

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

**“Correlación entre extensión y gravedad cutánea en Psoriasis y
el grado de afección hepática”**

T E S I S

**DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
DE**

DERMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. DIANA CASTILLO MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO

ENERO 2006



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.

*A mi niño, gracias porque por ti solo,
eres excelente.*

*A ti mi amor, gracias por tu amor,
apoyo y paciencia
incondicionales.
Eres toda mi vida*

A mi Pa, gracias por brindarnos tu vida

A mi Mami, por tu eterna confianza en mi

Índice

Sección	Tema	Página
I	Resumen	1
II	Introducción	3
III	Material y métodos	8
IV	Resultados	10
V	Discusión	12
VI	Conclusiones	16
VII	Referencias	17
Apéndice A	Esquema de recolección del PASI	
Apéndice B	Gráfica de correlación entre gravedad y género	
Apéndice C	Concentración sérica de PFHs	

SUMMARY

Background: Psoriasis is a common inflammatory skin disorder. Mainstream of therapy is methotrexate, a drug associated with liver dysfunction. Despite, is now clear that up-to 50% of psoriatic patients have abnormalities in liver function tests (LFT) before methotrexate therapy. Hepatic involvement into the spectrum of psoriasis is matter of debate.

Objective: Study performed to evaluate if LFT abnormalities are related with severity and extension of skin involvement in psoriasis.

Methods: Cross-sectional study on twenty-one psoriatic patients without systemic therapy. Extension and severity of skin involvement was measured by Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Serum concentrations of ALT, AST, LDH, AP, TB, DB and IB were measured. Differences between groups were calculated by Kruskal-Wallis ANOVA, and the Pearson's coefficient was employed for correlations.

Results: Ten patients coursed with mild psoriasis, nine with moderate and two with severe psoriasis. Mean serum levels of ALT were 27.6, 41.7 and 12.5 UI/L, respectively ($p=0.02$). AST levels were 28.7 , 52.4 and 21 UI/L, respectively ($p=0.008$). The corresponding serum levels for others LFT shows a non-significant statistical differences. In analysis of regression, PASI score and LFT were not correlated.

Discussion: Eighth patients (38%) had abnormalities in at least one LFT and the level of aminotransferases was increased in patients with moderate psoriasis, this could represent hepato-cellular dysfunction. Although, a correlation between PASI score and LFT abnormalities was not seen.

Conclusion: LFT abnormalities are common in psoriatic patients without systemic therapy, but are not correlated with severity of skin involvement.

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea frecuente. La terapia se sustenta en el metotrexato, un fármaco potencialmente hepatotóxico; sin embargo, hasta un 50% de pacientes tienen alteraciones de las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) antes de iniciar metotrexato. La afección hepática como parte de la psoriasis es aun discutida.

Objetivo: Evaluar si las alteraciones en las PFH están relacionadas con la gravedad y extensión del involucro cutáneo en psoriasis.

Métodos: Estudio transversal con veintiún pacientes psoriásicos sin terapia sistémica. La gravedad del involucro cutáneo se evaluó con el Índice de Extensión y Gravedad de Psoriasis (PASI). Se midió la concentración de ALT, AST, DHL, FA, BT, BD y BI. Las diferencias entre grupos se calcularon con ANOVA de Kruskal-Wallis. Para las correlaciones se utilizó el coeficiente de Pearson.

Resultados: Diez pacientes tuvieron psoriasis leve, nueve moderada y dos grave. La concentración de ALT fue 27.6, 41.7 y 12.5 UI/L, respectivamente ($p=0.02$). La concentración de AST fue 28.7, 52.4 y 21 UI/L, respectivamente ($p=0.008$). No se encontraron diferencias estadísticas en las demás PFH. En el análisis de regresión no hubo correlación entre el PASI y las PFH.

Discusión: 8 pacientes (38%) mostraron anomalías en al menos una PFH y la concentración de aminotransferasas fue mayor en pacientes con psoriasis moderada, pudiendo representar disfunción hepato-celular. Sin embargo, no existió correlación entre el PASI y las PFH.

Conclusión: Las alteraciones en las PFH son frecuentes en pacientes con psoriasis sin tratamiento sistémico, aunque no correlacionan con la gravedad del involucro cutáneo.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica, crónica y recurrente, que involucra de manera primordial a la piel y sus anexos. La prevalencia informada es variable, aunque hay consenso en que es una enfermedad muy frecuente. En general, la prevalencia oscila entre el 1.5 y el 3%^{1,2}, llegando al 4.8% en algunos sitios³. De manera interesante, un estudio sobre la incidencia de psoriasis entre indígenas latinoamericanos mostró la ausencia de la enfermedad en esta población⁴.

