

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Dosis acumulada de metotrexato y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis: cuantificación mediante elastografía transitoria

TESIS DOCTORAL

Autora: **Eva Vilarrasa Rull**

Director: **Lluís Puig Sanz**

Tutor: **Lluís Puig Sanz**

Barcelona, 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi director y tutor de tesis, Lluís, por su perseverancia, generosidad y apoyo. Por ser un ejemplo a seguir.

A José Manuel Carrascosa, por participar en el estudio, por su entusiasmo y capacidad de trabajo ejemplar.

A Esther y Eva, amigas únicas, que me muestran el camino y son ejemplo de cómo apreciar las pequeñas-grandes cosas de la vida.

A mis padres, por su apoyo incondicional. Por enseñarme a entender y amar la ciencia desde el primer día.

A mis hijos, Roc y Ona, que hacen que cada día crezca como persona y como madre.

A David, por acompañarme en este viaje, la vida.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

- AA: Acontecimientos adversos
ABC: Transportadores de membrana de la Familia de cassetes de unión a ATP
AAD: American Academy of Dermatology
ADN / DNA: Ácido desoxirribonucleico
ADAMTSL5: Alfa disintegrin-like and metalloprotease domain containing thrombospondin type 1 motif-like 5
AEDV: Academia Española de Dermatología y Venereología
AH: Ácido hialurónico
AICAR: 5-aminoimidazol-4-carbox-amida ribonucleótido
ALT: Alanina aminotransferasa
AMPc: Monofosfato de adenosina cíclico
AMPs: Péptidos antimicrobianos
ANA: Anticuerpos antinucleares
APs: Artritis psoriásica
APRI: AST to platelet ratio index
ARFI: *Acoustic Radiation Force Impulse*
ARN: Ácido ribonucleico
AST: Aspartato aminotransferasa
ATF-1: *Activating transcription factor-1*
ATIC: 5-aminoimidazol-4-carbox-amida ribonucleótido transformilasa
BSA: *Body Surface Area*
CD: Células dendríticas
CDm: Células dendríticas mieloides
cDC2: Células dendríticas mieloides convencionales CD1c+, *CD1c+ myeloid conventional DC*
CDp: Células dendríticas plasmocitoides
C/EBP δ : *CCAAT-enhancer-binding protein beta (C/EBP β) and delta*
CHC: Carcinoma hepatocelular
CCLA: *Circulating cutaneous lymphocyte-associated antigen*
CLA: *Cutaneous lymphocyte antigen*
CLI: Células linfoides innatas
CMH: Complejo mayor histocompatibilidad
CQ: Citoqueratina
CREB: *cAMP-response element binding protein*
CXCL1: *Chemokine (C-X-C motif) ligand 1*
DAMPS: *Damage-associated molecular patterns*
DC: *Dendritic cells*
DE: Cesviación estándar
DHFR: Dihidrofolato reductasa
DHF: Dihidrofolato
DLQI: *Dermatology Life Quality Index*
DNMT1: Metiltransferasa de ADN 1
DM: Diabetes mellitus
EA: Espondiloartropatía inflamatoria
EADV: *European Academy of Dermatology and Venereology*
ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
EHMet: Enfermedad por hígado graso asociado a disfunción metabólica
EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica
ECO: Ecografía
EHMG o EHmet: Enfermedad hepática metabólica grasa
EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
ELF: *Enhanced liver fibrosis*
EMA: *European Medicine Agency*
ET: Elastografía transitoria

EVA: Escala visual analògica
FAE: Éster de ácido fumárico
FDA: Food and Drug Administration
FLI: *Fatty liver index*
FLS: Fibroblasto sinovial, *synovial fibroblast*
FRS: *Framingham risk score*
FPGS: Folilpoliglutamato sintetasa
GGH: γ -glutamil hidrolasa
GGT: Gamma-glutamil transferasa
GMPc: Guanosín monofosfato cíclico
GPS: Grupo Español de Psoriasis
GWAS: *Genomewide Association Studies*
hBD2: *Human β -defensin 2*
HFS: *HEPAMET fibrosis score*
HGNA: Hígado graso no alcohólico
HSI: *Hepatic steatosis index*
HLA: *Human leukocyte antigen*
HOMA-IR: *Homeostasis model assessment of insulin resistance*
HTA. Hipertensión arterial
IC: Intervalo de confianza
IL: Interleucina
IF: *Impact factor*
IL-1RA: Antagonista del receptor de la interleuquina 1.
IL-23R: Receptor de la interleuquina 23
IL-36RA: Antagonista del receptor de la IL-36
ILC: *Innate lymphoid cell*, célula linfoide innata
ILCs: *Innate lymphoid cells*, células linfoideas innatas
IMC: Índice de masa corporal
INF: Interferón
iNOS: *Inducible nitric oxide synthase*
IRAK: Quinasa asociada al receptor de interleucina-1
FIB-4. *Fibrosis-4 score*
JAK LCN2: Janus kinase lipocalin-2
JAK: Janus quinasa
LCs: Células de Langerhans, *Langerhans cells*
MAPK: Proteína cinasa activada por mitógeno, *Mitogen activated protein kinase*
Mf: macrófagos
MNPs: Fagocitos mononucleares, *mononuclear phagocytes*
mTOR: Diana de la rapamicina en mamíferos, *Mammalian target of rapamycin*
MTX: Metotrexato
PG-MTX: Poliglutamatos de MTX
MTHFR: 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease
NAFLD-FS: *Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*
NFS: *Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*
ND: No disponible
NF- κ B: Factor de transcripción nuclear Kappa B
NK: *Natural killer*
NRS: *Numeric rating scale*
OR: *Odds Ratio*
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*
PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns*
PGA: *Physician Global Assessment*
PPPGA: *Palmoplantar Physician Global Assessment*
PIIINP: Péptido amino-terminal del procolágeno III
PKA: Proteína cinasa A

IGA: *Investigator Global Assessment*

PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns*

PCR: Proteína C reactiva

PDE-4: Fosfodiesterasa 4

PGA: *Physician Global Assessment*

PPPGA: *Palmoplantar Physician Global Assessment*

PUVA: Psoraleno y ultravioleta A

RFC1: Transportador reducido de folato 1 (también conocido como SLC19A1)

RI: Resistencia insulínica

RM: Resonancia magnética

ROC: *Receiver Operating Characteristic* o Característica Operativa del Receptor

ROR γ t+: Factor de transcripción del receptor huérfano γt relacionado con el ácido retinoico, *transcription factor retinoic acid-related orphan receptor γt*

RWE: *Real world evidence*

Sem: Semana

SM: Síndrome metabólico

SNP: *Single Nucleotide Polymorphisms*

SNVs: *Single Nucleotide Variants*

STAT3: Transductor de señales y activador de la transcripción 3

Tc: Linfocitos T citotóxicos

Th: Linfocitos T helper

Th17: Linfocitos T helper 17, T CD4+ ROR γt +

THF: Tetrahidrofolato

TIMP-1: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa 1 de la matriz

TLR: *Toll-like receptor*

TNF: Factor de necrosis tumoral

Treg: Linfocito T regulador, T CD4+ FOXP3+

TRM: Linfocitos T residentes de memoria ó células T de memoria residentes de los tejidos

TYK: Tirosina quinasa

TYMS: Timidilato sintasa

UST: Ustekinumab

UVA: Ultravioleta A

UVB: Ultravioleta B

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

Resumen	8
Abstract	10
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. Psoriasis	11
1.1.1 Definición y diagnóstico.....	11
1.1.2 Prevalencia	11
1.1.3 Etiopatogenia	12
1.1.3.1 Genética	12
1.1.3.2 Epigenética.....	13
1.1.3.3 Microbioma	14
1.1.3.4 Factores ambientales.....	14
1.1.4 Fisiopatología.....	15
1.2. Comorbilidades y asociaciones psoriasis.....	25
1.2.1 Artritis psoriásica.....	25
1.2.2 Comorbilidades metabólicas y enfermedad cardiovascular	26
1.2.3 Otras	32
1.3. Hígado graso asociado a disfunción metabólica	32
1.3.1 Definición	32
1.3.2 Prevalencia	33
1.3.3 Formas clínicas y pronóstico	33
1.3.4 Fisiopatogenia.....	34
1.3.5 Diagnóstico	35
1.3.6 Cribaje y manejo	42
1.3.7 Tratamiento	43
1.3.8 Hígado asociado a disfunción metabólica y psoriasis.....	44
1.3.8.1 Prevalencia, asociación	44
1.3.8.2 Fisiopatogenia	45
1.3.8.3 Identificación población de riesgo	46
1.3.8.4 Recomendaciones de cribado.....	47
1.3.8.5 Tratamiento	48
1.4. Tratamiento actual de la psoriasis.....	49
1.4.1 Metotrexato	52
1.4.1.1 Mecanismo de acción.....	52
1.4.1.2 Fisiopatología efectos metotrexato sobre el hígado	54
1.4.1.3 Indicaciones, eficacia	55
1.4.1.4 Eventos adversos y contraindicaciones.....	56
2. JUSTIFICACIÓN	63
3. HIPÓTESIS	65
4. OBJECTIVOS	66
3.1 Objectivo primario.....	66

3.2 Objectivos secundarios.....	66
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	67
5.1 Diseño del estudio	67
5.2 Pacientes	67
5.2.1 Población analizada	67
5.2.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	67
5.3 Métodos	67
5.3.1 Obtención de los datos demográficos y clínicos	67
5.3.2 Diagnóstico de hígado graso	68
5.3.3 Medición de la fibrosis hepática.....	68
5.3.4 Determinaciones analíticas.....	68
5.3.5 Scores predictivos de fibrosis hepática en el hígado graso no alcohólico (metabólico)	69
5.3.6 Duración del tratamiento con MTX y dosis acumulada	69
5.3.7 Análisis estadístico	69
6. RESULTADOS.....	71
6.1 Características de los pacientes	71
6.2 Dosis acumulada y tiempo total de tratamiento con metotrexato	72
6.3 Ecografía hepática.....	73
6.4 Elastografía transitoria.....	73
6.5 Enzimas hepáticos e índices predictivos de fibrosis	73
6.6 Fibrosis hepática y dosis acumulada de metotrexato.....	74
6.7 Fibrosis hepática y tiempo total de tratamiento con metotrexato.....	74
6.8 Fibrosis hepática, transaminasas e índices predictivos de fibrosis.....	75
6.9 Fibrosis hepática y otras variables estudiadas.....	75
7. DISCUSIÓN	79
8. CONCLUSIONES	89
9. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	90
10. BIBLIOGRAFÍA	91
11. ANEXOS	103
11.1. Publicación 1	104
11.2. Publicación 2	116
11.3. Publicación 3	127
11.4. Publicación 4	141

RESUMEN

Contexto. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con manifestación primariamente cutánea, pero también articular, y con gran repercusión sistémica. Su prevalencia estimada en España es del 1,17-1,43%. En los últimos 10 años ha habido grandes avances en el tratamiento tópico y sistémico de esta patología. Sin embargo, el metotrexato (MTX) sigue siendo uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica, debido a su buen balance coste-efectividad. El uso crónico de MTX en pacientes con psoriasis se ha asociado a fibrosis hepática, pero los efectos hepatotóxicos reales a largo plazo siguen siendo inciertos. Por otra parte, los pacientes con psoriasis moderada-grave presentan una mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad del hígado graso metabólico (EHmet; anteriormente hígado graso no alcohólico, HGNA). El síndrome metabólico y el consumo de alcohol, entre otros factores de riesgo, pueden contribuir al desarrollo de fibrosis hepática. La elastografía transitoria (ET) (*FibroScan, Echosens*, París, Francia) es un procedimiento rápido y no invasivo que permite cuantificar la fibrosis hepática. Actualmente también disponemos de índices de fibrosis, que permiten estimar el riesgo de fibrosis en pacientes con EHmet, aunque su utilidad en pacientes con psoriasis todavía tiene poco evidencia.

Objetivos. Determinar la asociación entre el tratamiento prolongado con metotrexato (MTX) y otros factores de riesgo con la esteatosis hepática (evaluada mediante ecografía) y la fibrosis (cuantificada mediante elastografía transitoria), en pacientes con psoriasis. Estudiar otros factores de riesgo asociados a fibrosis hepática. Investigar la prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática entre los pacientes con psoriasis moderada-grave. Evaluar la correlación entre algunos índices de fibrosis y la ET en nuestra cohorte.

Métodos. Estudio observacional, no intervencionista, prospectivo y bicéntrico para evaluar la fibrosis hepática con elastografía transitoria en pacientes con psoriasis tratados con MTX. Se incluyeron pacientes consecutivos con psoriasis que recibían MTX y acudían a dos hospitales universitarios de España. También se incluyeron pacientes con psoriasis que nunca habían recibido MTX. Se calcularon las dosis acumuladas de MTX y el tiempo de tratamiento con MTX. Se recogieron las características basales y los parámetros analíticos. A todos los pacientes se les realizó una elastografía transitoria para evaluar la fibrosis hepática. Además, se realizó ecografía hepática y el cálculo de los índices de fibrosis (índices FIB-4 y NAFLD). Se evaluó la correlación de la dosis acumulada de MTX con el valor de la elastografía (kPa) y los parámetros mencionados.

Resultados. Se investigó en profundidad a 170 pacientes con psoriasis (64 mujeres y 106 hombres). Cincuenta y seis pacientes tenían artritis psoriásica concomitante. La medida de la dosis acumulada de MTX fue de $1325,4 \pm 1961,5$ mg (intervalo de confianza 95% (IC 95%): 0 - 19200 mg) y la medida de la duración del tratamiento fue de $27,3 \pm 34$ (IC 95%: 0 - 240) meses. El 38,46% (65/169) de los pacientes presentaban hígado graso (definido por ecografía). Veintiséis pacientes (15,3%) presentaban al menos fibrosis significativa (F3, LSM > 7,5 kPa) cuando se evaluó mediante elastografía transitoria. Un 16,4% de los pacientes presentaban alteraciones de las enzimas hepáticas, que eran transitorias y no estaban directamente asociadas al desarrollo de rigidez hepática. No hubo correlación entre la dosis total acumulada de MTX y la rigidez hepática medida mediante elastografía transitoria en toda la cohorte de pacientes. La fibrosis hepática se asoció de forma independiente con la diabetes mellitus (Odds Ratio (OR) 22,37; IC 95%: 24,54; 27,09), la obesidad (OR 4,02; IC 95%: 2,15; 5,89) y la edad (OR 8,95; IC 95%: 3,14; 14,46). También se observó correlación entre los índices de fibrosis hepática (FIB-4 y NFS) y los resultados del Fibroscan ($r = 0,165$; $p = 0,044$ y $r = 0,299$; $p = 0,000$, respectivamente) en nuestra serie de pacientes.

Conclusiones. En pacientes con psoriasis tratados con MTX, la fibrosis hepática avanzada es poco frecuente y no está directamente relacionada con la dosis acumulada de MTX. Otros factores de riesgo como la DM, la obesidad y el aumento de la edad desempeñan un papel central en el desarrollo de fibrosis hepática en estos pacientes.

Limitaciones. Estudio observacional, revisión retrospectiva de historias clínicas para algunos datos.

Palabras clave. Psoriasis; artritis psoriásica; metotrexato; dosis acumulada de MTX; enfermedad hepática grasa no alcohólica; fibrosis hepática; elastografía transitoria; FibroScan.

ABSTRACT

Background. Psoriasis is a chronic inflammatory disease with systemic implications. Its estimated prevalence in Spain is 1.17-1.43%. In the last 10 years there have been great advances in the topical and systemic treatment of this pathology. However, methotrexate (MTX) continues to be one of the mainstays in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis, due to its good cost-effectiveness. Chronic use of MTX in patients with psoriasis has been associated with liver fibrosis, but the actual long-term hepatotoxic effects remain uncertain. Moreover, patients with moderate-severe psoriasis have a higher prevalence and severity of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD). Metabolic syndrome and alcohol consumption, among other risk factors, may contribute to the development of liver fibrosis. Transient elastography (TE) (*FibroScan*, Echosens, Paris, France) is a rapid and non-invasive procedure that allows quantification of liver fibrosis. Fibrosis indices are also currently available, which make it possible to estimate the risk of fibrosis in patients with EHmet, although their convenience in patients with psoriasis still has little evidence.

Objectives. To determine the association between prolonged treatment with methotrexate (MTX) and other risk factors with hepatic steatosis (assessed by ultrasound) and fibrosis (quantified by transient elastography) in patients with psoriasis. To study other risk factors associated with hepatic fibrosis. To investigate the prevalence of steatosis and hepatic fibrosis among patients with moderate-severe psoriasis. To evaluate the correlation between some scores of fibrosis and TE in our cohort.

Methods. Observational, non-interventional, prospective, bicentric study to evaluate liver stiffness with transient elastography in patients with psoriasis treated with MTX. Consecutive patients with psoriasis receiving MTX, attending two university hospitals in Spain, were enrolled. Patients with psoriasis who had never received MTX were also included. Cumulative doses of MTX and time undergoing MTX were calculated. Baseline characteristics and analytical parameters were collected. All patients underwent transient elastography to evaluate liver fibrosis. Conventional liver ultrasound studies and calculation of fibrosis scores (FIB-4 and NAFLD scores) were also performed. The correlation of the cumulative dose of MTX with the elastography value (kPa) and the above-mentioned parameters was assessed.

Results. One hundred and seventy patients with psoriasis were fully investigated (64 women and 106 men). Fifty-six patients had concomitant psoriatic arthritis. Median cumulative dose of MTX was 1325.4 ± 1961.5 mg (range: 0 – 19200 mg) and the median duration of treatment was 27.3 ± 34 (range: 0 – 240) months. Fatty liver (as defined by ultrasound findings) was present in 38.46% (65/169) of patients. Twenty-six patients (15.3%) had at least significant fibrosis (LSM > 7.5 kPa) when evaluated by transient elastography. Only 16.4% of patients exhibited liver enzymes alterations, which were transient and not directly associated to liver stiffness development. There was no correlation between the total cumulative dose of MTX and liver stiffness measured by transient elastography in the whole cohort of patients. Liver fibrosis was independently associated with diabetes mellitus (OR 22.37; 95%CI 24.54,27.09), obesity (OR 4.02; 95%CI 2.15, 5.89) and age (OR 8.95; 95%CI 3.14, 14.46). Positive correlation was also observed between liver fibrosis scores (FIB-4 and NFS) and Fibroscan results ($r = 0.165$, $p = 0.044$ and $r = 0.299$, $p = 0.000$, respectively).

Conclusion. In patients with psoriasis treated with MTX, advanced liver fibrosis is rare and it is not directly related to high cumulative doses of MTX. Other risk factors such as DM, obesity, and increasing age play a central role in the development of liver fibrosis in these patients.

Limitations. Observational study, retrospective history chart review for some data.

Key words. psoriasis; psoriatic arthritis; methotrexate; cumulative dose of MTX; non-alcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; transient elastography; FibroScan

1. INTRODUCCIÓN

PSORIASIS, METOTREXATO E HÍGADO GRASO METABÓLICO

1.1. Psoriasis

1.1.1. Definición y diagnóstico

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con manifestación primariamente cutánea y repercusión sistémica.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe global del 2016, define la psoriasis como una enfermedad sistémica crónica, dolorosa, desfigurante e incapacitante, cuya expresión clínica predominante es cutánea, y para la cual no existe cura. Destaca también que comporta una gran carga física, emocional y social para los pacientes, afectando su calidad de vida¹.

Clínicamente, la psoriasis se caracteriza por la presencia placas eritemato-descamativas de infiltración variable y borde bien definido, distribuidas habitualmente por superficies extensoras, aunque puede afectar todo el tegumento, los anejos y al sistema musculo-esquelético². Las lesiones de psoriasis pueden ser asintomáticas, aunque normalmente generan molestias a los pacientes: picor, escozor y dolor, entre otras.

La psoriasis vulgar o en placas es la forma de presentación más frecuente (90% de la casuística), pero también existen otras formas menos frecuentes como la psoriasis *guttata*, la psoriasis pustulosa (generalizada y palmoplantar) y la psoriasis eritrodérmica.

El cuero cabelludo y el aparato ungueal (onicopatía psoriásica) se afectan hasta en un 80% de los pacientes con psoriasis^{2,3}.

La distribución de las lesiones de psoriasis influye también en la clasificación de la enfermedad, en su pronóstico, asociaciones y manejo. Según su localización predominante se clasifica en: psoriasis palmo-plantar, psoriasis genital, psoriasis invertida y del cuero cabelludo.

El diagnóstico de la psoriasis es principalmente clínico, mediante la exploración física del paciente. Sin embargo, excepcionalmente, puede ser necesaria la realización de una biopsia cutánea.

Los hallazgos histopatológicos clásicos de la psoriasis incluyen alargamiento uniforme de las crestas, ectasia vascular, el adelgazamiento de la placa suprapapilar, hiperqueratosis y paraqueratosis intermitente, infiltración perivascular linfocitaria y presencia de agregados ocasionales de neutrófilos en la epidermis².

1.1.2. Prevalencia

La psoriasis presenta una distribución universal con una prevalencia mundial aproximada entre 0,4-5%, y una incidencia global de 60-140 individuos por cada 100.000 habitantes-año, lo que representa que aproximadamente 125 millones de personas sufren psoriasis a nivel mundial^{4,5}.

La incidencia de la psoriasis varía según la región geográfica y es mayor en los países más distantes del ecuador. Dentro de Europa, los países del noreste y del sur muestran una prevalencia más alta⁶. En la mayoría de las regiones, las mujeres y los hombres se ven afectados por igual. España, la prevalencia estimada es del 1,17-2,3%, afectando más de un millón de personas (2,69%)⁷.

Pese a que puede debutar en cualquier etapa de la vida, suele presentar una distribución bimodal con dos picos de incidencia: uno en torno a los 20-30 años, y otro a los 50-60 años^{4,7}.

Algunos estudios sugieren que esta distribución bimodal representa dos formas distintas de psoriasis^{8,9}.

Tipo I o precoz

Este grupo es el más frecuente (85%). Se caracteriza por una edad de aparición antes de los 40 años y por presentar formas más graves y extensas de la enfermedad.

En esta forma de presentación hay mayor prevalencia de algunas formas de psoriasis, como la psoriasis *guttata*, y la faringoamigdalitis estreptocócica es un factor desencadenante habitual.

Asimismo, los pacientes con psoriasis de aparición temprana tienen más probabilidades de presentar un progenitor con psoriasis y marcadores genéticos asociados a esta entidad, como el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen [HLA]*)-Cw6 positivo.

Tipo II o tardía

Menos habitual (15%). Suele aparecer después de los 40 años, debutar con formas más leves, sin antecedentes familiares de psoriasis y HLA-Cw6 negativo. No obstante, la afectación ungueal y la artritis psoriásica (APs) son más frecuentes en este grupo.

En general, e independientemente del género y edad de inicio, hasta dos tercios de los casos presentan manifestaciones leves y moderadas, mientras que en un 33% son graves^{2,10}.

1.1.3. Etiopatogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con una etiopatogenia multifactorial. Sobre una predisposición genética individual, influyen factores ambientales y conductuales, que podrían actuar como desencadenantes^{2,11}.

Entre los elementos principales que contribuyen al desarrollo de la psoriasis describiremos brevemente algunos de los más importantes: la genética, la epigenética, el microbioma y los factores ambientales, los cuales están estrechamente relacionados entre sí.

1.1.3.1. Genética

Se ha demostrado que la psoriasis presenta una predisposición genética sustancial, y se han identificado múltiples loci que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad. Estos genes están involucrados en la regulación de la respuesta inmunológica, la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, y la producción de citocinas proinflamatorias.

Los antecedentes familiares de la enfermedad entre los pacientes con psoriasis son frecuentes. Se ha observado agrupación familiar entre el 35-90% de los casos, con un mayor riesgo relativo según el número de parientes afectos y el grado de parentesco, presentando una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad entre las personas con dos progenitores afectos y también en el caso de los gemelos monocigóticos^{2,12}.

En concreto, se han descrito al menos 9 loci de predisposición a padecer psoriasis (PSORS1-9). El que parece de mayor relevancia es el PSORS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p), y que incluye regiones codificantes para genes como el componente del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo 1, HLA-Cw6, o como la corneodesmosina. Otras variantes del CMH asociadas con la psoriasis son: HLA-B57, HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DR7, HLA-Bw57, HLA-B13 y HLA-DQB1. La presencia de HLA-B27 se asocia, en el contexto de la artropatía psoriásica, a mayor riesgo de afectación axial y sacroiliaca¹³⁻¹⁵.

También se han descrito polimorfismos genéticos en el locus responsable del receptor de la interleucina 23 (IL-23R), localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p), que otorgarían mayor susceptibilidad a desarrollar enfermedad psoriásica (tanto cutánea como articular), aunque también se ha relacionado con la enfermedad de Crohn o con la espondilitis anquilosante¹³.

En estudios genómicos recientes con GWAS (*Genome-wide association study*) se han identificado más de 70 regiones de susceptibilidad a la enfermedad, a parte de las anteriormente mencionadas, que incluyen las relacionadas con la activación de células Th17 y la activación del factor nuclear-k, entre otros¹⁴⁻¹⁶.

Otros polimorfismos descritos son los que afectan a la interleucina 36 o al antagonista del receptor de la misma (IL-36RA) que supondrían mayor riesgo de desarrollar formas pustulosas de la enfermedad^{15,17}. **Tabla 1**

Table 1. Major Psoriatic Gene Variants and Loci with Independent Replication.						
Gene or Locus	Chromosomal Location	Odds Ratio for Disease	Comments	Other Disease Association	Reference	
PSORS1	6p	6.4	Contains HLA-Cw6 (putative immune function) as major candidate gene and corneodesmosin	None	Trembath et al., ⁸ Nair et al., ⁹ Nair et al. ¹⁰	
PSORS2	17q	—	Putative role in immune synapse formation	None	Helms et al. ¹¹	
IL12B	5q	1.4	T-cell differentiation	Crohn's disease	Cargill et al., ¹² Capon et al., ¹³ Tsunemi et al. ¹⁴	
IL23R	1p	2.0	T-cell differentiation	Crohn's disease, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis	Nair et al., ⁹ Cargill et al., ¹² Capon et al., ¹³ Rahman et al., ¹⁵ Rahman et al., ¹⁶ Burton et al. ¹⁷	
ZNF313 (RNF114)	20q	1.25	Ubiquitin pathway	None	Nair et al., ⁹ Capon et al. ¹⁸	
CDKAL1	6p	1.26	Unknown	Crohn's disease, type 2 diabetes mellitus	Wolf et al., ¹⁹ Li et al. ²⁰	
PTPN22	18p	1.3	T-cell signaling	Type 1 diabetes mellitus, juvenile idiopathic arthritis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease	Li et al., ²⁰ Hüffmeier et al., ²¹ Smith et al. ²²	
Interleukin-4–interleukin-13 cytokine-gene cluster	5q	1.27	T-cell differentiation	Crohn's disease (distinct variant)	Nair et al., ⁹ Chang et al. ²³	
LCE3B/3C	1q	1.31	Epidermal differentiation		de Cid et al., ²⁴ Zhang et al. ²⁵	

Tabla 1. Algunas de las principales variantes genéticas y loci en la psoriasis. Fuente: Nestle et al. 2009¹⁰

1.1.3.2. Epigenética

La epigenética hace referencia a los cambios en el genoma que no implican modificaciones en la secuencia de los nucleótidos. Es decir, los mecanismos hereditarios que regulan la expresión génica sin modificar las secuencias de ADN. Los mecanismos epigenéticos más importantes están mediados por modificaciones de la cromatina, como la metilación del ADN y la modificación de las histonas, y por los ARN no codificantes^{18–20}.

Los mecanismos epigenéticos son esenciales para la regulación de la expresión génica en las células normales. Estas modificaciones epigenéticas pueden verse influidas por factores ambientales como la dieta, el estrés y la exposición a sustancias químicas, por lo que pueden considerarse un puente entre la genética y el medio ambiente²¹.

Los estudios epigenómicos han aportado datos sobre el papel de las modificaciones epigenéticas en la psoriasis. Por ejemplo, estudios de metilación del ADN del genoma completo han revelado una desregulación epigenética generalizada en la piel psoriásica, con hipermetilación de genes implicados en la diferenciación epidérmica e hipometilación de genes inflamatorios, como el HLA-C. También se ha observado cambios en el DNMT3A, que codifica una ADN metiltransferasa implicada en el establecimiento de patrones de metilación del ADN. Del mismo modo, los estudios de modificación de histonas han mostrado patrones aberrantes de H3K4me3 y H3K27ac^{21–24}.

Por otra parte, se ha observado que en los queratinocitos de zonas cutáneas donde anteriormente había psoriasis, el ADN se encuentra hipo-metilado e hipo-hidroximetilado. Este ADN hipo-metilado se asocia generalmente con cromatina abierta y activación de la transcripción. Por lo tanto, la transcripción podría ser más activa en los queratinocitos epidérmicos “curados” que en los “nunca lesionales”¹⁸. **Figura 1**

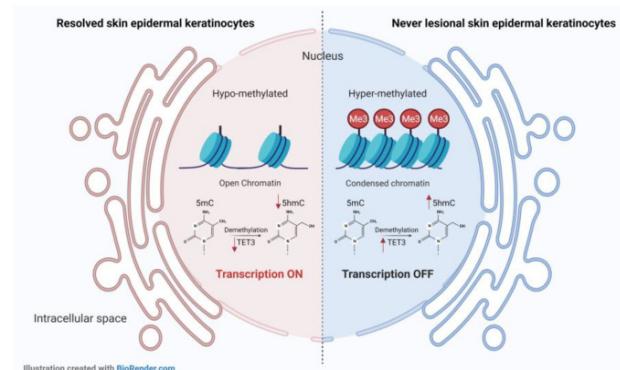


Figura 1. Estado de metilación/hidroximetilación del ADN de los queratinocitos “resueltos” (piel curada, tras desaparición de la lesión clínicamente visible) frente a los “nunca lesionales”. Fuente: Ghaffarinia A, et al¹⁸.

1.1.3.3. Microbioma

El término microbiota hace referencia al conjunto microorganismos que viven con, sobre y dentro de los individuos; mientras que el microbioma humano se refiere a todo el hábitat, incluidos los microorganismos, sus genomas y las condiciones ambientales. Avances recientes han puesto de relieve el importante papel de la microbiota cutánea e intestinal en la fisiopatología de la psoriasis.

• Microbiota cutánea

La alteración de la microbiota cutánea provoca una reacción inmunológica, vehiculizada fundamentalmente por las células T productoras de IL-22, que juegan un papel crítico en el agravamiento de la psoriasis.

Se ha observado que la piel de los pacientes con psoriasis tiene un microbioma diferente al de un paciente sin ésta. Los *Staphylococcus* y *Streptococcus* son los agentes más comunes en todas las capas de la piel. Asimismo, también se encuentran incrementadas la *Malassezia* y algunas especies de *Candida*. Contrariamente, el *Propionibacterium acnes* no suele estar presente en la piel psoriásica, mientras que sí lo encontramos en la piel sana²⁵⁻²⁷. **Figura 2**

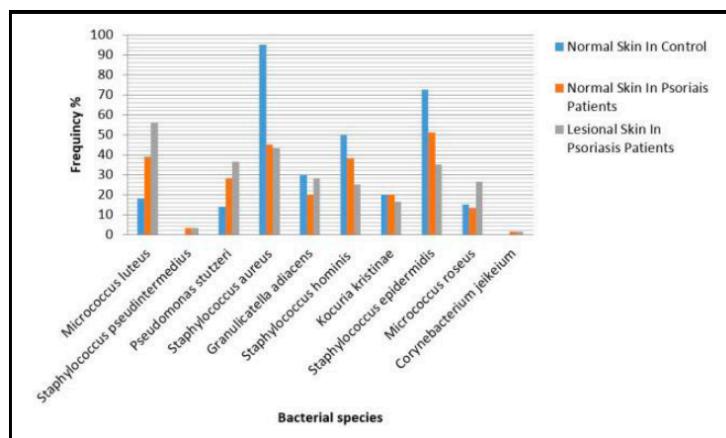


Figura 2. Comparación de las frecuencias (%) de las especies de bacterias entre piel con psoriasis, piel no lesional y piel de sujetos sanos. Fuente: Abd S, et al²⁷.

• Microbiota intestinal

Al igual que en otras enfermedades inmunomedidas, los pacientes con psoriasis muestran una disbiosis en el microbiota intestinal. Esta disbiosis se manifiesta con una menor diversidad (menor número de géneros microbianos), así como un perfil diferente del microbioma, con aumento de la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes*. En concreto, en la disbiosis intestinal psoriásica se observa un perfil proinflamatorio caracterizado por un incremento en los géneros *Ruminococcus*, *Blautia*, *Collinsella*, *Dorea* y *Bifidobacterium*, junto a una reducción en los *Bacteroidetes*, *Bacteroides* y *Faecalibacterium*²⁸⁻³⁰. Los Bacteroides producen una gran cantidad de compuestos de ácido butírico y propiónico, que se sabe que ejercen efectos antiinflamatorios e inducen y estabilizan la expresión de FOXP3. Su disminución en la flora intestinal se observa no sólo en los pacientes con psoriasis sino también en aquellos con obesidad, diabetes y enfermedad inflamatoria intestinal^{31,32}.

1.1.3.4. Factores ambientales

Se conocen algunos factores ambientales que pueden contribuir a la aparición y/o exacerbación de la psoriasis en pacientes genéticamente predisponentes³³. Entre estos factores precipitantes podemos encontrar³⁴⁻³⁶:

- Infecciones agudas (clásicamente estreptocócicas, pero también por otros virus y bacterias, como el SARS-CoV-2).
- Infecciones crónicas / latentes. VIH: mayor gravedad y refractariedad a tratamiento en pacientes seropositivos no controlados.
- Hipocalcemia: psoriasis pustulosa.
- Embarazo, cambios hormonales: posibilidad de mejoría o de empeoramiento durante el embarazo. Riesgo de brote tras el parto.

- Estrés: mediado por el cortisol.
- Fármacos: litio, betabloqueantes, cloroquina, interferón alfa, antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas del calcio y corticoides sistémicos.
- Hábitos tóxicos: Alcohol, Tabaco (formas pustulosas).
- Microbioma.

1.1.4. Fisiopatología de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada multifactorial, en la que la activación de los queratinocitos y de las células inmunitarias provoca la hiperproliferación de los primeros³⁷. Su interacción también libera continuamente grandes cantidades de citoquinas inflamatorias, lo que conduce a repercusiones sistémicas³⁸⁻⁴⁰.

La inmunidad, en sujetos sanos, consiste en un delicado equilibrio a tres bandas entre la **inmunidad tipo 1** (T-helper 1 [Th1] + célula linfoide innata [ILC] 1), la **inmunidad tipo 2** (Th2 + ILC2), y la **tipo 3** (Th17 + ILC3). En esta compleja homeostasis, las células reguladoras ejercen un papel moderador, controlando cualquier exceso o desvío hacia alguna de estas vías⁴¹. **Figura 3**

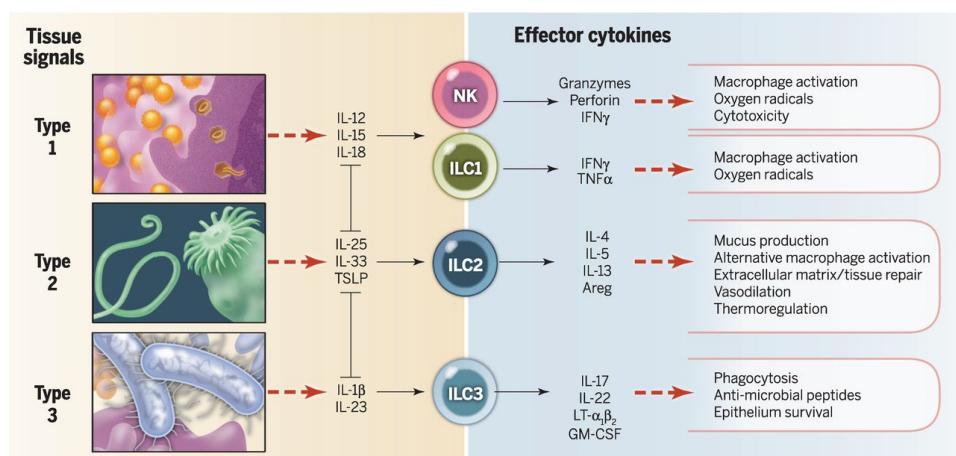


Figura 3. Esquema de las principales vías inmunológicas y sus citoquinas más representativas. Fuente: Eberl G, et al. Science⁴¹.

La psoriasis se considera un trastorno inmunológico, preferentemente de tipo 3, mediado por la interleucina (IL)-17^{17,42}. Sin embargo, aunque el perfil de citocinas predominante en la psoriasis es de tipo 3, en las lesiones activas también se detecta una sobreproducción de interferón (IFN)-γ/factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)^{17,41}.

Además, la evidencia sugiere que la capacidad funcional de las células reguladoras del sistema inmune está mermada en la psoriasis, lo que contribuye a su presentación y mantenimiento^{17,43}.

Asimismo, en el desequilibrio inmunitario existente en esta patología, intervienen el sistema inmune innato y el adaptativo. Tanto el debut como la perpetuación de la inflamación cutánea que caracteriza a la psoriasis están influidas por las interacciones entre células dendríticas, linfocitos T, queratinocitos, neutrófilos y citocinas liberadas por las células del sistema inmunitario^{10,43-46}.

1.1.4.1. Modelo inmunopatológico actual de la psoriasis

Avances recientes en el tratamiento y en la fisiopatología de la psoriasis han demostrado el papel crucial de la interleucina (IL)-23p19 y el eje IL-17, junto con el TNF-α, las células inmunitarias residentes cutáneas, y otras vías importantes de transducción de señales, tanto en su aparición como perpetuación^{44,46}.

El modelo actual entiende que, en individuos predisponentes, bajo unas condiciones ambientales y personales determinadas, se desarrollaría esta pérdida de tolerancia inmunológica que conduce a la psoriasis. A nivel teórico, este proceso se podría separar en una **fase inicial o temprana** y en otra más **tardía o de mantenimiento** de la inflamación, a la que le seguirían procesos de cronificación y angiogénesis^{47,48}. **Figura 4**

Finalmente, existen elementos que contribuirían a la **reaparición de las lesiones o la recurrencia**, incluso tras la resolución o el tratamiento de la psoriasis, y que también se describirán brevemente.

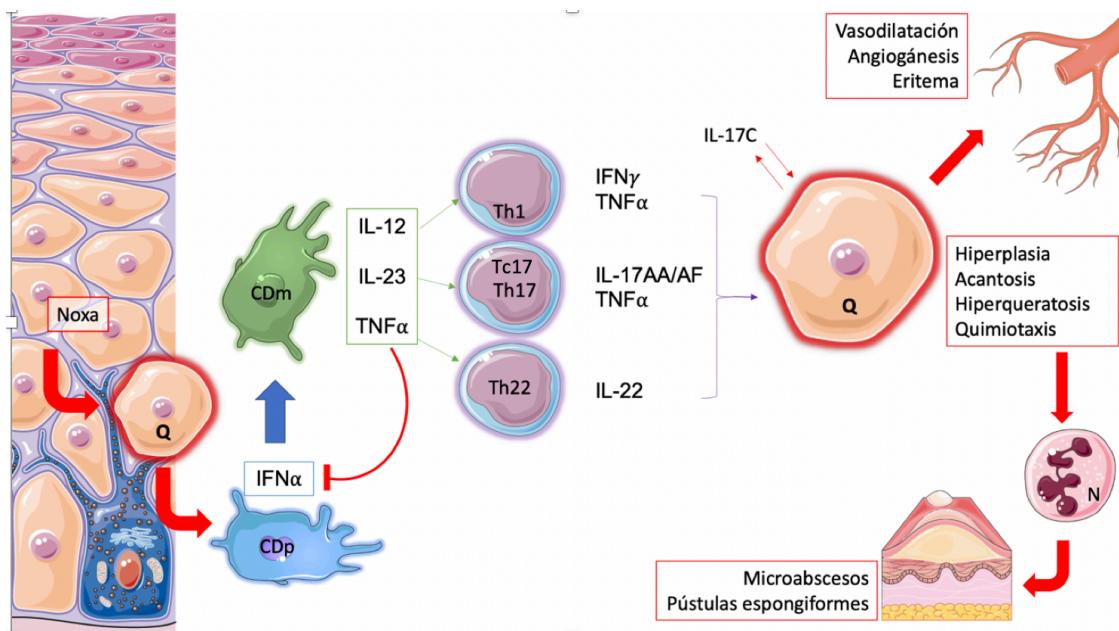


Figura 4. Fisiopatogenia de la psoriasis esquematizada. Creada con Biorender.

Fase de inicio o temprana

El inicio de las lesiones psoriásicas comienza, en individuos susceptibles, tras estímulos ambientales (traumatismos, estrés, infecciones exógenas, entre otros) y/o tras la pérdida de tolerancia inmunitaria, lo que conduce a la activación inmunitaria a través de las células dendríticas (CD).

El proceso se inicia mediante el reconocimiento, por parte de las células dendríticas plasmacitoides (CDp) de autoantígenos o péptidos antimicrobianos, como la LL-37 (catelicidina), las β -defensinas, la psoriasina, el ADAMTSL5 y la fosfolipasa A2 grupo IVD (PLA2G4D) y de agonistas del TLR (ARN o ADN de virus o bacterias o material genético propio), la quemerina y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP)^{42,44,46,49}.

Estos hechos comportan la activación de las células dendríticas plasmocitoides (CDp)^{49,50}. Estas CDp activadas producen grandes cantidades de INF- α , convirtiéndose en las iniciadoras de la cascada inflamatoria, promoviendo la activación de las células dendríticas mieloides (CDm)^{49,50}.

Debido al microambiente inmunológico, tanto las CDp como las CDm, una vez activadas, derivan hacia un fenotipo "inflamatorio", convirtiéndose en células presentadoras de antígeno maduras (CD-LAMP+), productoras de múltiples citoquinas^{49,51,52}.

Estas células dendríticas (CD) activadas están compuestas por distintos subgrupos de CD, entre las que encontramos: CD productoras de TNF- α / iNOS (TIP) (BDCA-12), CD residentes (BDCA-1 y CD11c+) y poblaciones de CD maduras^{50,51}.

Las células epidérmicas estresadas de las lesiones psoriásicas pueden liberar IL-1 β , IL-6 y TNF- α , que también contribuirían a la activación de las CDm^{53,54}.

Las CDm se convierten en CD dérmicas maduras altamente inflamatorias (TIP-DC) y son capaces de secretar TNF α , IL-23 e IL-12 (entre otras), presentar autoantígenos, y estimular la activación de linfocitos T CD8+ autorreactivos y de linfocitos T CD4+ polarizados hacia el fenotipo Th17 o el Th1/Th17 patogénico IL-17+IFN γ +^{44,55}.

La IL-12 e IL-23 producidas por parte de las CDm inducen la diferenciación de los linfocitos T naïve a Th1 y Th17, respectivamente, mientras que el TNF- α ejerce un efecto sinérgico con la IL-17, impulsando la polarización y la expansión clonal de los linfocitos T CD4+ y CD8+ productores de IL-17 e IL-22^{44,56}. **Figura 5**

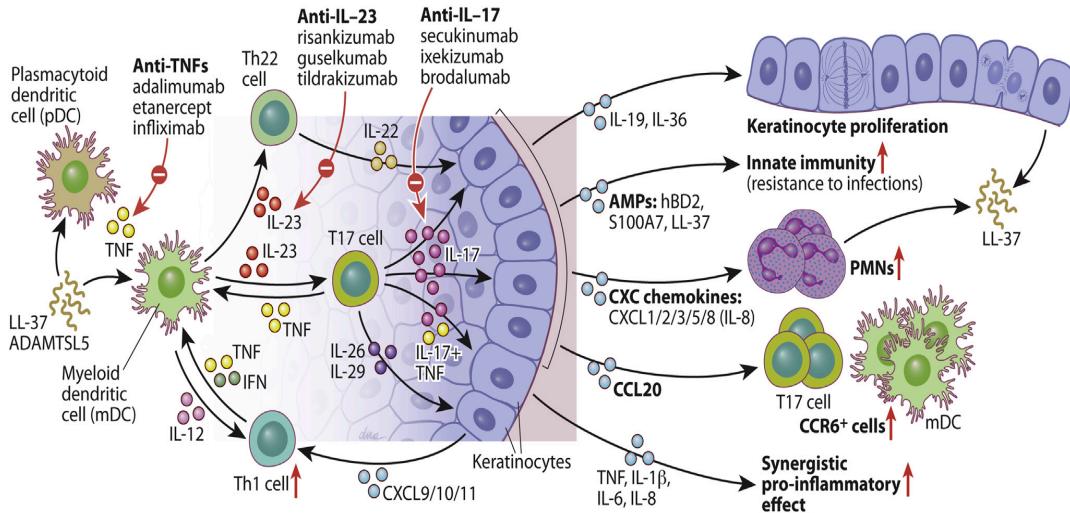


Figura 5. Efectos mediados por IL-23/T17 sobre los queratinocitos y células inmunitarias en la psoriasis. Fuente: Hawkes JE, et al ⁴⁴.

Recientemente se ha demostrado que las células presentadoras de antígeno productoras de IL-23 en la psoriasis es un grupo heterogéneo de células, llamadas CD11+ fagocitos mononucleares cutáneos (MNPs, *Skin CD11c+ mononuclear phagocytes*) que incluye distintos subtipos celulares: macrófagos dérmicos y epidérmicos CD163+ (Mf), células de Langerhans (LCs), distintos tipos de células dendríticas (CD) y células inflamatorias similares a los monocitos (*monocyte-like inflammatory cells, Infl. Mo-like cells*).

Entre las diferentes células dendríticas secretoras de IL-23 encontramos: CD mieloides convencionales CD1c+, CD inflamatorias CD1c- y CD Slan+. Las células inflamatorias similares a los monocitos (*monocyte-like inflammatory cells, Infl. Mo-like cells*) muestran fenotipos superpuestos y son una de las principales poblaciones productoras de IL-23^{52,57}.

Fase tardía o de perpetuación

Esta fase consiste en amplificación y mantenimiento de los procesos comentados anteriormente, dónde la producción de IL23/IL17 tiene un papel crucial⁵⁸.

Esta situación es debida no sólo a un estado pro-inflamatorio incrementado y aberrante, sino también a la **pérdida del control inmunológico**. En la psoriasis hay alteraciones en los mecanismos de regulación de la homeostasis que se suman a este mantenimiento de la inflamación. Todos ellos se describen brevemente a continuación.

Tras la primera fase de activación de las células dendríticas, a través de los estímulos comentados anteriormente, y la consecuente producción de IL-12, IL-23 y TNF- α , los linfocitos T citotóxicos CD8+ (Tc17) y linfocitos T colaboradores CD4+ (Th17) activados migran a la epidermis, donde reconocen autoantígenos y producen más citocinas (principalmente IL-17 e IL-22). Éstas determinan el fenotipo epidérmico de la psoriasis en placas (hiperproliferación) y estimulan a la producción de péptidos antimicrobianos, quimiocinas y citocinas proinflamatorias y proliferativas (como IL-19, IL-36) por parte de los queratinocitos. En respuesta a la IL-17, las interleuquinas IL-22, IL-19 e IL-36 contribuyen al desarrollo de hiperplasia epidérmica que explica la hiperqueratosis y paraqueratosis que se observa histológicamente en la psoriasis^{46,59}.

Las células T17 (células T productoras de IL-17) activadas en la piel no sólo producen IL-17 (IL-17A/IL-17F), sino que también liberan TNF- α , IL-26 e IL-29. La IL-17 actúa directamente sobre los queratinocitos, induciendo la producción y liberación de quimiocinas para neutrófilos, mientras que la IL-26 y la IL-29 inducen la producción de más quimiocinas para linfocitos T17^{44,60}.

Entre las células T productoras de IL-17 (células T17) encontramos: linfocitos T colaboradores CD4+ (Th17), linfocitos T citotóxicos CD8+ (Tc17), células T helper (CD4+), y células T CD161+. Parece ser que CD161 es un marcador de todos los subconjuntos de células T humanas con capacidad para producir IL-17 y que las células productoras de IL-17 se originan a partir de precursores de células T CD161+ naïve⁶¹.

Las células T de memoria residentes en los tejidos (TRM, células Tc17 que expresan el marcador TRM CD103) y las células T reguladoras (Treg) también son productoras de IL-17 en la epidermis psoriásica, debido a la pérdida de tolerancia inmunológica⁶¹. **Figura 6**

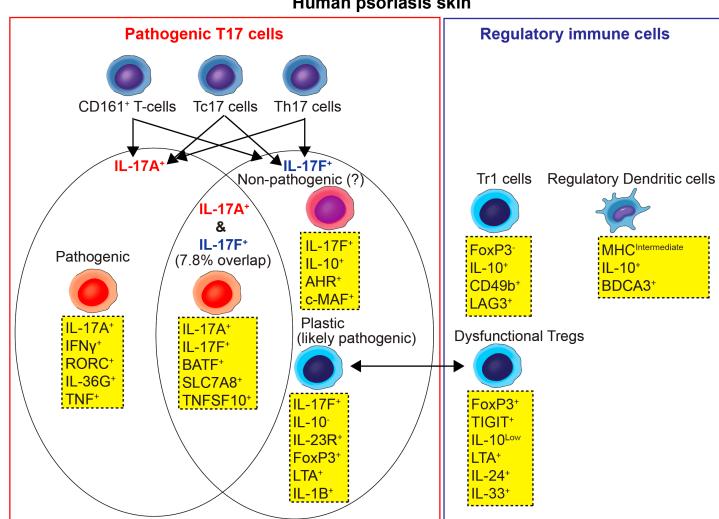


Figura 6. Esquema de las células patogénicas productoras de IL-17 en la psoriasis. Fuente: Kim J. et al⁶¹.

Además de las células Th17, grandes productoras IL-17 en la psoriasis, y las células T CD8+ y T CD161+, existen otras fuentes de IL-17 entre las que se incluyen células NK-T, células $\gamma\delta$, ILC del grupo 3, células NK y otras células del sistema inmunitario innato. Estas células pueden producir IL-17 de manera independiente a IL-23 y podrían actuar como un elemento no sólo perpetuador, sino también iniciador de la cascada inflamatoria^{61,62}. **Figura 7**

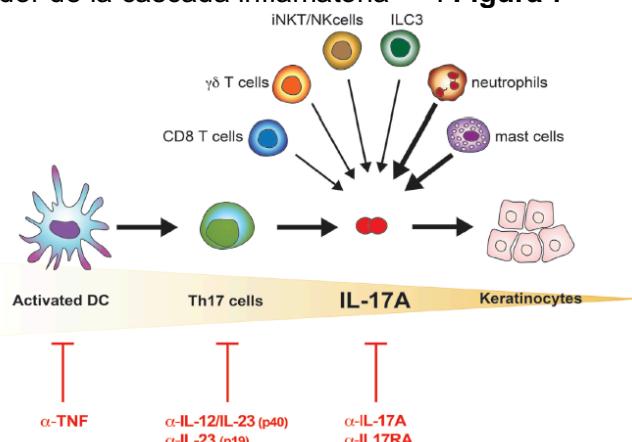


Figura 7. Representación esquemática de las células que contribuyen a la producción de IL-17A en las placas de psoriasis. Fuente: Brembilla et al⁶²

Al mismo tiempo, IL-17, principal citocina efectora de la psoriasis, actúa sola o en sinergia con el TNF- α e IL-22 para inducir la expresión y liberación de AMPs (como hBD2, LCN2, proteínas S100A, LL37/catelicidina y β -defensinas), citoquinas pro-inflamatorias (familia de la IL-1 e IL-6) y quimiocinas (CXCL1, -3, -5, -8 y CCL20) por parte de los queratinocitos^{61,63}.

El efecto de la IL-17 sobre los queratinocitos epidérmicos produce una respuesta de retroalimentación a través de C/EBP β y δ , STAT1 y NF- κ B, que amplifican las señales primarias y promueven el desarrollo de placas de psoriasis maduras^{44,58,64}.

Asimismo, las **células epidérmicas** tienen un papel crucial en el mantenimiento de la inflamación: Los péptidos antimicrobianos derivados de los queratinocitos, como la LL37/catelicidina, incrementa la inmunidad innata, mientras que la regulación al alza de CCL20, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5 y CXCL8 atrae a diversas poblaciones de células inmunitarias (neutrófilos, macrófagos, DC y células CCR6+) a la piel inflamada^{56,65}.

