systematic review: the epidemiology and natural history of non- alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285
- 5.- Riquelme A, Arrese M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Inter* 2009; 29: 82-88
- 6.- Prussick R, Prussick L, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis What a Dermatologist needs to know, *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8 (3):43-45
- 7.- Méndez N, Gutiérrez Y, et al. Hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica: conceptos actuales. *Rev Gastroenterol Mex*, 2010; Supl. 2(75):143-148
- 8.- 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;53:190-7

- 9.- van der Voort E, Koehler E, et al. Psoriasis is independently associated with non alcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3):517-24
- 10.- Miele L, Vallone S, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778–786
- 11.- Gisondi P, Targher G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):758-64
- 12.- Van der Voort E, Koehler E, 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: 213-217
- 13.- Machado M, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013; 58: 1007-1019
- 14.- Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007; 56:1760-1769
- 15.- Gisondi P, Barba E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *JEADV* 2016, 30, 282-287
- 16.- Wenk K, Arrington K, et al. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *JEADV* 2011, 25, 383-391
- 17.- Eliades M, Spyrou E, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:246-254
- 18.- Scorletti E, Byrne CD. Omega-3 fatty acids, hepatic lipid metabolism, and nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Nutr*. 2013;33:231-248

- 19.- Campanati A, Ganzetti G, 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.
- 20.- Vilarrasa E, Puig L, et al. Biologic treatments for psoriasis in patients with hepatitis C infection and other liver diseases: experience in 29 patients. *JEADV* 2010;24:P013.
- 21.- Schramm C, Schneider A, et al. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Z Gastroenterol*. 2008;46:1369-1371
- 22.- Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(3):97-113
- 23.- Bedogni G, Bellentani S, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:33
- 24.- Santos P, Oliveira R, et al. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015; 90 (1): 09-20
- 27.- Lizardi-Cervera J, Becerra I, et al. Prevalencia de hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico en población asintomática. *Rev Gastroenterol Mex*, 2006 Vol. 71, Núm 4: 453-459
- 27.- López-Velázquez J, Silva-Vidal K, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Americas, *Annals of Hepatology* 2014: 13 (2): 166-178
- 28.- Roberts K, Cochet E, et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 41:293-300

29.- Gutierrez-Grobe Y, Chavez-Tapia N, et al. High coffee intake is associated with lower grade nonalcoholic fatty liver disease: the role of peripheral antioxidant activity.

Ann Hepatol. 2012;11:350-355

30.- Angulo P, Hui J, et al. The NAFLD Fibrosis Score: A Noninvasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007; 45 (4): 846-854

XI. ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Servicio de Dermatología y Micología Médica
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“Prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

Fecha: _____

1.- Identificación

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____ Sexo: H () M () Teléfono: _____

2.- Antecedentes

Consumo excesivo de alcohol: Sí () No ()

Tabaquismo: Sí () No ()

Sedentarismo: Sí () No ()

Ingesta de fármacos hepatotóxicos en los últimos 5 años: Sí () No ()

¿Cuáles?: _____

Tratamiento actual con metotrexate: Sí () No ()

Comorbilidad:

Ninguna () Diabetes mellitus () Hipertensión arterial () Obesidad ()

Hipertrigliceridemia () Resistencia a la insulina () Síndrome metabólico ()

Otras: _____

3.- Psoriasis aspectos clínicos

Variedad de psoriasis: _____

Artritis psoriásica: _____

4.- Estudios antropométricos

Talla: _____ Peso: _____ IMC: _____

Circunferencia abdominal: _____

5.- Estudios de laboratorio y gabinete

Glucosa: _____ Colesterol HDL: _____ Triglicéridos: _____

Insulina: _____ Albúmina: _____ AST: _____ ALT: _____

FA: _____ GGT: _____ BT: _____ Plaq: _____

Serología VHC: _____ VHB: _____

HOMA- IR: _____

Índice de hígado graso ó *Fatty Liver Index* (FLI): _____

Escala de fibrosis en HGNA (NAFLD – FS): _____

Ultrasonido hepático: _____

Elastografía de transición (Fibroscan): _____

Elaboró: _____

Anexo 2.



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
NOMBRE DEL ESTUDIO: **Prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): Dra. Lilibiana Guadalupe Serrano Jaén

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS: 56276900 EXT 22563

Nombre:

México, D.F. a

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta fundamentalmente a la piel y está asociada a una variedad amplia de comorbilidad. El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una condición en la cual se acumula grasa dentro de los hepatocitos. Es la enfermedad hepática más prevalente en los países desarrollados, afectando alrededor de un tercio de la población general y se ha estimado que el hígado graso no alcohólico será la principal causa de trasplante hepático en el mundo. Se ha demostrado que los pacientes con psoriasis tienen una prevalencia aumentada de esta enfermedad y tendencia a inflamación más severa, con mayor riesgo de fibrosis hepática y algunos pueden desarrollar cirrosis y de forma menos frecuente carcinoma hepatocelular. Por lo que el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Para este estudio se revisará información de su expediente clínico y durante la consulta se realizarán mediciones antropométricas, se solicitarán estudios de laboratorio y ultrasonido hepático. Los posibles riesgos y molestias incluyen dolor en sitio de venopunción por la toma de muestra sanguínea y formación de un hematoma en algunos casos.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en nuestra base de datos, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén (investigador principal) o a Brenda Lizeth Bernal Salazar al Teléfono: **56276900 extensiones 22563 o 21553.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- a) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- b) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- c) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de el/la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora

Testigo 1
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2
Nombre, dirección, relación y firma