Aunque la etiología de la psoriasis no ha sido esclarecida, existe evidencia sustancial sobre una compleja interacción entre factores genéticos y disparadores ambientales. En un estudio sueco a gran escala sobre asociación familiar, se encontró que la prevalencia de psoriasis es del 7.8% en familiares de primer grado, en contraste al 1.97% de la población general⁵. Sobre la base de estudios poblacionales se ha calculado el riesgo de un niño para padecer psoriasis: 14% si un progenitor padece la enfermedad, 41% si ambos padres la padecen y 6% si un hermano está afectado, en comparación al 2% cuando no hay antecedentes de la enfermedad en ningún padre o hermano⁶. Muchos genes han sido implicados en la patogénesis de la psoriasis, pero el que ha recibido la mayor atención es uno localizado en el brazo corto del cromosoma 6, denominado *PSORS1*. Este locus reside dentro del complejo principal de histocompatibilidad y predice muchos de los estudios de asociación con variantes alélicas del complejo⁷. El peso genético del gen *PSORS1* se ha calculado a ser del 30-50%, y otros genes aun no bien caracterizados están involucrados dentro de su patogénesis; los mapeos genéticos han mostrado locus candidatos dentro de los cromosomas 17 (*PSORS2*), 4 (*PSORS3*), 1 (*PSORS4* y *PSORS7*), 3 (*PSORS5*), 19 (*PSORS6*) y 16 (*PSORS8*)⁸.

Aunque estos estudios apoyan una fuerte influencia genética sobre el desarrollo de la psoriasis, la concordancia entre gemelos monocigotos alcanza apenas un 35%⁹, por lo que los factores ambientales deben jugar un papel crucial en la expresión de la

enfermedad. Desde hace más de tres décadas se conoce que los procesos infecciosos estreptocócicos previos o intercurrentes se asocian fuertemente con la aparición de placas crónicas de psoriasis, mientras que el tratamiento antimicrobiano puede inducir remisión de estas lesiones¹⁰. Más recientemente se ha puesto de manifiesto la estrecha asociación entre la infección por el virus de inmunodeficiencia humana y la aparición de psoriasis grave y artritis psoriásica¹¹. Está bien establecida la relación entre diferentes fármacos y la aparición o exacerbación de psoriasis; los mejor caracterizados son los antimaláricos, beta bloqueadores, anti-inflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina¹². La psoriasis también se ha asociado con procesos metabólicos (hormonales y electrolíticos), consumo de alcohol y tabaco, trauma dérmico y factores psicógenos⁸.

A pesar de que la etiología de la psoriasis permanece elusiva, se han realizado importantes hallazgos sobre los mecanismos patogénicos que subyacen a la enfermedad. Previamente se consideraba a la psoriasis como una falla primaria en la proliferación celular epidérmica, aunque ahora se ha demostrado que es el resultado de una alteración en la regulación inmune de la interacción entre el linfocito T y el queratinocito¹³. Las primeras evidencias surgieron al demostrar la eficacia de la ciclosporina A en disminuir las lesiones cutáneas de psoriasis, ya que este fármaco bloquea especialmente la activación de los linfocitos T vírgenes¹⁴. Un estudio posterior sobre la eficacia de administrar una proteína de fusión compuesta por interleucina 2 y toxina diftérica específicamente dirigida a destruir los linfocitos T activados, le dio mayor sustento a esta teoría¹⁵. Estudios adicionales han demostrado que la mayoría de los linfocitos T en psoriasis producen citocinas de fenotipo T_H1, como interleucina 2, factor de necrosis tumoral α e interferón γ ¹⁶. Estos mecanismos inmunológicos reflejan cambios en la inmunidad adaptativa; sin embargo, existe evidencia de un papel importante de la inmunidad innata en el daño en psoriasis. Los queratinocitos tienen la capacidad de

producir factor de necrosis tumoral α , y se han encontrado niveles incrementados de esta citocina en lesiones dérmicas de psoriasis¹⁷. Más interesante aun, el factor de necrosis tumoral α puede ser responsable de inducir la expresión de moléculas de adhesión, proteínas críticas para la extravasación e infiltración de los leucocitos hacia la piel¹⁸. Los mecanismos no específicos de respuesta rápida contra patógenos mediados por neutrófilos y macrófagos también son importantes en la patogénesis de la enfermedad¹⁹; se ha demostrado que los neutrófilos juegan un papel clave en la producción de elastasa, α_1 -antitripsina y otras sustancias proteolíticas que median el estrés oxidativo, y la concentración de estas guarda una estrecha relación con la gravedad de la afección cutánea²⁰. La dilucidación de estos y otros mecanismos patogénicos han llevado a una verdadera revolución en el tratamiento de la psoriasis, con agentes biológicos (proteínas de fusión y anticuerpos monoclonales) diseñados para bloquear de manera específica localizaciones puntuales de las diferentes vías inflamatorias tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa²¹.