Los queratinocitos también sintetizan IL-17C en respuesta a la IL-17A/F, y esta citocina incrementa la expresión de muchos genes asociados a la psoriasis que, a su vez, también estimulan a las

células T17 para que aumenten la producción de IL-17A/F. Las CDm, que producen IL-17A/F, también pueden estimular la producción de IL-17C.

Además, las CDm, que producen cantidades significativas de IL-23, siguen incrementando la diferenciación de las células T17. Esto conlleva un bucle de retroalimentación positiva que mantiene activa la vía de señalización IL-23/IL-17 en las placas de psoriasis.

La producción de IL-26 e IL-29 por las células T17 activadas también impulsa la señalización STAT1 en los queratinocitos, lo que conduce a la subsiguiente liberación de quimiocinas proinflamatorias CXCL9, CXCL10 y CXCL11, y al reclutamiento de células Th1/Tc1 en la piel lesional^{50,56}. **Figura 8**

La recirculación de las células T desde la piel al torrente sanguíneo, puede diseminar la inflamación a un nivel sistémico y a otras localizaciones⁶⁶.

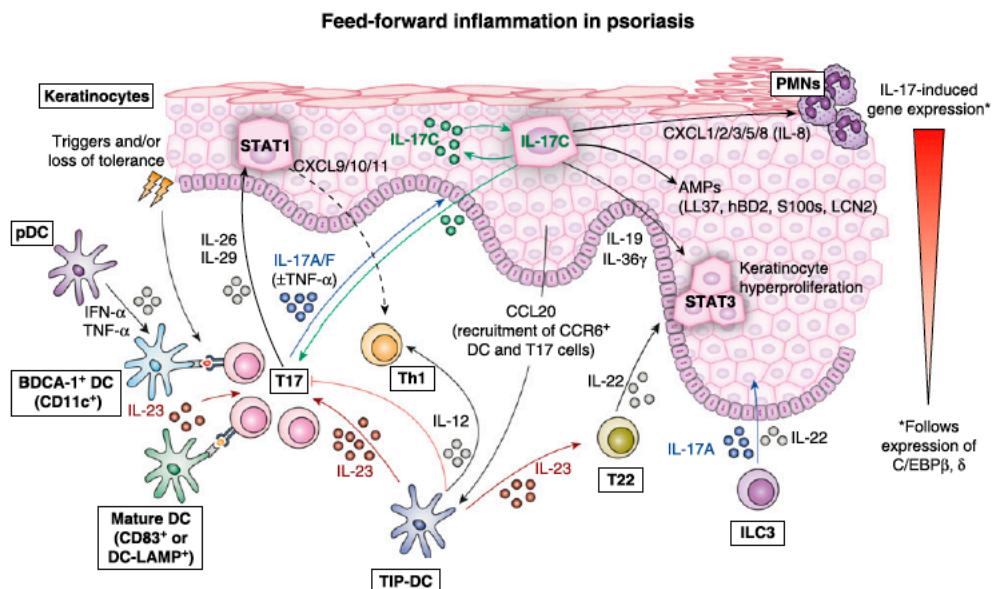


Figura 8. Esquema del modelo patogénico actual de la psoriasis. Fuente: Hawkes et al. 2018⁶⁴

De manera similar, el IFN- γ amplifica su propia señal a través de la liberación de CXCL9, CXCL10 y CXCL11 por parte de los queratinocitos, atrayendo más células T CXCR3⁺ productoras de IFN- γ ⁵⁸. **Figura 9**

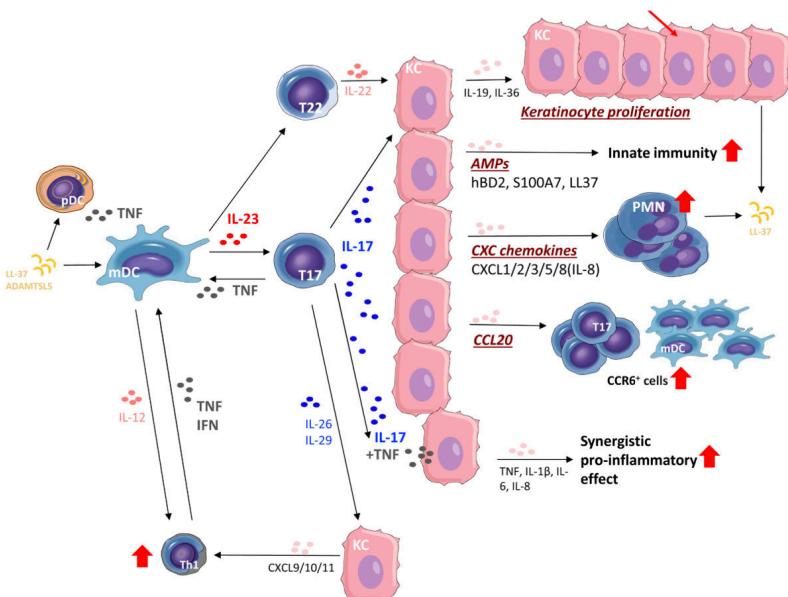


Figura 9. Efectos mediados por IL-23/T17 en los queratinocitos en las placas de psoriasis crónicas. Fuente: Hawkes et al⁴⁴.

Todos estos procesos inflamatorios y de retroalimentación positiva que observamos en esta fase, se perpetúan, en parte, porque existe una falta de control adecuado, que contribuye a su mantenimiento.

Se ha observado que, en la psoriasis, la expresión de FOXP3 en las células T reguladoras (células T reguladoras CD4+ FOXP3+, Treg) es inestable y no puede mantenerse. El contexto proinflamatorio (promovido por IL-1 β , IL-6, TGF β , entre otras) y dirigido por la IL-23, transforma las células T reguladoras CD4+ FOXP3+ en linfocitos ROR γ t+ (*transcription factor retinoic acid-related orphan receptor γ t*), productores de IL-17 e IL-22, como los linfocitos Th17. Por lo tanto, la función de los linfocitos T reguladores está alterada tanto en sangre periférica como en las lesiones cutáneas, y pierden su capacidad para bloquear los linfocitos Th17 i Tc17^{61,67,68}. **Figura 10**

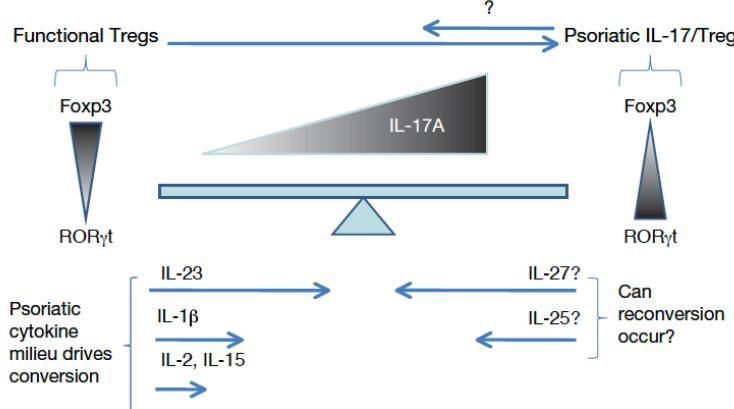


Figura 10. Los cambios en el espectro de funciones de las células T reguladoras influye en la patogenia de la psoriasis. Fuente: Suárez-Fariñas et al⁶⁹

Finalmente, en este complejo entremado existen también mecanismos de perpetuación y recurrencia de las lesiones, incluso tras la resolución de las mismas. Se ha sugerido que las **células T de memoria residentes en los tejidos** (TRM) persisten en la piel tras la "curación" de las placas de psoriasis y son las principales causantes de la recaída de éstas.

Las células TRM son un tipo de células T de memoria que pueden desarrollarse en los tejidos tras una infección o inflamación y persistir durante años en el tejido original, incluso tras un tratamiento efectivo. Este subtipo celular puede ser tanto T CD4+ como CD8+ y encontrarse en la dermis y en la epidermis.

El tipo de TRM más implicado en las recidivas de psoriasis son los linfocitos T epidérmicos CD8+CD103+. El ligando del CD103 es la E-selectina, que se expresa en la superficie de los queratinocitos, y a menudo se expresa en los linfocitos T, que pueden migrar a la epidermis y localizarse en ella. El CD69 es otro "marcador de retención tisular" que se ha utilizado para identificar a los TRM. El CD69 afecta a la función de salida de las células T del tejido, mediada a través del receptor de esfingosina 1-fosfato.

En cuanto a la expresión de citocinas, se cree que las TRM productoras de IL-17A e IL-22 son las más relevantes en las recidivas de la enfermedad^{70,71}.

Sin embargo, probablemente algunas de las células estructurales de la piel, como los queratinocitos, también intervienen en la reaparición de los síntomas. A nivel molecular, estudios de microarrays y secuenciación de ARN han mostrado una expresión anormal de genes inmunitarios y estructurales en la piel "redividada". No obstante, es difícil discernir los transcriptos específicos de cada célula en un transcriptoma de epidermis completa debido a la diversidad de sus poblaciones celulares. Asimismo, los mecanismos de regulación epigenética probablemente también contribuyen las recaídas de la psoriasis^{68,70,72}.

Todos estos hechos explicarían la tendencia a la recurrencia de las lesiones psoriásicas en las mismas localizaciones, incluso tras la resolución de las mismas. **Figura 11**

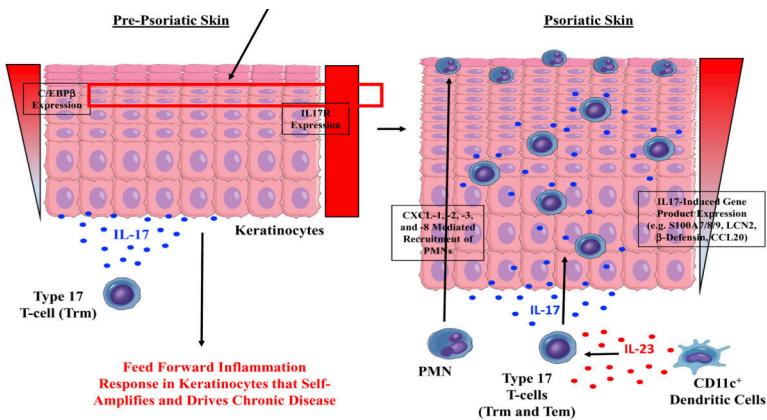


Figura 11. Esbozo que muestra la activación y regulación al alza de la IL-17 en una célula T de memoria residente de tipo 17 (TRM) en la piel pre-psoriásica. Fuente: Chan et al⁶⁴.

Todas estas interleucinas implicadas en el proceso inflamatorio de la psoriasis exercen sus funciones en las respectivas células diana a través de **vías de señalización intracelular**.

Estas vías se activan a partir de las uniones entre las citoquinas comentadas anteriormente y los receptores membrana de las células inflamatorias y queratinocitos (entre otras). Algunas de ellas son también dianas terapéuticas para la psoriasis y se enumeran muy brevemente a continuación.

Figura 12

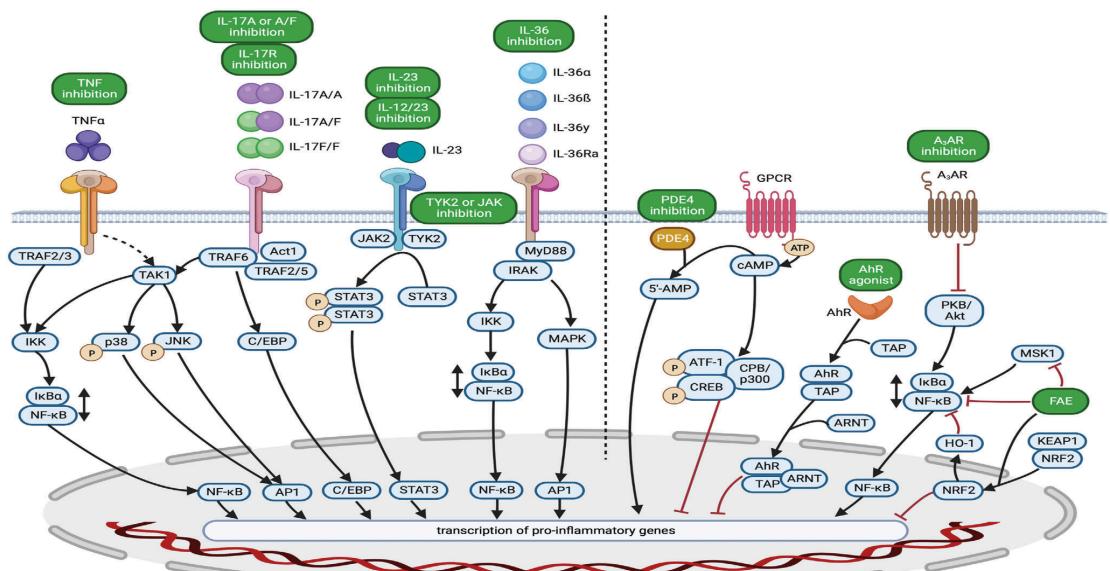


Figura 12. Esquema con las principales vías de señalización intracelular en la psoriasis. Fuente: Schön et al³⁷.

Principales vías de señalización intracelular en la psoriasis

- Vía de señalización PI3K/AKT/mTOR

La diana de la rapamicina en mamíferos (*Mammalian target of rapamycin*, mTOR) es un importante centro de señalización que coordina respuestas celulares y tisulares. Las vías ascendentes de mTOR incluyen PI3K-AKT y LKB1/CD73-AMPK. La cascada de señalización PI3K/AKT/mTOR está estrechamente implicada en la proliferación de diversos tipos celulares y también desempeña un papel importante en el desarrollo de ciertas enfermedades autoinflamatorias, como la psoriasis⁷³. **Figura 13**

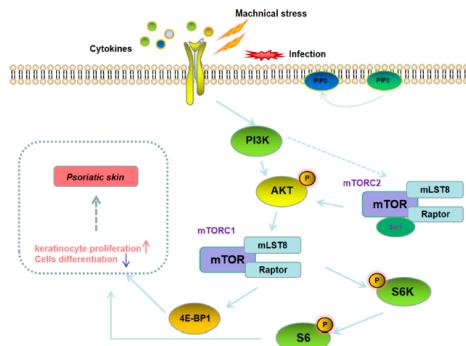


Figura 13. Cascada de señalización PI3K/AKT/mTOR. Fuente: Shen et al⁷³

- Vía de señalización JAK/STAT

El transductor de señales y activador de la transcripción Janus Kinasa (JAK/STAT) es una vía de señalización intracelular que permite que las señales extracelulares se transmitan al núcleo a través de relativamente pocos enlaces intermedios, posibilitando así rápidas respuestas celulares. La estructura de la vía de señalización JAK/STAT es relativamente sencilla y consta de tres componentes: receptores relacionados con tirosina cinasa (TYK), JAK y STAT⁷³.

La familia JAK incluye cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (TYK2). La familia STAT incluye siete subtipos: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6. Múltiples vías de la inflamación convergen en la vía JAK/STAT y varias enfermedades inflamatorias cutáneas (como la psoriasis) están estrechamente relacionadas con esta cascada⁷³. **Figura 14**

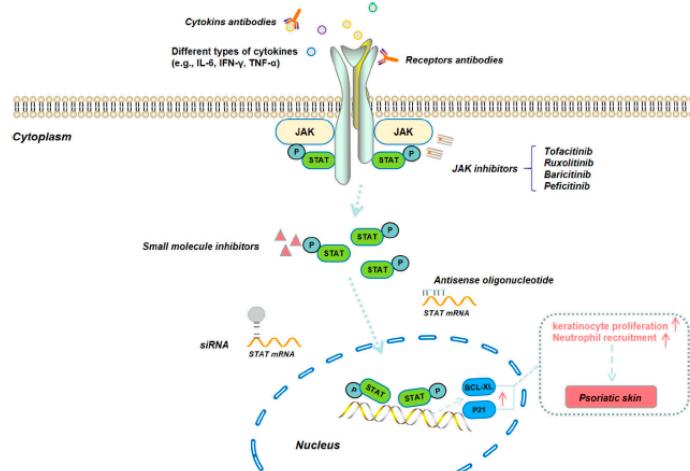


Figura 14. Esquema de la vía de señalización JAK/STAT y las correspondientes dianas terapéuticas para el bloqueo de ésta. Fuente: Shen et al⁷³

En concreto, en la psoriasis, el IFN- γ , el IFN- α y las interlequinas IL-2, IL-6, IL-12, IL-13, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22 e IL-23 transmiten su señal tras unirse a sus receptores correspondientes a través de la vía JAK/STAT. La unión de estas citocinas a sus receptores en la superficie celular, puede inducir un cambio conformacional del receptor y activar las cinasas Janus (JAK) y las señales activadoras de la transcripción STAT. Al fosforilarse, las JAK pueden activar la vía STAT; su activación condiciona la fosforilación, dimerización y modulación de la transcripción de genes que codifican para citocinas esenciales para la inflamación^{73,74}, como por ejemplo: IL-17, IL-22, IL-23 y TNF α)⁷⁴. **Figura 15**

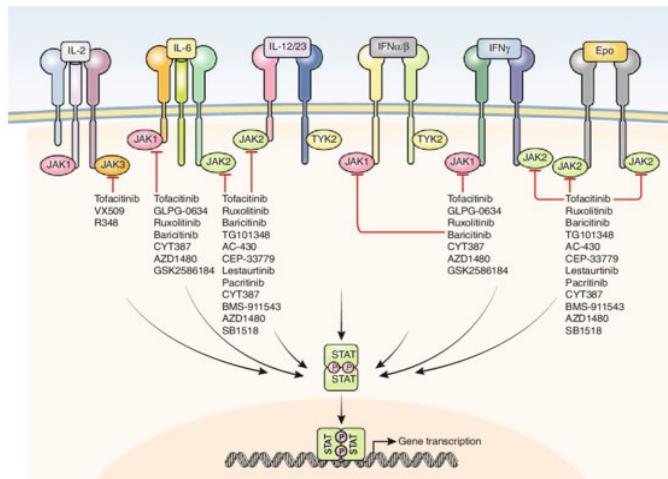


Figura 15. Rutas de señalización JAK/STAT con algunos sus respectivos inhibidores. Fuente: Furumoto et al⁷⁵.

- Vía de señalización MAPK/NF-κB

La proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) pertenece a la familia de las serina-treonina cinasas. Su señal se transmite desde la membrana celular al núcleo y es una de las vías de señalización más importantes para el control de la proliferación celular, la diferenciación y la apoptosis. La familia MAPK incluye la proteína quinasa regulada extracelularmente (ERK), la c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y la p38⁷³.

Entre ellas, la vía de señalización p38 MAPK es la más estrechamente relacionada con la psoriasis, ya que puede estimular la secreción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF- α . El NF κ B es uno de los componentes descendentes en la cascada p38 MAPK y es una de las vías efectoras tras la unión de IL-17A y F a sus receptores celulares. Por lo tanto, está sobreactivado en los pacientes con psoriasis y promueve la transducción de citoquinas proinflamatorias y la activación de los neutrófilos, entre otros procesos^{37,73}.

En la actualidad, los inhibidores de la vía de señalización MAPK/NF-κB han demostrado un gran potencial para el tratamiento de la psoriasis y varios de ellos están en estudio en modelos experimentales y ensayos clínicos⁷³. **Figura 16**

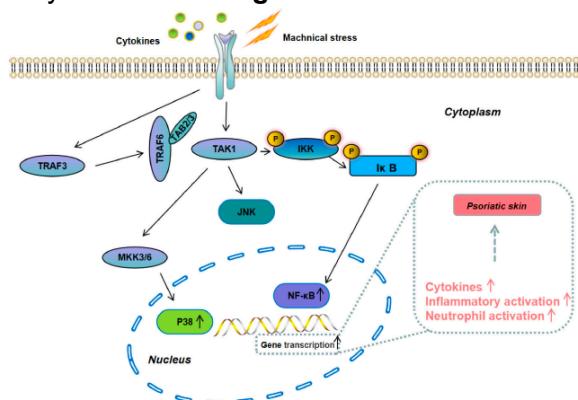


Figura 16. Vía de señalización MAPK/NF-κB. Fuente: Shen et al⁷³

- Fosfodiesterasas (PDE) y nucleótidos cílicos (monofosfato de adenosina cíclico, AMPc y monofosfato de la guanosina cíclico, GMPc)

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cílicos (PDE) son una familia de enzimas que hidrolizan nucleótidos cílicos y que regulan los niveles intracelulares de AMPc y GMPc (guanosín monofosfato cíclico).

En los mamíferos se han descrito 11 familias de PDE que codifican hasta 100 isoformas diferentes. La PDE4 es la predominante en las células inflamatorias, incluyendo eosinófilos, macrófagos, células dendríticas, células T y monocitos; pero también se expresa en los queratinocitos, músculo liso, endotelio vascular, y condrocitos articulares^{76,77}.

Concretamente, los niveles intracelulares de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) condicionan la intensidad de la respuesta de las células inflamatorias y los queratinocitos. El AMPc es un segundo mensajero que se sintetiza a partir de ATP por la acción de un grupo de enzimas denominadas adenilato ciclasas. Los niveles de AMPc se controlan, además, por la acción de las fosfodiesterasas, una familia de enzimas que degrada el AMPc intracelular. El AMPc regula múltiples vías de señalización, siendo una de las más importantes la activación de la proteína cinasa A (PKA)⁷⁶.

El incremento en la concentración de AMPc favorece la activación de PKA, que por un lado de fosforila y activa diversos factores de transcripción, como CREB (cAMP-response element binding protein) o ATF-1 (activating transcription factor-1). Por otro lado, fosforila e inhibe de manera indirecta el NF-κB (factor de transcripción nuclear Kappa B) mediante el bloqueo de enzimas tirosin quinasas como las mitogen activated protein kinase (MAPK). Esta señalización intracelular por medio de la PKA regula procesos de maduración celular y favorece la síntesis de señales que inhiben la producción de mediadores inflamatorios.

La acción de las PDE revierte este proceso, degradando el AMPc a AMP y disminuyendo su concentración intracelular. La PDE-4 es una enzima que cataliza la descomposición del 3'-5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) en AMP. **Figura 17**

Puesto que el AMPc regula a la baja la inflamación, el aumento de su concentración, secundario a la inhibición de la PDE-4, reduce la producción de mediadores proinflamatorios que intervienen en la psoriasis, como el TNF-α y la IL-23, y aumenta la producción de mediadores antiinflamatorios, como la IL-10^{76,78}. Así, unos niveles altos de AMPc intracelular se asocian a respuestas inflamatorias más débiles en los monocitos y a una disminución de la citotoxicidad en las células NK y de la respuesta Th1, entre otras^{76,79}.

El apremilast es un inhibidor específico de la PDE-4, de molécula pequeña y disponible por vía oral, que actúa intracelularmente, aprobado para el tratamiento de la psoriasis. Ruxolitinib es un potente inhibidor de la PDE-4 desarrollado para su aplicación tópica en psoriasis y en otras enfermedades cutáneas inmunomedidas^{76,79}.

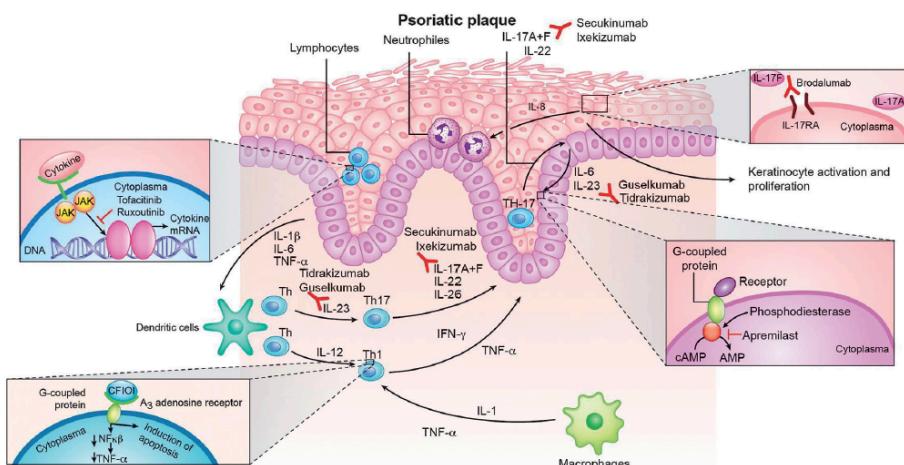


Figura 17. Esquema de algunas de las vías de señalización extra e intracelulares en la psoriasis, con las correspondientes dianas terapéuticas. Fuente: Kofod et al⁸⁰.

- Otras vías de señalización asociadas con la psoriasis

Además de las vías de señalización resumidas anteriormente, también se ha descrito la participación de otras en la patogénesis de la psoriasis. Entre ellas encontramos:

- **Vía de señalización Notch**, que coordina la regulación de la proliferación, diferenciación y migración de las células epidérmicas.
- **Vía Wnt/b-catenina**, que podría aumentar la secreción de citoquinas proinflamatorias y promover la patogénesis de la psoriasis.
- **Receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)**, especialmente el PPAR-γ, tienen la capacidad de promover el desarrollo de lesiones psoriásicas y desencadenar cascadas de señalización relacionadas con la IL17.
- **Cinasa dependiente del ciclo 4 (CDK4) y la CDK6** pueden inducir la activación de STAT3, tras la fosforilación de la IL17 por la metiltransferasa (EZH2), induciendo así la producción de IκBz (un factor de transcripción proinflamatorio clave necesario para la síntesis de citocinas psoriásicas).
- **Señalización Par3/mInsc/LGN** también implicado recientemente en la patogenia de la psoriasis⁷³.

En resumen, la psoriasis es una enfermedad que resulta de la compleja interacción entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales, que llevan a la hiperproliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos, y a la inflamación crónica. Esta inflamación no se limita solo a la piel, sino que también afecta a **nivel sistémico**, implicando a otros órganos y sistemas.

La comprensión de la fisiopatología de la psoriasis ha ayudado a entender todas las dimensiones de la enfermedad psoriásica y ha contribuido al desarrollo de **nuevas terapias dirigidas**, sistémicas y tópicas, biológicas y de síntesis química, que han revolucionado el tratamiento de ésta. Asimismo, también ha mejorado la comprensión de los mecanismos de acción subyacentes en las **moléculas de síntesis clásicas**, como el metotrexato.

1.2. Comorbilidades y asociaciones en la psoriasis

La psoriasis se presenta con frecuencia asociada a artritis psoriásica y a otras enfermedades inflamatorias como la obesidad, el síndrome metabólico (SM), la enfermedad cardiovascular, los trastornos psiquiátricos y neurológicos, y la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras.

Aunque los mecanismos patogénicos exactos que subyacen a la asociación entre la psoriasis y estas otras afecciones todavía no se conocen con exactitud, se ha postulado que podrían estar implicadas vías inflamatorias y mediadores celulares comunes, así como la susceptibilidad genética, el microbioma y ciertos factores de riesgo⁸¹⁻⁸³.

De hecho, los mecanismos fisiopatológicos pro-inflamatorios y de pérdida de control inmune en la psoriasis tienen un origen y repercusión principalmente local, pero **su alcance puede ser sistémico** y asociar afectación generalizada, en otros órganos y sistemas^{17,84}. **Figura 18**

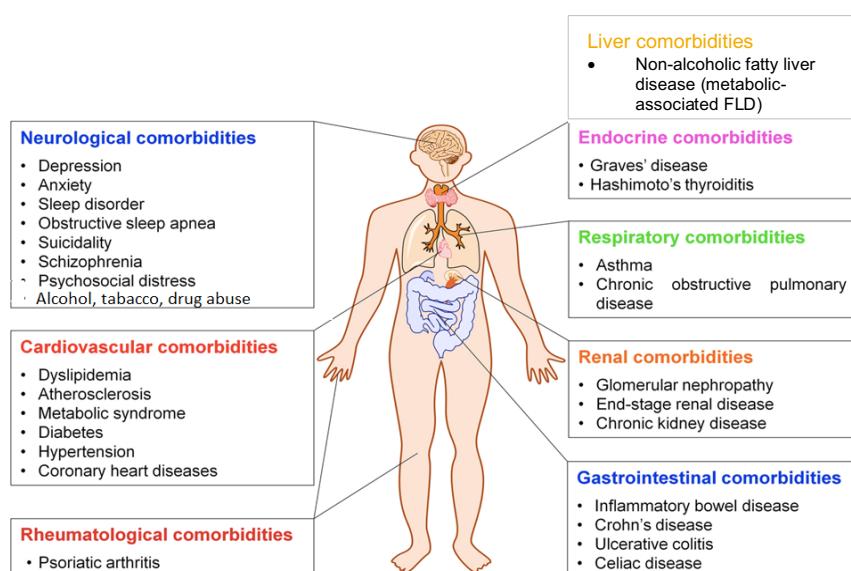


Figura 18. Psoriasis, comorbilidades y asociaciones más frecuentes. Fuente: Srivastava AK, et al⁸⁵.

A continuación, enumeraremos las comorbilidades más frecuentemente asociadas a psoriasis, centrándonos en algunas de más prevalentes como la **artritis psoriásica**, la **obesidad**, el **síndrome metabólico** y el **hígado graso no alcohólico** (o hígado graso asociado a disfunción metabólica, HGMet). El último está íntimamente relacionado con la psoriasis y es foco de esta tesis.

1.2.1. Artropatía psoriásica

La afectación articular (artritis o artropatía psoriásica) es una comorbilidad frecuente entre los pacientes con psoriasis, que se incluye dentro del espectro de las espondiloartritis seronegativas. Se presenta en hasta el 40% de pacientes con psoriasis, y cerca del 1% de la población general, en forma de artritis periférica, dactilitis, entesitis y/o espondilopatía axial^{86,87}. El daño articular generalmente comienza algunos años después del debut de la artritis y, sin tratamiento adecuado, puede provocar deformidades y limitación funcional en un 40-60% de los pacientes^{7,88}.

Formas clínicas(Daudén et al., 2012; Tillett et al., 2020)(Daudén et al., 2012; Tillett et al., 2020):

- Monoartritis y oligoartritis asimétrica (tipo más frecuente)
 - Inflamación de las articulaciones interfalangicas distales y proximales de las manos y los pies, pudiendo asociar o no grandes articulaciones
 - No se suelen afectar las metacarpofalangicas.
 - Artritis de las articulaciones interfalangicas distales:
 - Afectación exclusiva de las interfalangicas distales
 - Forma clásica, aunque infrecuente
 - Posible secuela: deformidad en “cuello de cisne”
- Poliartritis simétrica:
 - Difícil de diferenciar de la artritis reumatoide
 - Seronegativa: la mayoría de los pacientes carecen de factor reumatoideo en suero
 - Afecta a las articulaciones de tamaño pequeño e intermedio, especialmente interfalangicas proximales, metacarpofalangicas, muñeca, tobillo y codo
- Artritis mutilante
 - Forma más grave, aunque la menos frecuente
 - Inflamación grave y rápidamente progresiva
 - Destrucción articular y deformación permanente
 - Riesgo de osteólisis y telescopaje (acortamiento y ensanchamiento de los dedos similar a un telescopio)
- Artropatía axial:
 - Aislada o acompañada de artritis periférica
 - Similar a la espondilitis anquilosante
 - Afectación sacroilíaca asimétrica (relación con HLA-B27)
 - Posible asociación con uveítis y enfermedad inflamatoria intestinal
 - Riesgo de anquilosis y fusión vertebral

La artropatía articular está estrechamente ligada a la cutánea y forma parte del espectro de manifestaciones sistémicas de la enfermedad psoriásica.

Los mecanismos fisiopatológicos desencadenantes y perpetuadores subyacentes son, por la tanto, comunes o muy parecidos. Los antecedentes genéticos predisponentes, las infecciones, la obesidad y los factores biomecánicos actúan como desencadenantes y precipitan la aparición de la artropatía mediante la activación de los macrófagos DC, que presentan抗igenos a través del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo I a los linfocitos T (principalmente CD8), a través del receptor tipo Toll (TLR) tipo 2. Esto favorece la liberación local de citoquinas desencadenando una respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La IL-12 y el IFN α estimulan la respuesta Th1, que libera TNF α e IFN- γ . La IL-23, el TGF β , la IL-6 y la IL-1 β activan la respuesta Th17 en presencia de IL-23, lo que conduce a la liberación de IL-17 (principalmente la isoforma A), IL-22, IL-26 y CCL20. Además, el control de la cascada inflamatoria requiere la respuesta mediada por células Treg a través de IL-2 y TGF β , que, como hemos visto previamente, se encuentra alterada. Estas citocinas liberadas interactúan con sus receptores transmembrana, promoviendo la liberación de más citocinas y atrayendo células endoteliales, macrófagos, fibroblastos, queratinocitos, células dendríticas, células epiteliales, condroцитos, osteoclastos y osteoblastos. La activación del sistema inmunitario provoca sinovitis, entesitis, erosiones y lesiones en el cartílago articular y la piel^{82,87,89}. **Figura 19**

En la mayoría de pacientes con psoriasis las lesiones cutáneas preceden a las articulares. Por lo tanto, se cree que inflamación dérmica y epidérmica local puede repercutir a nivel sistémico y afectar a las articulaciones y entesis. Las TRM tendrían un papel crucial en esta migración hacia el aparato musculo-esquelético⁸². Sin embargo, no siempre es así, y en algunos individuos la clínica articular es inicial y probablemente la fisiopatología es la misma, pero debutá a nivel locomotor. El TNF α , la IL-23 y la IL-17 son interleucinas cruciales en este desbalance inmunológico^{82,90}. **Figura 20**

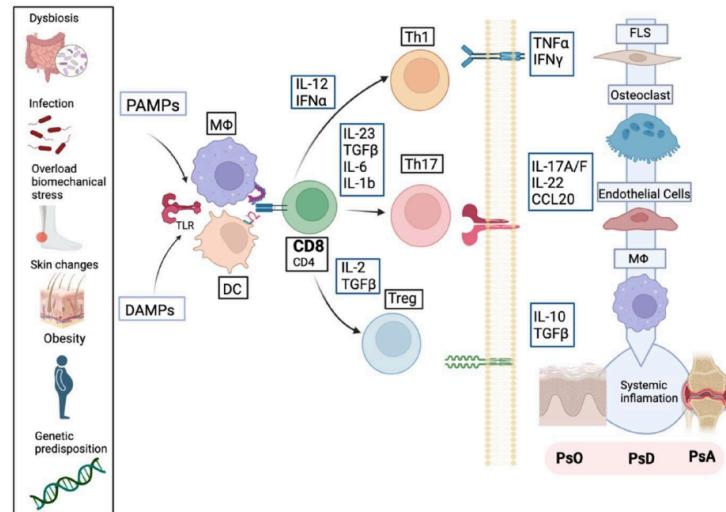


Figura 19. Procesos fisiopatológicos en la enfermedad psoriásica y su relación con la artritis psoriásica. Fuente: Azuaga et al⁸².

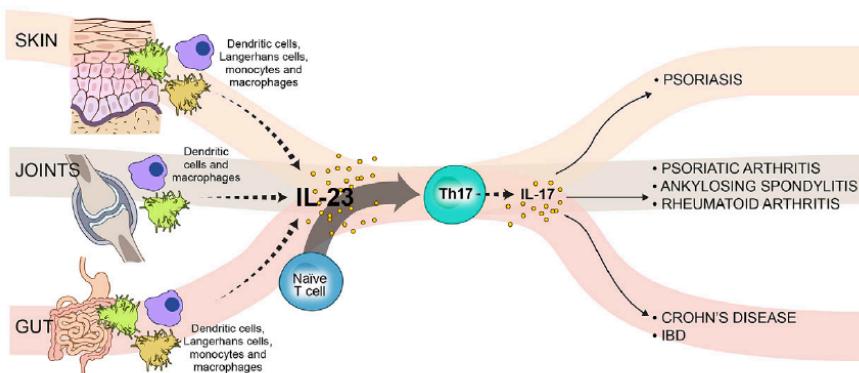


Figura 20. Papel de las interleuquinas 23 y 17 en la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad inflamatoria intestinal. Fuente: Gooderman et al⁹⁰.

Del mismo modo, la psoriasis se asocia de forma significativa con la obesidad, el **síndrome metabólico** (entre ellos el **hígado graso asociado a disfunción metabólica**), la **enfermedad cardiovascular** y otros trastornos autoinflamatorios y metabólicos, especialmente en sus formas más graves de la enfermedad^{91,92}.

1.2.2. Comorbilidades metabólicas y enfermedad cardiovascular

- **Obesidad**

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica multifactorial, crónica y altamente prevalente a nivel mundial, caracterizada por un aumento excesivo del peso debido a una acumulación anormal de grasa corporal⁹³.

En este sentido, el llamado “fenotipo obeso metabólicamente no saludable” (OBM, *Metabolically Unhealthy Obese phenotype, MUO*) se asocia a enfermedades cardiovasculares, osteoarticulares, hepatobiliarias, psicológicas, neurológicas e inmunológicas, además de a algunas formas de cáncer⁹³. Muchas de estas comorbilidades están causadas por la resistencia a la insulina, debida al aumento de la síntesis y liberación de ácidos grasos del tejido adiposo visceral a órganos como el hígado y el músculo esquelético. Se considera que alteraciones de la composición y la función de la microbiota (intestinal, del tracto respiratorio superior y de la piel) serían parte el motor del desarrollo de la inflamación sistémica crónica característica del eje obesidad-diabetes-síndrome metabólico⁹³.

Al mismo tiempo, este estado proinflamatorio conduce al desarrollo de dislipidemia y al aumento de aterosclerosis, hipertensión, diabetes de tipo 2, enfermedad hepática grasa no alcohólica, enfermedades cardiometabólicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedad renal, amiloidosis sistémica y osteoporosis, entre otras^{93,94}.

En este contexto, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública de gran magnitud y un reto para los sistemas sanitarios, teniendo en cuenta su complejo tratamiento y el impacto económico de sus comorbilidades⁹⁵. Si se mantienen las tendencias actuales, se calcula que en 2030 el 38% de la población adulta mundial tendrá sobrepeso y el 20% será obesa^{93,95,96}.

Asimismo, la obesidad desempeña un papel fundamental en muchas enfermedades cutáneas y representa un factor de riesgo para varias de ellas, como la **psoriasis**^{93,94,97}.

Hasta un 30-40% de los pacientes con psoriasis presentan obesidad, siendo más prevalente en aquellos con psoriasis grave que en los que presentan psoriasis leve (OR 1,8 vs OR 1,3), y en los pacientes jóvenes (*Odds ratio*, OR 2,2 > 35 años vs OR 1,6 > 65 años)^{94,96}. Del mismo modo, un IMC y/o perímetro abdominal elevado aumentan el riesgo de padecer psoriasis hasta en un 2,69%^{93,97}. Además, se ha observado que la obesidad es un factor de riesgo para una peor respuesta a todas las terapias sistémicas, incluida la fototerapia^{95,97}. De igual forma, la reducción del peso ha demostrado mejorar la carga inflamatoria y la gravedad de la psoriasis, así como la respuesta a todos sus tratamientos⁹⁵.

La fisiopatología subyacente en esta relación se explica por los efectos de la obesidad sobre los adipocitos, que promueve la liberación de adipocinas proinflamatorias como la leptina y la resistina, incrementa la resistencia a la insulina, estimula la producción de citocinas inflamatorias por los macrófagos y otras células del sistema inmune innato y adaptativo, y regula a la baja las adipocinas antiinflamatorias^{98,99}. Todo ello desencadena y perpetúa la inflamación crónica observada tanto a nivel sistémico como cutáneo^{93,95}. **Figura 21**

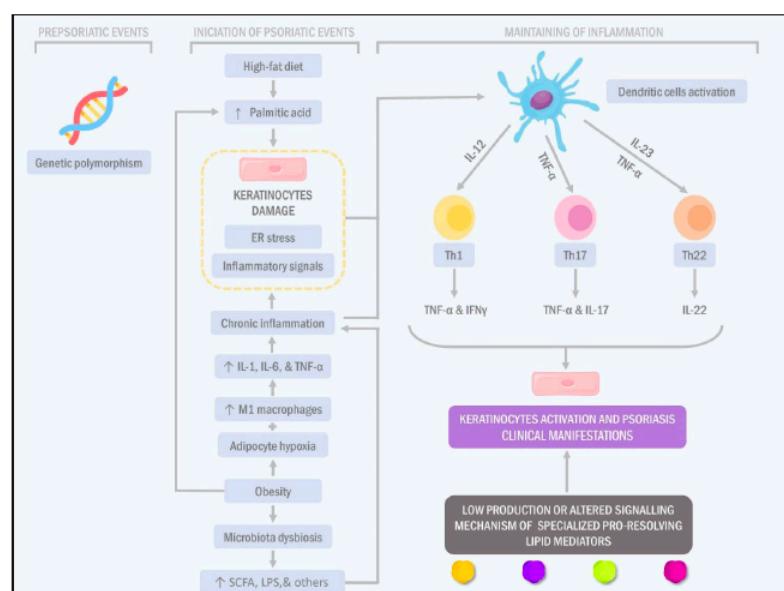


Figura 21. Papel de la obesidad, dietas altas en grasas, la disbiosis, la inflamación y la fisiopatología de la psoriasis. Fuente: Barros et al⁹³.

• Síndrome metabólico

El síndrome metabólico, es un término que, por definición, incluye:

- Sobre peso y/o incremento del perímetro abdominal: circunferencia abdominal > 102 cm en hombres; > 88 cm en mujeres
- Hipertrigliceridemia: ≥ 150 mg/dL
- Niveles plasmáticos de colesterol HDL bajos: < 40 mg/dL en hombres; < 50 en mujeres
- Hipertensión arterial: $\geq 130/85$ mmHg
- Niveles de glucosa en ayunas elevados: ≥ 110 mg/dL

El diagnóstico se realiza cuando se presentan al menos 3 de los 5 criterios¹⁰⁰.

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de trastornos concurrentes que aumentan el riesgo de cardiopatía, ictus y diabetes mellitus (DM). Los factores de riesgo metabólico como la glucosa plasmática elevada, la hipertensión arterial (HTA) y la dislipidemia contribuyen a la aterosclerosis, así como a un estado protrombótico y proinflamatorio¹⁰⁰⁻¹⁰². Otros factores de riesgo son la obesidad abdominal, la inactividad física, la resistencia a la insulina, el tabaquismo y los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria prematura¹⁰³. En comparación con los pacientes

que no padecen síndrome metabólico, los que lo padecen tienen el doble de probabilidades de desarrollar cardiopatía coronaria y cinco veces más probabilidades de desarrollar DM^{101,104}.

La prevalencia del SM en pacientes con psoriasis oscila entre el 20% y el 50%, es decir, hasta tres veces más que en la población general (OR = 2.14; 95% CI 1.84 ± 2.48)^{99,104,105}. Este se observa desde edades tempranas de la vida y va en aumento con la edad¹⁰⁶, especialmente entre aquellos pacientes con psoriasis más graves y con artropatía psoriásica^{99,106}. Además, la obesidad, la dislipidemia y la diabetes se asocian a una mayor gravedad de la psoriasis y a una menor respuesta al tratamiento^{99,104}. **Figura 22**

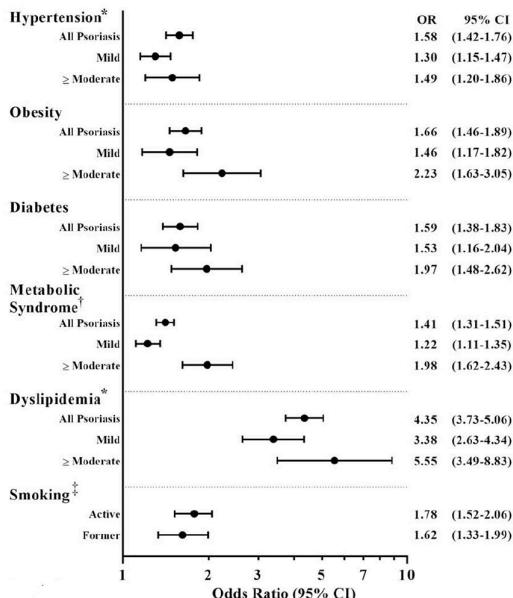


Figura 22. Asociación entre la psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular clásicos. Fuente: Garshick MS et al¹⁰⁵.

La patogénesis del SM es multifactorial, con una combinación de factores nutricionales, ambientales y genéticos. La inflamación crónica de bajo grado junto con el tejido adiposo visceral, la disfunción de los adipocitos y la resistencia a la insulina desempeñan un papel fundamental en la progresión del síndrome, al alterar la homeostasis de los lípidos y la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, como el hígado, los músculos y los adipocitos^{101,104}.

Sin embargo, hasta la fecha no se conoce con exactitud el mecanismo que relaciona el SM con la psoriasis. Hace más de una década se propuso el concepto de “marcha psoriásica”^{79,104}. En este concepto, se sugirió que las células inflamatorias psoriásicas predisponen a la enfermedad cardiovascular, definiendo así la psoriasis como un factor de riesgo cardiovascular independiente¹⁰⁴. En los últimos años, el conocimiento de la fisiopatología subyacente de la psoriasis ha aumentado exponencialmente, y se ha identificado a la IL-23 como uno de los desencadenantes del proceso y de la activación de las células T17 patógenas, productoras de IL-17^{99,104}. La IL-17A, parece desempeñar un papel fundamental en la fisiopatología y el desarrollo de las placas ateroscleróticas¹⁰⁷. Del mismo modo, el eje IL23-Th17 se ha identificado como una vía inmunológica crucial en el SM y en la enfermedad cardiovascular asociada, al igual que en el hígado graso asociado a disfunción metabólica (EHmet)¹⁰⁴. Asimismo, como hemos visto, la diabetes mellitus (DM), la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y la resistencia a la insulina comparten un aumento en ciertas citocinas inflamatorias como el IFN-γ, el TNF-α y la IL-23^{107,108}.

• Diabetes mellitus tipo 2

Como hemos visto, existe una relación entre psoriasis, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2¹⁰⁹.

Concretamente, la psoriasis se asocia a un mayor riesgo de diabetes, independientemente de los factores de riesgo tradicionales¹¹⁰. Un metaanálisis de 5 estudios de cohortes que evaluaban el riesgo de diabetes incidente entre pacientes con psoriasis halló un riesgo relativo (RR) de 1,27 (IC del 95%, 1,16-1,40)¹¹⁰.

Se sugiere que el riesgo de diabetes y la probabilidad de resistencia a la insulina y complicaciones diabéticas aumentan con la mayor gravedad de la psoriasis, independientemente de los factores de riesgo tradicionales, como el IMC¹⁰⁴. Además, los pacientes diabéticos con psoriasis parecen tener más probabilidades de requerir tratamiento farmacológico y sufrir complicaciones diabéticas micro y macrovasculares que los pacientes diabéticos sin psoriasis^{110,111}.

Del mismo modo, se ha observado que el tratamiento con metformina y análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP1) y del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), e inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), podrían contribuir a la mejoría de la psoriasis^{84,112}.

- **Hipertensión arterial**

La hipertensión es más prevalente entre los pacientes con psoriasis que entre los que no la padecen. Un metaanálisis de 24 estudios observacionales halló una OR combinada de 1,58 (IC 95%, 1,42-1,76) para la asociación entre psoriasis e hipertensión. Por otro lado, la probabilidad de hipertensión aumenta con la gravedad de la enfermedad, hallándose un OR de 1,30 (IC 95%, 1,15-1,47) para la psoriasis leve y de 1,49 (IC del 95%, 1,20-1,86) para la grave^{110,113}.

En dos estudios de cohortes también se objetivó que la psoriasis se asociaba a un mayor riesgo de hipertensión incidente. Las observaciones sugieren la existencia de una hipertensión más grave y una presión arterial peor controlada entre los pacientes con psoriasis en comparación con los que no la padecen^{110,114}. Además, la probabilidad de hipertensión mal controlada parece aumentar con la mayor gravedad de la enfermedad cutánea, independientemente del IMC y otros factores de riesgo^{110,114}.

Aunque se recomienda un control adecuado de la tensión arterial en los pacientes con psoriasis, hay que tener presente que algunos antihipertensivos (betabloqueantes o inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, IECA) pueden empeorar la psoriasis o desencadenar brotes¹⁰⁴.

- **Dislipemia**

La dislipidemia también parece ser más prevalente en los pacientes con psoriasis. En una revisión sistemática, 20 de los 25 estudios incluidos hallaron asociaciones estadísticamente significativas entre psoriasis y dislipidemia, con OR que oscilaban entre 1,04 y 5,55¹¹⁵. En 3 de los estudios incluidos en la revisión sistemática, las OR para la dislipidemia oscilaban entre 1,10 y 3,38 para los pacientes con psoriasis leve, mientras que en aquellos con psoriasis grave era entre 1,36 y 5,55. Sin embargo, la direccionalidad de la asociación entre las 2 afecciones sigue sin estar clara¹¹⁰.

Técnicas recientes en el análisis de lípidos han demostrado un perfil lipídico más aterogénico y una menor capacidad de eflujo de colesterol (CEC) de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en los pacientes con psoriasis, más allá de los factores de riesgo CV^{116,117}. El aumento de la gravedad de la psoriasis se correlaciona negativamente con la CEC de las HDL tanto en adultos como en niños con psoriasis^{116,117}. La CEC de las HDL también se relaciona directamente con la carga de enfermedad arterial coronaria en pacientes con psoriasis y se sugiere que es un importante indicador indirecto de la enfermedad cardiovascular^{110,117}.

- **Enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) ó hígado graso asociado a disfunción metabólica (EHmet)**^{118,119}

Entre las comorbilidades asociadas a la psoriasis se encuentra la enfermedad hepática grasa no alcohólica (o enfermedad por hígado graso no alcohólico) que, siguiendo el consenso promovido por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), actualmente se denomina enfermedad del hígado graso asociado a disfunción metabólica (*Metabolic associated fatty liver disease, MAFLD*) o esteatosis hepática metabólica (EHmet)¹¹⁹⁻¹²¹.

La EHmet se considera una manifestación hepática del SM y puede aparecer antes que otras manifestaciones^{119,122,123}.

Esta entidad es muy prevalente entre los pacientes con psoriasis^{91,119,122} y presenta un espectro clínico que va desde la esteatosis (acúmulo de grasa en el hígado) hasta la cirrosis^{123,124}. Por lo tanto, supone un reto en el manejo de los pacientes con psoriasis.

La EHmet es foco de esta tesis y su prevalencia, manifestaciones, riesgo de progresión a fibrosis y su asociación a la psoriasis y consecuencias se desarrolla más extensamente en el **apartado 1.3.**

- **Enfermedad cardiovascular**

Los pacientes con psoriasis, independientemente de la gravedad o extensión de la enfermedad cutánea, presentan una esperanza de vida global disminuida “por todas las causas”, siendo el riesgo cardiovascular uno de los de mayor importancia^{105,125,126}. Se estima que la enfermedad cardiovascular, que incluye aterosclerosis, endotelitis, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares, afecta al 8-15% de los pacientes con psoriasis^{105,127}.

Este hecho viene condicionado por alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la obesidad, el síndrome metabólico y el tabaquismo entre los pacientes con psoriasis^{105,128}. En concreto, la resistencia a la insulina, la diabetes y la dislipemia, son factores de riesgo cardiovascular especialmente relevantes entre los pacientes con psoriasis¹²⁵. Todos ellos están infradiagnosticados en esta población y no reciben el tratamiento o manejo pertinentes^{127,129}. Al mismo tiempo, el propio estado proinflamatorio existente en la psoriasis también contribuye a este elevado riesgo de enfermedad cardiovascular^{105,130}. **Figura 23**

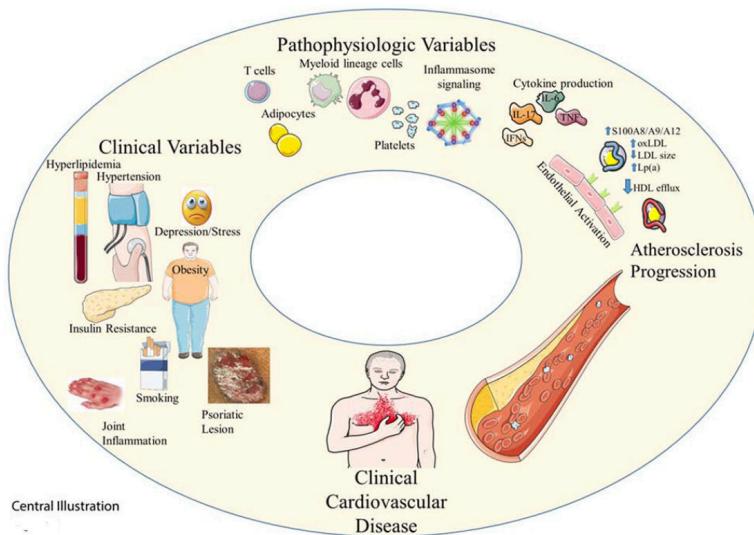


Figura 23. Factores que influyen en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con psoriasis.
Fuente: Garshick et al¹⁰⁵.

El estado inflamatorio presente en las placas de psoriasis, donde se producen múltiples interleucinas (algunas de ellas proateroscleróticas) como TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-23, IL-22, IL-1, IL-6, IL-8, contribuye a este riesgo cardiovascular a través de la inflamación sistémica derivada. Algunas de estas citocinas pueden actuar sobre el endotelio, inflamándolo.

La activación y disfunción del endotelio vascular es un primer paso en el desarrollo de la aterosclerosis.

En resumen, la psoriasis, tanto cutánea como articular, es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica de bajo grado asociada a un aumento de las citocinas proinflamatorias circulantes y donde encontramos varios factores que interactúan entre ellos favoreciendo el desarrollo de la enfermedad cardiovascular: La inflamación crónica se asocia con disfunción del tejido adiposo, que se caracteriza por la presencia de citocinas proinflamatorias y adiponectinas asociadas con disfunción endotelial. Además, la psoriasis presenta un perfil lipídico alterado y un deterioro de la función de las HDL que, en combinación con la inflamación crónica, aceleran la enfermedad vascular aterosclerótica. La pared vascular se infiltra mediante una compleja interacción de componentes celulares proinflamatorios, cristales de colesterol y diversas lipoproteínas. Con el tiempo, al acumularse la placa, esta lesión aterosclerótica supone una importante amenaza para el flujo sanguíneo y es propensa a la rotura, a menudo acelerada por la inflamación que conduce al infarto de miocardio. **Figura 24**

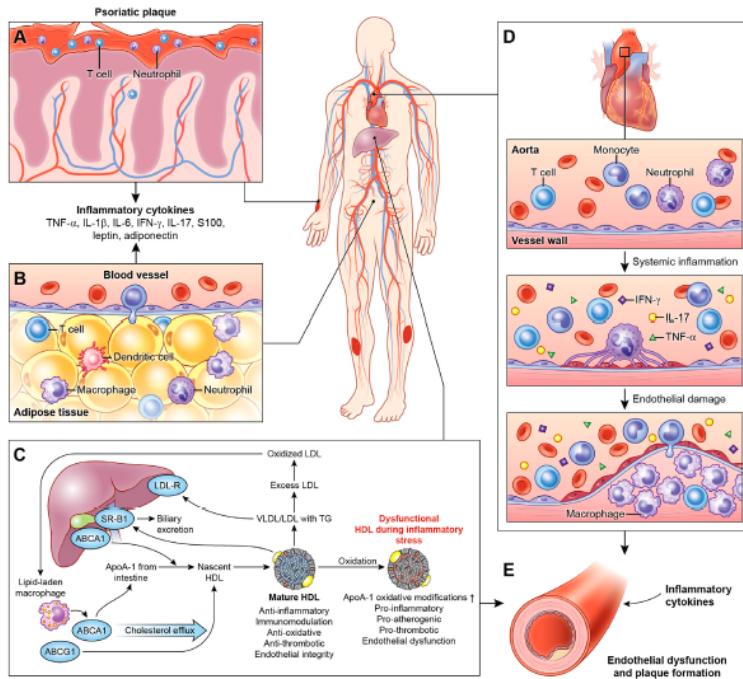


Figura 24. Efectos sistémicos de la inflamación crónica de bajo grado en la psoriasis. Fuente: Sajja AP et al¹³¹.

Todos estos hallazgos han motivado la investigación sobre los posibles efectos cardiovasculares de los fármacos bloqueadores de estas interleucinas, tanto clásicos como biológicos^{132,133}.

1.2.3. Otras comorbilidades y asociaciones

Es bien conocido que la psoriasis se asocia a otras comorbilidades y enfermedades autoinflamatorias que son más prevalentes que en la población sin esta entidad. Los trastornos psicológicos y psiquiátricos son habituales entre los que sufren esta patología, pero también a otras entidades que están enumeradas en la figura 18.

La presencia de estas comorbilidades y asociaciones supone un reto añadido al manejo y tratamiento de los pacientes con psoriasis.

1.3. Hígado graso asociado a disfunción metabólica (hígado graso no alcohólico)

1.3.1. Definición

Enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica (enfermedad hepática metabólica grasa, enfermedad hepática metabólica, esteatosis hepática metabólica -EHmet- o *fatty liver associated with metabolic dysfunction* -MAFLD-) es el nombre que recibe actualmente la enfermedad por hígado graso no alcohólico asociada a síndrome metabólico¹¹⁹.

En esta Tesis usaremos esta nomenclatura y acrónimos como sinónimos, aunque emplearemos sobre todo el término esteatosis hepática metabólica (EHmet), siguiendo el consenso promovido por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)^{119,124}, tal como hemos hecho en “Las guías de recomendación del manejo de esta patología en pacientes con psoriasis”, publicadas recientemente¹²³.

La EHmet se define por la presencia de depósitos de grasa en >5% de los hepatocitos, observada en pruebas de imagen o mediante estudio histológico, en ausencia de causas secundarias de esteatosis como consumo significativo de alcohol, fármacos esteatogénicos o trastornos hereditarios⁸¹.

En la mayoría de los casos, la EHmet es asintomática y se asocia al síndrome metabólico o a factores de riesgo metabólicos como la diabetes, la obesidad y la dislipidemia, los cuales someten al hígado a un estrés metabólico, que provoca resistencia a la insulina e inflamación^{134,135}.

De hecho, la EHmet se considera con frecuencia la manifestación hepática del SM, aunque también puede preceder al SM, a la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y a la hipertensión arterial¹³⁶.

1.3.2. Prevalencia

La EHmet es una enfermedad muy prevalente, que afecta a un cuarto de la población mundial, siendo la más alta en Oriente Medio y Sudamérica y la más baja en África¹³⁷.

Se ha convertido en la causa más común de enfermedad hepática y la segunda causa principal de trasplante de hígado en los Estados Unidos¹³⁷.

La prevalencia de la EHmet aumenta progresiva y paralelamente a la prevalencia del SM, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), llegando al 55,5% en pacientes con DM2.

En España, se estima que hasta un 25,8% de la población general padece EHmet. La incidencia de esta enfermedad sigue aumentando simultáneamente a la de obesidad y diabetes, lo que podría desembocar en una grave crisis de salud pública si se mantienen estas tendencias^{81,123,124}.

1.3.3. Formas clínicas y pronóstico

La EHmet engloba un espectro clínico dinámico. Las lesiones hepáticas van desde la acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), considerada un trastorno metabólico con escaso potencial evolutivo, hasta las formas inflamatorias o esteatohepatitis, con riesgo de evolucionar a cirrosis y sus complicaciones^{81,123}.

Este espectro clínico es de naturaleza dinámica y puede presentar períodos de progresión, regresión y estabilidad. La genética y los cambios en el estilo de vida explican parcialmente esta variabilidad. Otros factores causantes de variabilidad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento son la edad, la raza, el sexo, el microbioma, el consumo de alcohol y algunos fármacos y la presencia de factores de riesgo cardiovascular^{81,134,138}.

La **esteatosis hepática** es una fase bastante estable de la enfermedad hepática, caracterizada por la acumulación de grasa intracelular en los hepatocitos.

Sin embargo, en un porcentaje significativo de casos la EHmet puede evolucionar a **esteatohepatitis no alcohólica** (EHNA). La progresión a EHNA se produce cuando la infiltración de grasa causa daño celular, cambios inflamatorios y fibrosis. Estos cambios fibróticos conducen a distintos grados de fibrosis hepática y, en última instancia, a cirrosis^{134,137}.

Aunque se desconoce el porcentaje exacto de pacientes de la población general con EHmet que desarrollan EHNA, se sabe que supera el 10%. Inicialmente, se diagnosticaba el EHNA mediante biopsia hepática en el 29,9% de los pacientes con EHmet, pero en los últimos años esta tasa parece haber aumentado hasta el 59,1%¹³⁴.

La EHNA puede progresar a **fibrosis** en el 40,76% (IC 95%: 34,69-47,13) de los pacientes. La fibrosis hepática se caracteriza por el depósito de colágeno en forma de septos fibrosos, provocando una alteración arquitectural y disfunción progresiva del hepatocito^{139,140}.

En España, se estima que, entre los pacientes con EHmet (25,8% de la población general), entre el 10 y el 15% presentan fibrosis de algún grado, y el 2,8% tienen fibrosis significativa, valorada mediante la combinación de elastografía transitoria (ET) y biopsia hepática¹⁴⁰.

Finalmente, la fibrosis predispone al desarrollo de **cirrosis** (septos fibróticos y nódulos de regeneración) y **carcinoma hepatocelular** (CHC) y/o fallo hepático.

En la **cirrosis** encontramos una pérdida de la función hepática causada por la alteración de la estructura parenquimatosa que, a su vez, es sustituida por septos fibrosos y nódulos regenerativos. Esta progresión suele ser lentamente progresiva en la mayoría de casos, aunque en individuos predispuestos o sometidos a ciertos factores de riesgo, podría desarrollarse más rápidamente⁸¹. **Figura 25**

Además, los pacientes con enfermedad hepática avanzada (cirrosis) tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) o insuficiencia hepática, que puede requerir trasplante de hígado y es una de las principales causas de muerte en esta población^{141,142}. El CHC se asocia a la EHmet en el 14% de los casos y su incidencia es de 0,44 por 1.000 personas-año (intervalo, 0,29-0,66)¹³⁷.

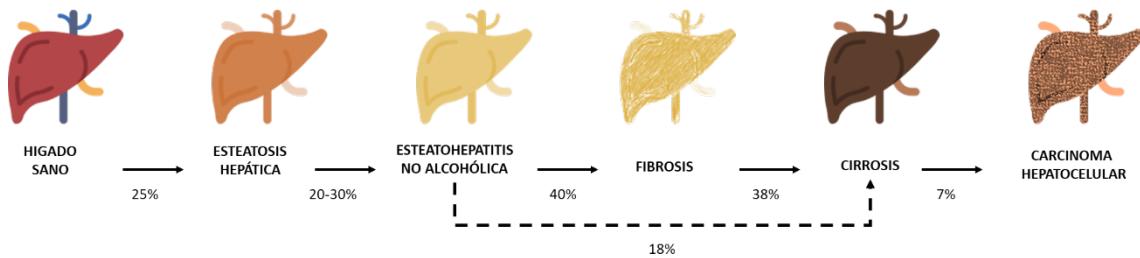


Figura 25. Progresión de la EHmet. Adaptada de Olveira et al¹⁴³.

La mortalidad específica hepática entre los pacientes con EHmet se calcula que es 0,77 por 1.000 personas-año (IC 0,33-1,77) y la mortalidad global 11,77 por 1.000 personas-año (IC 7,10-19,53). Mientras que la mortalidad hepática y global entre los pacientes con EHNA si sitúa en el 15,44 por 1.000 (IC 11,72-20,34) y 25,56 por 1.000 personas-año (IC 6,29-103,80), respectivamente¹³⁷.

Por lo tanto, el pronóstico del paciente con EHmet viene condicionado por la evolución hacia EHNA, fibrosis y sus comorbilidades, ya que la morbimortalidad hepática aumenta fundamentalmente a partir del estadio de fibrosis avanzada^{141,144}.

Además, el mayor inconveniente del EHmet es su contribución a la resistencia a la insulina y a los factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos. De hecho, se cree que riesgo cardiovascular que confiere el EHmet es mayor que el asociado a el perímetro de cintura y el IMC en individuos no obesos y no diabéticos global¹³⁷. Por ello, la EHmet es un importante problema de salud y una causa importante de trasplante hepático.

1.3.4. Fisiopatología

La EHmet es una entidad sistémica compleja que se caracteriza por la acumulación de lípidos hepáticos, en la que intervienen numerosos factores genéticos, epigenéticos y ambientales. La lipotoxicidad, la resistencia a la insulina, la disbiosis intestinal y la inflamación tienen un papel fundamental en su aparición y perpetuación¹⁴⁵.

La evidencia actual respalda la hipótesis del "impacto múltiple" (**multiple hit hypothesis**) en la patogénesis de la EHmet, según la cual cambios sistémicos e inflamatorios en el hígado, el tracto intestinal y el tejido adiposo, conducen a su aparición¹⁴⁶. La inflamación, junto con síndrome metabólico (y la resistencia a la insulina) son unos de los factores patogénicos principales de esta entidad^{145,147}. **Figura 26**

El microbioma intestinal desempeña un papel clave también en el desarrollo de la EHmet. La disfunción de la barrera intestinal aumenta la translocación bacteriana y favorece la progresión de ésta. De igual forma, la destrucción de la barrera vascular intestinal por el microbioma provoca la entrada de bacterias o productos bacterianos en la circulación sanguínea, lo que constituye un requisito previo para la inflamación hepática y el desarrollo de EHmet^{134,145}.

Asimismo, la propia **disfunción metabólica, la obesidad y las alteraciones nutricionales** relacionadas pueden alterar el microbioma intestinal y, a su vez, alimentar la inflamación hepática y sistémica, mediante la activación directa de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas^{134,143}.

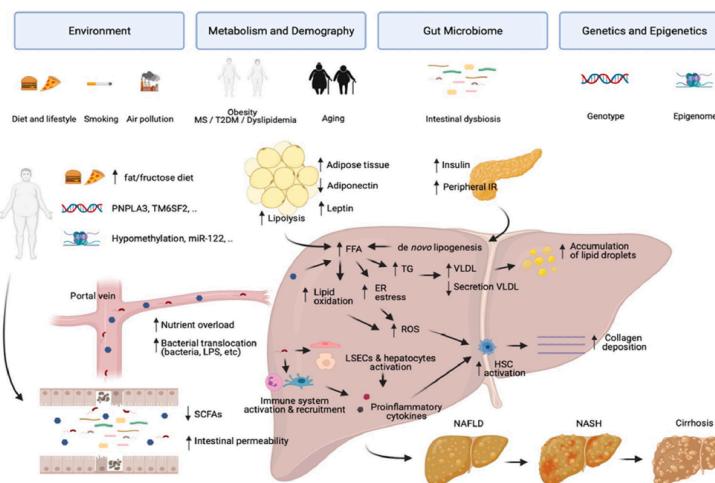


Figura 26. Principales factores de riesgo y fisiopatología de la HGNA. Fuente: Juanola et al¹³⁴.

La interacción entre el tejido adiposo y el hígado afecta al metabolismo sistémico y a la resistencia a la insulina. El tejido adiposo desempeña un papel clave en la regulación del desarrollo de la EHmet mediante la secreción de adiponectina, leptina, TNF- α e IL-6. Además, algunas moléculas lipídicas (ácido palmitíco, ceramida) liberadas por los adipocitos también dificultan la función del retículo endoplásmico (RE) y las mitocondrias, provocando estrés celular e incluso la muerte de los hepatocitos¹⁴⁸. La muerte de los hepatocitos es uno de los desencadenantes clave de la inflamación hepática en la progresión de la EHmet y la EHNA. Además, las células de Kupffer (Kupffer cells, KC) producen TNF, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*, TRAIL) y ligandos FAS a través de la fagocitosis de cuerpos apoptóticos, lo que posteriormente promueve la apoptosis de las células hepáticas y causa hepatitis y fibrosis^{123,143,146}.

La consiguiente liberación de IL-1 β e IL-18 en la circulación activa el sistema inmunitario y favorece la inflamación sistémica. Mientras que la alteración de la autofagia de los hepatocitos y células no parenquimatosas (KCs y células hepáticas estrelladas, hepatic stellate cells, HSCs) contribuye también a la patogénesis de esta entidad^{147,149}. **Figura 27**

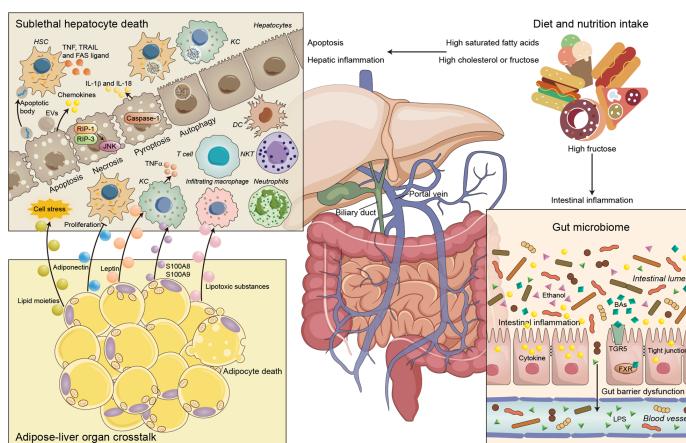


Figura 27. Factores desencadenantes de la respuesta inmunitaria en la EHmet. Fuente: Wang, H et al¹⁴⁸.

La perpetuación de este círculo vicioso puede precipitar la transición hacia la cirrosis y, finalmente, el desarrollo de CHC¹⁴⁷. **Figura 28**

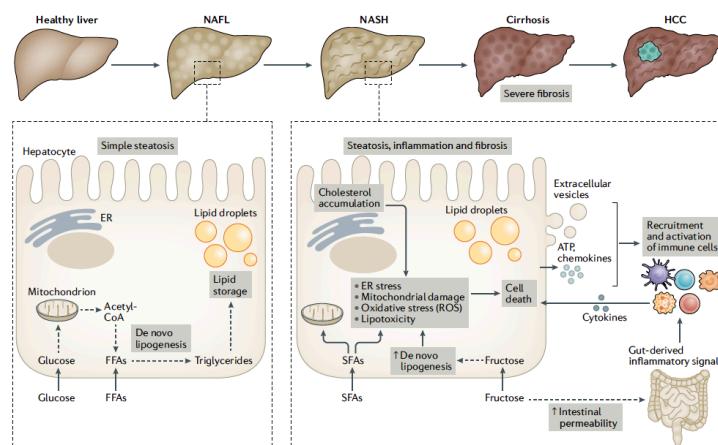


Figura 28. Factores que contribuyen a la progresión de la enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica (EHmet) y a la patogénesis de la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Fuente: Huby, T et al¹⁴⁷.

Recientemente, todas estas causas exógenas y endógenas se están investigando como posibles dianas terapéuticas.

1.3.5. Diagnóstico de enfermedad hepática metabólica grasa

Teniendo en cuenta que la EHmet afecta a unos mil millones de personas en todo el mundo, y que un porcentaje no despreciable de estos pacientes pueden evolucionar a EHNA, fibrosis avanzada,

cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, realizar un correcto cribado y diagnóstico de la EHmet es fundamental, especialmente en las fases de inflamación y fibrosis.

Cuestiones clave en estos pacientes con EHmet serán, por lo tanto, la diferenciación de la EHNA de la simple esteatosis y la identificación de la fibrosis hepática avanzada.

Durante muchos años, la **biopsia hepática** ha sido el método de referencia para identificar estos dos parámetros críticos. Pero esta presenta limitaciones bien conocidas, como su carácter invasivo, su escasa aceptabilidad, la variabilidad del muestreo, sus posibles complicaciones (poco frecuentes, pero potencialmente graves), y su coste¹⁵⁰.

Además, el tamaño de la muestra de biopsia hepática debe ser lo suficientemente grande y debe ser interpretada por expertos para proporcionar información fiable, ya que en el campo de la EHNA se ha observado variabilidad entre patólogos¹⁵⁰⁻¹⁵².

Las principales características histológicas de la EHmet son la esteatosis, la inflamación lobular, la inflamación portal, el abombamiento de los hepatocitos y la fibrosis.

Los estadiajes de esteatosis y fibrosis según la clasificación anatomopatológica tras biopsia hepática se describen en la **Tabla 2**

Para unificar criterios, un grupo de expertos establecieron un índice de actividad (NAS score) que incluye la esteatosis (0-3), la inflamación lobular (0-3) y la degeneración hidrópica celular (0-2), de manera que un índice ≥ 5 permite el diagnóstico de certeza de EHmet, mientras que un índice ≤ 3 lo excluye¹⁴⁰.

Dado que la fibrosis es la lesión que más condiciona el pronóstico, el sistema de la *NASH Clinical Research Network* también ha establecido un sistema de estadificación de la fibrosis de 5 puntos (0, sin fibrosis; 1, sólo perisinusoidal o portal/periportal; 2, perisinusoidal y periportal; 3, fibrosis en puente; 4, cirrosis)¹⁴⁰.

De hecho, el grado de fibrosis es el factor histológico más importante para predecir la mortalidad por todas las causas y la relacionada con el hígado. Y se ha demostrado que el riesgo de ésta incrementa con el estadio de fibrosis^{139,140}.

TABLE 1. NASH CRN NAS⁽⁶⁰⁾

	Grade			
	0	1	2	3
Steatosis*	<5%	5-33%	>33-66%	>66%
Lobular inflammation [†]	None	<2 foci	2-4 foci	>4 foci
Ballooning [‡]	None	Few	Many/prominent	

*Percent of hepatocytes with fat droplets identified at low to medium power magnification.

[†]Overall assessment of all inflammatory foci per $\times 200$ field.

[‡]Few indicates rare but definite ballooned hepatocytes or borderline ballooning.

TABLE 2. NASH CRN Fibrosis Staging System⁽⁶⁰⁾

Description of Fibrosis	Stage
None	0
Perisinusoidal or periportal	1
Mild (delicate) zone 3 perisinusoidal	1a
Moderate (dense) zone 3 perisinusoidal	1b
Portal/periportal	1c
Perisinusoidal and portal/periportal	2
Bridging	3
Cirrhosis	4

Puntuación ≥ 5 diagnóstico de EHmet

Puntuación ≤ 3 no diagnóstico de EHmet

Tabla 2. Diagnóstico y estadiaje histológico de la EHmet. Fuente: Brunt et al¹⁴⁰.

Afortunadamente, en las últimas décadas se han ido desarrollando e instaurando herramientas mínimamente o no invasivas para facilitar el cribado de todo el espectro de la EHmet.

Entre estos **métodos no invasivos** (*non-invasive tests*, NITs) encontramos biomarcadores, fórmulas que incluyen parámetros analíticos y/o antropométricos (scores o índices) y técnicas de imagen^{150,153}. Cada herramienta está orientada a la detección y/o cuantificación de las distintas fases de la EHmet: esteatosis hepática, inflamación y fibrosis.

Para la **esteatosis hepática**, los métodos actuales incluyen índices serológicos y pruebas de imagen que se resumen en la **Tabla 3**

	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Marcadores serológicos (NAFLD liver fat score, Fatty Liver Index)	Útiles para predecir la presencia de esteatosis Fácil Validados	No determinan el grado de esteatosis
Ecografía abdominal	Técnica de elección Accesible, fácil, bajo coste	

Tomografía computarizada	Fácil de realizar Rendimiento similar a la ecografía	Poco sensible para esteatosis leve (< 20%) Variabilidad interobservador. Obesidad, gas intestinal
Resonancia magnética (RM)	Muy sensible (diagnóstico de esteatosis > 15%) No irradiación Diagnóstico de esteatosis > 5%	Menos accesible, coste elevado Poco sensible para esteatosis leve Irradiación
RM espectroscópica	Determina cambios > 0,5% con pérdida de peso	Poco accesible, coste muy elevado Artefactos metálicos
CAP (controlled attenuation parameter)	Fácil Útil para predecir la presencia de esteatosis	Coste muy elevado Poco disponible

Tabla 3. Ventajas e inconvenientes de los métodos de detección de esteatosis en el EHmet. Modificada de: Vilar-Gomez et al¹⁵⁴.

Entre los **índices serológicos** para la determinación de grasa hepática, los mejor validados son el *Fatty Liver Index* (FLI), el *Steatotest*[®], el *NAFLD liver fat score* y el *Hepatic Steatosis Index* (HSI). Han sido validados externamente en la población general o en personas con obesidad grado 3 y predicen con fiabilidad la presencia de esteatosis, si bien no son útiles para cuantificarla ni para discriminar el grado de fibrosis. En la **tabla 4** se describen los parámetros y valores de corte del HSI y FLI, dos de los más utilizados^{81,150,154}.

Índice	Estadio EHmet	Parámetros incluidos en la fórmula	Riesgo de fibrosis avanzada según valores de corte	Valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN)
HSI ¹⁵⁵	Esteatosis	ALT/AST, IMC, sexo, diabetes	<30: Bajo >36: Alto	Si >36: VPN 84.3% (82.1–86.2) VPP 85.9% (83.9–87.6)
FLI ¹⁵⁶	Esteatosis	Perímetro abdominal, IMC, triglicéridos, GGT	<30: Bajo 30 -59: Intermedio ≥60: Alto	Si ≥60: VPP 99% VPN 15%

Tabla 4. Resumen de los parámetros incluidos en el cálculo del HSI y del FLI, los valores de corte de los resultados y sus correspondientes valores predictivos. Modificada de: Carrascosa et al¹⁴³.

De todos ello, uno de los más utilizados en nuestro entorno es el **FLI**. Fue descrito por Bedogni en el 2006¹⁵⁷ y combina los valores de triglicéridos, la GGT, el perímetro abdominal y el índice de masa corporal (IMC). Un estudio poblacional europeo sobre la capacidad del FLI para el diagnóstico de EHmet en una población de 2652 sujetos adultos, demostró que el FLI mostraba una excelente fiabilidad para identificar pacientes con HGNA, confirmada posteriormente mediante ecografía abdominal^{144,157}.

En cuanto a las **pruebas de imagen** para la valoración de la grasa hepática, la más extendida es la **ecografía abdominal**, por la amplia experiencia en su uso, bajo coste, seguridad, accesibilidad y posibilidad de repetición.

Los signos diagnósticos de esteatosis incluyen: a) aspecto hiperecogénico (brillante) del hígado, que resulta más evidente en comparación con el aspecto del parénquima renal o esplénico (índice sonográfico hepatorrenal); b) atenuación de la transmisión de los ultrasonidos a los segmentos posteriores del hígado y c) disminución de visualización de las paredes del árbol vascular intrahepático y de la vesícula biliar^{144,158}. También puede observarse hepatomegalia y alteraciones en las estructuras vasculares. El rendimiento de la ecografía para diagnosticar esteatosis varía considerablemente entre estudios (sensibilidad: 60-94%; especificidad: 66-95%), principalmente a causa de su baja sensibilidad para diagnosticar esteatosis leve (<20% de los hepatocitos), lo cual supone una de sus mayores limitaciones. Otros inconvenientes que presenta es que depende del operador y del equipo, que su sensibilidad está limitada en pacientes obesos, que no puede cuantificar la cantidad de grasa intrahepática numéricamente, solo de forma cualitativa: grado 0, sin esteatosis; grado 1, leve; grado 2, moderada y grado 3, severa. Por otra parte, no permite distinguir entre fibrosis, cirrosis o EHNA^{158,159}. Actualmente también está incrementando el uso del **Controlled Attenuation Parameter (CAP) – Parámetro de Atenuación Controlada**–, que es una técnica más reciente, no invasiva, basada en ultrasonidos, que cuantifica la grasa hepática, independientemente de la fibrosis. Concretamente, mide la atenuación de las ondas de ultrasonido (es decir, la disminución gradual de la amplitud y la intensidad

de la onda a través de un medio) y las compara con la atenuación en el hígado normal^{160,161}. La CAP habitualmente se mide con las mismas sondas de la elastografía transitoria, y ha demostrado una gran precisión en la evaluación de la esteatosis en comparación con la biopsia hepática. Los resultados del CAP suelen oscilar entre 100 y 400 dB/m. La presencia de esteatosis hepática se define por un CAP medio ≥ 236 dB/m. En cuanto a su correlación con la biopsia hepática, es posible determinar 3 grados de esteatosis según el nivel de CAP: ausente (S0) < 236 dB/m, leve (S1) ≥ 236 dB/m, moderada (S2) 270 dB/m, y grave (S3) ≥ 302 dB/m¹⁶⁰⁻¹⁶². En cuanto a las pruebas no invasivas (NITs) para la detección de la **fibrosis hepática** (variable que confiere mayor pronóstico a los enfermos con EHmet, y que es el centro de esta Tesis) pueden clasificarse también en:

- pruebas basadas en análisis sanguíneos y variables antropométricas** (marcadores séricos de fibrosis; variables de laboratorio)
- métodos de evaluación de las propiedades físicas del tejido hepático** (por ejemplo, rigidez hepática; atenuación; viscosidad)
- métodos de imagen que evalúan la anatomía del hígado y otros órganos abdominales** (por ejemplo: ecografía hepática, resonancia magnética)^{139,163,164}

Debido a su importancia pronóstica, actualmente disponemos de múltiples herramientas no invasivas para la detección y/o la cuantificación de esta fibrosis^{150,153}. **Tabla 5**

A continuación, resumiremos las características de las técnicas más utilizadas para el diagnóstico y estadiaje de la fibrosis hepática en la EHmet, sus indicaciones de uso, puntos de corte, fiabilidad diagnóstica, ventajas e inconvenientes^{150,153,165}. **Tabla 6**

	F2 Fibrosis Stage	F3 Fibrosis Stage
Imaging Techniques	<ul style="list-style-type: none"> Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) Share Wave Elastography (SWE) Magnetic Resonance Elastography (MRE) Magnetic Resonance Imaging-derived Liver Surface Nodularity Score (MRI-LSN) 	<ul style="list-style-type: none"> Vibration-Controlled Transient Elastography (VCTE) Share Wave Elastography (SWE) Magnetic Resonance Elastography (MRE) Magnetic Resonance Imaging-derived Liver Surface Nodularity Score (MRI – LSN)
Biomarkers	<p>Established Fibrosis Scores and Biomarkers</p> <ul style="list-style-type: none"> NAFLD Fibrosis Score (NFS) Fibrosis 4 (FIB-4) Index AST to Platelet Ratio Index (APRI) Enhanced Liver Fibrosis Test (ELF) Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Aspartate Transaminase (AST) Alanine Transaminase (ALT) AST/ALT ratio <p>Newly Proposed Scores and Biomarkers</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytokeratine-18 Fragments M30 and M65 Procollagen Type-III N-Terminal Peptide (PRO-C3) BMI, GGT, 25-OH Vitamin D, Platelet Count ADAPT Score Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) NAFLD Fibrosis Protein Panel (NFPP) A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Motifs like 2 (ADAMTSL2) MEFIB Index FAST score NFPP with general clinical features/ FIB-4 Index/ NFS ADAMTSL2 with FIB-4 Index/ NFS 	<p>Established Fibrosis Scores and Biomarkers</p> <ul style="list-style-type: none"> NAFLD Fibrosis Score (NFS) Fibrosis 4 (FIB-4) Index AST to Platelet Ratio Index (APRI) Enhanced Liver Fibrosis Test (ELF) FibroTest BARD Score Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Aspartate Transaminase (AST) Alanine Transaminase (ALT) AST/ALT ratio <p>Newly Proposed Scores and Biomarkers</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytokeratine-18 Fragments M30 and M65 Procollagen Type-III N-Terminal Peptide (PRO-C3) ADAPT Score Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) CK-18, Insulin, Platelet Count, Sex, HbA1c Platelet Count, International Normalized Ratio, HbA1c % and Alkaline Phosphatase Ten Metabolites (Lipids, Amino Acids, Carbohydrates) Combination of 6 biomarkers (PRO-C3, APRI, AST, FIB-4 Index, FibroTest and NFS)

Tabla 5. Resumen de todas las modalidades de diagnóstico no invasivo de EHmet, hasta Mayo 2022. Fuente: Gosalia et al¹⁶⁴.

	Serum markers	Transient elastography	pSWE	2D-SWE	MRE
Advantages	<p>Non-patented</p> <ul style="list-style-type: none"> Good reproducibility High applicability (95%) No cost and wide availability Well validated Can be performed in the outpatient clinic Prognostic value of some has been validated for some aetiologies of chronic liver disease Prognostic value of some has been validated for some aetiologies of chronic liver disease on population level <p>Patented</p> <ul style="list-style-type: none"> Good reproducibility High applicability (95%) Well validated Can be performed in the outpatient clinic Prognostic value of some has been validated for some aetiologies of chronic liver disease 	<ul style="list-style-type: none"> Most widely used and validated technique Point-of-care (bedside; rapid, easy to learn) Quality criteria well defined Good reproducibility High performance for cirrhosis (AUROC >0.9) Prognostic value in compensated cirrhosis well validated 	<ul style="list-style-type: none"> Can be performed in combination with regular ultrasound if the device is provided with adequate software ROI smaller than TE and location chosen by the operator Higher applicability than TE (ascites and obesity) Performance equivalent to that of TE for advanced fibrosis and cirrhosis Prognostic value in cirrhosis High applicability for spleen stiffness measurement 	<ul style="list-style-type: none"> Can be performed in combination with regular ultrasound if the device is provided with adequate software Large ROI that can be adjusted in size and location chosen by the operator Measures liver stiffness in real time Good applicability High performance for the diagnosis of significant fibrosis and cirrhosis Prognostic value in compensated cirrhosis 	<ul style="list-style-type: none"> Can be implemented on a regular MRI machine Examination of the whole liver Higher applicability than TE (ascites and obesity) High performance for the earlier fibrosis stage and for diagnosis of cirrhosis
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none"> Non-liver-specific Performance not as good as TE and patented serum markers False positive results with FIB-4 and NFS in case of age > 65 yrs 	<ul style="list-style-type: none"> Cost Non-liver-specific Performance not as good as TE for cirrhosis False positive results in case of extrahepatic inflammatory conditions, profibrotic, extrahepatic disease and other (e.g. haemolysis, Gilbert syndrome) 	<ul style="list-style-type: none"> Requires a dedicated device ROI cannot be chosen Applicability (>95%) lower than serum biomarker; (obesity, ascites, operator experience) False positive in case of acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake 	<ul style="list-style-type: none"> False positive in case of acute hepatitis, extrahepatic cholestasis, liver congestion, food intake and excessive alcohol intake 	<ul style="list-style-type: none"> Not applicable in case of iron overload Requires a MRI facility Time consuming Costly No clear data on prognostic value

2D-SWE, bidimensional shear wave elastography; FIB-4, fibrosis-4; MRE, magnetic resonance elastography; MRI, magnetic resonance imaging; NFS, NAFLD fibrosis score; pSWE, point-shear wave elastography; ROI, region of interest; TE, transient elastography.

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de las principales pruebas no invasivas utilizadas para diagnosticar y estadificar la fibrosis hepática. Fuente: Marschesini et al¹⁶⁶.

a) **Pruebas basadas en parámetros sanguíneos y antropométricos (marcadores séricos de fibrosis; variables de laboratorio)**

Existen múltiples biomarcadores e índices de fibrosis hepática validados en el contexto EHmet y muchos otros nuevos, tal como hemos visto en la **Tabla 5**.

Al tratarse de fórmulas predictivas, que se calculan a partir de variables surrogadas para EHmet, nos aportan valores numéricos que indican un riesgo de fibrosis, pero no son diagnósticos.

En la **tabla 7** se enumeran y describen las fórmulas más usadas en el cribaje de la fibrosis.

Índice	Estadio De EHmet	Parámetros incluidos en la fórmula	Riesgo de fibrosis avanzada según valores de corte			
NAFLD-FS ¹⁶⁷	Fibrosis	Hiperglucemia en ayunas/DM, edad, IMC, ALT, AST, plaquetas, albúmina	<1,455: F0-F2, bajo -1,455 – 0,675: Indeterminado >0,675: F3-F4, alto			
Índice FIB-4 ¹⁶⁸	Fibrosis	Edad, ALT, AST, plaquetas	<1,30: F0-F2, bajo 1,30 – 2,67: Indeterminado >2,67: F3-F4, alto			
HFS ¹⁶⁹	Fibrosis	Sexo, edad, DM, glucosa, insulina, HOMA (No DM), AST, albúmina, plaquetas	Valor HFS			
Índice FIB-4 ¹⁶⁸	Fibrosis	Edad, ALT, AST, plaquetas	<0,12			
HFS ¹⁶⁹ APRI ¹⁷⁰ Índice BARD ¹⁷¹	Fibrosis Fibrosis Fibrosis	Sexo, edad, DM, glucosa, insulina, HOMA (No DM), AST, albúmina, plaquetas AST, plaquetas ALT, AST, DM, IMC	0,12-0,47 >0,47 F0-F2: <0,5; 72,7% F3-F4: >1,5; 54,2% 0-1: Bajo 2-4: Alto	F2-F4 23,6% 57,1% 76,3%	F3-F4 8,1% 33,7% 7,4% 35,5%	F4 0,9% 7,4%
Índice ELF ¹⁷²	Fibrosis	AH, PIIINP, TIMP-1	<7,7: nulo o bajo ≥7,7 - 9,7: moderado ≥9,8 alto			
FibroTest	Fibrosis	<i>Gamma-GT, bilirrubina total, Alfa-2-macroglobulina, Apolipoproteína A1, y Haptoglobina, edad, sexo</i>	<0,31: F0-F1 0,32-0,58: F2 >0,58: F3-F4			

Tabla 7. Índices predictivos de fibrosis hepática. Modificada de Carrascosa et al¹²³.

Hay que tener en cuenta que cada uno de las fórmulas predictivas presenta sus propias indicaciones, limitaciones y precisión diagnóstica, dependiendo de las poblaciones estudiadas y del grado de fibrosis que se quiere cribar (significativa, avanzada o cirrosis). En las **Tabla 8a y 8b** se pueden observar los valores predictivos de cada uno de ellos^{150,153}.

En nuestra Tesis, los dos índices que hemos usado son el NAFLD-FS y el FIB-4, por su universalidad, sencillez de cálculo y fiabilidad diagnóstica.

- **NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS o NFS)**

El NAFLD-FS incluye en su fórmula los siguientes parámetros: Hiperglucemia en ayunas/DM, edad, IMC, ALT, AST, plaquetas, albúmina, de la siguiente forma:

$$NAFLD-FS = -1,675 + 0,0373 \text{ edad (años)} + 0,0943 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,133 \times \text{hiperglucemia en ayunas o DM (sí=1, no=0)} + 0,993 \times \text{cociente AST/ALT} - 0,0133 \times \text{plaquetas (x10}^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albúmina (g/dL)}$$

Este índice muestra mejor precisión diagnóstica en la detección de fibrosis avanzada (VPN para los dos valores de corte notificados: 98% y 99%, respectivamente) que significativa (AUROC que oscilaban entre 0,600 y 0,640). Esto lo convierte en una herramienta especialmente fiable para descartar la fibrosis avanzada. Asimismo, también ha demostrado una buena capacidad pronóstica en pacientes con diabetes mellitus¹⁶⁴.

- **Índice de fibrosis-4 (FIB-4)**

El FIB-4 es más sencillo de calcular (incorpora solo 4 parámetros: Edad, ALT, AST, plaquetas), con la siguiente fórmula.

$$FIB-4 = \text{edad} \times \text{AST (UI/L)} / \text{recuento de plaquetas (x10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (UI/L)}}$$

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa o alanina transaminasa, AST: aspartato aminotransferasa o aspartato transaminasa, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus

Este índice obtiene buenos resultados en la detección de fibrosis significativa con una especificidad (88%), un VPP (76%) y un AUROC de 0,700 elevados. Del mismo modo, también demuestra una buena precisión diagnóstica para detectar fibrosis avanzada, con un AUROC de 0,770-0,880 entre los pacientes con EHmet, con el valor de corte de 1,3.

Así, valores del FIB-4 inferiores a 1,30 excluyen la fibrosis avanzada con un VPP de 85%, mientras que valores superiores a 2,67 indican fibrosis avanzada con un VPP de 79%¹²³.

Una de las grandes ventajas del FIB-4 es su alta especificidad, lo que lo convierte en una herramienta no invasiva fiable para descartar pacientes con fibrosis avanzada¹⁶⁴.

NAFLD Fibrosis Score						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Corey et al. [30]	-	36%	85%	67%	62%	0.640
Harrison et al. [20]	0.9	66%	52%	77%	38%	0.600
Fibrosis-4 index						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Corey et al. [30]	-	48%	88%	76%	68%	0.700
Harrison et al. [20]	1.3	64%	70%	84%	44%	0.690
Nielsen et al. [33]	>1.12	71%	62%	65%	69%	0.710

Tabla 8a. Fiabilidad diagnóstica para fibrosis significativa del NAFLD-FS y el FIB-4. Fuente: Gosalia et al¹⁶⁴.

NAFLD Fibrosis Score						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Balakrishnan et al. [27]	≥-1.455	81.1%	66.1%	58.8%	85.4%	0.790
	≥0.676	32.4%	95.2%	80.0%	70.2%	
Bril et al. [28]	<-1.455 and >0.676	91%	40%	26%	95%	0.640
	-0.053	68%	55%	21%	90%	
Caussy et al. [29]	-	90%	59%	28%	97%	0.840
Harrison et al. [20]	0.9	71%	48%	57%	63%	0.580
Marella et al. [32]	>0.675	57%	84%	35%	93%	0.810
Singh et al. [34]	>0.676	63.7%	70%	49.8%	80.5%	0.720
	≥(-1.455)	94.6%	16.9%	34.7%	87.1%	
Udelsman et al. [35]	<-1.455	85%	38%	5%	99%	0.720
	>0.675	40%	85%	9%	98%	
Fibrosis-4 Index						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Balakrishnan et al. [27]	≥1.3	56.8%	77.4%	60%	75%	0.770
	≥2.67	40.5%	100%	100%	73.8%	
Bril et al. [28]	<1.45 and >3.25	33%	99%	80%	94%	0.780
	1.666	68%	75%	31%	93%	
Caussy et al. [29]	-	90%	39%	21%	96%	0.780
Harrison et al. [20]	1.3	69%	64%	65%	68%	0.670
Marella et al. [32]	> 2.67	29%	98%	66%	90%	0.880
Nielsen et al. [33]	>1.12	87%	59%	46%	92%	0.790
Singh et al. [34]	>2.67	44.1%	93%	74.5%	78.3%	0.770
	≥1.45	72.6%	64.4%	48.5%	83.6%	
Udelsman et al. [35]	>1.30	58%	86%	13%	98%	0.790
	>2.67	21%	99%	55%	97%	

Tabla 8b. Fiabilidad diagnóstica para fibrosis avanzada del NAFLD-FS y el FIB-4. Fuente: Gosalia et al¹⁶⁴.

Estas fórmulas y biomarcadores son muy útiles debido a su gran aplicabilidad en práctica clínica y nos permiten seleccionar aquellos pacientes con mayor riesgo de fibrosis, siempre y cuando se realicen en el contexto adecuado. En los siguientes apartados veremos los algoritmos y recomendaciones de uso de estos.

Los mayores **inconvenientes** del NAFLD-FS y el FIB-4 es que existe la probabilidad de obtener falsos positivos asociado al VPP, que pueden aparecer valores indeterminados en un porcentaje no despreciable de pacientes (1/3), y el efecto de la edad en la precisión del pronóstico (pueden dar

resultados falsamente positivos en pacientes con más de 65 años y el FIB-4 no es aplicable en menores de 35 años).

Por este motivo, en el caso del FIB-4, el valor de corte propuesto en pacientes > 65 años es de 2, para incrementar su especificidad)¹²³.

Existen otros scores como *Hepamet Fibrosis Score (HFS)*, que es un panel serológico más específico (con valores predictivos mayores que el FIB-4) y preciso, con menor incertidumbre diagnóstica, pero su limitación principal es que incluyen parámetros como el índice HOMA, que no suele obtenerse de rutina en práctica clínica¹²³.

Finalmente, se están desarrollando múltiples biomarcadores y fórmulas predictivas con resultados prometedores como el ADAMTSL2, el ADAPT score y combinaciones de distintos índices, entre otros, que probablemente estarán disponibles en un futuro próximo^{164,173}.

b) métodos de evaluación de las propiedades físicas del tejido hepático (por ejemplo, rigidez hepática; atenuación; viscosidad)

Entre los métodos de evaluación de las propiedades físicas del tejido hepático, la más utilizada por su rapidez de realización, sus costes, su fiabilidad diagnóstica y su amplia penetración es la Elastografía Transitoria (*Vibration-Controlled Transient Elastography -VCTE-*).

Además, es capaz de proporcionar valores numéricos de corte que permiten diferenciar entre fibrosis significativa, avanzada y cirrosis¹⁷⁴. **Tablas 9a y 9b**

Vibration-Controlled Transient Elastography						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Harrison et al. [20]	7.3 kPa	89.0%	33.0%	77.0%	56.0%	0.630
	7.4 kPa	90.0%	60.0%	38.0%	96.0%	
Siddiqui et al. [23]	10.5 kPa	81.0%	83.0%	57.0%	94.0%	0.870
	13.5 kPa	67.0%	90.0%	67.0%	91.0%	

Tabla 9a. Precisión diagnóstica de la ET (o VCTE) para la fibrosis significativa. Fuente: Gosalia et al¹⁶⁴.

Table 5. Diagnostic accuracy of imaging techniques for advanced fibrosis.

Vibration-Controlled Transient Elastography						
Source	Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUROC
Harrison et al. [20]	11.5 kPa	56.0%	71.0%	65.0%	63.0%	0.650
	10.5 kPa	94.0%	83.0%	53.0%	99.0%	
Siddiqui et al. [23]	10.5 kPa	90.0%	83.0%	53.0%	99.0%	0.940
	13.3 kPa	82.0%	90.0%	64.0%	96.0%	
Trowell et al. [25]	11.9 kPa ¹	75.0%	81.5%	65.4%	87.5%	0.850
	11.9 kPa ²	73.7%	74.5%	53.8%	87.5%	0.780

Tabla 9b. Precisión diagnóstica de la ET (o VCTE) para la fibrosis avanzada. Fuente: Gosalia et al¹⁶⁴.

- **Elastografía Transitoria (Vibration-Controlled Transient Elastography, VCTE)**

La **elastografía transitoria (ET)** es un método no invasivo basado en ultrasonidos que evalúa de forma cuantitativa de la rigidez del tejido hepático (*liver stiffness measurement, LSM*), y se expresa en kiloPascales (kPa). El transductor transmite vibraciones de amplitud leve y baja frecuencia (50 Hz), lo que induce una onda de cizallamiento elástica que se propaga a través de los tejidos subyacentes.

La adquisición por ultrasonidos del pulso-eco se utiliza para seguir la propagación de la onda de cizallamiento y medir su velocidad, que está directamente relacionada con la rigidez del tejido: cuanto más rígido es el tejido, más rápido se propaga la onda de cizallamiento¹⁷⁵.

Los valores de LSM oscilan entre 1,5 y 75 kPa; y los valores más bajos indican un hígado más elástico. Esta prueba puede realizarse en la consulta externa con resultados inmediatos y una excelente reproducibilidad¹⁷⁴.

La precisión diagnóstica de la ET (ó VCTE) para la evaluación de la fibrosis hepática se ha validado en distintas alteraciones hepáticas crónicas, incluida la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, presentando muy buena correlación con la biopsia hepática^{176,177}.

Además, la ET es la prueba con mejores resultados para el diagnóstico y la exclusión de la fibrosis avanzada en pacientes con EHmet, superando a sistemas de puntuación validados como el índice de relación entre alanina-transaminasa (AST) y plaquetas (APRI), el índice de fibrosis 4 (FIB-4) y la puntuación de fibrosis del hígado graso no alcohólico (HGNA)¹⁷⁴.

Asimismo, la elastografía transitoria mide la rigidez hepática en un volumen al menos 100 veces mayor que una muestra de biopsia, por lo que es más representativa^{174,177}.

Por último, la ET puede aplicarse utilizando dos sondas diferentes, M y XL. Inicialmente, con la sonda M original había un número no despreciable de exploraciones fallidas en pacientes obesos (4-16% según los estudios), pero la introducción de la sonda XL ha disminuido significativamente este porcentaje^{174,177}.

Esta técnica ha demostrado ser efectiva para monitorizar periódicamente la gravedad de la enfermedad y diagnostica con elevada precisión los estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) en correlación con las características clínicas del paciente y sin añadir riesgos, al ser una prueba inocua. Si embargo, aunque la ET detecta la fibrosis significativa y avanzada con una exactitud muy fiable, su sensibilidad y especificidad no son óptimas en el diagnóstico de fibrosis de bajo grado todavía. Además, su precisión varía según los estudios realizados, las poblaciones de base y los valores de corte utilizados¹⁷⁷. **Tabla 9a**

Además, el punto de corte óptimo para definir los distintos estadios de la enfermedad varía según los estudios, ya que es un compromiso entre sensibilidad y especificidad y puede estar influido por la enfermedad hepática subyacente.

En la EHmet, y en el Fibroscan® en concreto, los valores de corte predefinidos que mejor reflejan los estadios de fibrosis hepática son los siguientes¹⁷⁷:

F0-F1: LSM \leq 7,5 kPa

F2 (fibrosis significativa): LSM 7,6 – 9,5 kPa

F3 (fibrosis avanzada): LSM 9,6 – 14,0 kPa

F4 (cirrosis): LSM > 14,0 kPa

Y son los que utilizamos en nuestro estudio.

En cualquier caso, para poder interpretar correctamente los resultados, se recomienda que la ET se realice por un operador experimentado, siguiendo los protocolos de ayunas y posición del paciente adecuados (ayunas de al menos 2 horas, posición decúbito supino, brazo derecho en abducción completa, línea axilar, punta de la sonda colocada en el espacio intercostal)^{164,177}.

Asimismo, también se deben tener en cuenta los siguientes parámetros¹⁶⁶:

- Mínimo de 10 mediciones/disparos
- Valor IQR/ mediana (<30%),
- Niveles de aminotransferasas séricas (<5 x ULN),
- IMC (utilizar sonda XL por encima de 30 kg/m² o si la distancia piel-cápsula es >25 mm)
- Ausencia de colestasis extrahepática
- Ausencia de insuficiencia cardíaca derecha u otras causas de hígado congestivo
- Ausencia de consumo excesivo de alcohol

Otra ventaja más reciente es que en el mismo equipo de la ET se puede incorporar el *Controlled Attenuation Parameter* (CAP), tal como se ha comentado con anterioridad. Esta técnica se basa también en ultrasonidos y cuantifica la grasa hepática, independientemente de la fibrosis. Por lo tanto, en un mismo dispositivo se pueden medir ambos parámetros.

c) **métodos de imagen** que evalúan la anatomía del hígado y otros órganos abdominales

Son útiles para la valoración morfológica del hígado, pero no se usan de rutina para el cribaje de la fibrosis.

1.3.6. Cribaje y manejo de la enfermedad hepática metabólica grasa en población general

Las últimas guías de consenso sobre el cribaje y estadio de la EHmet recomiendan calcular el riesgo de fibrosis hepática usando un índice predictivo de fibrosis en todos aquellos individuos que cumplan al menos uno de los siguientes ítems:

- 2 ó más factores de riesgo metabólicos, que incluyen:
- Hallazgo incidental de esteatosis hepática en una prueba de imagen
- Elevación de las transaminasas (AST, ALT)
- Diabetes mellitus tipo 2

En los que cumplen criterios, se debe excluir el consumo de alcohol excesivo (>20 gr diarios en mujeres; >40 gr al día en hombres), hepatitis crónicas de otras etiologías (víricas, hemocromatosis,

etc). Y se recomienda realizar un análisis sanguíneo completo con función renal, perfil metabólico, hemograma completo y serologías para el virus de la hepatitis B y C y VIH¹²³.

En este contexto, las Guías de Práctica Clínica de la *European Association for the Study of the Liver* se recomienda calcular el FIB-4, pero otras fórmulas predictivas validadas en esta patología también serían útiles¹⁶⁶.

Según el resultado del FIB-4 (valor de corte 1.3) se debe valorar realizar la ET.

Si el resultado de la ET (LSM) es < 8 kPa, el riesgo de fibrosis, al menos avanzada ($\geq F3$) se considera bajo. Pero si es ≥ 8 kPa el riesgo incrementa, sobretodo a partir de valores de LSM > 10 kPa. En la **Figura 29** se muestra el algoritmo de manejo de estos pacientes según las Guías de Práctica Clínica de la EASL^{166,178}.