El tratamiento de la psoriasis depende de la extensión y la gravedad del proceso en piel, así como de la presencia de involucro extra-cutáneo (por ejemplo, músculo-esquelético)²². La práctica totalidad de los pacientes con involucro cutáneo requieren tratamiento tópico, mientras que los tratamientos sistémicos se reservan para aquellos casos graves, refractarios a tratamiento tópico o con manifestaciones extra-cutáneas. Aunque los agentes biológicos representan un hito en el tratamiento de la psoriasis, su elevado costo limita su uso²³. En nuestro medio, el tratamiento sistémico se sustenta predominantemente en el uso de metotrexato o de ciclosporina A. Varios estudios han demostrado que la eficacia de ambos fármacos es similar²⁴, pero la relación costo/beneficio favorece al metotrexato²⁵. Con cualquiera de estos fármacos la vigilancia y el seguimiento son muy costosos, ya que su perfil de toxicidad es elevado (toxicidad

hepática y hematológica con metotrexato, toxicidad renal y riesgo de crisis hipertensivas con ciclosporina A)^{26,27}.

En 1966 Hersh y cols²⁸ informaron por primera vez la ocurrencia de daño hepático en pacientes recibiendo dosis altas de metotrexato para leucemia y enfermedades oculares; en general, los pacientes se recuperaron un mes después de suspender el fármaco. A partir de 1968 aparecieron algunos informes aislados sobre afección hepática en individuos con psoriasis recibiendo dosis bajas de metotrexato oral por periodos prolongados de tiempo^{29,30}. Sin embargo, poco tiempo después distintos grupos de investigadores empezaron a observar una elevada frecuencia de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático y aun daño histológico en pacientes con psoriasis sin uso previo de metotrexato^{31,32}. Aunque en la actualidad no está definida la frecuencia real de involucro hepático por psoriasis, este parece ser elevado e incluye infiltración grasa, cambios nucleares, fibrosis, cambios mitocondriales y aun cirrosis³². El seguimiento seriado con biopsias hepáticas de pacientes con psoriasis antes y después de recibir metotrexato no ha mostrado un incremento sustancial en el desarrollo de fibrosis o cirrosis³². En pacientes con psoriasis recibiendo metotrexato por tiempo prolongado, los rangos de fibrosis hepática van del 0 al 4%³³.

A la luz de las evidencias actuales, cada vez existe un mayor consenso sobre el hecho de que la psoriasis *per se* puede inducir alteración de las pruebas de funcionamiento hepático e inclusive producir daño de manera directa, manifestado principalmente como fibrosis hepática y en casos excepcionales cirrosis.

Considerando que la alteración de las pruebas de funcionamiento hepático son frecuentes en pacientes con psoriasis que no han recibido tratamiento sistémico, la afección hepática parece ser una manifestación más dentro del espectro clínico de la enfermedad. Hasta la actualidad no se conoce si el grado de involucro hepático guarda alguna relación con la

extensión y la gravedad de afección cutánea en pacientes con psoriasis que no han recibido tratamiento sistémico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se realizó un estudio observacional, abierto, transversal y estratificado en el que se incluyeron todos los pacientes ambulatorios con diagnóstico clínico previo de psoriasis, subsecuentes a la consulta externa del servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", reclutados en el periodo comprendido entre los meses de junio a diciembre de 2005.

Para su inclusión, los pacientes debían ser adultos, cursar con psoriasis de cualquier tipo y gravedad, con afección limitada a piel y con uso exclusivo de tratamientos tópicos. No se incluyeron aquellos pacientes con ingestión crónica de alcohol, uso previo o actual de metotrexato por cualquier vía, otros tratamientos sistémicos para la psoriasis (ciclosporina A, fototerapia, agentes biológicos, etc.) durante los últimos 6 meses, uso de folatos en el mes previo a la evaluación basal, uso actual o en el último mes de fármacos potencialmente hepatotóxicos, antecedente de infección por virus de hepatitis B o C confirmada por serología, enfermedad preexistente que condicionara alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, o cualquier otra circunstancia que a juicio del investigador pudiera modificar la evaluación clínica o los parámetros de laboratorio.

Métodos

Durante la visita se obtuvo la historia clínica y se realizó examen médico completo. La evaluación de la gravedad y extensión de la enfermedad se realizó mediante el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI)³⁴. Para evaluar el PASI, se cuantificó la extensión dividiendo la superficie corporal total en 4 áreas que tienen valores porcentuales preestablecidos: la cabeza equivale al 10%, los brazos al 20%, el tronco al 30% y las piernas al 40%. Se calculó cuanto del porcentaje de cada área estaba afectado por las placas de psoriasis, se sumaron dichas cifras y con esto se obtuvo el porcentaje de afección total. A este se le asignó el puntaje correspondiente de la siguiente manera:

<9% es 1 punto, 10 a 29% son 2 puntos, 30 a 49% son 3 puntos, 50 a 69% son 4 puntos, 70 a 89% son 5 puntos y de 90 a 100% son 6 puntos

Para conocer la gravedad del eritema, la descamación y la infiltración se les asignó una calificación de 0 a 4, según la gravedad; esto aplica para cada una de las áreas afectadas.

Finalmente, se sumaron los puntos calificados y se multiplicaron por el puntaje previamente obtenido del porcentaje de superficie corporal total afectada. Este resultado se multiplicó por una constante preestablecida para cada área de la siguiente forma: 0.1 para cabeza, 0.2 para brazos, 0.3 para tronco y 0.4 para piernas. Se sumaron los 4 resultados con lo que se obtuvo el PASI en puntos. (Ver apéndice A).

Los grupos de estudio se estratificaron según la puntuación del PASI en leve (0 a 19 puntos), moderado (20 a 49 puntos) y grave (50 a 72 puntos).

Se obtuvieron 5 mL de sangre por venopunción periférica. El suero fue separado por centrifugación a 3000 rpm durante 15 minutos a 7° C. Una vez obtenido, el suero se procesó de manera inmediata y se midió la concentración de alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta. Los valores de referencia de nuestro laboratorio son 10-40 UI/L, 10-40 UI/L, 91-180 UI/L, 32-92 UI/L, 0.2-1.0 mg/dL, 0-0.2 mg/dL y 0-0.8 mg/dL, respectivamente.

Análisis estadístico

Las diferencias entre los grupos se analizaron mediante análisis de la varianza de una vía de Kruskal-Wallis. Se realizó análisis de regresión para obtener el coeficiente de correlación de Pearson. Se fijó un intervalo de confianza del 95% y un valor de $p \leq 0.05$ para considerar significativo un resultado. El análisis estadístico fue realizado con el software Epi Info2002 versión 6.

RESULTADOS

Se incluyeron veintiún pacientes al protocolo de investigación. Doce pacientes fueron del género masculino y nueve del género femenino (57% y 43%, respectivamente). La edad promedio fue de 53 años, con límites de 31 a 89 años. El tiempo de evolución de la enfermedad en promedio fue de 11.04 años, con límites de 1 a 29 años.

El valor promedio del PASI fue de 20.65 puntos, con límites de 1.40 a 64.80 puntos. En la estratificación por gravedad, 10 pacientes fueron considerados a tener psoriasis leve (47%), 9 pacientes presentaron psoriasis moderada (42%) y 2 pacientes cursaron con psoriasis grave (9.5%). Los índices de gravedad se distribuyeron de manera diferente según el género; en el femenino se encontraron 6 de 10 pacientes con psoriasis leve (60%), mientras que la psoriasis moderada predominó en el género masculino (7 de 12 pacientes, 77%), sin embargo, estas diferencias no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa (Ver apéndice B, gráfica 1). No se encontraron diferencias al correlacionar el tiempo de evolución de la enfermedad con el índice de gravedad (PASI).

Los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático se muestran en el apéndice C, tabla 1. Cinco pacientes mostraron elevación de los niveles séricos de alanina aminotransferasa (23%); cuatro pacientes tuvieron concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa (19%), en cuatro pacientes los valores de fosfatasa alcalina estuvieron por arriba del límite normal (19%), mientras que en tres se reportó elevación de deshidrogenasa láctica (14%). Los niveles séricos de bilirrubina total, directa e indirecta fueron normales en todos los pacientes.

En el análisis según la estratificación por gravedad, se encontraron los siguientes resultados. Para los niveles de alanina aminotransferasa, la concentración media en el grupo de psoriasis leve fue de 27.6 UI/L (\pm 19.9 UI/L), en el grupo de psoriasis moderada fue de 41.7 UI/L (\pm 17.4 UI/L) y en el de psoriasis grave de 12.5 UI/L (\pm 6.3 UI/L); la diferencia estadística fue significativa ($p=0.02$). La concentración media de aspartato

aminotransferasa fue de 28.7 UI/L (\pm 14.1 UI/L), 52.4 UI/L (\pm 41.1 UI/L) y 21 UI/L (\pm 1.4 UI/L), respectivamente ($p=0.008$). Los niveles de deshidrogenasa láctica fueron de 147.2 UI/L (\pm 23.5 UI/L), 216.4 UI/L (\pm 155.4 UI/L) y 142.5 UI/L (\pm 10.6 UI/L), respectivamente ($p=0.3$). Para la fosfatasa alcalina, los resultados fueron de 80.2 UI/L (\pm 9.9 UI/L), 83.8 UI/L (\pm 17.6 UI/L) y 63 UI/L (\pm 8.4 UI/L), respectivamente ($p=0.2$). Para bilirrubina total, las medias fueron de 0.74 mg/dL (\pm 0.18 mg/dL), 0.86 mg/dL (\pm 0.24 mg/dL) y 0.65 mg/dL (\pm 0.21 mg/dL), respectivamente ($p=0.3$). Para bilirrubina directa, 0.11 mg/dL (\pm 0.08 mg/dL), 0.14 mg/dL (\pm 0.08 mg/dL) y 0.15 mg/dL (\pm 0.07 mg/dL), respectivamente ($p=0.6$). Finalmente, la concentración media de bilirrubina indirecta fue de 0.63 mg/dL (\pm 0.22 mg/dL), 0.72 mg/dL (\pm 0.21 mg/dL) y 0.50 mg/dL (\pm 0.14 mg/dL), respectivamente ($p=0.3$). En el análisis de regresión, el coeficiente de correlación entre la concentración de alanina aminotransferasa y el índice de PASI fue de 0.05. Los coeficientes de correlación entre el PASI y la concentración entre aspartato aminotransferasa, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta fueron: 0.07, 0.08, 0.3, 0.02, 0.02 y 0.03, respectivamente.