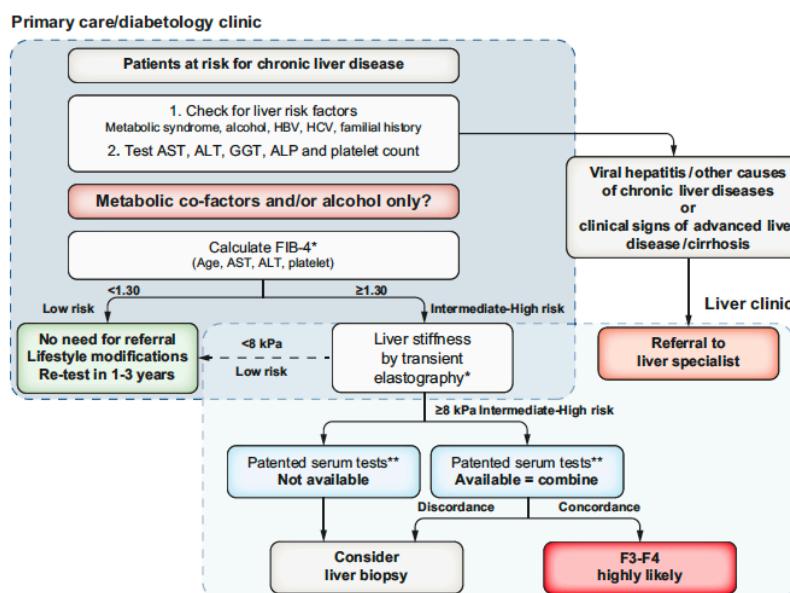


Figura 29. Propuesta de algoritmo para detección de fibrosis en EHmet (y enfermedad hepática alcohólica, alcoholic liver disease, ALD) a partir de las pruebas no invasivas (NITs), en pacientes de atención primaria o fuera de la consulta de hepatología. Fuente: Marchesini G et al¹⁶⁶. *La elastografía transitoria o la FIB-4 pueden realizarse antes o después de la derivación al hepatólogo según la disponibilidad y las guías locales. **Puntos de corte a utilizar en cada NIT: ELFTM 9,8 (NAFLD/ALD); FibroMeter 0,45 (NAFLD), Fibrotest 0,48 (NAFLD).

1.3.7. Tratamiento del hígado graso asociado a disfunción metabólica

Las modificaciones del estilo de vida, como cambios en la dieta, la pérdida de peso y el ejercicio, siguen siendo la piedra angular del tratamiento del EHmet, así como el control de los factores de riesgo metabólicos¹⁷⁹.

Se ha observado que reducciones de peso $\geq 10\%$ pueden resolver la EHmet y reducir la fibrosis al menos un estadio. Y pérdidas menores (del 5-10%) pueden mejorar algunos componentes de la EHmet. Asimismo, la dieta mediterránea, aun sin pérdida de peso, también reduce el contenido graso del hígado.

El abordaje y control de los factores de riesgo asociados a síndrome metabólico (como la prediabetes o la hipertrigliceridemia) también favorecerían la mejora del EHmet y a frenar si progresión^{121,123,179,180}.

Del mismo modo, se están desarrollando fármacos dirigidos para el tratamiento de la EHmet. Entre ellos hay algunos prometedores en ensayos clínicos, como los sensibilizadores a la insulina (pioglitzazona, metformina, análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 -GLP1-), los agentes dirigidos al metabolismo de la fructosa (inhibidores de la fructosa-1,6-bisfosfatasa), los agonistas de receptores nucleares, los fármacos anti-apoptóticos, entre otros^{121,180}.

Otro enfoque interesante es el tratamiento del microbioma intestinal mediante probióticos o trasplante de microbiota fecal, aunque esta línea de investigación está todavía en desarrollo^{121,123}.

En la **Tabla 10**. se enumeran algunos de los ensayos clínicos en progreso para el tratamiento de la EHmet.

Diana	Fármaco	Acción	Fase	Ref.
Diabetes, resistencia a la insulina	Semaglutida	Análogo del receptor GLP1	II	54
	Canagliflozina	Inhibidor SGLT2	piloto	55
	BMS-986036	FGF21 recombinante	II	56
Dislipemia	Aramcol	Inhibidor SCD	III	57
	Firocoxib (GS-0976)	Inhibidor ACC	II	58
Receptor nuclear	Ácido obeticólico	Agonista FXR	III	59
	Elafibrancor	Agonista PPAR α/δ	III	60
	Resmetirom (MGL-3196)	Agonista TR β	III	61
Apoptosis Inflamación, fibrosis	Emricasan	Inhibidor caspasas	II	62
	Selonsertib	Inhibidor ASK1	III	63
	Cenicriviroc	Antagonista CCR2/5	III	64
	GR-MD-02	Inhibidor de galectina-3	I	65
	JKB-121	Antagonista TLR4	II	66
	ND-LO2-s0201	HSP47 siRNA	II	67

Tabla 10. Ensayos clínicos para tratamientos de la EHmet. Fuente: Carrascosa et al¹²³.

1.3.8. Hígado graso asociado a disfunción metabólica y psoriasis

1.3.8.1. Prevalencia y asociación

La prevalencia de la EHmet en pacientes con psoriasis oscila entre el 30% y el 55%, duplicando lo observado en población general^{181,182}.

Además, los pacientes con psoriasis tienden a presentar una enfermedad hepática más severa, que se correlaciona con la gravedad de la psoriasis. Un estudio español reciente demostró que el 42,3% de los pacientes psoriásicos presentaban EHmet, y que éstos presentaban mayor gravedad de la psoriasis (PASI), área de superficie corporal (BSA) y evaluación global del médico (PGA) que los que no asociaban esteatosis hepática¹⁸³. Otro estudio multicéntrico español observó que el 52,1% de los pacientes con psoriasis presentaban esteatosis hepática concomitante, y que el 14% de ellos tenían fibrosis hepática¹⁸⁴.

La inflamación crónica y la resistencia a la insulina parecen ser los principales vínculos patogénicos entre la psoriasis y la EHmet^{123,184}. Muchos estudios han evaluado el papel de la IL-17 como mediador clave en la patogénesis de estas y otras afecciones inflamatorias¹⁴³.

Los pacientes con psoriasis presentan una mayor mortalidad global por todas las causas comparado con la población general sin psoriasis, incluso cuando esta se ajusta por otros factores de riesgo¹⁸⁵. Asimismo, tienen un mayor riesgo de muerte por insuficiencia hepática, que también se correlaciona con la gravedad de la psoriasis, y suele estar relacionado con la alta prevalencia de EHmet en esta población¹⁸⁵.

En este contexto, el consumo excesivo de alcohol o el uso de tratamientos hepatotóxicos sistémicos como el metotrexato (MTX) puede contribuir al desarrollo de fibrosis¹⁸⁵.

Esta afirmación es controvertida, con resultados divergentes en los distintos estudios publicados, y es la base de esta tesis.

En un estudio realizado en España, donde participó nuestro centro, en el que se incluyeron 497 pacientes tratados con MTX, se observó que el 64,1% presentaba esteatosis hepática y que entre el 26,2 y el 37,2% tenían un riesgo intermedio-alto de desarrollar fibrosis hepática, medida mediante los índices de riesgo de esteatosis Hepatic Steatosis Index (HSI) y de fibrosis NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS) y Fibrosis-4 score (FIB-4), respectivamente. En este estudio, a pesar de que encontramos una asociación estadísticamente significativa entre estas variables y una mayor duración del tratamiento con MTX, no se demostró una relación con la dosis total acumulada de MTX¹⁸⁶.

En un estudio de cohortes danés publicado recientemente¹⁸⁷ se ha observado una asociación entre el EHmet (hígado graso no alcohólico en la publicación) y la psoriasis. Sin embargo, no se pudo inferir una relación causal a partir de los análisis genéticos, ya que las variantes genéticas promotoras del EHmet analizadas se asociaron con la manifestación clínica de hígado graso, pero estas no se relacionaron con un mayor riesgo de psoriasis¹⁸⁷. **Figura 30**

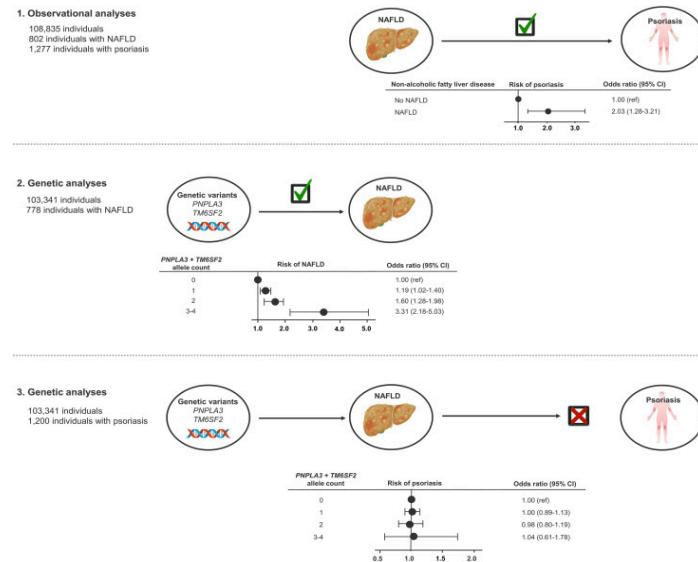


Figura 30. Asociación entre EHmet (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) y psoriasis. Fuente: Näslund-Koch et al¹⁸⁷.

1.3.8.2. Fisiopatología

Teniendo en cuenta que la interacción entre la alteración metabólica, el microbioma intestinal y la inmunidad innata y adaptativa son los pilares en el desarrollo de la EHmet, no es de extrañar que exista relación entre esta patología y la psoriasis.

La inflamación sistémica crónica de bajo grado parece ser el principal vínculo entre la psoriasis y la EHmet¹⁸⁸. Además, esta inflamación sistémica asociada a la psoriasis favorece el estrés oxidativo y la inflamación del tejido adiposo, favoreciendo el desarrollo y la progresión de la enfermedad hepática¹⁸⁹. Del mismo modo, la resistencia a la insulina y la obesidad son factores de riesgo cruciales en la EHmet, los cuales también se asocian a la psoriasis, especialmente en sus formas más graves.

La obesidad y el aumento del tejido adiposo corporal contribuyen a este proceso inflamatorio, en el que la producción y liberación de adiponquinas implicadas en el equilibrio energético (resistina, leptina, visfatinina), ácidos grasos no esterificados y citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α están directamente relacionadas con el desarrollo de resistencia a la insulina y la EHmet^{182,189,190}.

Figura 31

Paralelamente, también se produce una disminución de la concentración de adiponquinas antiinflamatorias como la adiponectina, que aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel cutáneo^{123,182}.

En última instancia, esto conduce a la enfermedad hepática, que a su vez se cree que aumenta la gravedad de la psoriasis a través de una cascada común de citocinas, adipocinas y otros mediadores inflamatorios^{182,191}, causando un bucle de retroalimentación proinflamatoria entre la piel, el hígado y el tejido adiposo, manteniendo así un estado perpetuo de inflamación sistémica.

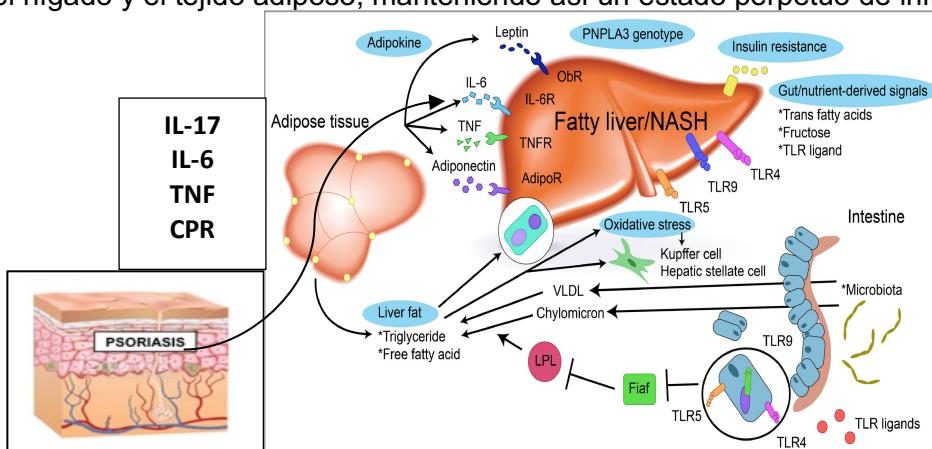


Figura 31. Esquema de la posible relación fisiopatológica entre la psoriasis, en el tejido adiposo, y la EHmet.
Modificada de: Prusick et al¹⁹¹.

En este contexto, se considera que la IL-17 tiene un rol trascendental. Esta interleuquina, central en la psoriasis, como hemos visto, actúa sobre diferentes tipos celulares de la piel (células dendríticas, queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos) y del hígado (células estrelladas, hepatocitos, células epiteliales biliares y células de Kupffer). A su vez, estas células secretan más citocinas proinflamatorias como la IL-6, quimiocinas (IL-8, CCL-20) y otras proteínas (metaloproteinasas de matriz; MMP) que participan en el reclutamiento de más células inflamatorias, perpetuando así aún más la inflamación^{143,191}. La evidencia señala que la sobreexpresión de IL-17 en el hígado contribuye al desarrollo de la EHmet, potencialmente a través de la promoción de la inflamación, la fibrosis y la resistencia a la insulina. Finalmente, la evidencia sugiere que las endotoxinas hepáticas no actúan directamente sobre las células T CD4 naïve en el EHmet, sino que requieren la presencia de células presentadoras de antígenos para aumentar los niveles de IL-17^{143,191}. **Figura 32**

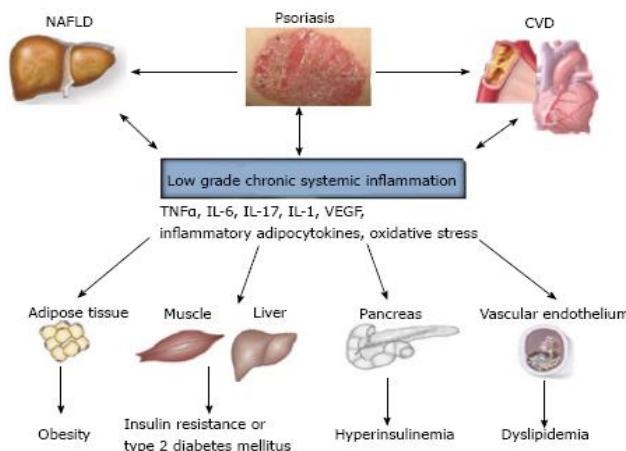


Figura 32. Psoriasis, enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedad cardiovascular: Tres enfermedades diferentes, una inflamación en común. Papel de la IL-17. Fuente: Ganzetti G et al¹⁹².

Recientemente, también se ha sugerido que la **translocación bacteriana** existente en pacientes psoriásicos está asociada a la EHmet y a una mayor respuesta inflamatoria, ya que es más frecuente en pacientes con EHmet que en los que no la tienen. Este hecho es fundamental, ya que, como hemos comentado, uno de los factores que intervienen en el desarrollo y la progresión de la EHmet es la permeabilidad intestinal, mediada por el microbioma¹⁸³.

Aunque no se ha determinado claramente la direccionalidad de la asociación entre EHmet y psoriasis, se cree que el exceso de producción de citoquinas proinflamatorias producidas por los linfocitos y queratinocitos presentes en la piel psoriásica (p. ej., IL-6, TNF- α , IL-17) median en la resistencia a la insulina, que es el primer paso hacia la acumulación de lípidos en el hígado, con la subsiguiente cascada de lipotoxicidad, daño oxidativo y apoptosis¹⁸⁸. **Figuras 31 y 32**

1.3.8.3. Identificación de enfermedad hepática metabólica grasa en pacientes con psoriasis

Recientemente se han publicado unas recomendaciones de cribaje de EHmet en los pacientes con psoriasis, en las que he colaborado y cuya publicación se incluye en esta Tesis¹²³.

En estas guías se recomienda hacer despistaje de fibrosis hepática en todos aquellos pacientes con psoriasis que cumplan criterios de psoriasis moderada o grave (según las guías de práctica clínica -GCP- del Grupo Español de Psoriasis)¹²³ y que presenten al menos uno de los factores de riesgo acompañantes de la esteatosis en el diagnóstico de la EHmet: sobrepeso u obesidad, DM2, y/o evidencias de alteraciones metabólicas, que son las siguientes:

- Circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmaco-lógico específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) o tratamiento farmacológico específico
- Colesterol de HDL en plasma < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) para hombres y < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) para mujeres o tratamiento farmacológico específico.

- Prediabetes (niveles de glucosa en ayunas: 100 a 125 mg/dL [5,6 a 6,9 mmol/L], o dos horas tras sobrecarga oral: 140 a 199 mg/dL [7,8 a 11,0 mmol/L] o HbA1c: 5,7 a 6,4% [39 a 47 mmol/mol]).
- HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) $\geq 2,5$.
- Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad en plasma $> 2 \text{ mg/L}$.

Todo ello, independientemente del tiempo de evolución de la psoriasis y el tratamiento que esté recibiendo el paciente.

Por lo tanto, ante un paciente con psoriasis y al menos un factor de riesgo de síndrome metabólico, se debe valorar el riesgo o presencia de enfermedad hepática.

Al tratarse de una enfermedad silenciosa, las guías de práctica clínica nacionales e internacionales aconsejan la identificación precoz de estadios progresivos de EHmet, desde la esteatosis a estadios avanzados como la fibrosis, utilizando métodos no invasivos como el FIB-4^{123,144}.

Se descarta el uso de las trasaminasas como método aislado para la detección precoz de EHmet, ya que sus valores pueden ser normales incluso en fibrosis avanzada.

1.3.8.4. Recomendaciones de cribado

Tras identificar un paciente de riesgo, se inicia la primera etapa del algoritmo de cribado y seguimiento, que se resume en el siguiente algoritmo. **Figura 33**

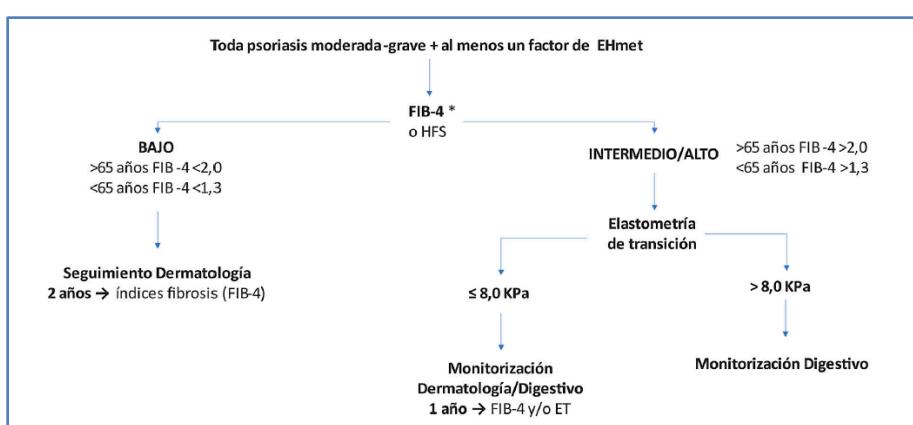


Figura 33. Algoritmo de cribado del paciente de riesgo de EHmet, según las últimas recomendaciones publicadas por el consenso de expertos español. Fuente: Carrascosa et al¹²³.

Aunque no existe un consenso universal sobre las estrategias de diagnóstico y puntos de corte de herramientas no invasivas empleadas en lugar de la biopsia hepática, las últimas GPC recomiendan combinar índices serológicos y la ET, que reduce aproximadamente en 50-60% la necesidad de biopsia y ofrece un diagnóstico preciso^{123,154,193}.

Lo adecuado sería empezar con un índice serológico de fibrosis y, en caso de riesgo elevado, realizar la ET^{123,154,193}.

En este contexto, se consideró que el marcador serológico FIB-4 es la herramienta más adecuada para iniciar el cribado en Dermatología, ya que se ha validado externamente para el despistaje de fibrosis en hígado graso de pacientes con psoriasis, es de fácil obtención y manejo y está recomendado por las GPC^{123,154,193}.

El FIB-4 utiliza el recuento plaquetario, la edad y los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT); ofrece un alto valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3-F4), permitiendo evitar la biopsia hepática^{123,154,193}.

Recordemos que, tal como está descrito en el apartado 1.3.5 de esta Tesis, los valores del FIB-4 inferiores a 1,30 excluyen la fibrosis avanzada con un VPN del 85%, mientras que valores superiores a 2,67 indican fibrosis avanzada con un VPP del 79%. No obstante, hay que tener en cuenta que existe un riesgo de falsos positivos asociado al VPP y una probabilidad relativamente elevada (1/3) de obtener valores intermedios (1,30 – 2,67). Además, ya que la precisión del FIB-4 depende de la edad, este no es aplicable en menores de 35 años y requiere valores de corte más ajustados para incrementar su especificidad en mayores de 65 (se propone un valor umbral de FIB-4 = 2 en mayores de 65 años)^{194,195}. El HEPAMET Fibrosis Score (HFS) es un panel serológico más específico (con valores predictivos mayores que el FIB-4) y preciso, con menor incertidumbre diagnóstica y la única limitación de incluir el índice HOMA, que no suele obtenerse de rutina¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. Cuando el índice utilizado sugiera riesgo bajo, se recomienda seguimiento por Dermatología y reevaluación del riesgo de fibrosis bianual con el FIB-4. Cuando el valora sugiera riesgo medio/alto,

se recomienda realizar la ET, la cuál, recordemos que ha demostrado ser efectiva para monitorizar periódicamente la gravedad de la enfermedad y diagnosticar con elevada precisión los estadios avanzados de fibrosis (F3-F4)¹⁹⁵⁻¹⁹⁸. No obstante, se debe tener en cuenta que, independientemente de la ET, un FIB-4 elevado indica riesgo aumentado; por lo tanto, la decisión dependerá de la accesibilidad y utilidad de la ET. Asimismo, se recomienda derivar para ET a pacientes con FIB-4 intermedio, por su elevada incertidumbre¹⁹⁵⁻¹⁹⁸.

Petta¹⁹⁹ y col. demostraron que el valor de ET = 7,9 kPa presenta la mayor precisión (sensibilidad 91%, especificidad 75% y VPP 97%) para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con EHmet. Por ello, el punto de corte recomendado en pacientes de riesgo elevado es 8 kPa.

Si se confirma una ET >8 kPa, con riesgo de fibrosis avanzada (F3- F4), el paciente se derivará al Servicio de Digestivo, donde se considerará el manejo más adecuado. En los casos que la la ET no estuviera disponible como prueba aislada o en el servicio de Dermatología, los pacientes con FIB-4 elevado deben derivarse a un especialista de digestivo¹²³.

Con FIB-4 elevado y ET ≤8 kPa, se reevaluará anualmente el FIB-4 y/o se solicitará una nueva ET, según disponibilidad¹²³.

En pacientes con ET 6 - 8 kPa, independientemente del FIB-4, sin enfermedad hepática grave, se deben valorar los factores de SM y evaluar el grado de enfermedad metabólica para estimar el riesgo de progresión hacia fibrosis avanzada o cirrosis. En estos casos se adaptará el seguimiento según el riesgo asociado, que suele recomendar también seguimiento anual con ET¹²³.

Es interesante destacar que, en algunas guías, se propone monitorizar el daño hepático de pacientes con psoriasis tratados con esteatógenos, como la amiodarona, el metrotexato, el tamoxifeno, el 5-fluoracilo y el irinotecan. Estos fármacos se consideran potenciales factores de riesgo de EHmet y aconseja valorar sus beneficios frente al riesgo de progresión de la enfermedad hepática (recomendación de grado B basada en la extrapolación de estudios de nivel 1 de evidencia)^{200,201}.

En concreto, se aconseja realizar una ET a pacientes en tratamiento hepatotóxico, aunque el FIB-4 sea bajo. Y se desaconsejan los fármacos hepatotóxicos en pacientes con FIB-4 alto y/o ET > 8 kPa, debido al riesgo de fibrosis avanzada (F3-F4)^{123,166}.

1.3.8.5. Tratamientos para la psoriasis y su impacto en la enfermedad hepática metabólica grasa

Si entendemos la EHmet como una compleja interacción entre el metabolismo, el microbioma intestinal y la respuesta inmunitaria, con múltiples puntos en común con la psoriasis, no será de extrañar que el tratamiento de ésta última pueda beneficiar a la enfermedad hepática concomitante y viceversa¹⁴⁵.

Sin embargo, ciertos tratamientos para la psoriasis presentan efectos adversos que pueden empeorar la EHmet.

El mecanismo de acción, indicaciones y posibles eventos adversos hepáticos de los actuales fármacos indicados para el tratamiento de la psoriasis se desarrollan más extensamente en el **apartado 1.4.** de esta Tesis.

De forma resumida, la fototerapia sistémica, el metrotexato, el acitretino y la ciclosporina, y algunos fármacos biológicos pueden generar alteraciones del perfil hepático. La mayoría de tratamientos convencionales de nueva generación no han demostrado hepatotoxicidad en pacientes con esteatosis hepática. Por otro lado, aunque la mayoría de las terapias biológicas presenta un balance riesgo-beneficio favorable en pacientes con esteatosis hepática y grados variables de fibrosis, su potencial hepatotóxico es diverso²⁰². **Tabla 11**

El metrotexato es el tratamiento que clásicamente se ha relacionado con empeoramiento de la EHmet, y esta hipótesis es motivo de la actual Tesis.

Fármaco	Toxicidad	Tipo de daño	En insuficiencia hepática	Riesgo incrementado de daño hepático
Metotrexato ²⁰³	+++	Daño oxidativo	Uso con precaución Contraindicado si BILt>5 mg/dl	EHmet/obesidad, leflunomida, alcohol
Acitretina ²⁰⁴	++	Disfunción mitocondrial	Contraindicado	Hipertransaminemia del 15-30% ²⁰⁵

Inhibidores TNF ²⁰⁶⁻²⁰⁷	++	Fallo hepático, hepatitis no infecciosa, insuficiencia hepática	NA	Aumento de riesgo de daño hepático con adalimumab ²⁰⁸ y hepatitis autoinmune con infliximab ²⁰⁹
Ab IL-12/23 ²¹⁰	+	NA	NA	NA
Ab IL-23 ²¹¹	+	Aumento de las transaminasas*	NA	NA
Ab IL-17 ²¹²⁻²¹⁴	NA	NA	NA	Possible efecto protector de la inhibición de IL-17A en modelos animales ²¹⁵
Apremilast ²¹⁶	NA	NA	NA	NA
Ciclosporina ²¹⁷	Rara	Daño oxidativo	Seguro Requiere reducción de dosis	Obesidad

* Solo guselkumab, en estudios de artritis psoriásica, según ficha técnica. El grupo de inhibidores de TNF incluye etanercept, adalimumab, e infliximab. El grupo de anti-IL17A incluye brodalumab, ixekizumab y secukinumab. El grupo de anti-IL23 incluye tildrakizumab, guselkumab, risankizumab.

Tabla 11. Fármacos empleados en el tratamiento de la psoriasis y su impacto hepático. Adaptada de Carrascosa et al.¹⁴³.

1.4. Tratamiento actual de la psoriasis

Como se hemos visto, la psoriasis es una enfermedad compleja, en cuyo desarrollo intervienen tanto factores genéticos como ambientales, con una gran variabilidad individual, no sólo en cuanto a las manifestaciones locales y sistémicas de la enfermedad, sino también de respuesta terapéutica.

Las propias comorbilidades que presentan los pacientes con psoriasis suponen un reto terapéutico en si mismos.

Por lo tanto, el tratamiento de la psoriasis supone un desafío, no sólo por su alta prevalencia y su tendencia a la cronicidad, sino también por su variado espectro de presentaciones y la comorbilidad que asocia.

Las opciones terapéuticas para el manejo de la psoriasis han incrementado exponencialmente los últimos años. El arsenal terapéutico del que disponemos es cada vez más amplio y específico para esta patología²¹⁸. **Figura 34**

Entre las terapias aprobadas y disponibles en España actualmente para el tratamiento de la psoriasis encontramos tratamientos tópicos y sistémicos. Entre los **sistémicos**, se encuentran la fototerapia, los fármacos de síntesis química: metotrexato, ciclosporina, acitretino, dimetilfumarato, apremilast y deucravacitinib; y las terapias biológicas²¹⁸.

Tratamientos para la psoriasis 2023		
Tópico	Sistémico	Biológico
<ul style="list-style-type: none"> Queratolíticos Alquitranes Derivados de la vitamina A y D Corticoides tópicos Inmunomoduladores 	<ul style="list-style-type: none"> (Fototerapia) Ciclosporina Metotrexato Acitretino Apremilast Dimetilfumarato Deucravacitinib 	<ul style="list-style-type: none"> Etanercept Adalimumab Infliximab Ustekinumab Guselkumab Tildrakizumab Risankizumab Secukinumab Ixekizumab Brodalumab Bimekizumab
Nuevos tratamientos / Biosimilares		

Figura 34. Arsenal terapéutico tópico y sistémico disponible actualmente para el tratamiento de la psoriasis en España, enero 2023. Creada por E. Vilarrasa.

Estos fármacos presentan distintos mecanismos de acción, posología, eficacia, indicaciones y perfil de seguridad(Nast et al., 2020). **Figura 35**

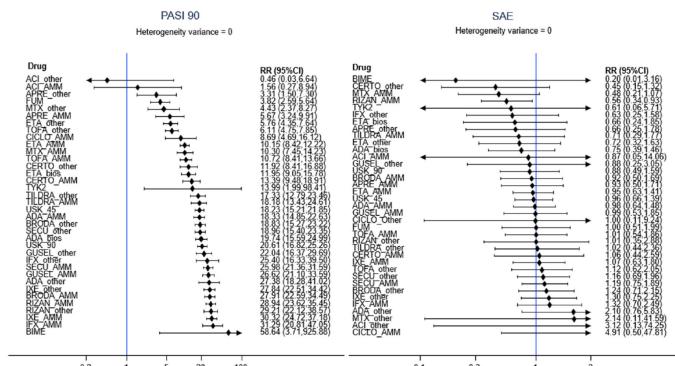


Figura 35. Forest plot de la eficacia (PASI90) y eventos adversos graves (SAE) de los tratamientos sistémicos para la psoriasis en placas, según dosis aprobadas por la EMA. Fuente: Nast et al (Nast et al., 2020).

En general, los pacientes con psoriasis de leve a moderada suelen recibir **terapia tópica**, mientras que la **terapia sistémica (o fototerapia)** se reservan para el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a grave. Entre estos últimos encontramos la fototerapia (UVB de banda estrecha, PUVA), fármacos de síntesis química (moléculas pequeñas, tanto clásicas como modernas) y biológicos²¹⁸.

Los fármacos de **síntesis química** (o moléculas pequeñas) aprobados actualmente para el tratamiento sistémico de las psoriasis en placas son: la ciclosporina A, el **metotrexato**, los retinoides, el dimetilfumarato, el apremilast y, el más reciente aprobado por la EMA, deucravacitinib²¹⁸.

Entre estos, el metotrexato, los retinoides (acitretino), la ciclosporina son **fármacos “clásicos”**, usados desde hace años en España para el manejo de la psoriasis. El dimetilfumarato también es un fármaco con una larga trayectoria de uso en Alemania y más recientemente introducido en España (2018)²²⁰.

Estos fármacos tienen distintos mecanismos de acción: metotrexato (análogo del ácido fólico que detiene la síntesis de ADN bloqueando la producción de purina y timidina, entre otras acciones que se comentarán más adelante), la ciclosporina (inhibidor de la calcineurina que suprime las células T), el acitretino (retinoide oral) y el dimetilfumarato (inmunomodulador y antiinflamatorio, conversión de los linfocitos Th1 y Th17 a Th2).

Entre ellos, el fármaco más prescrito a nivel mundial para la psoriasis y la artritis psoriásica sigue siendo el **metotrexato**. Este es motivo de la actual Tesis y se describe con detalle en el **apartado 1.4**.

Por otro lado, los **biológicos** incluyen principalmente anticuerpos monoclonales que pueden actuar sobre las vías de señalización relacionadas con las citocinas, especialmente la vía de señalización del TNF- α y el eje IL-23/Th17. **Figura 36**

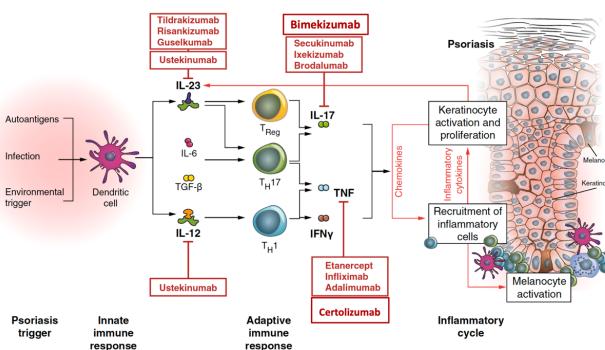


Figura 36. Principales dianas de la terapia biológica con indicación para la psoriasis en placas moderada-severa en España a fecha de enero 2023. Modificada de Girolomoni G et al²²¹.

Estos fármacos, a diferencia de los primeros, son moléculas generadas por biología molecular mediante tecnología de ADN recombinante. Hasta la fecha, se han aprobado 11 fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave.

Entre ellos, cuatro inhibidores de la vía señalización del **TNF-α** (infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab). Tres de los cuales son anticuerpos monoclonales (infliximab, adalimumab y certolizumab) y uno es una proteína de fusión (etanercept).

Además, están ya comercializados cuatro anticuerpos monoclonales contra la **IL-17**, su receptor o sus isoformas: secukinumab (anti-IL-17A), ixekizumab (anti-IL-17A), brodalumab (anti-receptor A de la IL-17, IL-17RA), bimekizumab (anti-IL-17A/F).

Y también disponemos de cuatro inhibidores de la **IL-23**: ustekinumab, que bloquea la subunidad p40 de la IL-23 (anti-IL-12/23), y guselkumab, risankizumab y tildrakizumab, inhibidores de la subunidad p19 de la IL-23 (anti-IL-23). Todos ellos enfocados al bloqueo del eje IL-23/Th17.

Ver **Tabla 12** con las características de todas las terapias actuales para psoriasis en placas³⁷.

Target	Compound	Indication – approval	Dosage (s.c.) in psoriasis vulgaris (PV) or psoriatic arthritis (PsA) in adults
<i>Biologics</i>			
TN- α	Adalimumab [#] (h IgG1 AB)	PV*, PsA, RA, JIA, AS HS, CD, UC, UV	80 mg wk. 0, 40 mg wk. 1 then every 2 wks. 40 mg; on wk. 16 40 mg q1w /80 mg q2w possible in case of nonresponse; in PsA 40 mg every 2 wk. – (hl ca. 2 wks.)
	Golimumab (h IgG1 AB)	PsA, RA, JIA, AS, UC	Once monthly 50 mg always on the same day of the month, if weight > 100 kg consider 100 mg every 4 wks. – (hl ca. 12 d)
	Etanercept (h FSP)	PV [†] , PsA, RA, JIA, AS	2 × 25 mg/wk. or 1 × 50 mg/wk. (alternatively in PV: 2 × 50 mg/wk. for 12 wks., then as described as before) – (hl ca. 70 hrs.)
	Infliximab (chimeric IgG1 AB)	PV [†] , PsA, RA, AS ¹ , CD, UC	5 mg/kg Infusion i.v. wk. 0, 2, 6 then every 8 wks. or 5 mg/kg Infusion i.v. wk. 0, 2 then from wk. 6 120 mg s.c. q2W – (hl ca. 9.5 d)
	Certolizumab pegol [#] (hs Fab-Fragment)	PV, PsA, RA, AS	400 mg (2 × 200 mg) wk. 0, 2, 4 then every 2 wks. 200 mg or 400 mg (PV); in PsA 400 mg every 4 wks. – (hl ca. 14 d)
IL-17	Bimekizumab (IL-17 A/A, F/F, A/F) (hs IgG1 AB)	PV	320 mg (2 × 160 mg) wk. 0, 4, 8, 12, 16 then every 8 wks. or every 4 wks. if weight ≥ 120 kg – (hl ca. 23 d)
	Ixekizumab (IL-17 A/A, A/F) (hs IgG4 AB)	PV*, PsA, AS	160 mg (2 × 80 mg) wk. 0 then 80 mg wk. 2, 4, 6, 8, 10, 12 then every 4 wks.; PsA 160 mg wk. 0 then 80 mg every 4 wks. – (hl ca. 13 d)
	Secukinumab (IL-17 A/A) (h IgG1 AB)	PV*, PsA*, JIA, AS	300 mg wk. 0, 1, 2, 3, 4 then monthly; 300 mg every 2 wks. possible if weight > 90 kg; in PsA and TNF-naïve: initial 150 mg in wk. 0, 1, 2, 3, 4 then 150 mg monthly – (hl ca. 27 d)
IL-17RA	Brodalumab (h IgG2 AB)	PV	210 mg wk. 0, 1, 2 then every 2 wks. – (hl ca. 11 d)
IL-23	Guselkumab (h IgG1 AB)	PV, PsA	100 mg wk. 0, 4 then every 8 wks. or every 4 weeks in severe PsA – (hl ca. 15–18 d)
	Tildrakizumab (hs IgG1 AB)	PV	100 mg wk. 0, 4 then every 12 wks.; if weight ≥ 90 kg or high disease burden – 200 mg possible – (hl ca. 23 d)
	Risankizumab (hs IgG1 AB)	PV, PsA	150 mg wk. 0, 4 then every 12 wks. – (hl ca. 29 d)
IL-12/23	Ustekinumab (h IgG1 AB)	PV [†] , PsA, CD, UC	45 mg wk. 0, 4 then every 12 wks.; 90 mg if weight > 100 kg – (hl ca. 15–32 d)
IL36R	Spesolimab (hs IgG1 AB)	relapses of GPP (no approval for PV)	Infusion i.v. 900 mg (2 × 450 mg), repetition after 1 wk. in case of persistence possible – (hl ca. 25.5 d)

Tabla 12. Perfil de los actuales fármacos biológicos aprobados en Europa (y España) para el tratamiento de la psoriasis vulgar (PV), la artritis psoriásica (PsA) y/o la psoriasis pustulosa generalizada (GPP), así como tres dos compuestos tópicos (roflumilast y tapinarof) que aún no tienen aprobación en la UE (a enero de 2023). Adaptada de Schön et al³⁷.

En este contexto encontramos también **fármacos biosimilares**, ya disponibles en España, homólogos a los fármacos biológicos descritos anteriormente.

Por otro lado, están en desarrollo otro tipo de terapias biológicas con menor peso molecular, dirigidas contra las mismas y otras dianas de la psoriasis, como los **nanobodies** (anticuerpos de un solo dominio, derivados de la cadena pesada de los camélidos, por ejemplo, sonelokimab (anti-IL-17A y F) y **proteínas de fusión** (por ejemplo, izokibep, proteína de fusión anti-IL17A)^{37,222,223}.

Asismo, en el campo de las **moléculas de síntesis química**, también encontramos grandes avances, como los inhibidores de las vías de señalización intracelulares: inhibidores de las enzimas Janus kinasas (JAK), como el upadacitinib o tofacitinib (con indicación para la artritis psoriásica); de la Tyrosin kinasa 2 (TYK2), como el deucravacitinib (psoriasis en placas); e inhibidores de la IL-36 como spesolimab (con indicación para la psoriasis pustulosa generalizada), nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa 4, como crisaborol o roflumilast (tópico, para psoriasis en placas), o agonistas del receptor de hidrocarburos de arilo (tapinarof, tópico para psoriasis en placas), entre otros³⁷. **Tabla 13**

Small molecules	Compound	Indication/ Approval	Dosage (p.o.) in psoriasis vulgaris (PV) or psoriatic arthritis (PsA) in adults	Binding affinity on JAK subtypes
JAK-inhibitor α -group	Tofacitinib	PsA, RA, JIA, AS ¹ , UC	Twice daily 5 mg alternatively 11 mg/d sustained release tablet – (hl ca. 0.5–1 hrs. or 4 hrs.)	JAK1, JAK3 > JAK2 >> TYK2
JAK-inhibitor β -group	Deucravacitinib	PV (no EU approval)	twice daily 6 mg (FDA-approval) – (hl ca. 7.4–13 hrs.)	TYK2
	Upadacitinib	PsA, RA, AS ¹ , AS, UC, AD	Once daily 15 mg – (hl ca. 2–4 hrs.)	JAK1 >> JAK2/JAK3
PDE4-inhibitor	Apremilast	PV ¹ , PsA, Behcet's disease	Start with 10 mg/d and increase of 10 mg every d to 60 mg/d then maintenance: 30 mg twice daily – (hl ca. 6–9 hrs.)	Not applicable
PDE4-inhibitor	Roflumilast	PV from 12 years of age (no EU approval)	Topical application – cream 0.3 % once daily	Not applicable
Aryl hydrocarbon receptor agonist	Tapinarof	PV (no EU approval)	Topical application – cream 1 % once daily	Not applicable

Tabla 13. Características de las actuales moléculas pequeñas aprobadas en Europa para el tratamiento de la psoriasis vulgar (PV), la artritis psoriásica (PsA) y/o la psoriasis pustulosa generalizada (GPP), así como tres dos compuestos tópicos (roflumilast y tapinarof) que aún no tienen aprobación en la UE (enero 2023). Adaptada de Schön et al³⁷.

Sin embargo, a pesar del amplio arsenal terapéutico disponible y la gran mejoría conseguida en la eficacia, los tratamientos clásicos y nuevos no están exentos de potenciales efectos adversos a corto o largo plazo, y en algunos casos su coste es elevado, especialmente en el contexto de una patología crónica como la psoriasis, dónde el tratamiento puede alargarse indefinidamente.

1.4.1. Metotrexato

El metotrexato sódico (MTX) es un fármaco clásico, cuyo uso para el tratamiento de la psoriasis se remonta a la década de 1960, y el cual sigue siendo un fármaco de primera línea para el tratamiento a largo plazo de la psoriasis moderada a grave²²⁴.

El MTX es el fármaco sistémico convencional más empleado en el tratamiento de la psoriasis y, a pesar del advenimiento de las nuevas terapias, sigue siendo un fármaco fundamental para el tratamiento a largo plazo de la psoriasis moderada o grave, debido a su coste relativamente bajo, su dosificación semanal y su perfil favorable de efectos secundarios, así como su posibilidad de ajuste de dosis y su posología tanto oral como subcutánea.

Asimismo, sus múltiples indicaciones clínicas, la dosificación variable y los modos de administración lo convierten en una opción viable para pacientes de todas las edades y la mayoría de las comorbilidades²²⁵. De hecho, en las recomendaciones terapéuticas de las guías europeas y españolas para el manejo de la psoriasis, el metotrexato aparece como fármaco de primera línea^{219,226}. **Figura 37**

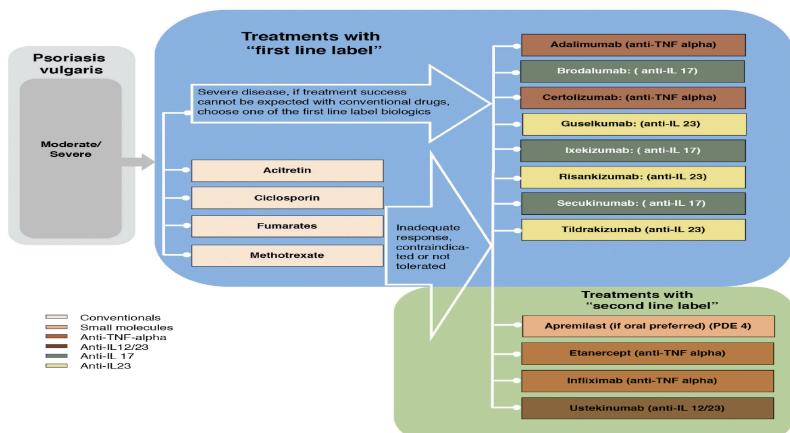


Figura 37. Esquema de las alternativas terapéuticas para la psoriasis en placas, ordenadas siguiendo el posicionamiento terapéutico según ficha técnica para la psoriasis en placas, de la European Medicines Agency (EMA). Fuente: Nast A, et al²³¹.

1.4.1.1. Mecanismo de acción del metotrexato en la psoriasis

El MTX tiene una estructura química muy similar a la del ácido fólico (análogo estructural del folato). El ácido fólico es necesario para la síntesis de los ácidos nucleicos y el material genético celular (ADN, ARN). En consecuencia, el MTX actúa como un falso sustrato de la enzima

dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis de las proteínas necesarias para la síntesis de material genético y el ciclo de división celular.

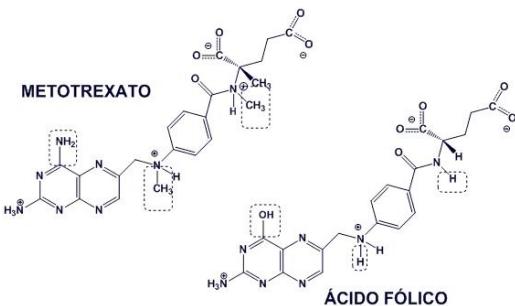


Figura 38. Estructuras químicas del metotrexato y del ácido fólico. Fuente: Zachariae H²²⁷.

Dependiendo de la dosis, el MTX puede actuar como agente antiinflamatorio, inmunomodulador o antimetabolito.

Sin embargo, a pesar de que el bloqueo del ciclo de división celular es el mecanismo de acción más conocido del MTX, no parece estar directamente implicado en su acción como fármaco antiartrítico además de este efecto sobre la síntesis de timidilato y la pirimidina, el MTX actúa a través de otras vías. Todas ellas se describen a continuación. **Figura 39**

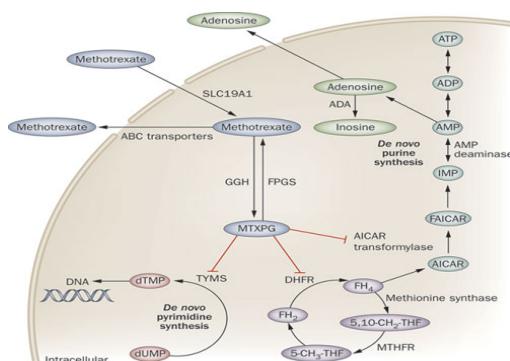


Figura 39. Mecanismos de acción del MTX que explican sus efectos. Fuente: Zachariae H²²⁷.

El metotrexato (MTX) es transportado activamente al interior de la célula por el transportador reducido de folato 1 (RFC1; también conocido como SLC19A1) y luego es poliglutamado por la folilpoliglutamato sintetasa (FPGS) para formar poliglutamatos de MTX (MTX PG).

El monoglutamato de MTX se expulsa rápidamente de la célula a través de transportadores de membrana de la familia de casetes de unión a ATP (ABC), especialmente ABCC1-4 y ABCG2. Pero los glutamatos de MTX, aunque pueden ser eliminados por la γ -glutamil hidrolasa (GGH), permanecen más tiempo dentro de la célula y son los responsables de las acciones antiinflamatorias intracelulares del MTX²²⁸.

En concreto, dentro de la célula, los MTX PG ejercen sus acciones a través de la inhibición de las siguientes enzimas:

- **dihidrofolato reductasa (DHFR)**, bloqueando la conversión de dihidrofolato (DHF) en tetrahidrofolato (THF) y, en última instancia, provocando el agotamiento de la metionina y la disminución de la metilación del ADN.

Esta es una de las vías de actuación más conocidas del MTX. De este modo, debido a la inhibición indirecta de la enzima 5,10-methylene-tetrahydrofolato reductasa (MTHFR), a través de su acción en la vía del folato, el MTX provoca la inhibición de la proliferación epidérmica y la inflamación a través de la interferencia en la cinética celular, reduciendo temporalmente de la síntesis purinas y, por tanto, del ADN.

- **timidilato sintasa (TYMS)**, interfiriendo en la síntesis de novo de pirimidina.

Los MTX PG inhibe la síntesis de pirimidinas al bloquear la timidilato sintetasa.

- **5-aminoimidazol-4-carbox-amida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC)**,

El MTX intracelular, en forma de poliglutamatos, impide la síntesis de purinas al bloquear la 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (ATIC), la enzima terminal de esa ruta

metabólica. El bloqueo de esta vía provoca la acumulación de AICAR, lo que finalmente se traducirá en la liberación de AMPc al exterior celular, donde se transforma en **adenosina**, un potente mediador antiinflamatorio, que se une a los linfocitos (receptor A2a) para impedir la síntesis y liberación de citoquinas proinflamatorias, ejerciendo un efecto antiinflamatorio e inmunosupresor PPT²²⁹.

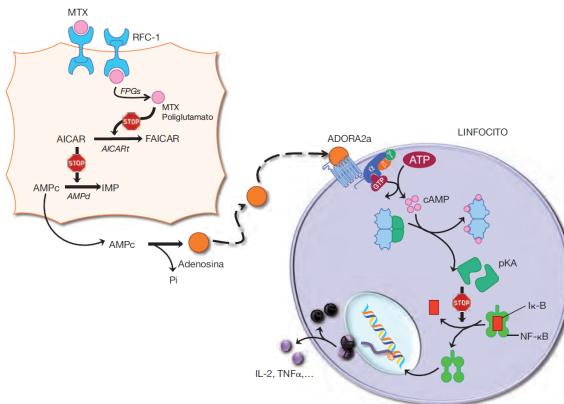


Figura 40. Efecto del MTX sobre la adenosina. Fuente: Goicoechea CG et al²²⁹.

Así, los principales mecanismos de acción conocidos del MTX en psoriasis son los siguientes^{228,230}:

1- Inhibición de la proliferación epidérmica

Interferencia en la cinética celular a través de la reducción temporal de la síntesis de ADN (efecto sobre la DHFR)

2- Efectos inmunomoduladores

Inhibición de la proliferación del tejido linfoide

Inhibición de la actividad de la IL-1 y de la producción de IL-6/IL-22

3- Efectos antiinflamatorios

Reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos

Inhibición de la acumulación de leucocitos en los focos de inflamación

Estos mecanismos justificarían que el MTX, a dosis bajas, inhibía la proliferación y función de los linfocitos T y B, siendo capaz de suprimir la liberación de interleucina-1, interferón-γ, el TNF-α y diversas citocinas que intervienen en la activación y atracción de los neutrófilos a nivel cutáneo y articular. Asimismo, también interfería en la proliferación epitelial aumentada que encontramos en la psoriasis^{228,230}.

Además, a parte de los mecanismos descritos, se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el papel específico que ejerce el MTX en la **psoriasis**, para explicar su eficacia en la inhibición de la síntesis de ácido nucleico en células T activadas y queratinocitos, moléculas de adhesión, angiogénesis y citoquinas inflamatorias^{17,231}.

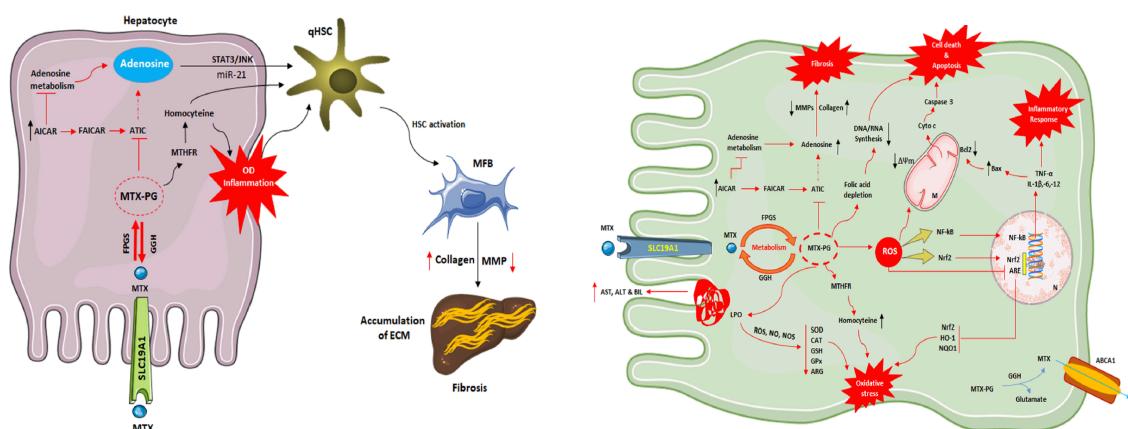
Investigaciones recientes señalan un posible efecto inmunomodulador del MTX a través de su efecto sobre las células T reguladoras (Tregs), por la vía de la adenosina. En concreto, un estudio de Yan y colaboradores, en 2018²³¹, demostró que el MTX podía restaurar significativamente la función inmunosupresora de las Tregs secretoras de IL-17 y prevenir la proliferación aberrante de las células T efectoras en pacientes con psoriasis. Asimismo, el MTX era capaz de revertir la disregulación a la baja de CD73 (como hemos visto en el apartado de fisiopatología, existe una alteración de las Tregs en la psoriasis, los cuales muestran menor capacidad de supresión inmunitaria y menor expresión de CD73), activar la proteína cinasa activada por AMP (AMP-activated protein kinase, AMPK) fosforilada, inhibir la vía de la diana de rapamicina en mamíferos fosforilada (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) y reducir los niveles de IL-17 e interferón²³¹. Finalmente, se ha especulado mucho sobre el papel del metotrexato en el hígado, su influencia en la progresión a fibrosis hepática y posible mecanismo de acción subyacente.

1.4.1.2. Fisiopatología de los posibles efectos negativos del metotrexato sobre el hígado, centrados en el desarrollo de fibrosis

Una de las teorías señala que poliglutamato de MTX (MTX-PG), dentro de la célula hepática (a parte de limitar la producción de purinas a pirimidinas) afectaría indirectamente a la

metilentetrahidrofolato reductasa y, por tanto, a la generación de metionina a partir de homocisteína²⁰¹. El exceso de homocisteína induce al estrés del retículo endoplasmático (RE) que, cuando no se resuelve, conduce a la infiltración grasa del hígado. Además, la homocisteína también puede activar citocinas proinflamatorias y a las células estrelladas hepáticas, lo que podría conducir a fibrosis hepática²⁰¹.

Asimismo, la acumulación intracelular de MTX-PG, puede desencadenar estrés oxidativo, inflamación, esteatosis, fibrosis y apoptosis en los hepatocitos por otras vías. El estrés oxidativo se puede inducir a partir de la peroxidación lipídica, liberando así especies reactivas de oxígeno y suprimiendo los elementos de respuesta antioxidante^{200,232}. El MTX-PG también puede reducir el nivel de folato hepático y disminuir la síntesis de ARN y ADN y, además, activar la caspasa 3, conduciendo a la muerte de los hepatocitos. Otro posible mecanismo de daño hepático sería a través de la inhibición de la enzima 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa, lo que provocaría la acumulación de adenosina intracelular, estimulando también las células estrelladas hepáticas, la acumulación de matriz extracelular y la fibrosis hepática²³². **Figuras 41 y 42**



Figuras 41 y 42. Posibles mecanismos de daño hepático y generación de fibrosis hepática inducida por metotrexato (MTX). Fuente: Ezhilarasan et al²³².

Finalmente, algunos polimorfismos del gen de la reducción del tetrahidrofolato de metileno (C677T en particular) se han asociado con la hepatotoxicidad secundaria al MTX^{233,234}. Un metaanálisis demostró una OR de 4,19 (IC del 95%: 1,6-10,7) para el genotipo TT frente al CC²³³⁻²³⁵. Sin embargo, hay otros factores que influyen en este riesgo de desarrollo de enfermedad hepática y fibrosis en los pacientes con psoriasis, que no se limitan a los polimorfismos genéticos^{201,235}. Además, a día de hoy, no existe disponibilidad de realizar estudios genéticos a todos los pacientes que inician tratamiento con metotrexato, por lo que se han desarrollado directrices y métodos de monitorización para detección de fibrosis hepática avanzada, que es lo que realmente limita el uso del MTX y el pronóstico de la enfermedad hepática²⁰¹.

Precisamente, el objetivo principal de la esta Tesis es determinar el riesgo asociado a desarrollo de fibrosis hepática en los pacientes con psoriasis moderada-grave que reciben MTX. Este punto se desarrolla más extensamente en el **apartado 1.4.1.3. Eventos adversos y contraindicaciones del metotrexato y en la discusión**.

1.4.1.3. Indicaciones, eficacia, dosificación

El MTX es un fármaco con múltiples indicaciones en el campo de las enfermedades inmunomedidas. En psoriasis es eficaz en el tratamiento de la psoriasis en placas, las alteraciones ungueales y la artritis psoriásica.

En la siguiente tabla se resumen las **principales indicaciones** del metotrexato sistémico, así como sus contraindicaciones, eficacia y dosificación según ficha técnica, algunas de ellas adaptadas según las últimas guías europeas y españolas^{236,237}. **Tabla 14**

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis psoriásica • Psoriasis en placas (vulgar) • Eritrodermia psoriásica • Psoriasis palmo-plantar • Psoriasis pustulosa • Psoriasis ungual • Pérdida eficacia otros sistémicos • Pérdida eficacia UVB/PUVA • +anti-TNF
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo: categoría D teratogenicidad (mujeres y hombres) • Anemia, leucopenia, trombocitopenia • Alcoholismo, hepatopatía
Eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 (12 sem): 25-60% (dosis de 7,5 a 22,5 mg/sem) • PASI 90 (12 sem): 11-40% (dosis de 7,5 a 22,5 mg/sem)
Dosificación	<ul style="list-style-type: none"> • 7,5 a 25 mg/semana (oral o subcutánea) • Posología: cada 12 h (en 1 o 2 días consecutivos) • Dosis terapéutica inicial: 7,5-15 mg (modificación según efectos) • Ajustar dosis a mínima eficaz
Dosis de prueba	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente nuevo: 50% dosis estándar (no exigible de rutina) • Repetidor: no exigible, salvo situaciones de sospecha o riesgo de toxicidad y/o en pacientes de edad avanzada (50% dosis estándar) • Siempre valorar al paciente a las 1-2 semanas: hemograma y transaminasas (independientemente de la dosis de inicio utilizada)
Aporte ácido fólico	<ul style="list-style-type: none"> • Asociar al menos 5 mg de ácido fólico 1 día en semana (24-48 h posteriores a la toma de MTX) • Valorar individualmente la pauta o aporte diario en casos de déficit de folatos

Tabla 14. Principales indicaciones del metotrexato sistémico, así como sus contraindicaciones, eficacia y dosificación según ficha técnica, algunas de ellas adaptadas según las últimas guías europeas y españolas.
Fuente: Carretero et al^{236,237}.

En cuanto a las recomendaciones de **posología**, y siguiendo lo publicado en las guías y Delphi de expertos más recientes, es la siguiente^{238,239}.

La **dosis recomendada de inicio de MTX** en psoriasis es 10-20 mg/semana si el paciente no presenta factores de riesgo de aparición de efectos adversos (deterioro de la función renal, riesgo de hepatotoxicidad o interacciones farmacológicas)^{238,239}.

Si presenta estos factores de riesgo, puede iniciarse a dosis inferiores (5 - 7,5 mg/semana), con reevaluación clínica y analítica al mes.

La **dosis mínima eficaz** es de 7,5 mg/semana (excepto en alteraciones de aclaramiento renal). A pesar de que no hay consenso entre las guías europeas (5-10 mg/semana) y americanas (7,5-25 mg/semana) sobre la dosis inicial, las guías españolas recomiendan dosis bajas la primera semana (7,5 mg), aunque reconoce que los pacientes se benefician de dosis superiores²³⁷. En el último consenso internacional publicado²³⁸, en el que participé y que se adjunta como anexo en esta tesis doctoral, la dosis recomendada de inicio es entre 10-15 mg por semana, con un ajuste de dosis posterior de 5 mg por semana según eficacia, tolerancia y aparición de eventos adversos^{238,239}.

La **dosis de mantenimiento** 15 mg/semana se considera terapéutica y adecuada para la mayoría de los pacientes, mientras que las dosis máximas serían de 20-25 mg/semana. Si la tolerancia clínica y analítica es adecuada a las 3-4 semanas, la dosis se ajustará a la óptima terapéutica para cada paciente^{238,239}.

Se suele requerir un periodo aproximado de un mes para ajustar la dosis a cada paciente.

La **dosis máxima** capaz de proporcionar respuesta se considera de 20 mg/semana en la mayoría de pacientes, sin embargo, se puede considerar subirla a 25 mg/semana en algunos casos (por ejemplo, pacientes con peso elevado)^{238,239}. Aunque no hay consenso sobre la dosis máxima entre los estudios evaluados (20-30 mg/semana), revisiones sistemáticas publicadas (25 mg/semana) ni las guías europeas, sí que se recomienda no superar los 30 mg/semana si no se observa respuesta terapéutica^{238,239}.

En pacientes que alcancen una respuesta satisfactoria se puede realizar una disminución progresiva de la dosis con reducciones de 2,5 a 5 mg cada 2-4 meses hasta conseguir la dosis óptima^{238,239}.

Respecto a la **vía de administración preferente**, entre la parenteral o la oral, las guías recomiendan la administración parenteral (subcutánea, sc) de MTX en aquellos pacientes en los que haya riesgo de error en la pauta de administración, incumplimiento o exista intolerancia gastrointestinal. Además, incrementa la adherencia al tratamiento²⁴⁰.

Asimismo, aunque no disponemos de estudios comparativos *head-to-head* de la vía oral frente a la parenteral en psoriasis, la evidencia actual en otras indicaciones como la artritis reumatoide, señala que es preferible la administración subcutánea. Según demuestran los meta-análisis publicados, En pacientes con artritis reumatoide naïve a MTX, el MTX sc ha demostrado ser significativamente más que el MTX oral a la dosis de 15mg/semanas, consiguiendo alcanzar un porcentaje de respuesta ACR20 cercano al 80%^{241,242}. **Figura 43**

En este contexto, además, se ha observado que la administración subcutánea del fármaco incrementa la biodisponibilidad y farmacocinética de éste, sin incrementar la aparición de eventos adversos²⁴³.

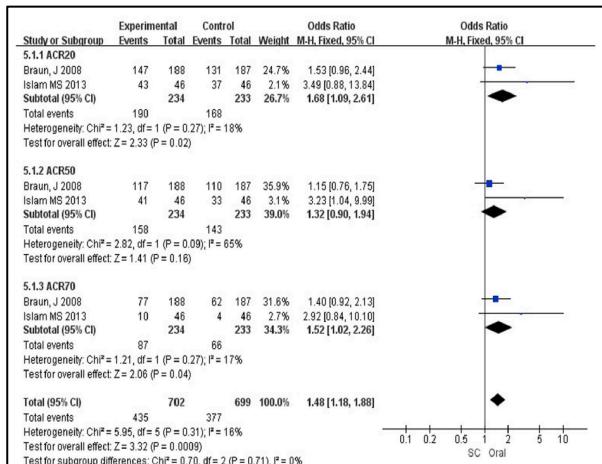


Figura 43. Meta-análisis de los estudios de eficacia y seguridad de MTX subcutáneo frente oral en artritis reumatoide. Fuente: Li D, et al²⁴³.

En psoriasis, el estudio METOP (Ensayo clínico controlado con esquema de dosificación intensificada de MTX subcutáneo controlado con placebo), donde se evaluó la eficacia del metotrexato subcutáneo en 120 pacientes con psoriasis moderada a grave, frente a placebo, se observó una respuesta del 75% en Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) en el 41% de los pacientes del grupo de tratamiento activo, en comparación con el 10% del grupo placebo (RR, 3,93, IC del 95 % 1,31–11,81; $p=0,0026$), y del 45% en semana 52²⁴⁴. Sin embargo, en práctica clínica, según lo publicado por la Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT) en 2019, donde se incluyeron 66 pacientes en tratamiento con MTX sc, sólo el 18% de todos los pacientes alcanzaron un PASI 75 después de 12 semanas y el 6% mostraron una remisión completa (PASI 100), en comparación con el 41% y el 4% en el ensayo METOP, tras 16 semanas de tratamiento²⁴⁵.

Finalmente, el metotrexato subcutáneo sería también una opción adecuada en pacientes que presentan una respuesta clínica insuficiente a dosis plenas por vía oral (≥ 15 mg / sem).

En cuanto al **tiempo hasta obtener respuesta terapéutica**, se esperarán de 12-16 semanas en pacientes en tratamiento con dosis óptima, antes de considerar fallo terapéutico a MTX. En concreto, las guías NICE recomiendan esperar 12 semanas si la dosis es de 15 mg/semana, y un máximo de 16-24 semanas en dosis inferiores. De todos modos, debe considerarse que la mayor parte de pacientes que responden al tratamiento mostrarán mejoría antes de las 8 semanas. Habitualmente hay mucha mejora a partir de las 12 semanas de tratamiento continuado (datos del estudio CHAMPION²⁴⁶, solo el 5% de los pacientes responden más tarde).

Suplementación con folato

Aunque existe cierta controversia, la evidencia actual apunta que el ácido fólico disminuye la hepatotoxicidad y puede normalizar la elevación de transaminasas hepáticas. No disminuye la eficacia de MTX^{225,239}.

Combinaciones terapéuticas

El MTX es un fármaco que puede administrarse de forma combinada con fármacos biológicos para incrementar su eficacia o mejorar su persistencia.

El uso de MTX a dosis bajas es especialmente útil asociado a infliximab o adalimumab, para mejorar su eficacia, evitar el desarrollo de anticuerpos antifármaco y/o mejorar la farmacocinética en pacientes con el perfil adecuado.

La combinación con UVBBE es más efectiva que la monoterapia con UVBBE, ya que permite reducir la dosis y la exposición a fototerapia. El beneficio-riesgo de esta combinación es menor que la combinación MTX con PUVA.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio siguieron las recomendaciones sobre el uso del MTX de las guías españolas basadas en la evidencia^{123,238}.

1.4.1.4. Eventos adversos y contraindicaciones

El metotrexato (MTX) es un fármaco inmunosupresor muy utilizado en el tratamiento de la psoriasis por su capacidad para reducir la inflamación y la proliferación celular. Su adecuada eficacia, posología, experiencia de uso, accesibilidad y bajo coste lo hacen especialmente interesante en el manejo a largo plazo del paciente con psoriasis moderada o grave.

Además, presenta un perfil de seguridad ampliamente conocido, que refleja el “Resumen de las características del producto”, en su ficha técnica.

Entre los eventos adversos reportados más frecuentemente (muy frecuentes, $\geq 1/10$) se encuentran los **trastornos gastrointestinales** (pérdida del apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la mucosa de la boca y la garganta, estomatitis, dispepsia) y los **trastornos hepatobiliares** (aumento de las enzimas hepáticas: alanina aminotransferasa (ALT, ALAT, GPT), aspartato aminotransferasa (AST, ASAT o GOT), fosfatasa alcalina y bilirrubina). En general, la incidencia y la intensidad de las reacciones adversas se consideran relacionadas con la dosis.

Otras reacciones adversas frecuentes son las **hematológicas**, directamente relacionadas con su mecanismo de acción: leucopenia, anemia, trombocitopenia, así como la cefalea, cansancio, somnolencia, neumonía, alveolitis intersticial/neumonitis a menudo asociada a eosinofilia, úlcera bucal, diarrea, exantema, eritema y prurito.

Las **alteraciones hematológicas** y las **infecciones**, aunque se reportan como frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), normalmente no son graves y son reversibles tras suspender la medicación.

Las reacciones adversas más graves del metotrexato, aunque raras ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$), incluyen la aplasia medular, la toxicidad pulmonar severa, hepatotoxicidad, toxicidad renal, neurotoxicidad, eventos tromboembólicos, shock anafiláctico y síndrome de Stevens-Johnson.

Ver **Tabla 15**, con resumen de todos los eventos adversos posibles del MTX y su frecuencia.

Uno de los efectos adversos reportado como poco frecuente en ficha técnica del fármaco, y que preocupa especialmente en el contexto de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, es la esteatosis hepática, más concretamente **fibrosis y cirrosis hepática** ($\geq 1/1.000$ a $<1 /100$).

Estas **alteraciones hepáticas** (esteatosis, fibrosis y cirrosis) se han asociado clásicamente a la toma crónica de MTX(3,12,13). En concreto, las dosis acumuladas de MTX, cuando son superiores a 1,5 – 2,0 gr, se han relacionado con un mayor riesgo de cirrosis hepática en pacientes con psoriasis(14-19), pero la evidencia que respalda esta afirmación es controvertida y los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis hepática siguen siendo inciertos(12,19-21). Este riesgo podría estar especialmente presente entre los pacientes con psoriasis moderada a grave, en el contexto de una alta prevalencia de EHmet y debido a la coexistencia de otros factores de riesgo, como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes mellitus, entre otras.

- **Infecciones e infestaciones** Poco frecuentes: faringitis. Raras: infección (incluida la reactivación de infecciones crónicas inactivas), sepsis, conjuntivitis.
- **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas** (incluidos quistes y pólipos) Muy raras: linfoma (véase la «descripción» más adelante).
- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** Frecuentes: leucopenia, anemia, trombocitopenia. Poco frecuentes: pancitopenia. Muy raras: agranulocitosis, episodios graves de mielosupresión, trastornos linfoproliferativos (véase la «descripción» más adelante). Frecuencia no conocida: eosinofilia.
- **Trastornos del sistema inmunológico** Raras: reacciones alérgicas, shock anafiláctico, hipogammaglobulinemia.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Poco frecuentes: precipitación de diabetes mellitus.
- **Trastornos psiquiátricos**. Poco frecuentes: depresión, confusión. Raras: alteraciones del estado de ánimo.
- **Trastornos del sistema nervioso** Frecuentes: cefaleas, cansancio, somnolencia. Poco frecuentes: mareos. Muy raras: dolor, astenia muscular o parestesia/hipoestesia, alteraciones del gusto (sabor metálico), convulsiones, meningismo, meningitis aséptica aguda, parálisis. Frecuencia no conocida: encefalopatía/leucoencefalopatía.
- **Trastornos oculares** Raras: trastornos visuales. Muy raras: alteraciones de la visión, retinopatía.
- **Trastornos cardíacos** Raras: pericarditis, derrame pericárdico, taponamiento pericárdico.
- **Trastornos vasculares** Raras: hipotensión, eventos tromboembólicos.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** Frecuentes: neumonía, alveolitis /neumonitis intersticial a menudo asociadas a eosinofilia. Los síntomas que indican una lesión pulmonar potencialmente grave (neumonitis intersticial) son: tos seca improductiva, disnea y fiebre. Raras: fibrosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, disnea y asma bronquial, derrame pleural. Frecuencia no conocida: epistaxis, hemorragia alveolar pulmonar.
- **Trastornos gastrointestinales** Muy frecuentes: estomatitis, dispepsia, náuseas, pérdida de apetito, dolor abdominal. Frecuentes: úlceras bucales, diarrea. Poco frecuentes: úlceras y hemorragia gastrointestinales, enteritis, vómitos, pancreatitis. Raras: gingivitis. Muy raras: hematemesis, hematoxis, megacolon tóxico.
- **Trastornos hepatobiliares** Muy frecuentes: pruebas funcionales hepáticas anómalas (aumento de ALAT, ASAT, fosfatasa alcalina y bilirrubina). Poco frecuentes: cirrosis, fibrosis y degeneración grasa del hígado, disminución de la albúmina sérica. Raras: hepatitis aguda. Muy raras: insuficiencia hepática.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuentes: exantema, eritema, prurito. Poco frecuentes: fotosensibilización, caída del pelo, aumento de los nódulos reumáticos, úlcera cutánea, herpes zoster, vasculitis, erupciones herpetiformes de la piel, urticaria. Raras: aumento de la pigmentación, acné, petequias, equimosis, vasculitis alérgica. Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidémica tóxica (síndrome de Lyell), aumento de las alteraciones pigmentarias de las uñas, paroniquia aguda, furunculosis, telangiectasia. Frecuencia no conocida: exfoliación de la piel/dermatitis exfoliativa.
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Poco frecuentes: artralgia, mialgia, osteoporosis. Raras: fractura por estrés. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular (secundaria a trastornos linfoproliferativos).
- **Trastornos renales y urinarios** Poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vejiga urinaria, insuficiencia renal, alteración de la micción. Raras: insuficiencia renal, oliguria, anuria, alteraciones electrolíticas. Frecuencia no conocida: proteinuria.
- **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** Poco frecuentes: inflamación y ulceración de la vagina. Muy raras: pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, oligospermia, alteración de la menstruación, secreción vaginal.
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Raras: fiebre, trastornos en la cicatrización de las heridas. Frecuencia no conocida: astenia, necrosis en la zona de inyección, edema.

Tabla 15. Tabla de reacciones adversas según el resumen de las características del MTX. Fuente: Ficha técnica metotrexato²³⁷. Muy frecuentes (> 1/10), frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100), raras (> 1/10.000, < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), no conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Contraindicaciones

Metotrexato está contraindicado en caso de²²⁵:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección
- insuficiencia hepática grave
- alcoholismo
- insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30ml/min)
- discrasias sanguíneas preexistentes, tales como hipoplasia de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa,
- infecciones graves, agudas o crónicas tales como tuberculosis, VIH u otros síndromes de inmunodeficiencia,
- úlceras de la cavidad oral y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa conocida,
- embarazo y lactancia** (Riesgo de aborto y teratogenia durante el embarazo, el metotrexato está totalmente contraindicado en estas situaciones. Anticoncepción simultánea durante la edad fértil).
- vacunación concurrente con vacunas de microorganismos vivos atenuados. **Tabla 16**

<i>Relativas</i>
• Insuficiencia renal (ajustar dosis) ^a
• Alteración de enzimas hepáticas persistente ^b
• Hepatitis activa o recurrente ^b
• Cirrosis
• Consumo excesivo de alcohol ^{a,b}
• Interacción medicamentosa ^{a,b}
• Medicación organotóxica concomitante ^{a,b}
• Infecciones activas (especialmente crónicas como TBC o VIH)
• Inmunosupresión o inmunosupresores (excepto biológicos)
• Evitar embarazo y fertilidad (durante el mismo y al suspenderlo al menos 3 meses en varones y 1 ciclo ovulatorio en mujeres)
• Vacunación reciente con agentes vivos
• Ulcera gástrica activa
• Obesidad (IMC > 30) ^b
• Diabetes mellitus ^b
• Hiperlipidemia ^b
• Hipoalbuminemia ^a
• Carencia/falta de aporte de ácido fólico ^{a,b}
• Paciente no colaborador/no cumplidor ^a
• Edad avanzada ^a
<i>Absolutas</i>
• Embarazo o lactancia/concepción varón
• Anemia, leucopenia, trombocitopenia importantes
• Alcoholismo
• Ulcera péptica aguda
• Insuficiencia respiratoria importante
• Inmunodeficiencia

MTX: metotrexato; TBC: tuberculosis.

^aFactores asociados a toxicidad hematológica¹³.

^bFactores asociados a toxicidad hepática¹³.

Tabla 16. Contraindicaciones absolutas y relativas del metotrexato. Fuente: Carretero et al²²⁵.

A tener en cuenta que el MTX se puede administrar en la mayor parte de las situaciones conocidas como “contraindicaciones relativas”, aunque requerirá seguimiento y monitorización personalizada, asumiendo un posible mayor riesgo.

Del mismo modo, según las recomendaciones del grupo español de psoriasis, basándose en la evidencia disponible, la existencia de factores de riesgo cardiovascular tampoco contraindica el uso de MTX^{239,247}.

Recomendaciones de seguimiento

En las recomendaciones manejo durante el tratamiento con MTX, en la propia se resalta la necesidad de hacer un seguimiento estrecho del perfil hepático, e incluso de monitorizar métodos diagnósticos no invasivos o incluso biopsia, en caso de sospecha de fibrosis hepática^{239,247}.

- Antes de empezar el tratamiento con MTX:
Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina sérica, radiografía de tórax y pruebas de la función renal.
Si está clínicamente indicado, descartar tuberculosis y hepatitis.
- Durante el tratamiento (como mínimo una vez al mes durante los seis primeros meses y después cada tres meses):
Se debe considerar igualmente un aumento de la frecuencia de los reconocimientos al aumentar la dosis.
 1. Exploración de la boca y la faringe para detectar alteraciones en las mucosas.
 2. Hemograma completo con fórmula leucocitaria y plaquetas.

3. Pruebas de la función hepática: El tratamiento no debe iniciarse o debe suspenderse si se observan anomalías persistentes o significativas en las pruebas de la función hepática, otras investigaciones no invasivas de fibrosis hepática o en las biopsias hepáticas.

Se han descrito en pacientes aumentos transitorios de las transaminasas dos o tres veces por encima del límite superior de la normalidad con una frecuencia del 13 – 20 %.

La elevación persistente de las enzimas hepáticas y/o la disminución de la albúmina sérica pueden ser indicativas de hepatotoxicidad severa.

En el caso de un aumento persistente de las enzimas hepáticas, deberá considerarse una reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Los cambios histológicos, la **fibrosis y más raramente la cirrosis hepática pueden no estar precedidos por anomalías en las pruebas de función hepática**. Hay casos de cirrosis en los que las transaminasas son normales. En consecuencia, se deben considerar **métodos diagnósticos no invasivos** para la monitorización de la condición hepática además de las pruebas de función hepática. Se debe considerar la biopsia hepática de forma individualizada, tomando en consideración las comorbilidades del paciente, sus antecedentes médicos y los riesgos relacionados con la biopsia.

Los factores de riesgo para hepatotoxicidad incluyen un consumo previo excesivo de alcohol, la elevación persistente de las enzimas hepáticas, antecedentes de enfermedad hepática, antecedentes familiares de trastornos hepáticos hereditarios, diabetes mellitus, obesidad y el contacto previo con productos químicos o fármacos hepatotóxicos, y el tratamiento prolongado con metotrexato. No se deben administrar otros medicamentos hepatotóxicos durante el tratamiento con metotrexato a menos que sea claramente necesario. Se deberá evitar el consumo de alcohol. Debe realizarse un control más estrecho de las enzimas hepáticas en los pacientes que simultáneamente tomen otros medicamentos hepatotóxicos. Se deberán aumentar las precauciones en los pacientes con diabetes mellitus insulino-dependiente, ya que, durante el tratamiento con metotrexato, en casos aislados, se ha desarrollado cirrosis hepática sin ninguna elevación de transaminasas.

4. La función renal se debe controlar mediante pruebas de la función renal y análisis de orina.

Como el metotrexato se elimina principalmente por vía renal, en casos de insuficiencia renal cabe esperar un aumento de las concentraciones séricas, que podría dar lugar a reacciones adversas graves. Cuando pueda haber un deterioro de la función renal (p. ej., en ancianos), los controles deberán realizarse con mayor frecuencia. La deshidratación también puede intensificar la toxicidad del metotrexato.

5. Evaluación del aparato respiratorio: Es preciso estar alerta por si aparecen síntomas de insuficiencia pulmonar y, si fuera necesario se realizarán pruebas de la función pulmonar. La afectación pulmonar requiere un diagnóstico rápido y la suspensión del tratamiento con metotrexato. Pueden ocurrir casos de neumonitis intersticial aguda o crónica, a menudo asociada a eosinofilia sanguínea, y se han notificado muertes. Esta situación puede ocurrir con cualquier dosis. Además, se ha notificado con metotrexato hemorragia alveolar pulmonar utilizado en indicaciones reumatológicas y relacionadas. Cuando se sospeche de hemorragia alveolar pulmonar se deben considerar pruebas complementarias rápidas para confirmar el diagnóstico.

6. Debido a su efecto en el sistema inmunitario, el metotrexato puede afectar a los resultados de la respuesta a la vacunación y al resultado de las pruebas inmunológicas. No se deben realizar vacunaciones con vacunas de microorganismos vivos atenuados durante el tratamiento con metotrexato.

7. Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con metotrexato, principalmente en combinación con otros medicamentos inmunosupresores.

Fármacos que incrementan la toxicidad del metotrexato

Hay varios fármacos que, a través de distintos mecanismos, bien sea por la interferencia en el metabolismo, en la eliminación renal del MTX, o porque incrementan su toxicidad hepática o hematológica, deben evitarse durante el tratamiento con MTX^{225,239}. **Tabla 17**

Medicamentos que aumentan toxicidad de MTX ^a	
AINE	Otros
• Salicilatos	• Ciclosporina
• Naproxeno	• Colchicina
• Ibuprofeno	• Dipiridamol
• Indometacina	• Etanol
• Fenilbutazona	• Fenitoína
Antibióticos	• Probenecid
• Trimetoprim-sulfa	• Sulfonilurea
• Sulfamidas	• Tiazida
• Tetraciclinas	• Furosemida
• Ciprofloxacino	• Barbitúricos

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; MTX: metotrexato.

^aListado de medicamentos frecuentes, no exclusivo¹³.

Tabla 17. Fármacos que incrementan la toxicidad del MTX. Fuente: Carretero et al.

Asimismo, los productos lácteos pueden hacer disminuir la absorción intestinal de MTX, mientras que el café, el chocolate y otros alimentos que contengan cafeína o teofilina pueden mejorar la tolerancia gastrointestinal a éste, por su efecto sobre la vía de la adenosina^{248,249}. **Figura 44**

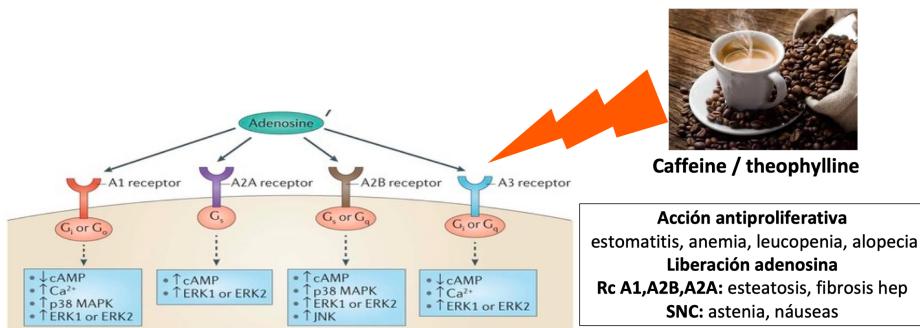


Figura 44. Efectos del MTX sobre los distintos receptores de adenosina y el efecto beneficioso de añadir alimentos con cafeína o teofilitina al tratamiento, para mejorar los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Modificada de Malaviya AN²⁵⁰.

Rescate con ácido folínico

En los casos en los que aparezca toxicidad hematológica aguda, es prioritario neutralizar y contrarrestar la actividad de MTX mediante el aporte de tetrahidrofolato.

Este rescate se realiza mediante el aporte endovenoso de ácido folínico (N5-formil-FH4), el cual se introduce en el ciclo de los folatos y se transforma en tetrahidrofolatos activos, lo que hace innecesaria la transformación de FH2 en FH4, bloqueando el efecto del MTX en la síntesis de purinas y timinas²²⁵.

2. JUSTIFICACIÓN

La **psoriasis** es una enfermedad inmunomedida con manifestación primariamente cutánea, pero con una gran repercusión sistémica y emocional y una alta prevalencia a nivel mundial.^{REF} Algunas de las comorbilidades más destacables en estos pacientes son la artritis psoriásica y el síndrome metabólico, más concretamente, el sobrepeso y la obesidad, que pueden llegar a afectar a más del 60% de los individuos con psoriasis.^{REF} Asimismo, la prevalencia de la **enfermedad del hígado graso asociada al metabolismo (disfunción) (EHGM o esteatosis hepática metabólica grasa, EHmet)** es particularmente alta en los pacientes con psoriasis(44-46), sobre todo en los que padecen una enfermedad moderada o grave, los cuales suelen requerir tratamiento sistémico a largo plazo(46,47).

De hecho, la **EHGM o EHmet**, previamente denominada enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), se reconoce como la manifestación hepática del síndrome metabólico y se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado. Esta entidad incluye un espectro de lesiones hepáticas, que van desde la esteatosis simple hasta la forma inflamatoria (esteatohepatitis), la fibrosis e incluso la cirrosis, y en la mayoría de los casos es asintomática. En España se estima que el 42,3% de los pacientes con psoriasis presentan EHmet¹²³. Sin embargo, el factor pronóstico fundamental en la EHmet no es la presencia de grasa en el hígado, sino el riesgo de inflamación y progresión a fibrosis y cirrosis. Aunque algunas publicaciones señalan que la **fibrosis hepática significativa o avanzada** es más prevalente en pacientes con psoriasis que en controles sanos, las evidencias son todavía escasas.

El **metotrexato** (MTX) es un fármaco muy usado dermatología, principalmente en la psoriasis y la artritis psoriásica(1-4), pero también en muchas otras enfermedades dermatológicas, reumatólogicas e inflamatorias como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn.(5-9) A pesar del advenimiento de las terapias biológicas, el MTX sigue siendo uno de los tratamientos de primera línea para la psoriasis y la artritis psoriásica, debido a su bajo coste, aceptable eficacia y fácil disponibilidad(1,4,10,11).

Una de las principales preocupaciones respecto a la prescripción de MTX es el riesgo de desarrollar **alteraciones hepáticas** (esteatosis, fibrosis y cirrosis), que se han asociado clásicamente a la toma crónica de MTX(3,12,13). En concreto, las dosis acumuladas de MTX, cuando son superiores a 1,5 – 2,0 gr, se han relacionado con un mayor riesgo de cirrosis hepática en pacientes con psoriasis(14-19), pero la evidencia que respalda esta afirmación es controvertida: los factores de riesgo asociados a una mayor probabilidad de desarrollar fibrosis hepática siguen siendo inciertos(12,19-21). Este riesgo podría estar especialmente presente entre los pacientes con psoriasis moderada a grave, en el contexto de una alta prevalencia de EHmet.

La biopsia hepática sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico de la inflamación (esteatohepatitis) y la fibrosis hepática, pero es un procedimiento invasivo que se asocia a algunas limitaciones (error de muestreo, variabilidad interna y externa) y posibles complicaciones que conllevan una morbilidad y mortalidad significativas(22-30). Por todo ello, se han desarrollado indicadores no invasivos de la fibrosis hepática en pacientes con EHmet(20,25). Las técnicas de imagen (como la elastografía transitoria –ET– y la elastografía por resonancia magnética del hígado), los marcadores séricos y las fórmulas predictivas (índices de fibrosis) han demostrado una especificidad y sensibilidad muy elevadas para detectar la fibrosis hepática, así como una buena correlación con la biopsia hepática(25,31-34), especialmente en los estadios más avanzados de la enfermedad(25,35,36).

La **elastografía transitoria** (ET) es el método no invasivo de referencia que utilizamos en nuestro estudio para evaluar la rigidez hepática(25,26,36,37). Se trata de una herramienta basada en ultrasonidos para la evaluación cuantitativa de la rigidez del tejido hepático, que puede realizarse en la consulta externa con resultados inmediatos y una excelente reproducibilidad(12,25,33,36). La ET mide la propagación de la velocidad de la onda de cizallamiento elástica de baja frecuencia (50 Hz) a través del hígado. La velocidad de la onda de cizallamiento está directamente relacionada con la rigidez del tejido, que se expresa en kiloPascales (kPa). La precisión diagnóstica de la ET para la evaluación de la fibrosis hepática se ha validado en varios trastornos hepáticos crónicos, incluida la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica, presentando muy buena correlación con la biopsia hepática(25,33,38-40). Además, la ET es la prueba con mejores resultados para el diagnóstico y la exclusión de la fibrosis avanzada en pacientes con EHmet, superando a sistemas de puntuación validados como el índice de relación entre alanina-transaminasa (AST) y plaquetas (APRI), el índice de fibrosis 4 (FIB-4) y la puntuación de fibrosis del hígado graso no alcohólico (HGNA)(33,41). Por último, la ET puede aplicarse utilizando dos sondas diferentes, M y XL. Inicialmente, con la sonda M original había un número no despreciable de exploraciones fallidas en pacientes obesos (4-16% según los estudios), pero la introducción de la sonda XL ha disminuido significativamente este porcentaje(42,43).

Los pacientes con psoriasis moderada a grave, en el contexto de una alta prevalencia de EHmet, **pueden tener un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática relacionada con el tratamiento con MTX. La ET es una forma rápida, fiable y no invasiva de cuantificar la rigidez hepática** que permitirá determinar la idoneidad para el tratamiento con MTX y valorar su continuación en estos pacientes(33,48,49).

Esta fue la justificación para diseñar y realizar un **estudio observacional, no intervencionista, prospectivo y bicéntrico en pacientes con psoriasis de moderada a grave para investigar la asociación entre la dosis total acumulada de MTX y la rigidez hepática, medida con ET**. Los objetivos secundarios fueron: 1) explorar la asociación entre el tiempo total de recepción de MTX y la fibrosis hepática; 2) examinar la asociación de otras variables (como edad, sexo, artritis psoriásica, factores de riesgo metabólico y parámetros analíticos, entre otros) con el desarrollo de fibrosis hepática; 3) determinar la prevalencia de EHmet y fibrosis hepática en nuestra cohorte; 4) investigar la correlación entre dos índices predictivos de fibrosis (FIB-4 y NALFD-FS) y los resultados de la ET en los pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX.

3. HIPÓTESIS

- 1 – La **dosis acumulada total de metotrexato** se asocia con la presencia de **fibrosis hepática significativa** (LSM > 7,5 kPa), evaluada mediante elastografía transitoria, en pacientes con psoriasis.
- 2 – El **tiempo total de tratamiento con MTX** (independientemente de la dosis acumulada) se relaciona con la aparición de **fibrosis hepática significativa** (elastografía transitoria, LSM > 7,5 kPa) en los pacientes con psoriasis.
- 3 – Existen **otras variables** (o factores de riesgo) en los pacientes con psoriasis que se asocian a la presencia de **fibrosis hepática**: vía de administración del fármaco, características antropométricas de los pacientes, comorbilidades, gravedad de la enfermedad, otras medicaciones concomitantes, dieta, alcohol, parámetros analíticos (hematológicos, función hepática, glucemia), etc.
- 4 – La **prevalencia de esteatosis hepática** en pacientes con psoriasis moderada-grave es >30% y la de **fibrosis hepática significativa** >10%.
- 5 – Los **índices predictivos de fibrosis hepática** FIB-4 y NAFLD-FS se correlacionan con los resultados de la elastografía transitoria en pacientes con psoriasis.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo primario

1 – Determinar si existe **relación entre la dosis acumulada total de metotrexato y la fibrosis hepática significativa**, evaluada mediante **elastografía transitoria** (LSM > 7,5 kPa), en los pacientes con psoriasis.

4.2. Objectivos secundarios

2 – Evaluar si existe asociación entre el **tiempo total de tratamiento con MTX** (independientemente de la dosis acumulada) y la **presencia de fibrosis hepática significativa** (elastografía transitoria, LSM > 7,5 kPa) en los pacientes con psoriasis de nuestra serie.

3 – Investigar si existen **otras variables o factores de riesgo** en los pacientes con psoriasis asociados a la aparición de **fibrosis hepática**: tiempo total de tratamiento con MTX, vía de administración del fármaco, características antropométricas de los pacientes, comorbilidades, gravedad de la enfermedad, otras medicaciones o alcohol, parámetros analíticos (hematológicos, función hepática, glucemia), etc.

4 – Determinar cuál es la prevalencia de **esteatosis y fibrosis hepática** en nuestra muestra de pacientes con psoriasis moderada-grave.

5 – Observar si existe **correlación entre los índices predictivos de fibrosis hepática FIB-4 y NAFLD fibrosis score** con la elastografía transitoria en el grupo de pacientes evaluados.

5. MATERIAL y MÉTODOS

5.1. Diseño del estudio

Desde julio de 2013 hasta septiembre de 2021 se realizó un estudio prospectivo, observacional, no intervencionista en dos hospitales universitarios del área metropolitana de Barcelona: el Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, y el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Antes de iniciar dicho trabajo, se obtuvo aprobación del ensayo por parte del Comité Ético de los dos centros participantes: *Estudio MTX y fibrosis: evaluación del grado de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con metotrexato mediante el uso de elastografía transitoria*, aprobación por el CEIC con el número de protocolo ADR-MET-2015-01.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964) revisada en 2013 y se desarrolló según los principios de investigación médica en humanos. Todos los participantes en la investigación dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión.

5.2. Pacientes

5.2.1. Población analizada

En el estudio se incluyeron pacientes consecutivos con el diagnóstico de psoriasis, que recibían MTX en el momento de la evaluación, seleccionados aleatoriamente, que se visitaban en las consultas monográficas de psoriasis de los dos centros participantes en el ensayo. También se incluyeron pacientes con psoriasis de moderada a grave que eran candidatos a recibir MTX, pero a los que nunca se les había suministrado.

Se calculó la dosis acumulada de MTX (mg) y el tiempo total recibiendo MTX (meses).

Además, con fines analíticos, se clasificó a los pacientes en dos subgrupos (grupo A y B), en función de la dosis acumulada total de MTX recetada. Se tomó como punto de corte una dosis acumulada ≥ 2000 mg, teniendo en cuenta los últimos meta-análisis y directrices para el seguimiento de la toxicidad hepática en la psoriasis(2,4,12,15,16,50-52).

5.2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes elegibles presentaban psoriasis moderada a grave, con o sin artritis psoriásica, y tenían al menos 18 años. Los criterios de exclusión fueron el embarazo o la lactancia, consumo de alcohol a niveles de riesgo (> 40 g de alcohol al día en varones y > 20 g al día en mujeres), el uso habitual concurrente de medicamentos hepatotóxicos y la presencia de otras causas de hepatopatía (alcohol, virus o formas colestásicas, entre otras), y el uso concurrente de otros fármacos anti-psoriásicos sistémicos.

5.3. Métodos

5.3.1. Obtención de los datos demográficos y clínicos

En el momento de la inclusión se registraron los datos demográficos, junto con una historia clínica completa de los pacientes, incluyendo la medicación actual y previa. Todas las variables

fueron recogidas en una base de datos mediante el programa IBM-SPSS v.26.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

Los datos recogidos fueron los siguientes: edad, sexo, tipo de psoriasis (en placas, guttata, eritrodérmica, pustulosa o inversa), localización de la enfermedad (tronco, extremidades, palmas de las manos y plantas de los pies, cuero cabelludo, uñas, zona genital), edad de inicio, gravedad basal de la psoriasis (medida por el área de superficie corporal afectada –BSA– y el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index –PASI–), presencia/ausencia de artritis psoriásica, tratamientos previos de la psoriasis, estatura (m), peso (kg), índice de masa corporal (IMC) (kg/m²), perímetro de cintura (cm), DM/hiperglucemia en ayunas, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia), hipertensión arterial, antecedentes de esteatosis hepática, consumo de alcohol y tabaco, otras comorbilidades y otros factores de riesgo de enfermedad hepática, así como medicación concomitante.

5.3.2. Diagnóstico de hígado graso

El diagnóstico de hígado graso se realizó mediante ecografía hepática. Un radiólogo experimentado realizó un estudio ecográfico del hígado y determinó la presencia de esteatosis hepática y su grado (cualitativamente), basándose en los hallazgos ecográficos característicos(53,54).

5.3.3. Medición de la fibrosis hepática

La medición de la fibrosis hepática se evaluó mediante ET (*Fibroscan®*, *Echosens*, París), realizada por una enfermera formada y experimentada en su aplicación, siguiendo las *Directrices sobre el uso de la elastografía*(39,55-57).

Los pacientes se sometieron a la ET tras al menos cuatro horas de ayuno. Los resultados de la ET se expresaron en kilopascales (kPa).

La fiabilidad de los resultados se definió por un mínimo de 10 mediciones válidas, una tasa de éxito de al menos el 60% y una relación entre el rango intercuartílico (RIQ) y la mediana inferior al 30%(39,57-60).

Los valores de corte de la medición de la rigidez hepática se determinaron, de acuerdo con los valores validados de la ET en la HGNA (o HMet), como sigue:

- Se tomó LSM > 7,5 kPa como valor de corte para la presencia de fibrosis hepática significativa
- La fibrosis hepática avanzada y la cirrosis se definieron por LSM > 9,5 kPa y LSM > 14,0 kPa, respectivamente(56-58,61,62).

Se utilizó una sonda Fibroscan "M" de 3,5 MHz y una sonda "XL" de 2,5 MHz (para pacientes obesos) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

La sonda M se utilizó cuando la distancia piel-cápsula hepática era <25 mm, y la sonda XL cuando era ≥25 mm(43,63).

5.3.4. Determinaciones analíticas

Se recogieron muestras de sangre en ayunas de todos los pacientes. Se determinaron los siguientes parámetros, en un intervalo máximo de un mes respecto al examen con el Fibroscan: hemoglobina, recuento de leucocitos y plaquetas (x10⁹/L), aspartato transaminasa sérica (AST), alanina transaminasa (ALT), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina

(ALP), bilirrubina total, albúmina, colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos totales y niveles de glucosa.

5.3.5. Scores predictivos de fibrosis hepática en el hígado graso no alcohólico (metabólico)

Existen distintos scores predictivos (marcadores serológicos) validados en hígado graso no alcohólico (HGNA) que permiten calcular, a partir de parámetros analíticos y características demográficas y clínicas de los pacientes, el riesgo de esteatosis y de fibrosis hepática en cada individuo^{118,123}.

Para la medición de la **fibrosis hepática** se calcularon dos sistemas de puntuación, previamente validados, para predecir la fibrosis hepática en el HGNA:

- Índice de Fibrosis en hígado graso no alcohólico (*non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score, NALFD fibrosis score o NALFD-FS*)
- Índice de Fibrosis hepática (FIB-4)(31,32,64-69)

El **NALFD-FS** se calculó según la fórmula: $-1,675 + 0,0373 \text{ edad (años)} + 0,0943 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1,133 \times \text{hiperglucemia en ayunas o DM (sí=1, no=0)} + 0,993 \times \text{cociente AST/ALT} - 0,0133 \times \text{plaquetas (x10}^9\text{/L)} - 0,66 \times \text{albúmina (g/dL)}(70)$

El índice **FIB-4** se calculó del siguiente modo: edad x AST (UI/L) / recuento de plaquetas ($\times 10^9/L$) x $\sqrt{\text{ALT (UI/L)}}$ (64,68,71-74)

Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa o alanina transaminasa, AST: aspartato aminotransferasa o aspartato transaminasa, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus

5.3.6. Duración del tratamiento con MTX y dosis acumulada

Se calculó la dosis total acumulada de MTX (mg) y la duración del tratamiento (en meses) para cada paciente.

También se registraron la dosis inicial de MTX, la dosis de mantenimiento, la vía de administración (oral o subcutánea), la duración (meses totales de tratamiento), el número de ciclos de MTX, el motivo de interrupción del MTX en caso de interrupción, la suplementación con ácido fólico oral y los acontecimientos adversos relacionados con el MTX.

El punto de corte de la dosis total acumulada de MTX (≥ 2000 mg) se determinó según los últimos meta-análisis y directrices para la monitorización de la toxicidad hepática en la psoriasis(2,4,12,15,50-52).

5.3.7. Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran en frecuencias absolutas (n) y relativas (porcentajes, %), y las variables cuantitativas en medias \pm desviación estándar (DE).

Para analizar las variables categóricas se aplicó la prueba Chi-cuadrado (χ^2) y para las cuantitativas, tras comprobar la normalidad de la muestra, la prueba T-Student.

Para identificar las variables asociadas a fibrosis hepática significativa (LSM > 7,5 kPa), se aplicó un análisis tanto univariante como multivariante, mediante un modelo de regresión logística, que proporcionó el OR y su intervalo de confianza al 95% (IC95).

La precisión diagnóstica global de los factores de riesgo de fibrosis hepática se determinó calculando el área bajo la curva (*receiver operating characteristic*, ROC) y su intervalo de confianza del 95%.

El nivel de significación estadística se fijó en P<0,05 para todas las pruebas. El análisis estadístico se realizó con el programa IBM-SPSS v.26.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, USA)²⁵¹.

6. RESULTADOS

Descriptivos

6.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

En el estudio se incluyeron 170 pacientes con psoriasis (64 mujeres, 37,64%, y 106 hombres, 62,35%). En la **Tabla 18** se presentan las características demográficas y clínicas de dichos pacientes. La edad media fue de 51 ± 13 años, el peso medio de $79,21 \pm 12,26$ kg, el IMC medio de $27,76 \pm 4,66$, y el perímetro medio de la cintura de $99,81 \pm 14,20$ cm. Un tercio de los pacientes presentaba al menos una comorbilidad metabólica: 55 pacientes (32,35%) tenían dislipidemia, 53 pacientes (31,17%) tenían hipertensión arterial, y 34 (20%) presentaban DM o hiperglucemia en ayunas.

Cincuenta y tres pacientes (31,17%) eran fumadores y 22 pacientes (12,94%) referían un consumo de alcohol esporádico (<10 g/día en mujeres y <20 g/día en hombres). El consumo de >20 gramos/día fue un criterio de exclusión del estudio, por ser un posible factor confusor de la esteatosis hepática.

Ciento cuarenta y un pacientes (82,94%) fueron diagnosticados de psoriasis en placas al inicio del tratamiento con MTX. También estaban presentes otros tipos de psoriasis, pero eran menos frecuentes: psoriasis hiperqueratósica palmoplantar en 16 pacientes, psoriasis guttata en 11, y psoriasis inversa en 2.

La media (\pm DE) de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la enfermedad fue de $12,44 \pm 11,44$ años, y las medias PASI basal y BSA fueron de $9,87 \pm 7,75$ y $14,81 \pm 12,05$, respectivamente.

Cincuenta y seis pacientes (32,94%) de nuestro estudio tenían artritis psoriásica concomitante.

Tabla 18

Age (years), mean (SD)	51 (13,0)
Gender, n (%)	
Female 199 (43.5%)	64 (37,64)
Male 258 (56.5%)	106 (62,35)
Weight (kg), mean (SD)	79,21 (12,26)
BMI (kg/m2), mean (SD)	27,76 (4,66)
Waist circumference (cm), mean (SD) (increased in females: >80cm; males: >94cm)	99,81 (14,20)
Smoking habit (>10 daily cigarettes consumption), n (%)	53 (31,17)
Sporadic alcohol intake (<10g of daily alcohol consumption on female or males), n (%)*	22 (12,94)
Presence of comorbidities, n (%)	104 (61,11)
Comorbidities, per type, n (%)	
Metabolic diseases	
Overweight	116 (68,23)
Obesity	54 (25,29)
Dyslipidaemia	55 (32,35)
Diabetes or fasting hyperglycemia	34 (20)
Hypertension	53 (31,17)
Other comorbidities	
Inflammatory Bowel Disease	1 (0,5)
Neoplasia	3 (1,7)
Previous psychiatric disorder	9 (5,2)
Depression	10 (5,8)
Cardiovascular disease	7 (4,1)
Psoriatic arthritis, n (%)	56 (32,94)
Psoriasis characteristics	
Family history of psoriasis, n (%)	54 (31,76)
Time since diagnostic, years, mean (SD)	12,44 (11,44)
Psoriasis type	
Plaque psoriasis	141 (82,94)
Palmar/plantar	16 (9,41)
Guttata	11 (6,47)
Inverse, genital	2 (1,11)
Psoriasis severity	
PASI, mean (SD)	9,87 (7,75)
BSA, mean (SD)	14,81 (12,05)
Laboratory results	
Aspartate aminotransferase, AST count (mg/dL)	23,86 (11,37)
Alanine aminotransferase, ALT count (mg/dL)	29,9 (19,64)
AST/ALT ratio, mean (SD)	5,2 (13,08)
Albumin (g/dL), mean (SD)	67,68 (75,77)
Platelet count (x109/L), mean (SD)	217 (87)
Albumin (g/dL), mean (SD)	168 (98,82)
Standard glomerular filtrate (90 to 120 mL/min/1,73 m2), n (%)	
Methotrexate (MTX)	
MTX maintenance dose (mg/week), mean (SD)	12,54 (3,19)
Total cumulative dose of MTX at inclusion (mg), mean (SD)	1325,4 (1961,5)
Total time treated with MTX at inclusion (weeks), mean (SD)	27,3 (34)
Folic acid supplementation, n (%)	170 (100)

Tabla 18. Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes incluidos en el estudio.

5.2. Dosis acumulada y tiempo total de tratamiento con MTX

Dosis acumulada de MTX

La dosis acumulada media de MTX de toda la población estudiada fue de $1325,4 \pm 1961,5$ mg, rango: 0–19200 mg.

En el momento de la inclusión en el estudio, 21 pacientes nunca habían recibido MTX, mientras que 35 pacientes habían recibido una dosis acumulada de $MTX \geq 2000$ mg.

La media de las dosis acumuladas de MTX por grupos (\pm DE), fue la siguiente: grupo A, n=135, dosis acumulada media = $652,6 \pm 548,8$ mg; grupo B, n=35, dosis acumulada media = $3920,6 \pm 3034,3$ mg.

La dosis media semanal de MTX (dosis de mantenimiento) entre los pacientes que recibían tratamiento era $12,54 \pm 3,19$ mg, rango 5–20 mg.

Todos los pacientes recibieron suplementos orales de folato.

Tiempo total de tratamiento con MTX

El tiempo medio total de tratamiento con MTX en nuestra cohorte fue $27,3 \pm 34$ meses, rango: 0–240 meses.

Había 21 pacientes que nunca habían recibido MTX en el momento del análisis: su tiempo total de tratamiento era 0 meses.

5.3. Ecografía hepática

Se realizó una ecografía hepática en 169 pacientes y se confirmó la presencia de **hígado graso en 65 (38,46%)**.