DISCUSIÓN

La presencia de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en un paciente con psoriasis ha sido asociado invariablemente con uso previo o concomitante de metotrexato. Este concepto de toxicidad hepática se ha extrapolado también a aquellos pacientes en quienes se encuentran alteraciones anatomopatológicas hepáticas compatibles con fibrosis o cirrosis. La toxicidad hepática del metotrexato quedó fuertemente apoyada cuando Hopwood³⁵ describió en 1977 la presencia de esteatosis macrovesicular, variabilidad nuclear, infiltración inflamatoria crónica en los espacios portales, necrosis celular focal, fibrosis en las regiones perivenulares y periportales y aún cirrosis en biopsias hepáticas de pacientes con psoriasis que previamente habían recibido metotrexato. Actualmente se conoce que la adenosina liberada durante la terapia crónica con metotrexato puede estimular a los receptores A₂ sobre las células de Ito (adipocitos ricos en vitamina A dispuestos en las áreas perisinusoidales), facilitando su transformación en miofibroblastos activados capaces de secretar colágena y otras proteínas de matriz extracelular hacia los espacios de Disse^{36,37}. Jaskiewicz y cols³⁸ han demostrado la acumulación progresiva de proteínas de matriz y colágena tipos I, III y IV en pacientes con psoriasis, en estrecha asociación con las dosis acumuladas de metotrexato.

Este cúmulo de evidencia bien pudiera sustentar la relación tradicional entre disfunción hepática y uso de metotrexato en pacientes con psoriasis. Sin embargo, los mismos cambios ultraestructurales hepáticos han sido encontrados de manera frecuente en biopsias obtenidas de pacientes con psoriasis y artritis reumatoide antes del inicio de la terapia con metotrexato³⁹. Recientemente, Kremer y cols⁴⁰ examinaron la ultraestructura hepática en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato; este grupo no encontró hiperplasia de las células de Ito o depósitos de colágena asociados con estas células; adicionalmente, encontraron depósitos de colágena en el espacio de Disse en 3

de 4 pacientes que nunca habían recibido metotrexato, mientras que no observaron colágena en 11 de 22 pacientes quienes habían recibido metotrexato por al menos 3 años. En un estudio de seguimiento a 8.2 años de 27 pacientes con un promedio de 6 biopsias hepáticas, se encontró mínimo deterioro de la arquitectura hepática, tanto por microscopia de luz como electrónica⁴¹. Actualmente se considera que la activación e hiperplasia de las células de Ito es la vía final común de cualquier proceso de fibrosis hepática⁴². Esto sugiere que la colagenización de los espacios de Disse no está única ni invariablemente asociada con la terapia a largo plazo con metotrexato.

Establecer claramente si la alteración en el funcionamiento hepático de pacientes con psoriasis es secundaria al uso de metotrexato, reviste particular importancia si consideramos los riesgos asociados a su monitoreo a largo plazo. Durante años, la vigilancia para la toxicidad hepática del metotrexato ha consistido en realizar una biopsia hepática por cada gramo o gramo y medio de metotrexato (dosis acumulada) administrado⁴³. Sin embargo, los riesgos asociados con la toma de biopsias hepáticas seriadas son muy altos y difícilmente aportan una relación riesgo / beneficio sustentable; por ejemplo, en un estudio británico que incluyó aproximadamente 10,000 pacientes con psoriasis seguidos por un periodo de tiempo de 12 años, se reportaron 23 muertes por insuficiencia hepática (asociada o no a uso de metotrexato), mientras que hubo cinco muertes como resultado de complicaciones de la biopsia hepática⁴⁴. El Colegio Americano de Reumatología publicó lineamientos para prevenir y en su caso detectar de manera temprana la toxicidad hepática por metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. En estas se recomienda el uso de pruebas serológicas de escrutinio basales y seguimiento seriado cada 4 a 8 semanas con niveles séricos de aminotransferasas, reservando la realización de biopsia hepática solo cuando existan 5 de 9 determinaciones anormales de aspartato aminotransferasa en el intervalo de un año o disminución de los niveles séricos de albúmina por debajo de los valores normales⁴⁵.

Basados en numerosos estudios^{46,47,48,49} que han demostrado que más del 50% de los pacientes con psoriasis pueden tener biopsias hepáticas anormales (principalmente cambios grasos y hepatitis reactiva no específica) antes del inicio de metotrexato, es posible considerar el involucro hepático como parte del espectro de afección primario de la psoriasis.