Tras analizar por grupos, la prevalencia de hígado graso fue del 34,2% en el grupo A y del 39,25% en el grupo B.

5.4. Elastografía transitoria (FibroScan®)

El valor medio del FibroScan (\pm DE) de toda la cohorte evaluada fue de $5,7 \pm 2,9$ kPa (rango: 1,9–20,8 kPa).

Veintiséis pacientes (**15,30%**) presentaban al menos fibrosis significativa ($LSM > 7,5$ kPa) cuando se evaluaron con FibroScan.

Entre estos pacientes, los resultados del TE fueron los siguientes: 10 pacientes presentaban fibrosis significativa ($LSM > 7,5$ –9,5 kPa), 11 pacientes mostraban fibrosis hepática avanzada ($LSM > 9,5$ –14 kPa) y 4 pacientes tenían valores sugestivos de cirrosis ($LSM > 14,0$ kPa).

Por lo tanto, **15/170 (8,82%) presentaban valores de fibrosis hepática avanzada ($LSM > 9,5$) según la medición con elastografía**.

Los resultados de TE fueron comparables entre los pacientes que habían recibido igual o más de 2000 mg de MTX (grupo A), y los que habían recibido menos de 2000 mg (grupo B).

5.5. Enzimas hepáticos e índices de fibrosis hepática

El 16,4% (28/170) de los pacientes de nuestra cohorte presentaron alteraciones de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con MTX.

El aumento de ALT se produjo como alteración bioquímica aislada en 20 de los 28 casos. La elevación de las enzimas hepáticas fue transitoria, ya que sólo en 6 casos (3,5%) los valores de ALT superaron 2 veces el límite superior de referencia.

La AST sobrepasó el valor umbral en el 4,1% de los pacientes evaluados (7/170). Los valores superaron al menos 2 veces el límite superior de referencia sólo en un caso (0,58%, 1/170).

Correlaciones, regresión logística y curvas COR

5.6. Fibrosis hepática y dosis total acumulada de MTX

Al analizar toda la población, no se observó una correlación significativa entre los resultados de la fibrosis hepática, medida mediante FibroScan, y la dosis total acumulada de metotrexato ($r = -0,12$; $p = 0,879$). **Figura 45**

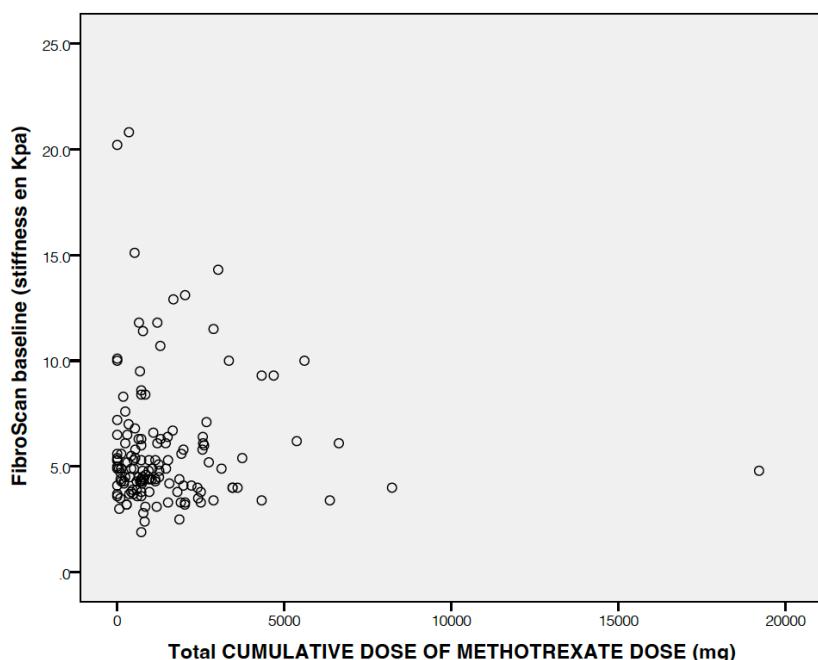


Figura 45. Gráfico de la correlación entre la dosis total acumulada de MTX (en mg) y los resultados del Fibroscan (rigidez en Kpa), donde se observa que no hay correlación entre ambas variables.

Los resultados fueron similares cuando se dividió a los pacientes en función de la dosis total acumulada de MTX (2000 mg). Los valores medios de TE no difirieron significativamente entre ellos:

- Grupo A (< 2000 mg), $n=135$, dosis acumulada de MTX (media \pm DE) = $652,6 \pm 548,8$ mg, medición de la rigidez hepática con elastografía, LSM (media \pm DE) = $5,6 \pm 2,9$ kPa
- Grupo B (≥ 2000 mg), $n=35$, dosis acumulada media = $3920,6 \pm 3034,3$ mg, media del LSM = $5,9 \pm 2,9$ kPa ($\chi^2 = 0,753$, $p = 0,385$).

No se encontraron diferencias significativas entre ellos. Tampoco se observó una correlación significativa entre el cociente AST/ALT, el NAFLD fibrosis score, el FIB-4 y la dosis total acumulada de MTX ($r = 0,16$, $r = 0,96$, $r = 0,17$, respectivamente, $p = 0,18$).

6.7. Fibrosis hepática y tiempo total de tratamiento con MTX

No se observó una correlación significativa entre el tiempo total de tratamiento con MTX y los valores de fibrosis hepática, obtenida con FibroScan ($r = -0,13$; $p = 0,79$)

Tampoco se observó correlación entre los índices de fibrosis hepática evaluados y el tiempo total de tratamiento con MTX ($r= 0,18$, $p = 0,29$).

El régimen de dosis, la vía o la duración del tratamiento con MTX tampoco influyeron en los resultados del FibroScan.

6.8. Fibrosis hepática, transaminasas e índices de fibrosis

Las anomalías de las enzimas hepáticas no se correlacionaron con los valores de FibroScan y no se asociaron a la rigidez hepática medida por TE.

En el análisis univariante, hubo una correlación estadísticamente significativa entre el recuento de AST ($r= 5,569$, $p < 0,001$) y los resultados de FibroScan, pero los valores de AST estaban dentro del rango normal en todos los casos excepto en uno (99,5%). Esta asociación perdió su significación estadística en el análisis multivariante. Todos los demás análisis de sangre y parámetros bioquímicos analizados no mostraron ninguna asociación con la dosis acumulada de MTX o la fibrosis hepática.

Los resultados de los índices NAFLD-FS y FIB-4 sí mostraron una buena correlación con la rigidez hepática, medida con TE ($r= 0,299$, $p = 0,000$; $r= 0,165$, $p = 0,044$; respectivamente). Sin embargo, no se observó una correlación significativa entre el cociente AST/ALT, NFS y FIB-4 y la dosis acumulada de MTX ($r= 0,162$, $r= 0,960$, $r= 0,179$, respectivamente, $p < 0,05$).

6.9. Fibrosis hepática y otras variables estudiadas

En el **análisis univariante**, se observó una asociación significativa entre la fibrosis hepática y la presencia de DM/hiperglucemia en ayunas ($\chi^2= 27,25$, $p < 0,001$); dislipemia ($\chi^2= 19,07$, $p < 0,001$); esteatosis hepática (diagnosticada mediante ecografía) ($\chi^2= 9,36$, $p = 0,002$); edad ($r= 3,21$, $p = 0,002$), peso ($r= 3,23$, $p = 0,001$), perímetro de cintura ($r= 4,22$, $p < 0,001$), IMC ($r= 4,24$, $p < 0,001$), recuento de AST ($r= 4,02$, $p < 0,001$), y resultados del NAFLD-FS ($r= 3,34$, $p = 0,001$). **Tablas 19 y 20**

PRUEBAS CHI-CUADRADO DE PEARSON	Valor	Significación asintótica (bilateral)
Sex (0=male, 1=female) * FibroScan	2.776	0.096
Diagnosis (Pso=1, Apso=2, Pso+Apso=3, RA=4, Chron=5) * FibroScan	0.423	0.515
DM/Impaired fasting glucose (yes=1/no=0) * FibroScan	27.255	0.000
Dyslipemia (Y=1/N=0) * FibroScan	19.073	0.000
HBP (high blood pressure: yes=1; no=0) * FibroScan	3.209	0.073
Hepatic esteatosis (hepatic US) (Y=1,N=0) * FibroScan	9.363	0.002
Smoker (y=1,n=0) * FibroScan	2.829	0.093
Other hepatotoxic factors (YES=1/NO=0) * FibroScan	0.033	0.856
Transaminitis while mtx treatment (NO=0; if YES= X times normal value (2, 3, 4 times) * FibroScan	3.435	0.753

Tabla 19. Tabla con los resultados del análisis univariante donde se muestra la asociación significativa entre la fibrosis hepática y la presencia de: DM/hiperglucemia en ayunas ($\chi^2= 27,255$, $p < 0,001$); dislipemia ($\chi^2= 19,073$, $p < 0,001$); esteatosis hepática (diagnosticada mediante ecografía) ($\chi^2= 9,363$, $p= 0,002$). Abreviaturas: Fibroscan: Resultado del Fibroscan LSM > 7,5 Kpa, fibrosis hepática significativa.

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Age (years; autocalculable)	Se asumen varianzas iguales	2.663	.105	-3.213	168	.002
	No se asumen varianzas iguales			-3.837	41.726	.000
BSA (%)	Se asumen varianzas iguales	.676	.412	-1.021	141	.309
	No se asumen varianzas iguales			-.976	29.844	.337
PASI score (number)	Se asumen varianzas iguales	.286	.593	-.411	156	.682
	No se asumen varianzas iguales			-.497	41.697	.622
Height (cm)	Se asumen varianzas iguales	.460	.499	.366	168	.715
	No se asumen varianzas iguales			.417	39.426	.679
Weight (kg)	Se asumen varianzas iguales	.014	.905	-3.238	168	.001
	No se asumen varianzas iguales			-3.006	32.701	.005
PC (cm)	Se asumen varianzas iguales	3.421	.067	-4.226	100	.000
	No se asumen varianzas iguales			-6.078	39.578	.000
BMI (kg/m ²) autocalculable	Se asumen varianzas iguales	.010	.922	-4.244	168	.000
	No se asumen varianzas iguales			-4.098	33.680	.000
AST count (mg/dL)	Se asumen varianzas iguales	5.569	.019	-4.026	168	.000
	No se asumen varianzas iguales			-2.783	28.040	.010
ALT count (mg/dL)	Se asumen varianzas iguales	1.211	.273	-2.819	168	.005
	No se asumen varianzas iguales			-2.489	31.622	.018
Albumin (g/l)	Se asumen varianzas iguales	.003	.954	-1.320	151	.189
	No se asumen varianzas iguales			-1.550	35.596	.130
Platelets (x10 ⁹ /l)	Se asumen varianzas iguales	1.220	.271	-.497	168	.620
	No se asumen varianzas iguales			-.457	32.487	.651
GGT	Se asumen varianzas iguales	7.795	.006	-3.710	104	.000
	No se asumen varianzas iguales			-2.298	19.493	.033
NAFLD fibrosis score (result)	Se asumen varianzas iguales	.211	.647	-3.346	168	.001
	No se asumen varianzas iguales			-3.415	35.257	.002

Tabla 20. Resultados del análisis univariante, donde se observa una asociación estadísticamente significativa entre la fibrosis hepática (definida como LSM > 7,5 Kpa) y las siguientes variables cuantitativas: edad ($r = 3,21$, $p = 0,002$), peso ($r = 3,23$, $p = 0,001$), perímetro de cintura ($r = 4,22$, $p < 0,001$), IMC ($r = 4,24$, $p < 0,001$), recuento de AST ($r = 4,02$, $p < 0,001$), y resultados del *NAFLD fibrosis score* ($r = 3,34$, $p = 0,001$).

Sin embargo, al realizar un **análisis multivariante**, las variables que siguieron siendo significativos fueron únicamente la Diabetes Mellitus (DM) o glucosa alterada en ayunas, el índice de masa corporal (IMC) y la edad ($p < 0,001$). Estas tres variables combinadas constituyeron el mejor modelo para la fibrosis hepática (evaluada mediante elastografía transitoria), con un AUROC de 0,828 ($p < 0,0001$, IC 0,736–0,920). Así pues, el mejor modelo multivariante para la fibrosis hepática fue una combinación de DM/glucosa alterada en ayunas, aumento del IMC y edad. **Tabla 21**

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Área bajo la curva		
			Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
DM/Impaired fasting glucose (yes=1/no=0)	.722	.061	.000	.603	.842
BMI (kg/m ²) autocalculable	.754	.056	.000	.645	.863
Age (years; autocalculable)	.697	.050	.001	.599	.796
Probabilidad pronosticada	.828	.047	.000	.736	.920

Las variables de resultado de prueba: DM/Impaired fasting glucose (yes=1/no=0), BMI (kg/m²) autocalculable, Age (years; autocalculable) tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 21. Variables cuya combinación constituye el mejor modelo para la fibrosis hepática (evaluada mediante elastografía transitoria): DM o glucosa alterada en ayunas, el IMC y la edad ($p < 0,001$), con un AUROC de 0,828 ($p < 0,0001$, IC 0,736–0,920).

El análisis de la *curva receiver operating characteristic* (ROC) determinó que los mejores umbrales para detectar la presencia de fibrosis hepática eran una **edad igual o superior a 53 años** (área bajo la curva [AUC], 0,69), un **IMC igual o superior a 28,5** (AUC, 0,75) y la **presencia de DM o hiperglucemia en ayunas** (AUC, 0,72). **Figura 46**

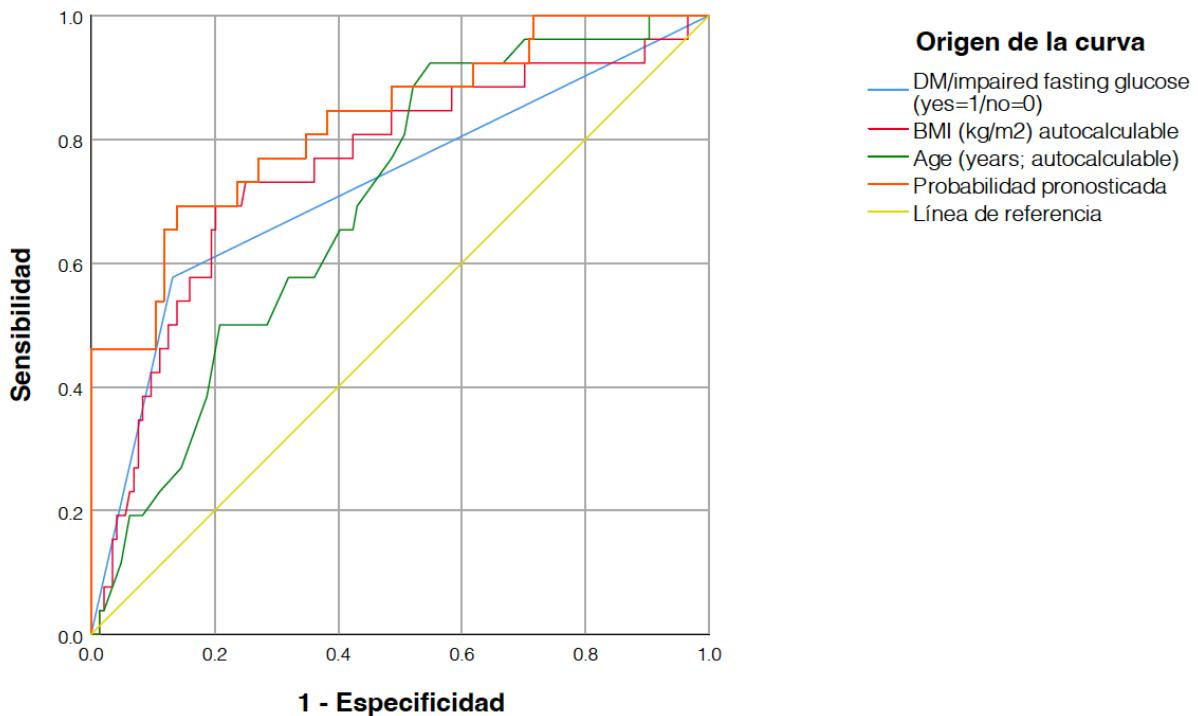


Figura 46. Gráfico de la *curva receiver operating characteristic* (ROC) con los mejores umbrales para detectar la presencia de fibrosis hepática a partir de las tres variables que generaban el mejor modelo predictivo: DM ó glucosa alterada en ayunas, IMC y edad.

No se halló asociación entre los valores alterados de FibroScan (LSM > 7,5 kPa) y el sexo ($\chi^2 = 2,776$, $p = 0,096$), la estatura ($r = 0,460$, $p = 0,715$), gravedad de la psoriasis (PASI y BSA: $r = 0,286$, $p = 0,682$ y $r = 0,676$, $p = 0,309$, respectivamente), presencia de artritis psoriásica ($\chi^2 = 0,423$, $p = 0,515$), hipertensión arterial ($\chi^2 = 3,209$, $p = 0,073$), hábito tabáquico ($\chi^2 = 2,829$, $p = 0,093$), otros factores hepatotóxicos ($\chi^2 = 0,033$, $p = 0,856$), elevación de las enzimas hepáticas séricas durante el tratamiento con MTX ($\chi^2 = 3,435$, $p = 0,753$), y niveles de aspartato aminotransferasa ($r = 1,211$, $p = 0,018$), gamma-glutamil transferasa ($r = 0,002$, $p = 0,932$), o albúmina ($r = 0,003$, $p = 0,189$).

7. DISCUSIÓN

Relación entre la dosis acumulada total de metotrexato y fibrosis hepática significativa

Clásicamente, el **tratamiento a largo plazo con metotrexato en pacientes con psoriasis** se ha asociado con el desarrollo de hígado graso y fibrosis hepática(47,75-77). Varios estudios han intentado investigar esta asociación no sólo en la psoriasis sino también en otras enfermedades sistémicas como la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn(12,15,17,46,78-93), con resultados variables según la población estudiada y el método utilizado para monitorizar la toxicidad hepática.

En los primeros estudios realizados mediante **biopsia hepática**, el uso de MTX parecía aumentar el riesgo de desarrollar fibrosis hepática en pacientes con psoriasis(17,94,95). El inconveniente de estos estudios es que su calidad era deficiente: el número de pacientes incluido fue muy bajo y había un marcado sesgo de selección de los pacientes. De hecho, en algunos de ellos existía un elevado porcentaje de pacientes con elevado consumo de alcohol(17). Además, no se observó una asociación entre la dosis acumulada de MTX y la fibrosis, lo que sugería que existían otros factores que podían influir en el desarrollo de fibrosis hepática(17,94,95).

Con la aparición de técnicas no invasivas para el diagnóstico de la fibrosis hepática, como los índices predictivos y la elastografía transitoria(49), surgieron nuevas investigaciones en este campo(21,79,80,87,92,95-103,²⁵²⁻²⁵⁹). Pero la mayoría de publicaciones en pacientes con psoriasis eran escasas,(21,80,101,102,Seitz et al., 2010) y muchas se basaban en índices predictivos de fibrosis(21,90,104,105, van der Voort et al., 2017).

Tras una revisión sistemática de todas las publicaciones hasta diciembre de 2022, encontramos 37 artículos que investigaban la prevalencia de fibrosis en pacientes con psoriasis mediante técnicas no invasivas(19, 27-62,Yongpisarn et al., 2022).

Los métodos utilizados para detectar la fibrosis hepática asociada a EHmet son variables: de todos ellos, veintidós usan la ET como método diagnóstico (27,29-34,36-42,44-46,48,49,51-53,66) (con una n total = 2222), mientras que entre los restantes: trece usan el propéptido N-terminal procolágeno III (PIIINP) (36,54-65) (n = 947), seis el índice FIB-4 (19,27,28,32,34,35) (n = 689), cinco el NAFLD fibrosis score (NFS)(28,32,34,35,47) (n = 477), cuatro el FibroTest-/FibroSure (34,43,50,66) (n = 285), dos AST to Platelet Ratio Index (APRI) (27,34) (n = 180), dos el Enhanced Liver Fibrosis score (ELF) (54,65) (n = 297), y solo uno: el Forns Index (34) (n = 63), el FibroMeter (34) (n = 64), el Hepascore (34) (n = 64), y el Fibrosis Probability Index (34) (n = 64)(27-66).

Además, aunque algunas publicaciones exploran la prevalencia de fibrosis hepática entre los pacientes con psoriasis, usando la elastografía transitoria, así como los factores de riesgo asociados al desarrollo de fibrosis en pacientes con psoriasis, el tratamiento con MTX no es el centro de atención de tales investigaciones^{183,184,252,254-257,259,260,262-268}.

Desde que se empezó esta Tesis Doctoral, se han publicado 5 estudios que han enfocado su objetivo a **determinar la prevalencia de fibrosis en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica en tratamiento con metotrexato**. En todos ellos el número de pacientes incluidos es inferior al nuestro (n = 6, 41, 55, 66, 111, respectivamente)²⁶⁹⁻²⁷³.

La nuestra es la mayor serie, analizada hasta la fecha, de pacientes con psoriasis que reciben MTX en práctica clínica, con el objetivo principal de investigar la relación entre la dosis acumulada total del fármaco y la fibrosis hepática.

Lo más interesante es que, independientemente del método de cribaje realizado, en todos los artículos publicados, la conclusión coincide con la de esta Tesis: la **dosis total acumulada de MTX no se correlaciona con los resultados del Fibroscan** (rigidez en kPa).

La serie más larga de todas después de la nuestra es la de Laharie et al.²⁶⁹, que comprende 111 pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX. En este estudio observacional también se incluyeron otras enfermedades inmunomedidas como la artritis reumatoide (n = 149; 28.8%) o la enfermedad de Crohn (n = 124; 23.9%), entre otras. En cuanto a los resultados, se observó una prevalencia de fibrosis significativa entre los pacientes con psoriasis del 10.8% (TE > 7.9 kPa).

Una de las mayores limitaciones del diseño de dicho estudio es que el consumo crónico de alcohol no se consideró un criterio de exclusión de los pacientes. Sabemos que el diagnóstico de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica requiere descartar el consumo crónico de alcohol, ya que las alteraciones hepáticas y las manifestaciones clínicas de ambas entidades pueden ser indistinguibles²⁶⁹. Además, entre los pacientes con psoriasis existe una alta prevalencia de consumo excesivo de alcohol, lo que hace especialmente relevante que se descarte esta asociación.

Por otro lado, la dosis total acumulada de MTX que utilizan en el citado estudio es de 1,5 g. Esto difiere de nuestra investigación. Nosotros nos basamos en una dosis total acumulada de 2,0 g porque es la más frecuentemente explicitada en las publicaciones y porque queríamos poner un valor de corte exigente que realmente reflejara el riesgo de progresión a fibrosis avanzada, teniendo en cuenta que los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, que reciben metotrexato, suelen hacerlo durante largos períodos de tiempo²⁶⁹. En nuestra serie, los resultados medios del Fibroscan fueron comparables cuando los pacientes se agruparon según la dosis total acumulada de MTX de corte (2000 mg).

A pesar de ello, las conclusiones a las que llegan Lahaire y colaboradores²⁶⁹ son las mismas que las nuestras: la fibrosis hepática grave es un acontecimiento raro en pacientes tratados con MTX y probablemente no está relacionada con la dosis total del fármaco.

Los demás estudios con el mismo objetivo que el nuestro, en pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX y evaluados mediante Fibroscan, llegan a la misma conclusión principal^{269–273}, excepto en el de Khandpur et al²⁶⁴. En éste evalúan 47 pacientes, todos los cuales acumulan > 1,5 g de MTX (no hay pacientes con menos dosis o sin MTX) y encuentran diferencias a partir de los 4 g, pero no con otros parámetros clínicos o analíticos. Asimismo, Lynch et al.²⁵⁴ observan una asociación entre la dosis acumulada de MTX y los resultados anormales del FibroTest, pero no con la ET.

Tiempo total de tratamiento con MTX y fibrosis hepática significativa en los pacientes con psoriasis

El **tiempo total de tratamiento con MTX** y su relación con la fibrosis hepática no fue el objetivo principal de nuestro estudio, aunque también analizamos la posible relación.

En algunas publicaciones, este parámetro ha sido el foco principal en lugar de la dosis total acumulada. A pesar de contar con menos evidencias, también es un factor importante a tener en cuenta, por lo que era interesante indagar su posible correlación con la rigidez hepática.

En nuestro estudio no encontramos relación entre el tiempo total acumulado recibiendo MTX y la fibrosis hepática. La mayoría de trabajos que investigan esta relación tampoco la encuentran^{261,262}.

Sin embargo, en un estudio transversal que realizamos en colaboración con otros centros españoles (Ensayo FIRST, incluido en la Tesis, **ANEXO 1**)¹⁸⁶ sí hallamos una relación positiva entre la duración del tratamiento con MTX y el riesgo de fibrosis avanzada, medidos con el NAFLD-FS ($\rho < 0,0002$) y el FIB-4 ($\rho < 0,0070$) en el análisis multivariante, relación que fue independiente de otras variables del modelo. Concretamente, los pacientes con riesgo de fibrosis avanzada recibieron tratamientos con MTX más largos que los del grupo de bajo riesgo (158,1 frente a 118,0 semanas para NAFLD-FS y 181,7 frente a 108,6 semanas para FIB-4). Esta relación no la observamos entre la duración del MTX y el riesgo de esteatosis hepática, medida con el Hepatic Steatosis Index (HSI). Una de las limitaciones de este estudio es todos los pacientes que se incluyeron llevaban al menos 16 semanas de tratamiento con MTX y, por lo tanto, no disponíamos de grupo control. Además, este hecho podía excluir del estudio a todos aquellos pacientes que no respondían al fármaco, o que no lo toleraron o presentaron eventos adversos, antes de las 16 semanas. Por otra parte, era un estudio transversal en el que no disponíamos de la dosis total acumulada de MTX de los pacientes, por lo que no se pudo establecer la posible correlación¹⁸⁶.

Finalmente, en este estudio¹⁸⁶, el riesgo de fibrosis hepática se dedujo a partir de índices predictivos. Son fórmulas que, como hemos visto, en su cálculo incluyen parámetros asociados a riesgo de fibrosis, como la edad y las transaminasas (FIB-4) o la edad, el IMC, la diabetes y las transaminasas (NAFLD-FS). Por lo tanto, son índices que asocian un riesgo, pero no son diagnósticos.

Otros factores de riesgo asociados a fibrosis hepática

Cuando realizamos el análisis multivariante para determinar qué **factores se asociaban a fibrosis** (al menos, con valores del Fibroscan LSM $> 7,5$ kPa), las variables que se mantuvieron significativas fueron únicamente: la diabetes mellitus (DM) o glucosa alterada en ayunas, el índice de masa corporal (IMC) y la edad ($\rho < 0,001$). Estas tres variables combinadas constituyeron el mejor modelo para la fibrosis hepática (evaluada mediante elastografía transitoria), con un AUROC de 0,828 ($\rho < 0,0001$, IC 0,736–0,920). En concreto, observamos que los mejores umbrales para detectar la presencia de fibrosis hepática eran una **edad igual o superior a 53 años** (área bajo la curva [AUC], 0,69), un **IMC igual o superior a 28,5** (AUC, 0,75) y la **presencia de DM o hiperglucemia en ayunas** (AUC, 0,72).

Es interesante resaltar que, en todas las publicaciones hasta la fecha, aunque hay cierta diversidad en las variables analizadas y en los resultados de los análisis univariantes, cuando se llevan a cabo los análisis de regresión multivariantes los factores asociados con valores anormales de fibrosis hepática, en pacientes con psoriasis, son la edad y los factores asociados al síndrome metabólico^{261,262,269,274}.

Específicamente, en el meta-análisis de Yongpisarn et al.²⁶¹, los factores asociados con fibrosis hepática tras el cálculo multivariante son una edad > 50 años, un IMC > 30 , la presencia de diabetes mellitus, hipertensión o dislipidemia, y el síndrome metabólico, con las siguientes odds ratios (OR) agrupadas: 2,20 (IC del 95%: 1,42-3,40; $I^2 = 0\%$), 3,67 (IC 95%: 2,37-5,68; $I^2 = 48,8\%$)

y 3,67 (IC 95%: 2,37-5,68; $I^2 = 48,8\%$). 68, $I^2 = 48,8\%$), 6,23 (IC 95%: 4,39-8,84, $I^2 = 42,4\%$), 2,82 (IC 95%: 1,68-4,74, $I^2 = 0\%$), 3,08 (IC 95%: 1,90-4,98, $I^2 = 0\%$) y 5,98 (IC 95%: 3,63-9,83, $I^2 = 17\%$), respectivamente.

En algunos estudios, como el de Lahaire et al.²⁶⁹ también encuentran como factor de riesgo el **consumo elevado de alcohol**. Aquí entra en juego el papel confusor del alcohol, que hemos comentado anteriormente, y que es un factor de riesgo conocido de progresión a fibrosis hepática. Lo mismo sucede en los trabajos de Tomaszewski et al.(Tomaszewski et al., 2021) y Maybury et al.²⁶², donde el consumo de alcohol se encuentra entre los factores de riesgo asociados a fibrosis. Es por este motivo que en este estudio lo definimos como un criterio de exclusión.

En el ensayo FirST¹⁸⁶ también encontramos una asociación entre hipertensión arterial, dislipemia, hábito enólico y riesgo de fibrosis hepática en el análisis multivariante. Otras variables, como el IMC, el peso y la diabetes, se relacionaron significativamente con el riesgo de fibrosis hepática medido por NAFLD-FS (como era de esperar, al formar parte de su fórmula), pero no cuando se midió por FIB-4. En este caso, el hecho de que algunos de los factores de riesgo de enfermedad hepática se utilicen para calcular las puntuaciones FIB-4 o NAFLD-FS limita los análisis sobre su contribución específica al riesgo de fibrosis hepática.

En esta Tesis, el análisis univariante mostró una asociación significativa entre la fibrosis (al menos significativa; LSM > 7,5 kPa) y la presencia de DM/hiperglucemia en ayunas, dislipemia, esteatosis hepática (diagnosticada mediante ultrasonografía), edad, peso, perímetro de cintura, IMC, los niveles de AST y la puntuación de fibrosis mediante el NAFLD-FS. Pero, como hemos visto, muchos de estos factores perdieron significación estadística en el análisis multivariante.

En cuanto a los **valores de AST sérica**, éstos estaban dentro del rango normal en todos los pacientes que evaluamos excepto en uno (99,5%). Este dato es interesante y concuerda con los conocimientos actuales sobre la EHmet. La progresión a esteatosis hepática y fibrosis suele ser asintomática hasta que se presenta cirrosis, y las pruebas hepáticas suelen ser normales o mínimamente elevadas.(28,134,135) Además, en un estudio piloto de dosificación farmacocinética guiada de MTX oral en pacientes con psoriasis, sólo en dos pacientes los niveles séricos de ALT se elevaron transitoriamente por encima del doble del límite superior de la normalidad (2/16 = 12,5%)(136). De hecho, en el consenso sobre el abordaje común del paciente con psoriasis y riesgo de esteatosis hepática metabólica en el que participamos, se descarta usar valores aislados de transaminasas como método único para el diagnóstico precoz de la EHmet, ya que pueden ser normales incluso con fibrosis avanzada^{123,166}. **ANEXO 2**

En este sentido, también disponemos de datos publicados recientemente del registro Biobadaderm²⁷⁵. El registro incluye 3171 pacientes con psoriasis expuestos a fármacos sistémicos (6279 ciclos de tratamiento) y en este artículo se pretende observar la incidencia de eventos adversos hepáticos en esta cohorte. En éste, la hipertransaminasemia incidente es el evento adverso más frecuente (tasa de incidencia de 21 por 1000 pacientes-año [IC 95% 18-23]), seguido del hígado graso no alcohólico (8 casos por 1000 pacientes-año [IC 95% 6-10]). En concreto, el metotrexato (aIRR 3,06 [2,31-4,4]; $p = 0,000$) y la ciclosporina (aIRR 2,37 [1,05-5,35]; $p = 0,0378$) son los fármacos sistémicos que se asocian a un mayor riesgo de hipertransaminasemia en comparación con los agentes anti-TNF- α . Sin embargo, ninguno de los tratamientos convencionales se asocia a la aparición de nuevos casos de hígado graso no alcohólico (HGNA)²⁷⁵. Estos hallazgos, aunque pueden tener distintas lecturas, sugieren que la hipertransaminasemia puede suceder durante el tratamiento con MTX, pero no tiene por qué ir

asociada a HGNA. Si bien es cierto que, cuando un paciente presenta una elevación persistente de los enzimas hepáticos, normalmente se le suspende o cambia el tratamiento.

Por último, el **género** (sexo femenino), la **gravedad de la psoriasis** y la presencia de **artritis psoriásica** se habían asociado erráticamente a la enfermedad hepática metabólica y al riesgo de fibrosis hepática en algunos estudios(21,137,138), pero en nuestro estudio no se observó ninguna asociación. Del mismo modo, tampoco se halló asociación entre los valores alterados de TE (LSM > 7,5 kPa) y la hipertensión arterial, el hábito tabáquico, los antecedentes de elevación de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con MTX y los niveles de ALT, gamma-glutamil transferasa o albúmina.

La gravedad de la psoriasis (BSA y PSA basales), la presencia de artritis psoriásica y el género no se asociaron a fibrosis hepática en nuestro estudio ni en el estudio transversal multicéntrico español que realizamos (*FirST study*)¹⁸⁶. Asimismo, tampoco aparecen como factores de riesgo para fibrosis hepática en el último meta-análisis publicado, contrariamente a lo que apuntaban investigaciones previas²⁶¹.

Las diferencias con publicaciones anteriores pueden explicarse por una muestra menor de pacientes incluidos, por un sesgo de selección, por diferentes características de la población (etnias), por la presencia de variables dependientes no descritas en algunos estudios (por ejemplo, tratamientos previos o concomitantes), o por otras características de los pacientes infradeclaradas, como la ingesta de alcohol.

Prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con psoriasis moderada-grave

Hemos observado una elevada **prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática** en nuestra cohorte. El **38,46%** de los pacientes (65/170) presentaban **esteatosis** hepática cuando se evaluaron con ecografía hepática, y el **15,3%** (26/170) **presentaban al menos fibrosis significativa (LSM > 7,5 kPa)** con elastografía.

En cuanto a la **esteatosis hepática**, se han observado resultados equivalentes en los últimos trabajos publicados, en los que la prevalencia del anteriormente denominado hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis oscila entre el 46,2% y el 65,5%(44,122-126), y es superior a la de los controles sin psoriasis(46). En estas publicaciones, la elevada prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis puede explicarse, al menos en parte, por la elevada prevalencia del síndrome metabólico en estos pacientes(46,127-129).

En cuanto a la prevalencia de **fibrosis hepática** en nuestra cohorte, entre los 26 pacientes que presentaron al menos fibrosis significativa (15,30%; F2, LSM > 7,5 kPa), 11 pacientes (8,82%) mostraban fibrosis hepática avanzada (LSM 9,6 kPa a 14 kPa) y 4 tenían valores sugestivos de cirrosis (LSM > 14,0 kPa).

Los datos concuerdan con los artículos publicados hasta la fecha en pacientes con psoriasis, en que la prevalencia observada de fibrosis hepática avanzada (LSM 10 kPa, FIB-4 > 3.25, NFS > 0.672, ELF > 9.8, FibroTest/FibroSure > 0.7), según el último meta-análisis publicado es del **9,66%** [IC 95%: 6,92-12,75%, $I^2 = 76,34\%$], mientras que los pacientes de bajo riesgo de fibrosis (LSM < 8 kPa, FIB-4 < 1.3, NFS < -1.455, FibroTest/FibroSure < 0.3) presentaron una prevalencia conjunta del 77,79% (IC 95%: 73,23-82,05%, $I^2 = 85,72\%$).

De todos modos, cabe destacar que en la misma revisión de Yongpisarn et al.²⁶¹, se observa que las cohortes sin MTX tienen una menor prevalencia de pacientes con alto riesgo de fibrosis hepática avanzada que las cohortes que utilizan MTX: 4,44% (IC 95%: 1,17-9,22%; $I^2 = 59,34\%$) vs. 12,25% (IC 95%: 6,02-20,08%; $I^2 = 82,34\%$), respectivamente, tras comprobar que no existe heterogeneidad significativa entre los distintos estudios incluidos en el meta-análisis. A pesar de que en ninguno de ellos se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las dosis acumuladas de MTX superiores a 1.500 mg y un mayor riesgo de fibrosis hepática, ni tampoco con el tiempo total de MTX. Este dato es interesante y nos lleva a la reflexión de que, es posible que el MTX tenga un papel en el desarrollo de esteatohepatitis o fibrosis, pero que este hecho dependerá de la presencia de factores de riesgo asociados, junto la predisposición individual de cada paciente.

Finalmente, en el ensayo FirST¹⁸⁶, observamos que el 64% de los pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX presentaban esteatosis hepática cuando se calculaba el riesgo con el índice HSI ≥ 36 y el 37.2% y el 26.2% presentaban riesgo de fibrosis hepática avanzada cuando se calculaba con el NAFLD-FS (≥ -1.455) y el FIB-4 (≥ 1.3), respectivamente. Estas estimaciones son superiores a las observadas en el presente estudio y publicaciones previas. Las diferencias pueden deberse a dos motivos principales: que los pacientes que incluimos en el estudio FirST presentaban mayor prevalencia de síndrome metabólico que la serie de nuestra Tesis (29.3% vs 25.2%), que en el primero había un 2.8% de pacientes con consumo de alcohol excesivo, y finalmente, a las herramientas que se usaron para medir el daño hepático. Los índices de esteatosis y fibrosis, aunque muy útiles y validados en EHmet, incluyen subrogadas y nos dan una estimación del riesgo de presentar esteatosis o fibrosis, y son útiles para el cribaje, pero no son diagnósticas¹²³. **ANEXO 2**

Correlación entre los índices predictivos de fibrosis hepática FIB-4 y NAFLD-FS y la elastografía transitoria

Aunque la ET es la prueba no invasiva con mejor fiabilidad para el diagnóstico y la exclusión de la fibrosis avanzada en pacientes con EHmet(33,41), también calculamos el **riesgo de fibrosis** a partir de 2 scores previamente validados y reconocidos internacionalmente en esta patología (FIB-4 y NAFLD-FS)²⁷⁶⁻²⁷⁸.

En nuestro estudio se observó una buena correlación entre los índices predictivos de fibrosis hepática (NAFLD-FS, FIB-4) y la elastografía transitoria (AUC), lo que se ha demostrado previamente en otras publicaciones^{122,123,276,278-280}.

La validación de estos índices no era nuestro objetivo, pero la correlación aporta solidez a nuestros hallazgos con la elastografía transitoria.

Asimismo, la corroboración de nuestros resultados con otros métodos no invasivos, que a veces están más disponibles en las consultas dermatológicas que la ET, puede facilitar su aplicación en práctica clínica.

Métodos diagnósticos utilizados para la detección de fibrosis hepática, limitaciones y valores de corte

Como hemos comentado previamente, la **biopsia hepática**, el *gold standard* para el diagnóstico de la hepatitis crónica y la fibrosis hepática, pero es un procedimiento invasivo que no está exento

de limitaciones (error de muestreo, variabilidad interna y externa, coste) y potenciales complicaciones que conducen a una morbilidad y mortalidad significativas(22-30).

Tradicionalmente, se requería una biopsia hepática para diagnosticar el hígado graso, confirmándose el diagnóstico al encontrar esteatosis en más del 5% de los hepatocitos²⁸¹⁻²⁸³. En la actualidad, el diagnóstico de esteatosis se acepta cuando se demuestra la presencia de grasa hepática mediante pruebas de imagen como la ecografía, el TAC abdominal o la resonancia magnética. Sin embargo, algunas pruebas, como la ecografía, sólo detectan la esteatosis cuando es superior al 30%²⁸⁴⁻²⁸⁶.

La **biopsia** permite diferenciar la esteatosis de la esteatohepatitis al identificar las lesiones características de la misma, establecer el grado de actividad y la intensidad de la fibrosis y, por tanto, el riesgo de progresión. Por este motivo, la biopsia, a pesar de sus inconvenientes, se sigue considerando el método diagnóstico de elección(22-30).

En este contexto, en la última década, han aparecido numerosos **métodos no invasivos** (*non-invasive tests*, NITs) para determinar tanto la esteatosis como la fibrosis hepática(20-25).

Actualmente disponemos de distintas herramientas no invasivas que han cambiado la forma de diagnosticar y seguir a estos pacientes: marcadores serológicos y fórmulas predictivas para determinar el riesgo de esteatosis (HSI, FLI) y de fibrosis hepática (NALFD fibrosis score, FIB-4, entre otros) y técnicas de imagen que miden la elasticidad hepática (elastografía, resonancia) o cuantifican la grasa (parámetro de atenuación controlada [CAP], resonancia). Estos métodos no invasivos han demostrado una especificidad y sensibilidad muy elevadas para detectar esteatosis y fibrosis hepática, así como una buena correlación con la biopsia hepática(25,31-34), especialmente en los estadios más avanzados de la enfermedad(25,35,36). Estos métodos están sustituyendo progresivamente a la biopsia en el diagnóstico y seguimiento de la EHmet.

En cuanto a la **determinación de la esteatosis hepática**, a pesar de los conocidos inconvenientes de la ecografía y de que sabemos que es observador-dependiente, usamos esta prueba para el diagnóstico de esteatosis hepática en nuestra cohorte porque es un método morfológico no invasivo, rápido de realizar, validado para el diagnóstico de esta patología y con alta fiabilidad cuando lo realiza un radiólogo experto²⁸⁵.

Actualmente, también disponemos del Controlled Attenuation Parameter (CAP) –Parámetro de Atenuación Controlada–, que es un método no invasivo, basado en ultrasonidos, que cuantifica la grasa hepática, independientemente de la fibrosis. Concretamente, mide la atenuación de las ondas de ultrasonido (es decir, la disminución gradual de la amplitud y la intensidad de la onda a través de un medio) y las compara con la atenuación en el hígado normal^{160,161}. La CAP habitualmente se mide con las mismas sondas del FibroScan, y ha demostrado una gran precisión en la evaluación de la esteatosis en comparación con la biopsia hepática. Los resultados del CAP suelen oscilar entre 100 y 400 dB/m. La presencia de esteatosis hepática se define por un CAP medio ≥ 236 dB/m. En cuanto a su correlación con la biopsia hepática, es posible determinar 3 grados de esteatosis según el nivel de CAP: ausente (S0) < 236 dB/m, leve (S1) ≥ 236 dB/m, moderada (S2) 270 dB/m, y grave (S3) ≥ 302 dB/m^{160,161}. Esta técnica se ha ido desarrollando e instaurando más recientemente en la práctica clínica habitual, pero no disponíamos de ella cuando empezamos nuestro estudio y actualmente sólo existe una publicación en el campo de la EHmet y la psoriasis²⁷³.

De todas formas, el objetivo principal de nuestro estudio no era evaluar la prevalencia de esteatosis hepática ni la asociación entre la toma de MTX y la presencia de grasa hepática, pues

el marcador pronóstico fundamental en la EHmet no es ésta, sino la existencia de inflamación y fibrosis hepática, y ambas las podemos detectar con la elastografía²⁸⁷.

En cuanto a la fibrosis del hígado, la **elastografía transitoria (ET)** es uno de los NITs más validados y con mejor precisión diagnóstica para la cuantificación de la rigidez hepática en enfermedad hepática grasa no alcohólica (o metabólica)(25,26,36,37,38-40). Por este motivo nuestro estudio se basó en esta técnica para la detección de la fibrosis en nuestra serie de pacientes.

Por último, la ET puede aplicarse utilizando dos **sondas diferentes, M y XL**. Inicialmente, con la sonda M original había un número no despreciable de exploraciones fallidas en pacientes obesos (4-16% según los estudios, y superior en algunas poblaciones con alta prevalencia de obesidad como la psoriasis), pero la introducción de la sonda XL ha disminuido significativamente este porcentaje(42,43).

La mayoría de artículos publicados en el campo de la fibrosis hepática en psoriasis fallaban en la cuantificación de la rigidez hepática en un alto porcentaje de los pacientes evaluados (hasta un 20% en algunas series), ya que no disponían de la sonda XL. La presencia de obesidad abdominal es muy frecuente entre los pacientes con psoriasis (10-30%) y es una limitación importante para la determinación de la fibrosis mediante elastografía con la sonda M^{196,287}.

Utilizamos la elastografía transitoria (ET) como herramienta de evaluación para detectar la fibrosis hepática, ya que se trata de un procedimiento rápido y no invasivo que ha demostrado una elevada precisión y reproducibilidad cuando se usa para evaluar la fibrosis hepática, en comparación con los parámetros sanguíneos y los índices predictivos(25,27,53,57,110,111). Además, la ET se ha validado para el cribado de la fibrosis hepática en pacientes con esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica(112) y permite evaluar el estado del hígado de un mayor número de pacientes que la biopsia hepática.

Una limitación importante de los estudios precedentes, excepto el de Talme et al(106), fue la falta de evaluación con sonda XL de los pacientes obesos. En los pacientes obesos, la prevalencia de esteatosis hepática es elevada, pero los resultados del FibroScan con sonda M suelen ser infructuosos, por lo que hubo que excluirlos del análisis(80,100-102,113) Además, las sondas FibroScan M y XL dan resultados significativamente diferentes, lo que podría conducir a una evaluación errónea de la fibrosis hepática si no se elige la sonda correcta. Si se tiene en cuenta que más de un tercio de los pacientes con psoriasis moderada o grave son obesos(114-116), esto puede dar lugar a un sesgo considerable. En nuestro estudio usamos la herramienta de selección automática de sondas del FibroScan para elegir con precisión la sonda adecuada para cada paciente.

Una revisión reciente sobre el uso de la ET en pacientes con psoriasis y/o artritis psoriásica^{288,289} señala que el uso de esta técnica es muy útil en la detección de fibrosis en este grupo de pacientes, pero que la evidencia todavía es baja, por lo que se necesitan más estudios para confirmar la verdadera asociación entre la dosis total acumulada de MTX y la aparición de fibrosis hepática. Asimismo, los autores destacan la necesidad de detallar la verdadera prevalencia de fibrosis entre los pacientes con enfermedades autoinflamatorias cutáneas, como la psoriasis.

Finalmente, otro factor que contribuye a confusión es la falta de homogeneidad entre los **valores de corte de la elastografía** para definir los distintos grados de fibrosis entre las publicaciones en psoriasis. Dependiendo de las publicaciones, el punto de corte para determinar si se trata de

fibrosis significativa, avanzada o cirrosis es variable, puesto este valor de corte es un compromiso entre sensibilidad y especificidad y puede estar influido por la enfermedad hepática subyacente. En esta Tesis escogimos los valores de corte del Fibroscan que están actualmente validados para EHmet y que han demostrado mayor fiabilidad diagnóstica: F0-F1 \leq 7,5 kPa; F2 (fibrosis significativa) 7,6 - 9,5 kPa; F3 (fibrosis avanzada) 9,6 – 14,0 kPa; F4 (cirrosis) $>$ 14,0 kPa.

Limitaciones

Hemos realizado un estudio transversal, que nos ha permitido describir la prevalencia de esteatosis y fibrosis hepática en nuestra cohorte e investigar los factores de riesgo asociados en práctica clínica, pero no disponemos de datos de seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

El tamaño de la muestra también puede ser una limitación y, aunque es la serie más larga analizada hasta la fecha, podrían existir sesgos de selección en los pacientes como la etnia o la gravedad de la psoriasis, ya que los dos hospitales participantes son centros de referencia de psoriasis en Catalunya.

Asimismo, cuando incluimos pacientes con dosis acumuladas altas de MTX, seguramente también estamos seleccionando aquellos pacientes que siguen con el fármaco porque responden bien y presentan buena tolerancia.

Finalmente, hay que remarcar que la elastografía transitoria es una prueba cuantitativa muy útil para diagnosticar a los pacientes con fibrosis hepática, pero, como ya hemos visto, los resultados son más fiables en estadios más avanzados de la enfermedad y la obesidad abdominal puede condicionar sus determinaciones (aunque con la sonda XL conseguimos solventar en gran medida esta limitación).

En resumen,

En el presente trabajo, **la dosis acumulada y la duración del tratamiento con MTX no se correlacionan con la presencia de fibrosis hepática** significativa (LSM $>$ 7,5 kPa), medida con elastografía transitoria, en pacientes con psoriasis. Tampoco hay diferencias entre dosis acumuladas mayores o menores de 2,0 g.

Se ha demostrado, además, que hay **otros factores de riesgo**, como la **DM, la obesidad y la edad**, que son los principales determinantes para el desarrollo de esteatosis y de fibrosis hepática en estos pacientes, lo que concuerda con las investigaciones previas publicadas.

Además, un porcentaje no despreciable de pacientes de nuestra serie presentan esteatosis, fibrosis significativa y fibrosis hepática avanzada, diagnosticada mediante elastografía transitoria, independientemente de la dosis y tiempo de tratamiento con MTX.

Así pues, teniendo en cuenta que la prevalencia de síndrome metabólico, esteatosis y fibrosis hepática es notable entre los pacientes con psoriasis, convendría efectuar un cribado y seguimiento adecuados en todos aquellos pacientes con riesgo de desarrollar fibrosis hepática. Según el último consenso publicado sería procedente aplicar un método no invasivo, como el FIB-4, a todos aquellos pacientes con psoriasis y al menos un factor de riesgo de síndrome metabólico¹²³. **ANEXO 2**

Probablemente, con especial atención a aquellos pacientes mayores de 53 años que presenten DM concomitante e IMC > 28,5.

Asimismo, sería recomendable abordar los factores de riesgo subyacentes, independientemente del fármaco sistémico que reciban, y seleccionar el tratamiento apropiado en cada caso, tal como recomendamos en las últimas guías de consenso publicadas y en la revisión que hemos realizado recientemente junto a hepatólogos especialistas en el tema¹⁴³. **ANEXO 3**

8. CONCLUSIONES

1 – La **dosis acumulada total de metotrexato NO** se asocia con la presencia de **fibrosis hepática significativa** (LSM > 7,5 kPa), evaluada mediante elastografía transitoria, en pacientes con psoriasis.

En nuestro estudio en pacientes con psoriasis moderada o grave, hemos observado que no existe correlación entre la dosis acumulada total de MTX y la presencia de fibrosis hepática significativa o avanzada, medida con elastografía transitoria.

2 – El **tiempo total de tratamiento con MTX** (independientemente de la dosis acumulada) **NO** se relaciona con la aparición de **fibrosis hepática significativa** (evaluada con elastografía transitoria, LSM > 7,5 kPa) en los pacientes con psoriasis.

3 – Existen **otras variables** (o factores de riesgo) en los pacientes con psoriasis que se asocian a la presencia de **fibrosis hepática**.

Hemos observado que los factores más importantes para el desarrollo de fibrosis significativa en nuestra serie son la presencia de diabetes mellitus (DM) o la intolerancia oral a la glucosa, un índice de masa corporal (IMC) > 28,5 y la edad (> 53 años).

4- Hemos observado que la **prevalencia de esteatosis hepática** en los pacientes con psoriasis moderada-grave es del **38,46%** y que la de **fibrosis hepática significativa** es **15,30%**.

5 – Los **índices predictivos de fibrosis hepática** FIB-4 y NAFLD fibrosis score muestran una correlación positiva con los valores de LSM de la elastografía transitoria en los pacientes con psoriasis moderada-grave.

Por lo tanto, el MTX podría prescribirse de forma segura en aquellos pacientes con psoriasis moderada o grave que son candidatos a tratamiento sistémico, siempre y cuando no presenten factores de riesgo para fibrosis hepática y se realice un

9. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Las líneas de investigación de nuestro equipo se están desarrollando en los siguientes temas, relacionados con las enfermedades autoinflamatorias cutáneas:

- Estudio de los factores de riesgo cardiovasculares y síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y hidrosadenitis supurativa (HS). El análisis de posibles marcadores a través de tests no invasivos (o mínimamente invasivos) es motivo de múltiples estudios actuales y puede indicar el pronóstico de nuestros pacientes. En algunos de ellos participamos como investigadores colaboradores (metabolómica y proteómica en psoriasis y artritis psoriásica) y otros como investigadores principales (hidrosadenitis supurativa), en colaboración con el Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Centre Cerca.
- Estudio observacional sobre a la influencia en estos factores de los tratamientos sistémicos en los pacientes con psoriasis e hidrosadenitis supurativa: metformina, análogos del receptor del GLP1, fármacos biológicos (inhibidores IL-17 y 23). Investigadora colaboradora.
- Detección precoz de artritis mediante la ecografía-doppler de alta resolución y doppler en pacientes con psoriasis e HS.
- Estudio observacional prospectivo sobre los datos demográficos y comorbilidades en pacientes con hidrosadenitis supurativa, a través del registro español de hidrosadenitis supurativa, con el apoyo del Grupo de Trabajo Español de Hidrosadenitis Supurativa. Investigadora principal.
- Análisis de fenotipos y comorbilidades a partir de datos clínicos y proteómica en pacientes con hidrosadenitis supurativa, en colaboración con el Institut de Recerca, Centre Cerca. Investigadora principal.
- Estudio de factores pronósticos de progresión en hidrosadenitis supurativa:
 - Elastografía con ondas de cizallamiento (*shear wave elastography, SWE*) y ecografía de alta frecuencia-doppler para la cuantificación de la fibrosis de los *sinus tracts* en HS. Artículo publicado.
 - Correlación HFUS-doppler-SWE con la histología en las fistulas en HS. Aceptado CEIC.
 - Velocidad de progresión en HS. Aceptado CEIC y aceptado para publicación en revista científica.
 - Evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico a través de parámetros clínicos, analíticos y ecográficos en HS. Aceptado CEIC.
- Proyectos relacionados con Salud Digital e Inteligencia Artificial, en colaboración con el *Departament de Salut Digital i Innovació* del HSCSP y el HUB Sant Pau:
 - *Chatbot* para consejo y resolución preguntas de salud en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y HS.
 - *App* para el recuento de lesiones, localización y determinación gravedad en HS.
 - Utilidad y aplicabilidad de *wearables* en dermatología.
 - Proyecto de interpretación del lenguaje natural aplicado a la recogida de datos en dermatología.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Global report on psoriasis. World Health Organization <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565189> (2016).
2. Kimmel, G. W. & Lebwohl, M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. *Updates in Clinical Dermatology* (2018) doi:10.1007/978-3-319-90107-7_1.
3. van de Kerkhof PCM & Nestlé FO. Psoriasis. in *Dermatología* (eds. Bologna JL, Schaffer JV & Cerroni L) vol. 1 138–160 (Elsevier, 2018).
4. Michalek, I. M., Loring, B. & John, S. M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **31**, 205–212 (2017).
5. Parisi, R. et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. *The BMJ* **369**, (2020).
6. Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M. & Ashcroft, D. M. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology* **133**, 377–385 (2013).
7. Ferrández, C., Carrascosa, J. M. & Toro, M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr* **105**, 504–509 (2014).
8. Ferrández, C., Pujol, R. M., García-Patos, V., Bordas, X. & Smandía, J. A. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol* **46**, 867–873 (2002).
9. Henseler, T. & Christophers, E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* **13**, 450–456 (1985).
10. Nestle, F. O., Kaplan, D. H. & Barker, J. Psoriasis. *N Engl J Med* **361**, 496–509 (2009).
11. Zeng, J., Luo, S., Huang, Y. & Lu, Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* **44**, 863–872 (2017).
12. Capon, F., Trembath, R. C. & Barker, J. N. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* **22**, 339–347 (2004).
13. Capon, F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* **18**, (2017).
14. Dand, N. et al. Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signalling. *Hum Mol Genet* **26**, 4301–4313 (2017).
15. Tsoi, L. C. et al. ARTICLE Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nat Commun* **8**, (2017).
16. Puig, L., Julià, A. & Marsal, S. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. *Actas Dermosifiliogr* **105**, 535–545 (2014).
17. Yamanaka, K., Yamamoto, O. & Honda, T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol* **48**, 722–731 (2021).
18. Ghaffarinia, A. et al. Psoriatic Resolved Skin Epidermal Keratinocytes Retain Disease-Residual Transcriptomic and Epigenomic Profiles. *Int J Mol Sci* **24**, (2023).
19. Gao, L. & Lu, Q. The critical importance of epigenetics in autoimmune-related skin diseases. *Front Med* (2023) doi:10.1007/S11684-022-0980-8.
20. Xu, X. et al. Genome-wide DNA methylation of Munro's microabscess reveals the epigenetic regulation in the pathogenesis of psoriasis. *Front Immunol* **13**, (2022).
21. Chandra, A., Senapati, S., Roy, S., Chatterjee, G. & Chatterjee, R. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics* **10**, (2018).
22. Chen, M. et al. Hypermethylation of HLA-C may be an epigenetic marker in psoriasis. *J Dermatol Sci* **83**, 10–16 (2016).
23. Zhang, P. et al. Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris. *J Autoimmun* **41**, 17–24 (2013).
24. Zhang, P., Su, Y., Chen, H., Zhao, M. & Lu, Q. Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* **60**, 40–42 (2010).
25. Choy, C. T. et al. A Novel E3 Probiotics Formula Restored Gut Dysbiosis and Remodelled Gut Microbial Network and Microbiome Dysbiosis Index (MDI) in Southern Chinese Adult Psoriasis Patients. *Int J Mol Sci* **24**, (2023).
26. Chen, Y., Knight, R. & Gallo, R. L. Evolving approaches to profiling the microbiome in skin disease. *Front Immunol* **14**, 1151527 (2023).
27. Ali Abd S, Alsaffar JMJ, Agop AK & Kadhem EJ. Comparison of Skin Bacteria between Psoriasis Patients and Healthy Control. *Arch Razi Inst.* **77**, 1737–1740 (2022).

28. Buhaş, M. C. *et al.* Gut Microbiota in Psoriasis. *Nutrients* **14**, (2022).
29. N Kamada, G. C. N. I. G. N. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat. Immunol.* **14**, 685–690 (2013).
30. Hidalgo-Cantabrana, C. *et al.* Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* **181**, 1287–1295 (2019).
31. Chang, H. W. *et al.* Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome* **6**, (2018).
32. Polak, K. *et al.* Psoriasis and gut microbiome—current state of art. *Int J Mol Sci* **22**, (2021).
33. De La, M., Failla, V. & Nikkels, A. F. Psoriasis: State of the art 2013: Part I: Clinical, historical, epidemiological and genetic aspects, co-morbidities and pathogenesis. *Acta Clin Belg* **68**, 427–432 (2013).
34. Zeng, J., Luo, S., Huang, Y. & Lu, Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* **44**, 863–872 (2017).
35. Naldi, L., Peli, L., Parazzini, F., Carrel, C. F. & Psoriasis Study Group of the Italian Group for Epidemiological Research in Dermatology. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *J Am Acad Dermatol* **44**, 433–8 (2001).
36. Naldi, L. *et al.* Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* **125**, 61–67 (2005).
37. Schön, M. P., Wilsmann-Theis, D. & Michael Schön, C. P. Current developments and perspectives in psoriasis. (2023) doi:10.1111/ddg.15033.
38. Yamanaka, K. & Mizutani, H. ‘Inflammatory skin March’: IL-1-mediated skin inflammation, atopic dermatitis, and psoriasis to cardiovascular events. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **136**, 823–824 (2015).
39. Buckner, J. H. Mechanisms of impaired regulation by CD4+ CD25+ FOXP3+ regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* **10**, 849–859 (2010).
40. Rioux, G. *et al.* Transcriptome profiling analyses in psoriasis: A dynamic contribution of keratinocytes to the pathogenesis. *Genes (Basel)* **11**, 1–22 (2020).
41. Eberl, G., Colonna, M., Santo, J. P. D. & McKenzie, A. N. J. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science* **348**, (2015).
42. Gouirand, V., Habrylo, I. & Rosenblum, M. D. Regulatory T Cells and Inflammatory Mediators in Autoimmune Disease. *J Invest Dermatol* **142**, 774–780 (2022).
43. Grän, F., Kerstan, A., Serfling, E., Goebeler, M. & Muhammad, K. Focus: Skin: Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med* **93**, 97 (2020).
44. Hawkes, J. E., Chan, T. C. & Krueger, J. G. Psoriasis Pathogenesis and the Development of Novel, Targeted Immune Therapies. *J Allergy Clin Immunol* **140**, 645 (2017).
45. He, H. *et al.* Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **147**, 199–212 (2021).
46. Kim, J. & Krueger, J. G. The Immunopathogenesis of Psoriasis. *Dermatol Clin* **33**, 13–23 (2015).
47. Chiricozzi, A., Romanelli, P., Volpe, E., Borsellino, G. & Romanelli, M. Molecular Sciences Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. doi:10.3390/ijms19010179.
48. Griffiths, C. E. & Barker, J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* **370**, 263–271 (2007).
49. Lande, R. *et al.* Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* **449**, 564–569 (2007).
50. Fuentes-Duculan, J. *et al.* Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Exp Dermatol* **26**, 1075–1082 (2017).
51. Zhou, X. *et al.* Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* **13**, 69–78 (2003).
52. Mehta, H. *et al.* Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *Journal of Investigative Dermatology* **141**, 1707–1718.e9 (2021).
53. Pasquali, L. *et al.* The keratinocyte transcriptome in psoriasis: Pathways related to immune responses, cell cycle and keratinization. *Acta Derm Venereol* **99**, 196–205 (2019).
54. Zhou, X., Chen, Y., Cui, L., Shi, Y. & Guo, C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. doi:10.1038/s41419-022-04523-3.

55. Hawkes, J. E., Yan, B. Y., Chan, T. C. & Krueger, J. G. Discovery of the IL-23/IL-17 Signaling Pathway and the Treatment of Psoriasis. *J Immunol* **201**, 1605–1613 (2018).
56. Frew, J. W., Hawkes, J. E. & Krueger, J. G. Topical, systemic and biologic therapies in hidradenitis suppurativa: pathogenic insights by examining therapeutic mechanisms. *Ther Adv Chronic Dis* **10**, 2040622319830646 (2019).
57. Puig, L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* **13**, 525–534 (2017).
58. Blauvelt, A. & Chiricozzi, A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* **55**, 379–390 (2018).
59. Chiricozzi, A. & Krueger, J. G. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs* **22**, 993–1005 (2013).
60. Puig, L. & Carrascosa, J. M. Therapeutic implications of IL-17A blockade in psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* **105 Suppl**, 1–5 (2014).
61. Kim, J., Moreno, A. & Krueger, J. G. The imbalance between Type 17 T-cells and regulatory immune cell subsets in psoriasis vulgaris. *Front Immunol* **13**, (2022).
62. Brembilla, N. C., Senra, L. & Boehncke, W. H. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol* **9**, (2018).
63. Res, P. C. M. et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One* **5**, (2010).
64. Chan, T. C., Hawkes, J. E. & Krueger, J. G. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *Ther Adv Chronic Dis* **9**, 111–119 (2018).
65. Ottaviani, C. et al. CD56brightCD16(-) NK cells accumulate in psoriatic skin in response to CXCL10 and CCL5 and exacerbate skin inflammation. *Eur J Immunol* **36**, 118–128 (2006).
66. Casciano, F. et al. CCR4+ Skin-Tropic Phenotype as a Feature of Central Memory CD8+ T Cells in Healthy Subjects and Psoriasis Patients. *Front Immunol* **11**, (2020).
67. Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Lowes, M. A. & Krueger, J. G. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol* **131**, 391–400 (2011).
68. Tokura, Y., Phadungsaksawasdi, P., Kurihara, K., Fujiyama, T. & Honda, T. Pathophysiology of Skin Resident Memory T Cells. *Front Immunol* **11**, (2021).
69. Suárez-Fariñas, M., Fuentes-Duculan, J., Lowes, M. A. & Krueger, J. G. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol* **131**, 391–400 (2011).
70. Blauvelt, A. Resident Memory T Cells in Psoriasis: Key to a Cure? <https://doi.org/10.1177/24755303221127338> **7**, 157–159 (2022).
71. Cheuk, S. et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol* **192**, 3111–3120 (2014).
72. MacKay, L. K. et al. The developmental pathway for CD103+ CD8+ tissue-resident memory T cells of skin. *Nat Immunol* **14**, 1294–1301 (2013).
73. Shen, Q. et al. Advances in pathogenesis and nanoparticles (NPs)-mediated treatment of psoriasis. (2022) doi:10.3389/fimmu.2022.1089262.
74. Nogueira, M., Puig, L. & Torres, T. JAK Inhibitors for Treatment of Psoriasis: Focus on Selective TYK2 Inhibitors. *Drugs* **80**, 341–352 (2020).
75. Furumoto, Y. & Gadina, M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs* **27**, 431–438 (2013).
76. Li, G. et al. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors. *Eur J Med Chem* **250**, (2023).
77. Page, C. P. & Spina, D. Phosphodiesterase inhibitors in the treatment of inflammatory diseases. *Handb Exp Pharmacol* **204**, 391–414 (2011).
78. Kofoed, K., Skov, L. & Zachariae, C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* **95**, 133–139 (2015).
79. Tomar, Y., Gorantla, S. & Singhvi, G. Insight into the pivotal role of signaling pathways in psoriasis pathogenesis, potential therapeutic molecules and drug delivery approaches. *Drug Discov Today* **28**, (2023).
80. Kofoed, K., Skov, L. & Zachariae, C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* **95**, 133–139 (2015).
81. Carrascosa, J. M., Bonanad, C., Dauden, E., Botella, R. & Olveira-Martín, A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* **108**, 506–514 (2017).

82. Azuaga, A. B., Ramírez, J. & Cañete, J. D. Psoriatic Arthritis: Pathogenesis and Targeted Therapies. (2023) doi:10.3390/ijms24054901.
83. E, D., AJ, B. & C, B. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **32**, 2058–2073.
84. Daudén, E. et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr* **103 Suppl**, 1–64 (2012).
85. Srivastava, A. K. et al. Insights into interplay of immunopathophysiological events and molecular mechanistic cascades in psoriasis and its associated comorbidities. *J Autoimmun* **118**, 102614 (2021).
86. Lebwohl, M. G. et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* **70**, 871-81.e1–30 (2014).
87. Tillett, W. et al. Disease Characteristics and the Burden of Joint and Skin Involvement Amongst People With Psoriatic Arthritis: A Population Survey. *Rheumatol Ther* **7**, 617–637 (2020).
88. Estebaránz, J. L. L. et al. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis in psoriasis patients in spain. Limitations of PASE as a screening tool. *European Journal of Dermatology* **25**, 57–63 (2015).
89. Chandran, V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* **44**, 149–56 (2013).
90. Gooderham, M. J., Papp, K. A. & Lynde, C. W. Shifting the focus – the primary role of IL-23 in psoriasis and other inflammatory disorders. (2018) doi:10.1111/jdv.14868.
91. Takeshita, J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol* **76**, 377–390 (2017).
92. Takeshita, J. et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol* **76**, 393–403 (2017).
93. Barros, G., Duran, P., Vera, I. & Bermúdez, V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* **23**, (2022).
94. El-Boghdady, N. A., Ismail, M. F., Abd-Alhameed, M. F., Ahmed, A. S. & Ahmed, H. H. Bidirectional Association between Psoriasis and Obesity: Benefits and Risks. *Journal of Interferon and Cytokine Research* **38**, 12–19 (2018).
95. Ko, S. H. et al. Lifestyle changes for treating psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* **7**, (2019).
96. Jensen, P. & Skov, L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology* **232**, 633–639 (2017).
97. Caglia, M. T. & Krueger, G. G. Psoriasis and the obesity epidemic: the effect of weight loss. *JAMA Dermatol* **149**, 786–7 (2013).
98. Gisondi, P., Bellinato, F., Girolomoni, G. & Albanesi, C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front Pharmacol* **11**, (2020).
99. Singh, S., Young, P. & Armstrong, A. W. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One* **12**, (2017).
100. Carolina Fragozo-Ramos, M. Síndrome metabólico: revisión de la literatura Metabolic syndrome: a literature review. (2022) doi:10.36384/01232576.559.
101. Swarup, S., Goyal, A., Grigorova, Y. & Zeltser, R. *Metabolic Syndrome*. StatPearls (StatPearls Publishing, 2022).
102. Rask-Madsen, C. & Kahn, C. R. Tissue-Specific Insulin Signaling, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32**, 2052–2059 (2012).
103. Rask-Madsen, C. & Kahn, C. R. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **32**, 2052–9 (2012).
104. De Brandt, E. & Hillary, T. Comorbid Psoriasis and Metabolic Syndrome: Clinical Implications and Optimal Management. *Psoriasis (Auckl)* **12**, 113–126 (2022).
105. Garshick, M. S., Ward, N. L., Krueger, J. G. & Berger, J. S. Cardiovascular Risk in Patients With Psoriasis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* **77**, 1670–1680 (2021).
106. Gisondi, P. et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology* **157**, 68–73 (2007).
107. Lockshin, B., Balagula, Y. & Merola, J. F. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **79**, 345–352 (2018).
108. Furue, M., Tsuji, G., Chiba, T. & Kadono, T. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: Beyond the skin. *Internal Medicine* **56**, 1613–1619 (2017).
109. Pereira, R., Amladi, S. & Varthakavi, P. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* **56**, 520–526 (2011).

110. Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M. & al., et. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *J Am Acad Dermatol* **76**, 377–390 (2017).
111. Armstrong, A. W., Harskamp, C. T. & Armstrong, E. J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* **149**, 84–91 (2013).
112. Abd El Aziz, M. S., Kahle, M., Meier, J. J. & Nauck, M. A. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* **19**, 216–227 (2017).
113. Daudén, E. et al. Integrated Approach to Comorbidity in Patients With Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* **103**, 1–64 (2012).
114. Armstrong, A. W., Harskamp, C. T. & Armstrong, E. J. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* **31**, 433–443 (2013).
115. Ma, C., Harskamp, C. T., Armstrong, E. J. & Armstrong, A. W. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol* **168**, 486–495 (2013).
116. Mehta, N. N. et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis* **224**, 218–221 (2012).
117. Berg, A. R. et al. Cholesterol efflux capacity is associated with lipoprotein size and vascular health in mild to moderate psoriasis. *Front Cardiovasc Med* **10**, 1 (2023).
118. Aller, R. et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol* **41**, 328–349 (2018).
119. Romero-Gómez, M. & Ampuero, J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). *Revista española de enfermedades digestivas* **113**, 161–163 (2021).
120. Shiha, G. & Mousa, N. Non-alcoholic steatohepatitis or metabolic-associated fatty liver: time to change. *Hepatobiliary Surg Nutr* **10**, 123–125 (2021).
121. Fouad, Y. Metabolic-associated fatty liver disease: New nomenclature and approach with hot debate. *World J Hepatol* **15**, 123–128 (2023).
122. Mantovani, A. & Dalbeni, A. NAFLD, MAFLD and DAFLD. *Digestive and Liver Disease* **52**, 1519–1520 (2020).
123. Carrascosa, J. M. et al. Common Approach to Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Psoriasis: Consensus-Based Recommendations From a Multidisciplinary Group of Experts. *Actas Dermosifiliogr* (2023) doi:10.1016/j.ad.2023.01.004.
124. Romero-Gómez, M. et al. AEEH «Consensus about detection and referral of hidden prevalent liver diseases». *Gastroenterol Hepatol* **46**, 236–247 (2023).
125. Brazzelli, V. et al. Psoriasis and Diabetes, a Dangerous Association: Evaluation of Insulin Resistance, Lipid Abnormalities, and Cardiovascular Risk Biomarkers. *Front Med (Lausanne)* **8**, 605691 (2021).
126. Gelfand, J. M., Troxel, A. B., Lewis, J. D. & al., et. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* **143**, 1493–1499 (2007).
127. Mehta, N. N. et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* **31**, 1000–1006 (2010).
128. Branisteanu, D. E. et al. Cardiovascular comorbidities in psoriasis (Review). *Exp Ther Med* **23**, 152 (2022).
129. Branisteanu, D. et al. Cardiovascular comorbidities in psoriasis (Review). *Exp Ther Med* **23**, 152 (2021).
130. Gadina, M. et al. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol* **9**, 1 (2018).
131. Sajja, A. P., Joshi, A. A., Teague, H. L., Dey, A. K. & Mehta, N. N. Potential immunological links between psoriasis and cardiovascular disease. *Front Immunol* **9**, 1 (2018).
132. Andújar, I., Esplugues, J. V & García-Martínez, P. Looking beyond the Skin: Pathophysiology of Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis and the Protective Role of Biologics. *Pharmaceuticals (Basel)* **15**, 1 (2022).
133. González-Cantero, A. et al. Impact of Biological Agents on Imaging and Biomarkers of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Investigative Dermatology* **141**, 2402–2411 (2021).
134. Juanola, O., Martínez-López, S., Francés, R. & Gómez-Hurtado, I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Metabolic, Genetic, Epigenetic and Environmental Risk Factors. *Int J Environ Res Public Health* **18**, 1 (2021).

135. Dauden, E. *et al.* Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* **32**, 2058–2073 (2018).
136. Ampuero, J. *et al.* Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J Hepatol* **73**, 17–25 (2020).
137. Younossi, Z. M. *et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* **64**, 73–84 (2016).
138. Reccia, I. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism* **72**, 94–108 (2017).
139. Eslam, M. *et al.* MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* **158**, 1999-2014.e1 (2020).
140. Brunt, E. M. *et al.* NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. *CONCISE REVIEW | Hepatology* **73**, 2021 (2020).
141. Vernon, G., Baranova, A. & Younossi, Z. M. Systematic review: The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* **34**, 274–285 (2011).
142. Younossi, Z. M., Marchesini, G., Pinto-Cortez, H. & Petta, S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation* **103**, 22–27 (2019).
143. Olveira, A. *et al.* The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life (Basel)* **13**, (2023).
144. Aller, R. *et al.* Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* **41**, 328–349 (2018).
145. Tilg, H., Adolph, T. E., Dudek, M. & Knolle, P. Non-alcoholic fatty liver disease: the interplay between metabolism, microbes and immunity. *Nat Metab* **3**, 1596–1607 (2021).
146. Li, Q. *et al.* Role of age, gender and ethnicity in the association between visceral adiposity index and non-alcoholic fatty liver disease among US adults (NHANES 2003-2018): Cross-sectional study. *BMJ Open* **12**, (2022).
147. Huby, T. & Gautier, E. L. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Immunol* **22**, 429–443 (2022).
148. Wang, H., Mehal, W., Nagy, L. E. & Rotman, Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cellular & Molecular Immunology* **2020** *18*:1 **18**, 73–91 (2020).
149. Li, L. *et al.* Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obesity Reviews* **17**, 510–519 (2016).
150. Tincopa, M. A. & Loomba, R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* (2023) doi:10.1016/S2468-1253(23)00066-3.
151. Festi, D. *et al.* Review article: The diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease - Availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther* **37**, 392–400 (2013).
152. Tannapfel, A. *et al.* Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* **458**, 511–523 (2011).
153. Loomba, R. & Adams, L. A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut* **69**, 1343–1352 (2020).
154. Vilar-Gomez, E. & Chalasani, N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol* **68**, 305–315 (2018).
155. Lee, J.-H. *et al.* Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* **42**, 503–508 (2010).
156. Bedogni, G. *et al.* The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* **6**, 33 (2006).
157. Bedogni, G. *et al.* The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* **6**, 33 (2006).
158. Graffigna, M. *et al.* Diagnóstico de esteatosis hepática por métodos clínicos, bioquímicos y por imágenes. *Rev Argent Endocrinol Metab* **54**, 37–46 (2017).
159. Caballería Rovira, L., Majeed, I., Martínez Escudé, A., Arteaga Pillasagua, I. & Torán Monserrat, P. Esteatosis hepática: diagnóstico y seguimiento. *FMC* **24**, 378–389 (2017).
160. Myers, R. P. *et al.* Controlled Attenuation Parameter (CAP): A noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver International* **32**, 902–910 (2012).
161. Eskridge, W. *et al.* Screening for undiagnosed non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH): A population-based risk factor assessment using vibration controlled transient elastography (VCTE). *PLoS One* **16**, (2021).

162. Karlas, T. *et al.* Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* **66**, (2017).
163. Eslam, M. *et al.* A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* **73**, 202–209 (2020).
164. Gosalia, D. *et al.* Accuracy of Noninvasive Diagnostic Tests for the Detection of Significant and Advanced Fibrosis Stages in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Literature Review of the US Studies. (2022) doi:10.3390/diagnostics12112608.
165. ADAMS, L. A. & FELDSTEIN, A. E. Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis. *J Dig Dis* **12**, 10–16 (2011).
166. Marchesini, G. *et al.* EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* **64**, 1388–1402 (2016).
167. Angulo, P. *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **45**, 846–854 (2007).
168. Sumida, Y. *et al.* Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* **12**, 2 (2012).
169. Ampuero, J. *et al.* Development and Validation of Hepmet Fibrosis Scoring System—A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **18**, 216–225.e5 (2020).
170. Peleg, N., Issachar, A., Sneh-Arbib, O. & Shlomai, A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* **49**, 1133–1138 (2017).
171. Harrison, S. A., Oliver, D., Arnold, H. L., Gogia, S. & Neuschwander-Tetri, B. A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* **57**, 1441–1447 (2008).
172. Guha, I. N. *et al.* Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* **47**, 455–460 (2008).
173. Fedchuk, L. *et al.* Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* **40**, 1209–1222 (2014).
174. Zhang, M. Imaging Biomarkers for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Acad Radiol* **26**, 869–871 (2019).
175. Gu, Q. *et al.* A meta-analysis on the diagnostic performance of magnetic resonance imaging and transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Clin Invest* **51**, (2021).
176. Taru, M. G. *et al.* How to Identify Advanced Fibrosis in Adult Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Using Ultrasound Elastography—A Review of the Literature and Proposed Multistep Approach. *Diagnostics (Basel)* **13**, (2023).
177. Villani, R., Lupo, P., Sangineto, M., Romano, A. D. & Serviddio, G. Liver Ultrasound Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A State-of-the-Art Summary. *Diagnostics (Basel)* **13**, (2023).
178. Chow, K. W., Futela, P., Saharan, A. & Saab, S. Comparison of Guidelines for the Screening, Diagnosis, and Noninvasive Assessment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol* (2023) doi:10.1016/j.jceh.2023.01.016.
179. Hamurcu Varol, P., Kaya, E., Alphan, E. & Yilmaz, Y. Role of intensive dietary and lifestyle interventions in the treatment of lean nonalcoholic fatty liver disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **32**, 1352–1357 (2020).
180. Dongiovanni, P., Paolini, E., Corsini, A., Sirtori, C. R. & Ruscica, M. Nonalcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated fatty liver disease diagnoses and cardiovascular diseases: From epidemiology to drug approaches. *Eur J Clin Invest* **51**, (2021).
181. Gisondi, P., Targher, G., Zoppini, G. & Girolomoni, G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* **51**, 758–764 (2009).
182. Olveira, A., Herranz, P. & Montes, M. L. Psoriasis and fatty liver: a harmful synergy. *Revista espanola de enfermedades digestivas* **111**, 314–319 (2019).
183. Belinchón-Romero, I. *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep* **11**, (2021).
184. Magdaleno-Tapias, J. *et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate-severe psoriasis: A cross-sectional cohort study. *Australas J Dermatol* **61**, 105–109 (2020).
185. Dhana, A., Yen, H., Yen, H. & Cho, E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* **80**, 1332–1343 (2019).

186. Rivera, R. *et al.* Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FirST study. *J Dermatolog Treat* **33**, 1329–1338 (2022).
187. Näslund-Koch, C., Bojesen, S. E., Gluud, L. L., Skov, L. & Vedel-Krogh, S. Non-alcoholic fatty liver disease is not a causal risk factor for psoriasis: A Mendelian randomization study of 108,835 individuals. *Front Immunol* **13**, (2022).
188. Mantovani, A., Gisondi, P., Lonardo, A. & Targher, G. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Psoriasis: A Novel Hepato-Dermal Axis? *Int J Mol Sci* **17**, (2016).
189. Bellinato, F., Gisondi, P., Mantovani, A., Girolomoni, G. & Targher, G. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Endocrinol Invest* **45**, 1277–1288 (2022).
190. Kozłowska, D. *et al.* Lipid profile disturbances may predispose psoriatic patients to liver dysfunction. *Advances in Dermatology and Allergology* **2**, 310–318 (2021).
191. Prussick, R. B. & Miele, L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden?* Funding sources. *British Journal of Dermatology Linked Comment: Nobili. Br J Dermatol* **179**, 6 (2018).
192. Ganzetti, G., Campanati, A. & Offidani, A. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near. *World J Hepatol* **7**, 315–26 (2015).
193. Chalasani, N. *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **67**, 328–357 (2018).
194. Petta, S. *et al.* The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* **62**, 1101–1110 (2015).
195. McPherson, S. *et al.* Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *American Journal of Gastroenterology* **112**, 740–751 (2017).
196. Ferraioli, G. *et al.* Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* **44**, 2419–2440 (2018).
197. Wong, V. W. S. *et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: A population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* **61**, 409–415 (2012).
198. Kaffenberger, B. H. *et al.* Magnetic resonance elastography and transient elastography as non-invasive analyses for liver fibrosis: can they obviate the need for liver biopsy in psoriasis patients treated with methotrexate? *Int J Dermatol* **54**, 752–756 (2015).
199. Petta, S. *et al.* Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* **46**, 617–627 (2017).
200. Mikhaylov, D., Hashim, P. W., Nektalova, T. & Goldenberg, G. Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits. *J Clin Aesthet Dermatol* **12**, 46 (2019).
201. Andrade, R. J. *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* **70**, 1222–1261 (2019).
202. Chalmers, R. J. G. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin* **33**, 57–71 (2015).
203. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Metotrexato*.
204. *Ficha técnica de Acicretina*. Agencia Europea de Medicamentos (2020).
205. Silva, F. S. G. *et al.* Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: potential mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicology* **306**, 93–100 (2013).
206. *Ficha técnica de Humira*. Agencia Europea de Medicamentos (2009).
207. *Ficha técnica de Cimzia*. Agencia Europea de Medicamentos (2019).
208. *Ficha técnica de Humira*. Agencia Europea de Medicamentos (2009).
209. *Ficha técnica de Remicade*. Agencia Europea de Medicamentos (2014).
210. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica de Ustekinumab, Stelara®*. (2013).
211. *Ficha técnica de Tremfya*. Agencia Europea de Medicamentos (2009).
212. *Ficha técnica de Cosentyx*. Agencia Europea de Medicamentos (2019).
213. *Ficha técnica de Kyntheum*. Agencia Europea de Medicamentos (2014).
214. *Ficha técnica de Taltz*. Agencia Europea de Medicamentos (2019) doi:10.2307/j.ctvdf0dxq.12.
215. Gomes, A. L. *et al.* Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell* **30**, 161–175 (2016).

216. *Ficha técnica de Otezla. Agencia Europea de Medicamentos* (2019).
217. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ficha Técnica Ciclosporina*. (2020).
218. Zhu, B. *et al.* Treatments in psoriasis: from standard pharmacotherapy to nanotechnology therapy. *Postepy Dermatol Alergol* **39**, 460–471 (2022).
219. Nast, A. *et al.* EuroGuiderm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, 2461–2498 (2020).
220. Nast, A. *et al.* EuroGuiderm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **34**, 2461–2498 (2020).
221. Girolomoni, G. *et al.* The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **31**, 1616–1626 (2017).
222. Papp, K., Weinberg, M., Morris, A. & Reich, K. IL17A/F nanobody sonelokimab in patients with plaque psoriasis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet* **397**, 1564–1575 (2021).
223. Bissonnette, R., Stein Gold, L., Rubenstein, D. S., Tallman, A. M. & Armstrong, A. Tapinarof in the treatment of psoriasis: A review of the unique mechanism of action of a novel therapeutic aryl hydrocarbon receptor-modulating agent. *J Am Acad Dermatol* **84**, 1059–1067 (2021).
224. Rebora, A. Conventional therapies for psoriasis. *Reumatismo* **59**, 77–80 (2007).
225. Carretero, G. *et al.* Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* **101**, 600–613 (2010).
226. Carrascosa, J. M. *et al.* Practical update of the Recommendations Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the Treatment of Psoriasis with Biologic Therapy. Part 1. Concepts and General Management of Psoriasis with Biologic Therapy. *Actas Dermosifiliogr* **113**, 261–277 (2022).
227. Zachariae, H. Liver biopsies and methotrexate: a time for reconsideration? *J Am Acad Dermatol* **42**, 531–4 (2000).
228. Chen, Z. What's new about the mechanism of methotrexate action in psoriasis? *British Journal of Dermatology* **179**, 818–819 (2018).
229. Shen, S., O'Brien, T., Yap, L. M., Prince, H. M. & McCormack, C. J. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol* **53**, 1–18 (2012).
230. El-Esawy, F. M., Ahmed, I. A., El-Fallah, A. A. & Salem, R. M. Methotrexate Mechanism of Action in Plaque Psoriasis: Something New in the Old View. *J Clin Aesthet Dermatol* **15**, 42 (2022).
231. Yan, K. *et al.* Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway. *British Journal of Dermatology* **179**, 896–905 (2018).
232. Ezhilarasan, D. Hepatotoxic potentials of methotrexate: Understanding the possible toxicological molecular mechanisms. *Toxicology* **458**, (2021).
233. Campalani, E. *et al.* Polymorphisms in folate, pyrimidine, and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* **127**, 1860–1867 (2007).
234. Warren, R. B. *et al.* Outcomes of methotrexate therapy for psoriasis and relationship to genetic polymorphisms. *British Journal of Dermatology* **160**, 438–441 (2009).
235. Grzelj, J. *et al.* Polymorphisms in GNMT and DNMT3b are associated with methotrexate treatment outcome in plaque psoriasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **138**, 111456 (2021).
236. Carrascosa, J. M. *et al.* Metotrexato en psoriasis moderada-grave: revisión de la literatura y recomendaciones de experto. *Actas Dermosifiliogr* **107**, 194–206 (2016).
237. Carretero, G. *et al.* Metotrexato: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* **101**, 600–613 (2010).
238. Van Huizen, A. M. *et al.* International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol* **158**, 561–572 (2022).
239. Carrascosa, J. M. *et al.* Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr* **107**, 194–206 (2016).
240. Vidal, D. *et al.* Adherence of self-administered subcutaneous methotrexate in patients with chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **30**, e131–e132 (2016).
241. Wang, F. *et al.* Oral methotrexate at doses 15–25 mg/week is non-inferior to parenteral regarding efficacy and safety in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* **41**, 2701–2712 (2022).
242. Bujor, A. M. *et al.* Comparison of oral versus parenteral methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *PLoS One* **14**, (2019).

243. Li, D., Yang, Z., Kang, P. & Xie, X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* **45**, 656–662 (2016).
244. Warren, R. B. *et al.* An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **389**, 528–537 (2017).
245. Drach, M. *et al.* Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT). *Arch Dermatol Res* **311**, 753–760 (2019).
246. Saurat, J. H. *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology* **158**, 558–566 (2008).
247. Prodanovich, S. *et al.* Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* **145**, 700–703 (2009).
248. Benito-Garcia, E. *et al.* Dietary caffeine intake does not affect methotrexate efficacy in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology* **33**, 1275–1281 (2006).
249. Jacobson, K. A., Gao, Z. G., Matricon, P., Eddy, M. T. & Carlsson, J. Adenosine A2A receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines. *Br J Pharmacol* **179**, 3496–3511 (2022).
250. Malaviya, A. N. Methotrexate intolerance in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): effect of adding caffeine to the management regimen. *Clin Rheumatol* **36**, 279–285 (2017).
251. IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp - Cerca de Google. <https://www.google.com/search?client=safari&rls=en&q=IBM+Corp.+Released+2019.+IBM+SPSS+Statistics+for+Windows%2C+Version+26.0.+Armonk%2C+NY%3A+IBM+Corp&ie=UTF-8&oe=UTF-8&bshm=nce/1>.
252. Berends, M. A. M. *et al.* Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan® predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver International* **27**, 639–645 (2007).
253. AP, B., I, B., R, P. & CT, K. Liver Fibrosis Screening for Patients With Psoriasis Taking Methotrexate: A Cross-Sectional Study Comparing Transient Elastography and Liver Biopsy. *Br J Dermatol* **166**, (2012).
254. Lynch, M. *et al.* The use of transient elastography and fibrotest for monitoring hepatotoxicity in patients receiving methotrexate for psoriasis. *JAMA Dermatol* **150**, 856–862 (2014).
255. Pongpit, J. *et al.* Liver Stiffness Measurement in Psoriasis: Do Metabolic or Disease Factors Play the Important Role? *Biomed Res Int* **2016**, (2016).
256. Sobhonslidsuk, A., Pulsombat, A., Kaewdoung, P. & Petraksa, S. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and significant hepatic fibrosis defined by non-invasive assessment in patients with type 2 diabetes. *Asian Pac J Cancer Prev* **16**, 1789–1794 (2015).
257. Talme, T., Nikamo, P., Rosenberg, P. & Ståhle, M. Transient elastography may improve detection of liver fibrosis in psoriasis patients treated with methotrexate. *Acta Derm Venereol* **97**, 952–954 (2017).
258. EA, van der V. *et al.* Increased Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients With Psoriasis: A Cross-sectional Analysis From the Rotterdam Study. *Acta Derm Venereol* **96**, (2016).
259. Seitz, M. *et al.* Hepatoprotective effect of tumour necrosis factor alpha blockade in psoriatic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* **69**, 1148–1150 (2010).
260. van der Voort, E. A. M., Wakkee, M., Veldt-Kok, P., Darwish Murad, S. & Nijsten, T. Enhanced liver fibrosis test in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparison with procollagen-3 N-terminal peptide (P3NP). *British Journal of Dermatology* **176**, 1599–1606 (2017).
261. Yongpisarn, T., Namasondi, A., Iamsangamang, W., Rattanakaemakorn, P. & Suchonwanit, P. Liver fibrosis prevalence and risk factors in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)* **9**, (2022).
262. Maybury, C. M. *et al.* Prevalence of Advanced Liver Fibrosis in Patients With Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol* **155**, (2019).
263. Bray, A. P. J. J., Barnova, I., Przemioslo, R. & Kennedy, C. T. C. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *British Journal of Dermatology* **166**, 1125–1127 (2012).

264. Khandpur, S. *et al.* Ultrasound liver elastography for the detection of liver fibrosis in patients with psoriasis and reactive arthritis on long-term methotrexate therapy: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* **86**, 508–514 (2020).
265. Lagha, I. B. *et al.* Psoriasis and liver fibrosis: an investigation using transient elastography in Tunisian patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* bjd.18177 (2019) doi:10.1111/bjd.18177.
266. Gau, S. Y. *et al.* Bidirectional Association Between Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Real-World Evidence From Two Longitudinal Cohort Studies. *Front Immunol* **13**, (2022).
267. Ortolan, A. *et al.* Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin Rheumatol* **38**, 2843–2850 (2019).
268. EA, van der V., EM, K. & T, N. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: a cross-sectional analysis from the Rotterdam study. *Acta Derm Venereol* **96**, 213–217.
269. Laharie, D. *et al.* Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: A case-control study. *J Hepatol* **53**, 1035–1040 (2010).
270. Mansour-Ghanei, F. *et al.* Transient Elastography in Methotrexate Administered Patients. *Hepatitis Monthly* **2017** *17:8* 17, 57917 (2017).
271. Rongngern, P. *et al.* Diagnostic performance of transient elastography for detection of methotrexate-induced liver injury using Roenigk classification in Asian patients with psoriasis: a retrospective study. *Arch Dermatol Res* **309**, 403–408 (2017).
272. Koch, K. Psoriasis, transient elastography and methotrexate: monitoring at a tertiary hospital. *Australas J Dermatol* **62**, 69–70 (2021).
273. Tomaszewski, M. *et al.* Hepatic steatosis as measured by the computed attenuation parameter predicts fibrosis in long-term methotrexate use. *Canadian liver journal* **4**, 370–380 (2021).
274. Maybury, C. M., Samarasekera, E., Douiri, A., Barker, J. N. & Smith, C. H. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* **170**, 1237–1247 (2014).
275. Munera-Campos, M. *et al.* The risk of hepatic adverse events of systemic medications for psoriasis: a prospective cohort study using the BIOBADADERM registry. *J Dermatolog Treat* **33**, 2110–2117 (2022).
276. W, S. *et al.* Comparison of FIB-4 Index, NAFLD Fibrosis Score and BARD Score for Prediction of Advanced Fibrosis in Adult Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis Study. *Hepatol Res* **46**, (2016).
277. Sandrin, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* **29**, 1705–1713 (2003).
278. Angulo, P. *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **45**, 846–54 (2007).
279. Ajmera, V. & Loomba, R. Imaging biomarkers of NAFLD, NASH, and fibrosis. *Mol Metab* **50**, (2021).
280. Alkhouri, N. & McCullough, A. J. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* **8**, 661–8 (2012).
281. Cholongitas, E. *et al.* A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* **125**, 710–21 (2006).
282. Gunn, N. T. & Shiffman, M. L. The Use of Liver Biopsy in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* **22**, 109–119 (2018).
283. Bravo, A. A., Sheth, S. G. & Chopra, S. Liver Biopsy. *New England Journal of Medicine* **344**, 495–500 (2001).
284. Ferraioli, G. *et al.* Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol* **44**, 2419–2440 (2018).
285. Xiao, G. *et al.* Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* **66**, 1486–1501 (2017).
286. Khov, N., Sharma, A. & Riley, T. R. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* **20**, 6821–6825 (2014).
287. Kuroda, H., Abe, T., Fujiwara, Y., Nagasawa, T. & Takikawa, Y. Diagnostic accuracy of ultrasound-guided attenuation parameter as a noninvasive test for steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Medical Ultrasonics* **48**, 471–480 (2021).

288. Marsh, R. L., Kelly, S., Mumtaz, K. & Kaffenberger, J. Utility and Limitations of Transient Elastography to Monitor Hepatic Steatosis, Hepatic Fibrosis, and Methotrexate-Associated Hepatic Disease in Psoriasis: A Systematic Review. *J Clin Aesthet Dermatol* **14**, 24–28 (2021).
289. Prussick, R., Prussick, L. & Nussbaum, D. Nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis: What a dermatologist needs to know. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* **8**, 43–45 (2015).

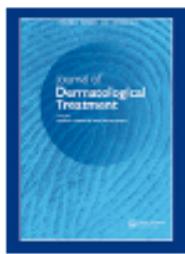
11. ANEXOS

Publicación 1.

Rivera R, Vilarrasa E, Ribera M, Roe E, Kueder-Pajares T, Zayas AI, Martínez-Molina L, Mataix Díaz J, Rodríguez-Nevado IM, Usero-Bárcena T, de la Mano D, García-Donoso C, Olveira A, Guinea G, Martín-Vázquez V, Ferran M.

Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FirST study.

J Dermatolog Treat. 2022 May;33(3):1329-1338. doi: 10.1080/09546634.2020.1801977. Epub 2020 Sep 8. DOI: 10.1080/09546634.2020.1801977. Link to this article: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1801977>



Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FirST study

Raquel Rivera, E. Vilarrasa, M. Ribera, E. Roe, T. Kueder-Pajares, A. I. Zayas, L. Martínez-Molina, J. Mataix Díaz, I. M. Rodríguez-Nevado, T. Usero-Bárcena, D. de la Mano, C. García-Donoso, A. Olveira, G. Guinea, V. Martín-Vázquez & M. Ferran

To cite this article: Raquel Rivera, E. Vilarrasa, M. Ribera, E. Roe, T. Kueder-Pajares, A. I. Zayas, L. Martínez-Molina, J. Mataix Díaz, I. M. Rodríguez-Nevado, T. Usero-Bárcena, D. de la Mano, C. García-Donoso, A. Olveira, G. Guinea, V. Martín-Vázquez & M. Ferran (2022) Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FirST study, *Journal of Dermatological Treatment*, 33:3, 1329-1338, DOI: [10.1080/09546834.2020.1801977](https://doi.org/10.1080/09546834.2020.1801977)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/09546834.2020.1801977>



© 2020 The Author(s). Published with
license by Taylor & Francis Group, LLC



[View supplementary material](#)



Published online: 08 Sep 2020.



[Submit your article to this journal](#)



Article views: 2583



[View related articles](#)



[View Crossmark data](#)



Citing articles: 4 [View citing articles](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=jdt20>

Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FirST study

Raquel Rivera^a, E. Vilarrasa^b, M. Ribera^c, E. Roe^b, T. Kueder-Pajares^d, A. I. Zayas^e, L. Martínez-Molina^f, J. Mataix-Díaz^a, I. M. Rodríguez-Nevado^g, T. Usero-Bárcena^h, D. de la Manoⁱ, C. García-Donoso^a, A. Olveira^k, G. Guinea^l, V. Martín-Vázquez^l and M. Ferran^m

^aDepartment of Dermatology, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, Spain; ^bDepartment of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain; ^cDepartment of Dermatology, Hospital Universitari Parc Taulí, Sabadell, Spain; ^dDepartment of Dermatology, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, Spain; ^eDepartment of Dermatology, Doctor Peset University Hospital, Valencia, Spain; ^fDepartment of Dermatology, Hospital de Málaga, Spain; ^gDepartment of Dermatology, Marina Bota Hospital, Alicante, Spain; ^hDepartment of Dermatology, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, Spain; ⁱDepartment of Dermatology, Hospital Universitario Luis Augusto, Lugo, Spain; ^jDepartment of Dermatology, Hospital San Agustín, Avilés, Principado de Asturias, Spain; ^kDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; ^lMedical Department, Novartis Farmacéutica, Barcelona, Spain; ^mDepartment of Dermatology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Background: Methotrexate (MTX) is frequently used in the treatment of moderate-to-severe psoriasis; however, there is limited data on health-related quality-of-life (HRQoL), psoriasis clinical outcomes and hepatic fibrosis in MTX-treated patients in routine clinical practice.

Objectives: To investigate the impact of moderate-to-severe psoriasis in MTX-treated patients in Spain regarding to HRQoL, psoriasis clinical data and risk of hepatic fibrosis.

Methods: Observational, non-interventional, cross-sectional, retrospective, multicentre study, performed in Spain in moderate-to-severe plaque psoriasis patients treated with MTX > 16 weeks prior to inclusion.

Results: Despite ongoing treatment, 17.1% of 457 evaluable patients reported moderate-to-extreme impact on HRQoL (DLQI > 5); 21.4% BSA > 5 and 35.2% moderate-to-severe pruritus (VAS \geq 4). Persistent severe psoriasis (PASI \geq 10 and/or DLQI \geq 10) was observed in 10.7%. Hepatic steatosis was identified in 64.1% of patients (HS \geq 36) and 37.2% of the patients were at risk of advanced fibrosis which was associated to the MTX treatment duration.

Conclusions: The study identified unmet needs in moderate-to-severe plaque psoriasis patients treated with MTX, revealing a significant proportion of sub-optimally controlled patients in terms of HRQoL and different domains of the disease. This study also found patients at risk of advanced fibrosis, with evidence suggesting a correlation between longer exposure to MTX and higher risk of advanced fibrosis.

ARTICLE HISTORY

Received 8 July 2020

Accepted 12 July 2020

KEYWORDS

health-related quality of life; hepatic fibrosis; hepatic steatosis; methotrexate; psoriasis; Spain

Introduction

Psoriasis is a chronic inflammatory immune-mediated disease affecting the skin, joints and other organs. Prevalence ranges between 1.5% and 5% of the general population (1). The disease has a major impact in patients' health-related quality of life (HRQoL), affecting both employment and social activities (2,3).

The impact on HRQoL is commonly measured through the Dermatology Life Quality Index (DLQI) (4), which has been considered as one of the parameters determining treatment goals, together with the Psoriasis Area Severity Index (PASI), the Body Surface Area (BSA) and the Physician's Global Assessment (PGA), either individually or collectively (5). Despite the significant number of currently available drugs for moderate-to-severe psoriasis, published clinical practice studies indicate that patients are frequently unable to achieve clear skin or a clinically significant improvement in their HRQoL (6–8), with patients

on conventional systemic therapeutics reaching worst results than the ones on biologics (8–10).

Psoriasis is associated with multiple comorbidities, especially amongst moderate-to-severe cases (11), some of which potentially increase cardiovascular risk, such as metabolic disorders including obesity, diabetes, dyslipidaemia, metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD spectrum ranges from simple steatosis (an excess of fat in the liver), progressing, in some cases, to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), advanced fibrosis and cirrhosis (12–14). The risk of liver-related morbidity and mortality is high in people with NAFLD, resulting in significant health-care costs (15). Psoriasis and NAFLD share a common proinflammatory background (14,16,17), and studies indicate that NAFLD affects up to 50% of psoriatic patients, whom are also more likely to develop severe forms of NAFLD (16).

CONTACT: Raquel Rivera  riveradiaz@hotmail.com  Av. de Córdoba, s/n, Madrid 28041, Spain

 [Supplemental data for this article can be accessed here.](#)

© 2020 The Author(s). Published with license by Taylor & Francis Group LLC

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

As psoriasis requires long-term treatment, and the accumulated toxicity is generally higher with conventional systemic treatments than with other therapies (5,14,16,18), the potential for drug-induced liver injury should be considered when choosing medication (16,19). Caution is particularly recommended in administering methotrexate (MTX) in patients with obesity, type 2 diabetes, or NAFLD (18). The incidence of liver disease associated to the use of MTX is higher in psoriasis than in other inflammatory diseases (20), likely because of the distinct metabolic profile of patients (16), and studies have suggested that treatment with MTX could contribute to the development of hepatic fibrosis (19).

In Spain, as in other European countries, MTX is one of the most frequently used conventional systemic drugs, as it is considered first-line treatment (21). Despite being widely used, there is limited evidence on the clinical results and impact on HRQoL achieved by Spanish patients with moderate-to-severe psoriasis treated with MTX in clinical practice (22), as well as to the risk for advanced hepatic fibrosis.

FirST study has uncovered unmet needs in moderate-to-severe psoriasis patients treated with the most widely used conventional systemic drugs for this disease: MTX. The main goals were to describe the HRQoL impact of moderate-to-severe plaque psoriasis in patients treated with MTX for at least 16 weeks, and the clinical response and risk of developing hepatic fibrosis in these patients.

Materials and methods

Study design

FirST is an observational, non-interventional, cross-sectional, retrospective, multicentre study, conducted in 49 Spanish hospitals and/or centers with dermatology consultations, distributed across the territory, according to routine clinical practice.

Patients had to be ≥ 18 years, diagnosed with moderate-to-severe plaque psoriasis and treated with MTX for at least 16 weeks prior to inclusion (timing of response to MTX treatment) (21). Patients who had been previously or simultaneously treated with immunomodulatory biologics were excluded from the study, as well as those with severe concomitant diseases that could affect the evaluation of psoriasis impact in HRQoL (e.g. cancer, psychiatric diseases, other skin diseases), those participating in a clinical trial at the time of the study, or who presented other types of psoriasis.

Moderate-to-severe psoriasis was defined using the following criteria (5): PASI > 10 or BSA > 10 or DLQI > 10 or PGA > 5 ; psoriasis that requires or has required systemic treatment at some point; psoriasis involving exposed areas (e.g. face), palms, soles, genitalia, scalp, nails and recalcitrant plaques; psoriasis associated with psoriatic arthritis; or when there is a functional and/or psychosocial impact on the patient.

Clinical data related to psoriasis parameters were obtained from a single routine visit between June 2018–March 2019; other parameters were collected retrospectively from patients' medical records. The scores to measure hepatic steatosis and fibrosis were calculated using retrospective data from the study visit up to 16 weeks prior to inclusion.

Study endpoints

The main objective of FirST was to describe the HRQoL impact of moderate-to-severe plaque psoriasis in patients treated with

MTX for at least 16 weeks, being the primary endpoint the percentage of patients achieving DLQI 0/1. Secondary objectives included the clinical response by PASI (5,23), BSA (23), PGA (5,23,24) and DLQI (23); proportion of patients with an adequate response to treatment (5); level of pruritus assessed through the Visual Analogue Scale (VAS) (26); and risk of hepatic fibrosis.

Response to treatment was measured according to the criteria recommended by a consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis (5) (criteria 1: PASI < 5 or PGA = 0/1 or DLQI < 5). Furthermore, as the study was focused on HRQoL, an alternative criteria was added (criteria 2: (PASI < 5 or PGA ≤ 1) and DLQI < 5).

The risk of advanced fibrosis was studied according to the NAFLD fibrosis score (NAFLD-FS) (27,28) and Fibrosis-4 score (FB-4) (29), the risk of hepatic steatosis was predicted through the Hepatic Steatosis Index (HSI) (30), and patients were stratified according to cutoffs described in Table S1. The subgroups of intermediate and high-risk were clustered into an at-risk of advanced fibrosis group, according to recently published algorithms for the risk stratification when using noninvasive tests (31,32).

Statistical analysis

Categorical variables were presented as numbers with percentages, while continuous variables as mean with standard deviation (SD).