En el presente estudio, la distribución de los pacientes por género fue similar, acorde a lo previamente descrito para psoriasis. De llamar la atención, todos los pacientes tuvieron una enfermedad de presentación tardía, correspondiendo a un subgrupo de psoriasis denominada tipo 2 o esporádica⁵⁰, que no está asociada a ningún antígeno leucocitario humano, suele ser de inicio tardío y habitualmente es de leve a moderada gravedad. Todos excepto dos pacientes cursaron con psoriasis leve a moderada, un sesgo muy posiblemente asociado a nuestros criterios de inclusión, los cuales contemplaban únicamente pacientes sin tratamiento sistémico.

Los niveles séricos de alanina aminotransferasa fueron los que con mayor frecuencia se encontraron elevados (5 pacientes, 23%), mientras que los porcentajes fueron menores para otras pruebas de funcionamiento hepático. Sin embargo, 8 de los 21 pacientes presentaron alteración de por lo menos una de las pruebas analizadas, lo que corresponde a un 38% de nuestra muestra, en estrecha concordancia con informes previos que sitúan el porcentaje de alteraciones hepáticas en alrededor del 50%^{46, 47, 48, 49}.

De los 8 pacientes con alteración en la analítica hepática, 5 pertenecieron al género masculino (41% de la población masculina), mientras que 3 pacientes fueron del género femenino (33% de la población femenina); estas diferencias no fueron significativas.

En el análisis por estratificación según el índice de gravedad y extensión, la concentración sérica tanto de la alanina aminotransferasa como la aspartato aminotransferasa fue mayor en el grupo de psoriasis moderada en comparación al grupo con psoriasis leve, alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$ y 0.008 , respectivamente).

Esto pudiera sugerir que la alteración de los principales marcadores bioquímicos de daño hepatocelular (aminotransferasas) sí están directamente asociados con la actividad cutánea de la psoriasis; sin embargo, en el análisis de regresión, los coeficientes de correlación no muestran esta tendencia ($r=0.05$ y 0.07 , respectivamente). De manera inesperada, la concentración de ambas aminotransferasas fue menor en el grupo con psoriasis grave, incluso cuando se comparó con el grupo con psoriasis leve. Esto pudiera reflejar únicamente un sesgo por tamaño de muestra, una vez que solo dos pacientes con psoriasis grave fueron incluidos en el estudio.

Para el resto de las pruebas de funcionamiento hepático (mayoritariamente marcadores bioquímicos de daño canalicular) no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estratificados por gravedad; de la misma manera, no se encontró ninguna correlación significativa en los análisis de regresión.

CONCLUSIONES

El presente estudio sugiere que no existe relación entre la gravedad de la afección cutánea por psoriasis y la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, aunque se requieren mayores estudios para confirmar esta observación. Nuestros hallazgos apoyan la presencia de daño hepático como parte del espectro clínico de la psoriasis, independientemente del uso de metotrexato.

Proponemos que se realice una evaluación del funcionamiento hepático basal en todos los pacientes con psoriasis, independientemente del tipo de fármaco que se planea utilizar y no únicamente como parte de la vigilancia periódica en pacientes recibiendo metotrexato.

REFERENCIAS

- ¹ US National Health Survey 1971-74. Vital and Health Statistics. Series II, No. 212.
- ² Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patient's beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996;135:533-7.
- ³ Kavli G, Faede OH, Arnesen E, et al. Psoriasis: familiar predisposition and environmental factors. *BMJ* 1985;291:999-1000.
- ⁴ Convit J. Investigation of the incidence of psoriasis among Latin American Indians. In: *Proceedings of the XIIIth Congress on Dermatology*. Amsterdam: Excerpta Medica 1962:196.
- ⁵ Hellgren L. Psoriasis: The prevalence in Sex, Age and Occupational Groups in Total Populations in Sweden. Morphology, Inheritance and Association with Other Skin and Rheumatic Diseases. Stockholm: Almqvist & Wiksell, 1967.
- ⁶ Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis: analysis of 2035 family histories. *Hautarzt* 1982;33:214-7.
- ⁷ Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;118:745-51.
- ⁸ Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths CEM (Eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford, UK. 7a Ed. Blackwell Science 2004;35.1-35.7.
- ⁹ Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:428-34.
- ¹⁰ Tervaert WCC, Esseveld H. A study of the incidence of haemolytic streptococci in the throat in patients with psoriasis vulgaris, with reference to their role in the pathogenesis of the disease. *Dermatologica* 1970;140:282-90.

-
- ¹¹ Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome; a disease continuum?. *Arthritis Rheum* 1990;33:1574-8.
- ¹² Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, et al. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1007-22.
- ¹³ Prinz JC, Gross B, Vollmer S, et al. T cell clones from psoriatic skin lesions can promote keratinocyte proliferation in vitro via secreted skin products. *Eur J Immunol* 1994;24:593-8.
- ¹⁴ Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis, results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med* 1991;324:277-84.
- ¹⁵ Gottlieb SL, Gilleaudeau P, Johnson R, et al. Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2), suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nat Med* 1995;1:442-7.
- ¹⁶ Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Drueger JG. The majority of epidermal T-cells in psoriasis vulgaris lesions produce type 1 cytokines, interferon- γ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- α , defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999;113:752-9.
- ¹⁷ Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, Aderka D, Camp RD. Elevated tumor necrosis factor alpha (TNF- α) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
- ¹⁸ Terajima S, Higaki M, Iragashi Y, Nogita T, Kawashima M. An important role of tumor necrosis factor- α in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998;290:246-52.
- ¹⁹ Nickoloff BJ. Skin innate immunity in psoriasis: friend or foe?. *J Clin Invest* 1999;104:1161-4.

-
- ²⁰ Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004;150:917-28.
- ²¹ Saporito FC, Menter A. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:301-9.
- ²² Van de Kerkhof PC, Kragballe K. Recommendations for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:495-9.
- ²³ Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(Suppl 1):S59-S69.
- ²⁴ Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;14:658-65.
- ²⁵ Pearce DJ, Thomas CG, Fleischer AB Jr, Feldman SR. The cost of psoriasis therapies: considerations for therapy selection. *Dermatol Nurs* 2004;16:421-8.
- ²⁶ Loffreda A, Contaldi C, Santis DD, et al. Problems associated with the use and monitoring of cyclosporin. Experience at a Clinical Pharmacology Service. *Minerva Med* 1997;88:543-9.
- ²⁷ West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:883-915.
- ²⁸ Hersh EM, Wong VG, Henderson ES, Freireich EJ. Hepatotoxic effects of methotrexate. *Cancer* 1966;19:600-6.
- ²⁹ Coe RO, Bull FE. Cirrhosis associated with methotrexate treatment of psoriasis. *JAMA* 1968;206:1515-20.
- ³⁰ Muller SA, Farrow GM, Martalock DL. Cirrhosis caused by methotrexate in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1969;100:523-30.
- ³¹ Berge G, Lundquist A, Rorsman H, Akerman M. Liver biopsy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1970;82:250-3.

-
- ³² Shapiro HA, Trowbridge JO, Lee JC, Maibach HI. Liver disease in psoriatics. An effect of methotrexate therapy?. *Arch Dermatol* 1974;110:547-51.
- ³³ Boffa MJ, Chlamers RJ, Haboubi NY, et al. Sequential liver biopsies during long-term methotrexate treatment for psoriasis: a reappraisal. *Br J Dermatol* 1995;133:774-8.
- ³⁴ Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis – oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
- ³⁵ Hopwood D, Nyfors A. Liver ultrastructure in psoriatics related to methotrexate therapy: 2. Findings in bile ducts from 11 methotrexate-treated psoriatics and 2 controls. *Acta Pathol Microbiol Scand* 85:801, 1977.
- ³⁶ Bjorkman DJ, Hammond EH, Lee RG, et al. Hepatic ultrastructure after methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:1465.
- ³⁷ Friedman SL, Bissell DM. Hepatic fibrosis: New insights into pathogenesis. *Hosp Pract* 1990;25:43.
- ³⁸ Jaskiewicz K, Voigt H, Blakolmer K. Increased matrix proteins, collagen and transforming growth factor are early markers of hepatotoxicity in patients on long-term methotrexate therapy. *Clin Toxicol* 1996;34:301.
- ³⁹ West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:883-916.
- ⁴⁰ Kremer JM, Kaye GI. Electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from patients with rheumatoid arthritis: Correlation with light microscopic findings. *Arthritis Rheum* 1989;32:1202.
- ⁴¹ Kremer JM, Kaye GI, Kaye NW, et al. Light and electron microscopic analysis of sequential liver biopsy samples from rheumatoid arthritis patients receiving long-term methotrexate therapy. *Arthritis Rheum* 1995;38:1194.
- ⁴² Friedman SL. The cellular basis of hepatic fibrosis: mechanisms and treatment strategies. *N Engl J Med* 1993;328:1828-35

⁴³ Hassan W. Methotrexate and liver toxicity role of surveillance liver biopsy. *Ann Rheum Dis* 1996;55:273-5.

⁴⁴ Carmichael AJ, Motley RJ, Finlay AY, et al. Methotrexate associated hepatic complications and monitoring protocols in UK dermatology. *Br J Dermatol* 1992;127(Suppl 40):18.

⁴⁵ Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1994;37:316-28.

⁴⁶ Lanse SB, Arnold GL, Gowans JDC, et al. Low incidence of hepatotoxicity associated with long-term, low-dose oral methotrexate in treatment of refractory psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: An acceptable risk-benefit ratio. *Dig Dis Sci* 1985;30:104.

⁴⁷ Nyfors A, Poulsen H. Liver biopsies from psoriatics related to methotrexate therapy. 1. Findings in 123 consecutive non-methotrexate-treated patients. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976;84:253.

⁴⁸ Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, et al. Methotrexate in psoriasis: Revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:145.

⁴⁹ Weinstein G, Roenigk HH, Maibach HI, et al. Psoriasis-liver-methotrexate interactions. *Arch Dermatol* 1973; 108:36.

⁵⁰ Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterisation of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:450-6.

Apéndice A. Hoja de recolección de datos. Esquema del índice de Extensión y Gravedad de la Psoriasis (PASI)

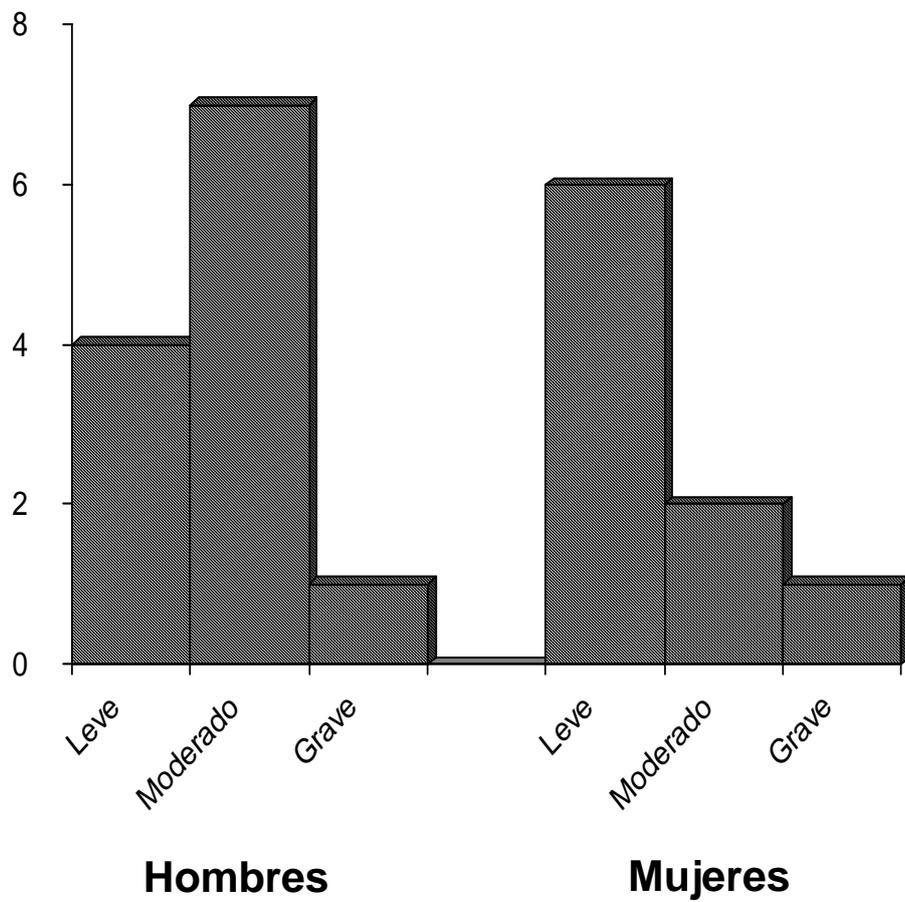
PASI

Área			Gravedad														
			Eritema					Escama					Infiltración				
Topografía	Porcentaje	Puntos	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Piernas	(/40%)																
Tronco	(/30%)																
Brazos	(/20%)																
Cabeza	(/10%)																

Porcentaje	Puntos
0	0
<10%	1
10-29%	2
30-49%	3
50-69%	4
70-89%	5
90-100%	6

	Gravedad					Total	Área				Total
	Eritema		Escama		Infiltración		Puntos				
Cabeza	(+		+)	=	x		x	0.1	=
Brazos	(+		+)	=	x		x	0.2	=
Tronco	(+		+)	=	x		x	0.3	=
Piernas	(+		+)	=	x		x	0.4	=
Total										=	

Apéndice B. Gráfica I. Distribución de los pacientes según la estratificación por gravedad; se muestra la subdivisión según el género.



Apéndice C. Tabla 1. Concentraciones séricas de las diferentes pruebas de funcionamiento hepático (PFH).

PFH	Concentración media	Límites mínimo y máximo	<i>t</i>	Frecuencia de valores alterados % (No)
ALT	32.23 UI/L	8 - 80	7.444	23 (5)
AST	38.14 UI/L	20 -150	5.721	19 (4)
DHL	176.42 UI/L	118 -613	7.645	14 (3)
FA	80.14 UI/L	57 - 116	25.427	19 (4)
BT	0.78 mg/dL	0.40 - 1.20	16.736	0 (0)
BD	0.12 mg/dL	0 - 0.30	6.929	0 (0)
BI	0.65 mg/dL	0.10 - 1.0	13.868	0 (0)