The relation between the indexes of hepatic fibrosis and steatosis and sociodemographic and clinical characteristics of the study population were tested for significance using t-test and analysis of variance for continuous variables, and Chi-square test for categorical variables. Three multivariate analyses were performed to evaluate the factors related to DLQI, NAFLD-FS and FB-4. Independent factors for DLQI models were age, weight, localization of psoriasis lesions, psoriatic arthritis, treatments, history of anxiety and depression and VAS of pruritus score. NAFLD-FS and FB-4 models factors also included other variables as MTX treatment duration, hypertension and diabetes diagnosis, increased waist circumference and DLQI. Only variables with a level of significance ≤ 0.2 in the univariate analysis were included in each multiple regression model. The variables used to compute FB-4 or NAFLD-FS were excluded. R2 coefficients of determination were calculated for each model. In the case of DLQI and FB-4 models, a logarithmic transformation was applied to the dependent variable.

Data were analyzed with Statistical Analysis System (SAS) Enterprise Guide 7.15, considering a statistical significance (p) of .05 for all statistic tests performed.

Ethical considerations

The study was conducted according to guidelines on observational post-authorization studies for medicinal products for human use specified in Order SAS/3470/2009 of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AMPS) and following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and the local regulation, including privacy laws. The study was classified by AMPS and received a favorable opinion from the Ethic Committee for Research with medicinal products of Hospital 12 de Octubre (Madrid), with the ethics approval number 18/244. All patients signed a written informed consent before being included in the study.

Results

Patients profile

A total of 476 patients were recruited and 457 (96.0%) of them were evaluable patients, as they fulfilled all the inclusion criteria, had signed an informed consent and had completed the DLQI.

Mean age (standard deviation, SD) of evaluable patients was 53.3 (14.0) years, 60.2% were over 50 years and 56.5% were

male. Mean (SD) Body Mass Index (BMI) was 28.0 (5.1) Kg/m², with 42.5% being overweight (BMI 25–29.99) and 29.3% obese (BMI ≥30). Around 19.3% were smokers (>10 daily cigarettes), and 2.8% were alcohol consumers (>20g daily alcohol consumption on female and >40g in male). Comorbidities were found in 60.0% of patients. Patients had been treated with MTX for a mean (SD) of 130.7 (141.6) weeks, measured as the time elapsed between the start of MTX treatment and the study visit (Table 1).

Table 1. Sododemographic and clinical characteristics of the study population.

	Evaluatable population (N = 457)
Socio-demographic characteristics	
Age (years), mean (SD)	53.3 (14.0)
Gender, n (%)	
Female	199 (43.5%)
Male	258 (56.5%)
Weight (kg), mean (SD)	78.8 (15.2)
Height (cm), mean (SD)	167.7 (9.8)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	28.0 (5.1)
BMI as in WHO categories, n (%)	
Underweight (<18.5)	3 (0.7%)
Normal weight (18.5–24.99)	122 (26.7%)
Pre-obesity (25–29.99)	194 (42.5%)
Obesity (≥30)	134 (29.3%)
Comorbidities	
Smoking habit (>10 daily cigarettes consumption), n (%)	88 (19.3%)
Alcohol habit (>20g of daily alcohol consumption on female and >40g in male), n (%)	13 (2.8%)
Presence of comorbidity, n (%)	274 (60.0%)
Presence of comorbidity, per type, n (%)	
Metabolic diseases	203 (44.4%)
Obesity	123 (26.9%)
Dyslipidemia	145 (31.7%)
Previous diagnosis of diabetes or fasting hyperglycemia (or currently under treatment for its control)	115 (25.2%)
Inflammatory Bowel Disease	1 (0.2%)
Neoplasia	17 (3.7%)
Previous psychiatric disorder	60 (13.1%)
Depression	40 (8.8%)
Cardiovascular disease	121 (26.5%)
Hypertension	116 (25.4%)
Other comorbidities	43 (9.4%)
Metabolic syndrome, n (%)	66 (22.0%)*
Increased waist circumference (female: >80cm; male: >94cm)	227 (66.6%)*
Laboratory results	
Standard glomerular filtrate (90 to 120 mL/min/1.73 m ²), n (%)	240 (70.0%)*
AST/ALT ratio, mean (SD)	1.0 (0.4)
Platelet count (10 ⁹ /L), mean (SD)	246.1 (57.3)
Albumin (g/dL), mean (SD)	4.4 (0.4)
Psoriasis characteristics	
Family history of psoriasis, n (%)	210 (46.0%)
Time since diagnosis, years, mean (SD)	10.8 (12.8)
Location of lesions	
Nails	105 (23.0%)
Palmo plantar	30 (6.6%)
Scalp	173 (37.9%)
Inverse, genital	44 (9.6%)
Extented areas (excluding the previous, back of the hand, etc)	225 (49.2%)
Other locations	266 (58.2%)
Psoriatic arthritis confirmed by rheumatologist, n (%)	84 (18.4%)
Psoriatic treatment	
MTX dose at time of visit (mg/week), mean (SD)	12.6 (4.2)
Time treated with MTX before visit (years), mean (SD)	130.7 (141.6)
Received other psoriasis treatment before current MTX, n (%)	455 (99.6%)
Received a topical psoriasis treatment before current MTX, n (%)	446 (97.6%)
Received a systemic psoriasis treatment before current MTX, n (%)	416 (91.0%)
Received concomitant topical psoriasis treatment together with current MTX, n (%)	277 (60.6%)
Received concomitant systemic psoriasis treatment together with current MTX, n (%)	37 (8.1%)

*Percentage computed over the valid n available for the analyzed variable (n = 300 for metabolic syndrome; n = 343 for standard glomerular filtrate; n = 341 for increased waist circumference).

AL: aspartate aminotransferase; AST: alanine aminotransferase; BMI: body mass index; BSA: body surface area; SD: standard deviation; WHO: World Health Organization.

Impact of psoriasis on HRQoL in MTX-treated patients

Mean (SD) DLQI score was 3.0 (4.0). Half of patients (50.3%) achieved DLQI 0/1 (no impact on HRQoL), however 17.1% had a moderate, high or extreme impact of the disease on their HRQoL (DLQI > 5), despite their MTX treatment (Figure 1).

The relation between the impact of psoriasis on HRQoL and patients' sociodemographic and clinical variables was assessed through a multiple linear regression model. Younger age, the presence of depression, the presence of scalp psoriasis and psoriasis in visible areas, and the severity of pruritus were all associated with higher DLQI classification, i.e. a worse HRQoL (Table 2).

Clinical response

Mean scores for PASI, BSA and PGA are shown in Table 3. Considering PASI, 82.6% of patients scored PASI < 5, 12.7% 5 ≤ PASI ≤ 10 and 4.6% PASI > 10. Considering BSA, 52.9% of patients scored BSA < 3, 37.2% 3 ≤ BSA ≤ 10 and 10.3% BSA > 10. PGA 0/1 was achieved by 58.2% of patients (Figure 2).

Interestingly, 10.7% of patients showed a persistent moderate-to-severe psoriasis according to criteria PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10, despite ongoing treatment with MTX. Adequate response to treatment was not reached by 8.3% of patients according to criteria 1 (PASI < 5 or PGA = 0/1 or DLQI < 5) or by 30.0%, according to criteria 2 (PASI < 5 or PGA ≤ 1) and DLQI < 5.

The mean (SD) score obtained in VAS scale of pruritus was 2.9 (2.6). Only 25.4% of patients showed no pruritus while 35.2% of patients showed moderate-to-extreme pruritus (VAS ≥ 4) (Figure 1).

Risk of hepatic fibrosis and steatosis

The variables required to calculate hepatic scores were available in 390 patients for the HS, 280 for the NARLFS, and 392 for the FIB-4. Hepatic steatosis was identified in 64.1% of patients, ruled-out in 7.9%, and 27.9% of the cases were inconclusive. Applying the NARLFS, 37.2% of the patients were classified as at-risk of advanced fibrosis and 62.9% at low-risk. Using FIB-4, 26.2% of the patients were classified at-risk and 73.7% at low-risk of advanced fibrosis. Risk of advanced fibrosis was observed in 40.6% of patients with hepatic steatosis and in 16.0% of those without hepatic steatosis, according to NARLFS (Figure 3).

The risk of hepatic fibrosis increased with age ($p < .0001$), mean age for patients at-risk of advanced fibrosis was 64.2 years vs. 46.6 from those at low-risk. Gender, on the other hand, was not significantly related to the risk of hepatic fibrosis or steatosis (Table 4). As expected, patients with metabolic syndrome had also greater risk of hepatic fibrosis ($p < .0001$, 74.4% of at-risk patients amongst those with metabolic syndrome vs. 37.2% in total cohort). A statistically significant relation was also found regarding the presence of other comorbidities, while no significant relation was identified to psoriatic arthritis.

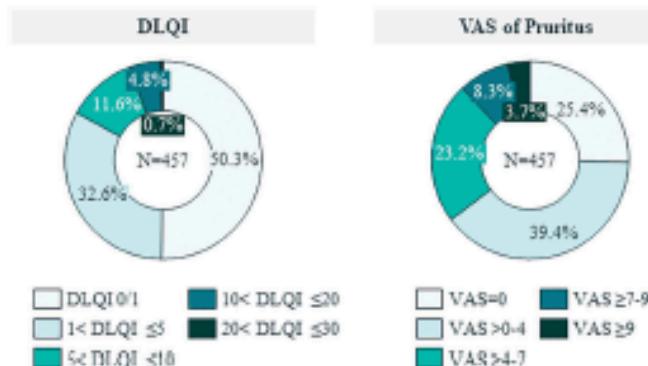


Figure 1. Description of the impact of psoriasis on HRQoL in MTX-treated patients. DLQI: dermatology quality-of-life index; VAS: visual analogue scale.

Table 2. Multivariate analysis of the sociodemographic and clinical characteristics related to the DLQI score.

Variable*	Estimate	Standard error	t-Value	P > t
Age	-0.0052	0.0022	-2.42	0.0160
Weight	0.0019	0.0019	1.00	0.3171
Depression (yes)	0.2298	0.1113	2.06	0.0397
Anxiety (yes)	-0.0326	0.1182	-0.28	0.7829
Psoriatic arthritis (yes)	-0.0070	0.0777	-0.09	0.9278
Psoriasis lesion location				
Nails (yes)	0.1399	0.0725	1.93	0.0542
Scalp (yes)	0.1264	0.0629	2.01	0.0453
Inverse, genital (yes)	-0.1431	0.1038	-1.38	0.1688
Exposed areas (excluding the previous, back of the hand, etc) (yes)	0.1362	0.0600	2.27	0.0236
Concomitant psoriasis treatment (yes)	0.0647	0.0626	1.03	0.3019
VAS of pruritus score	0.1920	0.0115	16.64	<0.0001
R-squared	0.4640			

*A logarithmic transformation was applied to the dependent variable $\log(DLQI + 1)$. The coefficient of determination (R^2) was 0.4640.

Bold values denote statistical significance at the $p < .05$ level.

Table 3. Clinical parameters of the study population.

	Evaluable population (N = 457)
Clinical parameters	
DQI (0–30), mean (SD)	3.0 (0.0)
VAS (0–10), mean (SD)	2.9 (2.6)
PASI (0–72), mean (SD)	3.0 (3.3)
BSA (0–100%), mean (SD)	4.4 (6.2)
PGA (0–4), mean (SD)	1.5 (0.9)
Patient painitis (PASI ≥ 10 and/or DQI ≥ 10), n (%)	49 (0.79)
Inadequate response to treatment, criteria 1, n (%)	38 (0.39)
Inadequate response to treatment, criteria 2, n (%)	137 (0.099)
Presence of hepatic steatosis, n (%)	250 (54.19)*
HSI score, mean (SD)	39.4 (0.5)
NALFD-FS score, mean (SD)	-1.9 (0.4)
FB-4 score, mean (SD)	1.1 (0.6)

*Percentage computed over the valid n available for the analyzed variable (n = 390).

BSA: body surface area; DQI: dermatology quality-of-life index; FB-4: fibrosis-4; HSI: hepatic steatosis index; NALFD-FS: nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; PASI: psoriasis area severity index; PGA: physician global assessment; SD: standard deviation; VAS: visual analog scale; criteria 1 (PASI ≥ 5 or PGA = 0/1 or DQI ≥ 5); criteria 2 (PASI ≥ 5 or PGA ≤ 1) and DQI < 5.

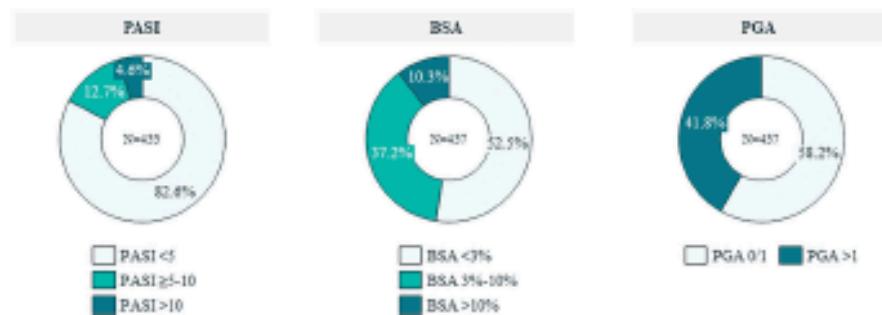


Figure 2. Description of the patients' clinical response. BSA: body surface area; PASI: psoriasis area severity index; PGA: physician's global assessment.

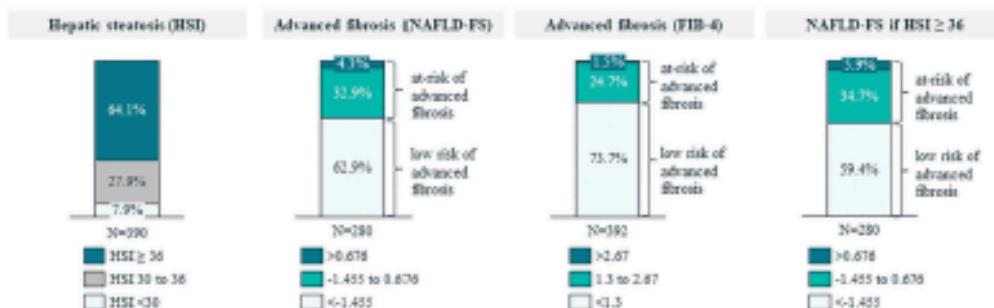


Figure 3. Description of the risk of hepatic steatosis and risk of advanced fibrosis. HSI: hepatic steatosis index; NALFD-FS: nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; FB-4: fibrosis-4.

Other variables, such as BM, weight and diabetes, were significantly related to the risk of hepatic fibrosis measured by NALFD-FS (as expected, being part of its formula), but not when measured by FB-4 (Table 4).

Although no statistically significant relation was observed between the MTX treatment duration and the HSI (Table 4), patients at-risk of advanced fibrosis experienced longer MTX treatments than those in the low-risk group (158.1 vs.

118.0 weeks for NALFD-FS and 181.7 vs. 108.6 weeks for FB-4, respectively) (Figure 4).

Multivariate analyses, using either the NALFD-FS or the FB-4 as dependent variables, found a positive relation between the MTX treatment duration and the risk of advanced fibrosis, both measured by NALFD-FS ($p = .0002$) or FB-4 ($p = .0070$), relation which was independent from other model variables (Table 5). As shown in Figure 4(b), the proportion of patients at-risk of

Table 4. Relation between the indices of hepatic fibrosis and steatosis and sociodemographic and clinical characteristics of the study population.

	NAFLD-FS			FIB-4			HIS			
	<1.455	≥1.455	n ^a	<1.3	≥1.3	n ^a	<30	≥36	36-36	n ^a
Socio-demographic	Age (years)		p<.0001			p<.0001			p=.0008	
	Mean (SD)	46.6 (10.1)	61.2 (12.0)	360	49.8 (10.6)	65.3 (10.2)	362	45.7 (14.0)	59.2 (12.6)	312 (164)
	Gender		p=.7430			p=.8142			p=.2987	
	Male, n (%)	98 (62.0%)	60 (60.0%)	158	161 (24.2%)	56 (25.8%)	217	11 (6.0%)	142 (64.0%)	60 (37.9%)
	Female, n (%)	70 (57.0%)	44 (61.0%)	122	58 (75.8%)	47 (36.9%)	175	10 (5.0%)	80 (17.0%)	49 (28.0%)
	Weight (kg)		p=.0073			p=.3547			p<.0001	
	Mean (SD)	76.4 (15.1)	81.8 (17.5)	360	79.3 (16.1)	77.6 (16.6)	360	614 (8.3)	94.7 (10.8)	70.3 (9.4)
	BMI (kg/m ²)		p<.0001			p=.2437			p<.0001	
	Mean (SD)	26.7 (8.4)	28.6 (6.0)	360	27.8 (5.2)	28.5 (4.6)	360	215 (8.1)	30.2 (8.8)	26.8 (2.3)
	Postacute arthralgia		p=.5485			p=.6807			p=.2443	
	No, n (%)	144 (62.7%)	88 (82.0%)	202	208 (74.1%)	83 (25.9%)	321	25 (7.0%)	211 (55.9%)	84 (26.3%)
	Yes, n (%)	32 (55.2%)	16 (33.3%)	48	51 (71.9%)	20 (28.1%)	71	6 (8.0%)	39 (53.3%)	25 (35.7%)
Comorbidities	Metabolic syndrome		p<.0001			p=.0106			p=.0008	
	No, n (%)	123 (74.9%)	42 (53.5%)	165	162 (70.4%)	42 (29.6%)	204	25 (12.3%)	113 (54.9%)	66 (32.4%)
	Yes, n (%)	10 (25.6%)	29 (44.4%)	39	38 (63.2%)	22 (36.8%)	60	0	46 (61.7%)	11 (18.3%)
	Diabetes		p<.0001			p=.0550			p<.0001	
	No, n (%)	10 (76.8%)	49 (32.0%)	211	222 (76.2%)	69 (23.7%)	291	31 (10.7%)	168 (53.9%)	91 (31.4%)
	Yes, n (%)	14 (23.2%)	115 (67.9%)	69	67 (63.3%)	34 (36.7%)	101	0	102 (36.0%)	18 (18.0%)
	Other		p<.0001			p=.0028			p<.0001	
	No, n (%)	88 (81.5%)	20 (18.7%)	108	127 (88.9%)	28 (18.1%)	155	23 (14.9%)	77 (50.0%)	54 (35.1%)
	Yes, n (%)	22 (51.2%)	84 (88.9%)	172	162 (68.4%)	75 (31.6%)	237	8 (4.6%)	175 (71.3%)	55 (23.3%)
Laboratory results	ALT		p=.0516			p=.1907			p=.2364	
	Mean (SD)	20.5 (18.4)	25.2 (16.7)	360	29.5 (17.0)	26.7 (20.9)	360			
	AST		p=.6465			p=.0003				
	Mean (SD)	23.0 (10.3)	25.5 (10.7)	360	22.4 (8.1)	27.4 (19.2)	360	-		
	AST/ALT ratio		p=.0002			p<.0001				
	Mean (SD)	0.9 (0.4)	1.1 (0.4)	360	0.9 (0.3)	1.2 (0.5)	360			
	MTX treatment duration (weeks)		p=.0356			p<.0001				
Periadt treatment	Mean (SD)	118.0 (114.6)	191.1 (90.3)	360	108.6 (105.9)	181.7 (205.1)	362	151.3 (260.0)	194.4 (107.7)	140.5 (146.3)
	DLO score		p=.0006			p=.0176			p=.0003	
	Mean (SD)	3.3 (4.7)	2.4 (0.3)	360	3.3 (4.4)	2.2 (1.1)	362	3.3 (3.7)	3.0 (0.9)	2.9 (4.0)
	PAG		p=.7100			p=.1188			p=.9407	
	Mean (SD)	3.1 (3.5)	3.0 (0.9)	278	3.2 (3.4)	2.6 (2.8)	360	2.9 (2.7)	3.1 (0.4)	3.0 (3.2)

*Valid sample (n) for the analyzed population.

ALT: aspartate aminotransferase; AST: alanine aminotransferase; BM: body mass index; DQI: dermatology quality-of-life index; FB-4: fibrosis-4; HSI: hepatic steatosis index; MBD: methionine; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD-FS: nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; SD: standard deviation; PASH: portal-ascites shunt index.

Bold values denote statistical significance at the $p < .05$ level.

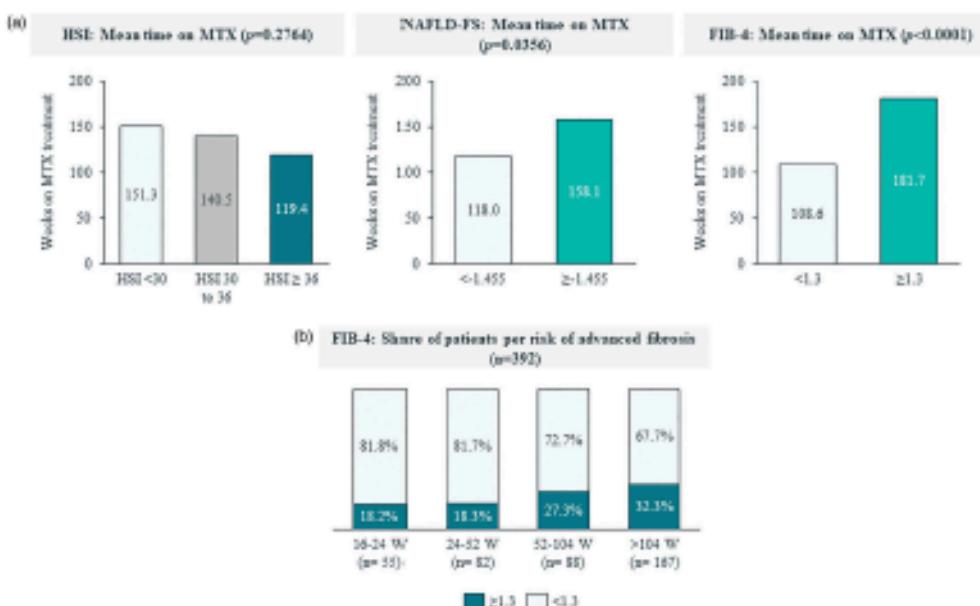


Figure 4. Relationship between HS₁, NAFLD-FS and FIB-4 scores and time on treatment with methotrexate. (a) Mean time on MTX according to HS₁, NAFLD-FS and FIB-4 risk groups. (b) Share of patients with low-risk and at-risk of advanced fibrosis according to time on MTX, measured by FIB-4. FIB-4: fibrosis-4; HS₁: hepatic steatosis index; NAFLD-FS: nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score; W: weeks.

Table 5. Multivariate analysis of the sociodemographic and clinical characteristics related to the NAFLD-FS and FB-4 scores.

Variable	Estimate	Standard error	t-value	P< t
NAFLD^a				
Smoking habit (>10 daily cigarettes consumption)	-0.0795	0.1945	-0.41	0.6831
Alcohol habit (>20g of daily alcohol consumption in female and >40g in male)	1.5274	0.4832	3.16	0.0018
Time since psoriasis diagnosis (years)	0.0054	0.0062	0.86	0.3924
Family history of psoriasis	-0.2665	0.1605	-1.66	0.0984
Hypertension	1.1587	0.1874	6.18	<0.0001
Time treated with MTX before visit (weeks)	0.0020	0.0005	3.78	0.0002
Increased waist circumference	0.0062	0.1697	4.75	<0.0001
DLQ score	0.0050	0.0217	0.23	0.8185
FB-4^b				
Smoking habit (>10 daily cigarettes consumption)	-0.0232	0.0357	-0.65	0.5162
Alcohol habit (>20g of daily alcohol consumption in female and >40g in male)	0.1969	0.0912	2.16	0.0320
Time since psoriasis diagnosis (years)	0.0019	0.0011	1.62	0.1070
Family history of psoriasis	-0.0637	0.0294	-2.17	0.0315
Depression	0.0884	0.0503	1.76	0.0806
Diabetes	-0.0132	0.0363	-0.36	0.7166
Hypertension	0.1888	0.0352	5.36	<0.0001
Pruritus VAS	-0.0021	0.0073	-0.29	0.7731
Albumin	-0.0426	0.0410	-1.04	0.2999
Time treated with MTX before visit (weeks)	0.0003	0.0001	2.72	0.0070
Increased waist circumference	0.0591	0.0315	1.88	0.0621
DLQ score	-0.0034	0.0049	-0.70	0.4866

^aThe variables used to compute NAFLD-FS were excluded. The coefficient of determination (R^2) was 0.3761.

^bThe variables used to compute FB-4 were excluded. A logarithmic transformation was applied to the dependent variable: log(FB-4). The coefficient of determination (R^2) was 0.3149.

Bold values denote statistical significance at the $p < .05$ level.

advanced fibrosis (FB4>1.3) increased from 18.2% for MTX treatment between 16–24 weeks, to 27.3% and 32.3%, for treatments that lasted between 52–104 weeks and >104 weeks, respectively.

Discussion

To our knowledge, this is the first study addressing the relation between HRQoL, clinical response and risk of hepatic steatosis and/or fibrosis in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with MTX. As a result, several unmet needs have been identified.

Despite ongoing treatment, a substantial proportion of patients was sub-optimally controlled in different domains of the disease: persistent severe psoriasis was observed in 10.7% of patients (PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10); 17.1% reported moderate-to-extreme impact on HRQoL (DLQI > 5); 17.4% to 21.4% had PASI > 5 or BSA > 5 , respectively; and 35.2% moderate-to-severe pruritus (VAS ≥ 4). Results are consistent with previous studies reporting a significant proportion of patients with high disease severity and poor HRQoL among psoriasis patients treated with conventional systemic drugs in clinical practice (8). A Swedish study revealed that 18% of patients had persistent moderate-to-severe psoriasis (PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10), despite ongoing systemic treatment (8). Of these, 69% were using conventional systemic treatments and 54% of patients were using MTX as monotherapy. Mean (SD) PASI was 4.1 (4.6), and DLQI was 4.1 (5.2). Treatments had been used, on average, for over 3 years, with a minimum of 12 weeks of treatment, which is similar to our study (average of 2.5 years, with a minimum of 16 weeks of treatment with MTX). A U.S. study has also revealed sub-optimal clinical results on patients treated with MTX, with a median (IQR) PASI of 3.8 (1.8–6.9), BSA of 3.0 (1.0–6.0), PGA of 1.7 (1.3–2.0), and DLQI of 3 (1–5) (10). Patients on MTX had a median (IQR) duration of treatment of 10.5 (4.0–24.0) months,

which is inferior to the one from the FIRST study, but still meeting the minimum 16 weeks for inclusion. The study has also revealed better PASI and DLQ outcomes in patients treated with biologics than in those treated with MTX (8,10), even after adjusting for confounding factors. This conclusion is supported by a Swiss registry-based study, which found that patients with biologic treatment reached a lower DLQI than the ones with conventional systemic therapeutics (9). It is worth noting that the presented results might be positively biased toward MTX given that patients were biologic naïve and likely those with a good initial response and tolerance to MTX (treatment for at least 16 weeks).

Notwithstanding the recommended caution regarding treating patients with NAFLD with potentially hepatotoxic drugs, such as MTX (3,14,33), the FIRST study has identified a significant proportion of patients at risk of hepatic steatosis and fibrosis amongst MTX-treated patients, as measured by HS, NAFLD-FS and FB-4, thus contributing to existing evidence that the risk of advanced fibrosis is common in moderate-to-severe psoriasis (13,20,34). In a recent review of the current state of noninvasive tools for the assessment of liver disease in NAFLD, experts stated that those patients with intermediate and high risk of fibrosis (up to one-third of patients in FIRST study) should be sent to a referral center for further assessment (31).

A statistically significant relation was found between the duration of MTX treatment and the fibrosis biomarkers NAFLD-FS ($p = .0002$) and FB-4 ($p = .0070$), suggesting a direct relation between the time of MTX treatment and the risk of hepatic fibrosis. Specifically, the longer the time of MTX treatment, the higher the risk of fibrosis appearance. Other variables were also independent contributors to the risk of hepatic fibrosis (for both NAFLD-FS and FB-4), such as alcohol consumption and hypertension.

Finally, the presence of steatosis in 64.1% of patients indicates a higher prevalence of NAFLD than the 25.8% estimated in

the adult Spanish population (15,35) or the 47% NALD prevalence observed among patients with plaque psoriasis who were not treated with MTX or other potentially hepatotoxic drug (16,34). Similarly, the proportion of at-risk of advanced fibrosis in the MTX treated psoriatic patients in our study, 26.2% (FIB-4) and 37.2% (NAFLD-FS), is higher than reported in general population: 11.4% (FIB-4) or 8.6% (NAFLD-FS) (36) in Sweden; 2.8% in France (FibroTest) (37) and 3.6% in Spain (measured with transient elastography) (38). These differences are aligned with a previous study reporting higher steatosis and NAFLD-FS in patients with psoriasis than in controls (34,39–42). Although the study excluded MTX treated patients, population with a greater alcohol intake was included, which, as in RiST, was a specific cause of liver damage (39). Despite not including a control group, our results suggest a negative impact of MTX on the risk of hepatic fibrosis in moderate-to-severe psoriasis and support previous findings showing MTX as a statistically significant contributor to the risk of NALD (43).

Pairing the risk of advanced fibrosis with the sub-optimal clinical results achieved by a set of patients, the results from RiST not only support the recommendation that MTX requires a careful hepatic evaluation in patients with moderate-to-severe psoriasis, but further advise a reflection on whether other treatments with lower toxicity could result in better outcomes and at lower hepatic risk for these sub-optimally controlled patients (8).

Limitations

This is a cross-sectional retrospective study that lacks prospective follow-up, thus not detecting changes over time. The study population was limited to biologic naïve patients meeting the inclusion criteria of >16 weeks on MTX treatment, thus possibly excluding some MTX nonresponders. Laboratory data for the calculation of hepatic scores were only available for some patients and hepatic steatosis or fibrosis were not evaluated through techniques such as elastography or liver biopsy. Some of the risk factors for liver disease are used to compute FIB-4 or NAFLD-FS scores, thus limiting analyses on their specific contribution to the risk of hepatic fibrosis. Finally, only MTX dose at time of visit was obtained, and not accumulated MTX dose throughout the MTX treatment period, thus not enabling potential correlations between MTX dose and liver fibrosis development to be evaluated.

Conclusions

Using clinical practice outcomes from 49 Spanish dermatology consultations, RiST study has identified substantial unmet needs related to HRQoL, clinical parameters and risk of advanced hepatic fibrosis in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with MTX during at least 16 weeks. A significant percentage of patients was found to be sub-optimally controlled, suggesting a holistic management approach might be needed, focusing on patients' quality-of-life and psoriasis, psoriasis severity, body surface area involvement and risk for hepatic fibrosis. Results suggest a correlation between the duration of MTX treatment and the risk of liver fibrosis, as patients with longer exposures to MTX exhibited a higher risk of advanced fibrosis, advising that this risk should be thoroughly assessed by clinicians when managing patients with moderate-to-severe psoriasis. These findings should be

considered when selecting treatment options and patients should receive support in improving lifestyle factors and access to effective therapies, allowing better treatment outcomes and not contributing to hepatotoxicity.

Acknowledgments

The authors would like to thank all investigators who participated in the RiST study (Table S2), Mafalda Camo (IQVIA, Spain) and Carmen Barnull (IQVIA, Spain) for medical writing support and editorial assistance.

Disclosure statement

Dr Rivera received personal fees from AbbVie, Celgene, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, UCB, and Almirall, not related to the submitted work. Dr Vilamasa received personal fees from AbbVie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, MSD-Schering-Plough, Novartis, Pfizer and UCB, not related to the submitted work. Dr Riba received personal fees from AbbVie, Almirall, Celgene, Gabro Pharma, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, not related to the submitted work. Dr Roe received grants from Novartis, during the conduct of the study. Dr Xuder-Pajares received support from Novartis, during the conduct of the study, as well as personal fees from Novartis, LEO Pharma, and UCB not related to the submitted work. Dr Usero-Bárcena received personal fees from Novartis, during the conduct of the study, as well as non-financial support from Novartis, AbbVie, Janssen, and Almirall, not related to the submitted work. Dr García-Domínguez received grants from Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario 12 de Octubre, during the conduct of the study. Dr Oliveira received personal fees and non-financial support from Novartis, during the conduct of the study; as well as grants, personal fees and non-financial support from Gilka, and grants, personal fees and non-financial support from Intercept, not related to the submitted work. Dr Ferran received personal fees from AbbVie, Almirall, Celgene, Janssen, MSD, Lilly, Novartis, and Pfizer, not related to the submitted work. Dr Guilea and Dr Martín are employees of Novartis. Dr Zayas, Dr Martínez-Molina, Dr Matalí Díaz, Dr Rodríguez-Nevado and Dr de la Mano have no conflict of interest to declare.

Funding

The RiST study was funded by Novartis Farmacéutica S.A.

References

- WHO. Global report on psoriasis. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(5):704–708.
- Daudén E, Castaño S, Suárez C, et al. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(Supl 1):1–64.

4. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(8):645-648.
5. Dauden E, Puig L, Fernández C, the Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(Suppl 2):1-18.
6. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2008-2011. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(10):1180-1185.
7. Lobwohl MG, Bachek H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(5):871-881.e1-30.
8. Nordin JM, Calam P, Penson U, et al. Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI >/-10 and/or DLQI >/-10 under ongoing systemic therapy. *J Dermatol Treat*. 2017;28(6):500-504.
9. Jungo P, Maul JT, Djamel V, et al. Superiority in quality of life improvement of biologics over conventional systemic drugs in a Swiss Real-Life Psoriasis Registry. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2016;232(6):655-663.
10. Gelfand JM, Wan J, Callis DK, et al. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):487-494.
11. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venerologia: organo Ufficiale, Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2016;151(6):663-677.
12. Glen J, Roros I, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical Research ed)*. 2016;354:i4428.
13. Maybury CM, Porter HF, Kloczko E, et al. Prevalence of advanced liver fibrosis in patients with severe psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(9):1028.
14. Fiore M, Leone S, Marzoio AE, et al. Liver illness and psoriatic patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3140983.
15. Younessi Z, Anstee QM, Maffett M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11-20.
16. Mantovani A, Gionzi P, Lonardo A, et al. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: a novel hepato-cutaneous axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):217.
17. Ruiz de Morales JMG, Puig L, Dauden E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: an updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(1):102429.
18. Nijhuis T, Margolis DJ, Feldman SR, et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):434-444.
19. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-29.
20. Taylor WI, Kowendowych E, Nash P, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: focus on methotrexate. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1454-1457.
21. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ari M, et al. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2016; 107(3):194-206.
22. Fernández-Torres RM, Pita-Fernández S, Fonseca E. Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruña, Spain. *Int J Dermatol*. 2014;53(11): e507-e511.
23. AEDV. How to measure psoriasis severity?. Spanish Academy of Dermatology and Venereology. 2016.
24. Langley RG, Feldman SR, Nylund J, et al. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: a modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):23-31.
25. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216.
26. Reich A, Helsig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):497-501.
27. Angulo P, Hil JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4): 846-854.
28. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-1140.
29. Shah AG, Lydack A, Mumy K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104-1112.
30. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503-508.
31. Castaño L, Friedlich-Ruz M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-1281.e4.
32. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402.
33. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, et al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):17-29.
34. Carrascosa JM, Bonamad C, Dauden E, en nombre del Grupo de Trabajo en Inflamación Sistémica en Psoriasis, et al. Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(9):506-514.
35. Caballeria L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(1):24-32.
36. Hagstrom H, Tilbäck M, Andreasson A, et al. Ability of non-invasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):200-214.

37. Poinard T, Labray P, Ingiliz P, et al. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*. 2010; 10(1):40.
38. Caballeria L, Pera G, Arteaga I, et al. High prevalence of liver fibrosis among European adults with unknown liver disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;16(7):1138-1145.e5.
39. Giondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):282-287.
40. Milde L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009; 51(4):778-786.
41. Wolk K, Arrington K, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25(4):383-391.
42. Candia R, Ruiz A, Tomé-Robles R, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):656-662.
43. Rosenberg P, Ullwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol*. 2007;46(9):1111-1118.

Publicación 2.

Carrascosa JM, Vilarrasa E, Belinchón I, Herranz P, Crespo J, Guimerá F, Olveira A; en representación del Grupo de Trabajo para el Abordaje Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE).

Common Approach to Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients with Psoriasis: Consensus-Based Recommendations from a Multidisciplinary Group of Experts.

Actas Dermosifiliogr. 2023 Jan 30:S0001-7310(23)00056-X. doi: 10.1016/j.ad.2023.01.004.
Online ahead of print. PMID: 36720362



DOCUMENTO DE CONSENSO

Abordaje común del paciente con psoriasis y riesgo de
esteatosis hepática metabólica: recomendaciones de
un grupo de expertos multidisciplinar

J.M. Carrascosa^{a,*}, E. Vilarrasa^b, I. Belinchón^c, P. Herranz^d, J. Crespo^e,
F. Guimerá^f y A. Olveira^g, en representación del Grupo de Trabajo para el Abordaje
Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE)^h

^a Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona. IGTP Badalona, Barcelona, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIL), Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

^d Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Escuela de Medicina. Universidad de Cantabria, Santander, España

^f Servicio de Dermatología y Patología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España

^g Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 10 de noviembre de 2022; aceptado el 17 de enero de 2023

PALABRAS CLAVE
Psoriasis;
Esteatosis hepática
metabólica;
EHmet;
Hepatotoxicidad

Resumen En los últimos años se están haciendo notables esfuerzos para entender la relación existente entre la psoriasis y la esteatosis hepática metabólica (EHmet). No solo se presenta este trastorno en pacientes psoriásicos con una mayor prevalencia, sino que además se acompaña de una mayor gravedad. Con este precedente, se evidencia la necesidad de establecer un protocolo de abordaje precoz de la enfermedad hepática en los pacientes con psoriasis. Asimismo, es de especial relevancia la evaluación de riesgo y beneficio en referencia al uso de tratamientos con potencial hepatotóxico. En el presente manuscrito se exponen las recomendaciones de un panel de expertos en dermatología y hepatología para el cribado, diagnóstico, monitorización y criterios de derivación en pacientes con psoriasis, en caso de sospecha de esteatosis hepática metabólica.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmcarrascosac@hotmail.com (J.M. Carrascosa).

○ Todos los componentes del Grupo de Trabajo para el Abordaje Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE) están relacionados en el anexo.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.01.004>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: J.M. Carrascosa, E. Vilarrasa, I. Belinchón et al., Abordaje común del paciente con psoriasis y riesgo de esteatosis hepática metabólica: recomendaciones de un grupo de expertos multidisciplinar, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.01.004>

KEYWORDS

Psoriasis;
Metabolic-associated
fatty liver disease;
MAFLD;
Hepatotoxicity

Common Approach to Metabolic-Associated Fatty Liver Disease in Patients With Psoriasis: Consensus-Based Recommendations From a Multidisciplinary Group of Experts

Abstract Recent years have seen concerted efforts to understand the relation between psoriasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). Not only is MAFLD diagnosed more often in patients with psoriasis, but its clinical course is also more aggressive. A common approach is therefore needed to enable early detection of liver disease coincident with psoriasis. Especially important is an analysis of risks and benefits of potentially hepatotoxic treatments. This consensus paper presents the recommendations of a group of experts in dermatology and hepatology regarding screening for MAFLD as well as criteria for monitoring patients and referring them to hepatologists when liver disease is suspected.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Aproximadamente 125 millones de personas sufren psoriasis a nivel mundial (1-3%), más de un millón en España (2,69%)^{1,2}. Es una enfermedad inflamatoria sistémica, con efectos sinérgicos con otras enfermedades inflamatorias inmunomeduladas (IMIDs)^{2,3}. Por este motivo, reconocer el impacto de las comorbilidades asociadas es esencial para un manejo integral⁴.

Entre estas comorbilidades se encuentra la hasta ahora denominada enfermedad hepática grasa no alcohólica; que en esta revisión denominaremos esteatosis hepática metabólica (EHmet), siguiendo el consenso promovido por la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH)⁵. La EHmet engloba un espectro de lesiones hepáticas, desde la acumulación de grasa en el hígado considerada un trastorno metabólico con escaso potencial evolutivo, hasta la forma inflamatoria o esteatohepatitis, con riesgo de evolucionar a cirrosis y sus complicaciones. En la mayoría de los casos, es asintomática y se asocia con el síndrome metabólico (SM)⁵. De hecho, se reconoce como la manifestación hepática del SM y puede aparecer antes que otras manifestaciones^{4,7}. El SM se define como un conjunto de anomalías metabólicas, entre las que las hepáticas se consideran fundamentales^{4,7}. La EHmet presenta un amplio espectro clínico (fig. 1), de naturaleza dinámica, con períodos de progresión, regresión y estabilidad^{8,9}. La genética y los cambios en el estilo de vida explican parcialmente esta variabilidad. Otros factores causantes de variabilidad de la enfermedad y su respuesta al tratamiento son la edad, la raza, el consumo de alcohol, el sexo y la microbiota⁵.

La prevalencia de la EHmet aumenta progresiva y paralelamente a la prevalencia del SM, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)^{5,10}. Se estima que la EHmet afecta a 25% de la población, llegando a 55,5% en pacientes con DM2. Aunque se desconoce el porcentaje de pacientes con EHmet que desarrollan esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), se sabe que supera 10%. La EHNA se diagnostica mediante biopsia en 29,9% de los pacientes con EHmet, pero recientemente esta tasa parece haber aumentado hasta 59,1%⁵.

La EHNA progresiva a fibrosis en 40,76% de los pacientes⁵. En España, se estima que la prevalencia de la EHmet es de 25,8%, y el grado de fibrosis significativa, estimada mediante

combinación secuencial de elastometría de transición (ET) y biopsia hepática, es de 2,8%¹⁰.

El pronóstico del paciente con EHmet viene condicionado por la evolución hacia EHNA, fibrosis y sus comorbilidades; la morbilidad hepática aumenta fundamentalmente a partir del estadio de fibrosis avanzada^{10,11}. Por ello la EHmet es un importante problema de salud y una causa importante de trasplante hepático^{9,12}.

Existen numerosas evidencias de la relación entre psoriasis y EHmet¹³. En general, la prevalencia de EHmet aumenta en pacientes con psoriasis más grave^{14,17}. Phan et al. demostraron una prevalencia de EHmet duplicada en pacientes con psoriasis, comparados con no psoriásicos, confirmando datos publicados anteriormente^{15,16}. En España, 42,3% de los pacientes con psoriasis presentan EHmet¹⁵. Además, la gravedad de la psoriasis se correlaciona directamente con la de la enfermedad hepática²⁰. En concordancia, un estudio transversal ha detectado que la fibrosis avanzada es más prevalente en pacientes con psoriasis que en controles sanos, siendo la psoriasis un predictor significativo de fibrosis hepática avanzada independientemente de otros factores como edad, sexo, índice de masa corporal, hipertensión y diabetes²¹. De hecho, la psoriasis es un factor de riesgo independiente de EHmet^{22,23}. Asimismo, la hipertensión, la hiperglicemia y la obesidad son los principales factores de riesgo de EHmet en pacientes con psoriasis y la asociación entre psoriasis y EHmet es independiente de factores de confusión, lo que confirma una fisiopatología común que implica vías inflamatorias y predisposición genética¹⁵. Ambas tienen como etiología común una inflamación crónica de baja intensidad, que implica adipocinas inflamatorias: Interleucina-17 (IL-17), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o Interleucina-6 (IL-6)^{1,24,25}.

Estos precedentes permiten sugerir un abordaje precoz de los pacientes con psoriasis realizando un cribado de la EHmet²⁶. La AEEH ha publicado recientemente un consenso sobre detección y derivación de enfermedades hepáticas prevalentes ocultas. Dos conclusiones operativas del consenso fueron: 1) Hacer valoración y seguimiento de una posible enfermedad hepática crónica en pacientes con enfermedades dermatológicas inmunomeduladas; y 2) la prevalencia de hepatopatía crónica aumenta en estas

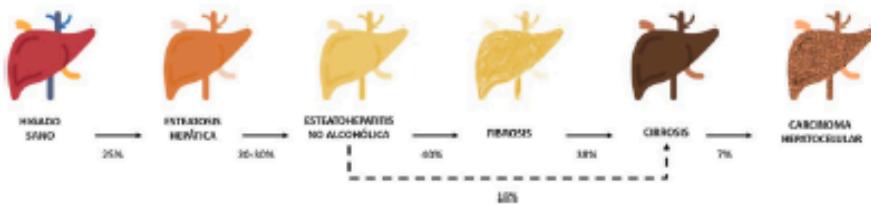


Figura 1 Progresión de la EHmet. Desde la esteatosis hepática (estable, con escaso riesgo de progresión, caracterizada por la acumulación de grasa intracelular en el hepatocito), pasando por la evolución a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (cuando la infiltración de grasa va acompañada de cambios inflamatorios y daño celular), y el desarrollo de fibrosis hepática (depósito de colágeno en forma de septos fibrosos que provocan una alteración arquitectural y disfunción progresiva del hepatocito). La fibrosis predispone al desarrollo de cirrosis (septos fibroticos y nódulos de regeneración) y carcinoma hepatocelular (CHC) y/o fallo hepático^{4,8,10,12-14}.

patologías, tanto por mecanismos inmunológicos como inflamatorios, o por hepatotoxicidad²⁴.

Para incentivar el manejo multidisciplinar, y con el objetivo de actualizar las recomendaciones de cribado, diagnóstico, monitorización y criterios de derivación ante la sospecha de EHmet en pacientes con psoriasis, un panel de expertos ha elaborado este documento, basándose en la evidencia científica disponible y en su experiencia en práctica clínica real.

Metodología

Para elaborar este documento siete dermatólogos y cinco hepatólogos, especializados en el manejo de la psoriasis y la EHmet, constituyeron un grupo de trabajo. La metodología utilizada se basó en el denominado «método formal»^{27,28}. Se empezó evaluando la evidencia científica disponible y cumplimentando varios cuestionarios diseñados *ad hoc* para identificar puntos clave sobre identificación, cribado, diagnóstico y manejo de la psoriasis y el riesgo de enfermedad hepática. Posteriormente, se analizaron los aspectos clínicos de definición y manejo del paciente de riesgo en tres reuniones. En la última reunión, se desarrolló un algoritmo de manejo del paciente de riesgo y unas recomendaciones de diagnóstico y monitorización basadas en las principales guías de práctica clínica (GPC) y en la experiencia en práctica clínica real del grupo de expertos.

Identificación de los pacientes con psoriasis y riesgo de enfermedad hepática

El panel recomienda cribar los pacientes diagnosticados de psoriasis siguiendo las GPC nacionales^{29,30}, independientemente del tratamiento y el tiempo desde el diagnóstico, siempre que presenten al menos una de las condiciones contempladas como criterios acompañantes del hallazgo de esteatosis en el diagnóstico de la EHmet³¹, es decir, sobrepeso u obesidad, DM2, y/o evidencias de alteraciones metabólicas, las cuales pueden resumirse así:

- Circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.

- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento farmacológico específico.
- Triglicéridos plasmáticos ≥ 150 mg/dL ($\geq 1,70$ mmol/L) o tratamiento farmacológico específico.
- Colesterol de HDL en plasma < 40 mg/dL ($< 1,0$ mmol/L) para hombres y < 50 mg/dL ($< 1,3$ mmol/L) para mujeres, o tratamiento farmacológico específico.
- Prediabetes (niveles de glucosa en ayunas: 100 a 125 mg/dL [5,6 a 6,9 mmol/L], o dos horas tras sobrecarga oral: 140 a 199 mg/dL [7,8 a 11,0 mmol/L] o HbA1c: 5,7 a 6,4% [39 a 47 mmol/mol]).
- HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) $\geq 2,5$.
- Nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad en plasma > 2 mg/L.

Ante un paciente con psoriasis y al menos un factor de riesgo de SM, se debe valorar el riesgo o presencia de enfermedad hepática. Al ser una enfermedad silenciosa, las GPC nacionales e internacionales aconsejan la identificación precoz del riesgo de estadios progresivos de EHmet, desde la esteatosis a estadios avanzados como la fibrosis, utilizando métodos no invasivos como el FIB-4^{10,20,31}. Se descarta usar valores aislados de transaminasas como método único para el diagnóstico precoz de la EHmet, ya que pueden ser normales incluso con fibrosis avanzada³².

Recomendaciones de cribado de la EHmet

Tras identificar un paciente de riesgo, se inicia la primera etapa del algoritmo de cribado y seguimiento recomendado (fig. 2).

No existe un consenso sobre estrategias de diagnóstico y puntos de corte de herramientas no invasivas (tabla 1) empleadas en lugar de la biopsia hepática (prueba de referencia³³, pero con complicaciones)^{10,22,31}. Las GPC recomiendan combinar índices serológicos y la ET, que reduce aproximadamente en 50-60% la necesidad de biopsia y ofrece un diagnóstico preciso³⁴, empleando índices serológicos de fibrosis como primera herramienta de cribado y, en caso de riesgo elevado, la ET.

La tabla 1 enumera diversas herramientas no invasivas de cribado de la fibrosis hepática. Se consideró que el marcador serológico fibrosis-4 (FIB-4) es la herramienta más

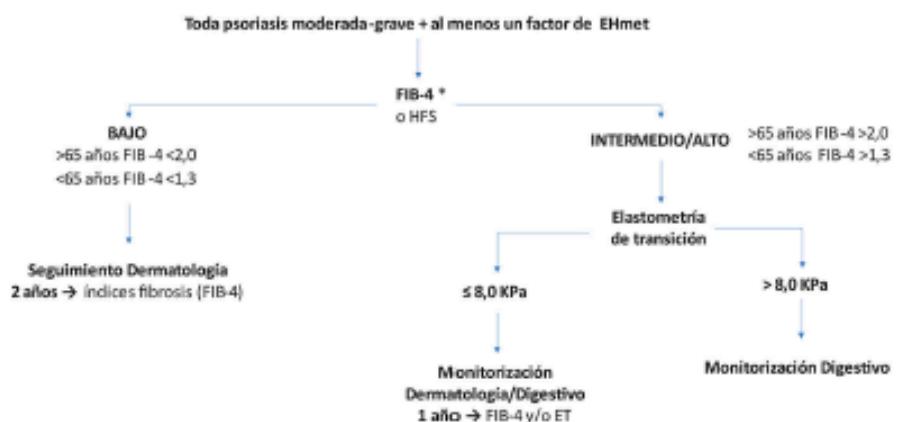


Figura 2 Algoritmo de cribado del paciente de riesgo de EHmet. Se debe tener en cuenta que en función de la realidad asistencial de cada hospital y la disponibilidad de elastometría de transición (ET), la ET se puede solicitar desde el Servicio de Dermatología o se debe derivar el paciente al Servicio de Aparato Digestivo.

*Se aconseja realizar ET para evaluar el riesgo de fibrosis a pacientes con FIB-4 bajo y con tratamiento hepatotóxico.

Tabla 1 Índices para el diagnóstico no invasivo de la EHmet

Índice	Estadio	Parámetros	Riesgo de fibrosis avanzada según valores de corte			
			F2-F4	F3-F4	F4	
HSI ⁴¹	Esteatosis	ALT/AST, IMC, sexo, diabetes	< 30: bajo > 36: alto			
FLI ⁴²	Esteatosis	Perímetro abdominal, IMC, triglicéridos, GGT	< 30: bajo 30-59: intermedio ≥ 60: alto			
NAFLD-FS ⁴³	Fibrosis	Hiperglucemia en ayunas/DM, edad, IMC, ALT, AST, plaquetas, albúmina	< -1.455: F0-F2, bajo -1.455-0,675: indeterminado ≥ 0,675: F3-F4, alto			
Índice FIB-4 ⁴⁴	Fibrosis	Edad, ALT, AST, plaquetas	< 1,30: F0-F2, bajo ≥ 2,67: F3-F4, alto			
HFS ⁴⁰	Fibrosis	Sexo, edad, DM, glucosa, insulina, HOMA (No DM), AST, albumina, plaquetas	Valor HFS	F2-F4	F3-F4	F4
			< 0,12 0,12-0,47 ≥ 0,47	23,6% 57,1% 86,4%	8,1% 33,7% 76,3%	0,9% 7,4% 35,5%
APRI ⁴⁵	Fibrosis	AST, plaquetas	F0-F2: < 0,5; 72,7% F3-F4: > 1,5; 54,2%			
Índice BARD ⁴⁶	Fibrosis	ALT, AST, DM, IMC	0-1: bajo 2-4: alto			
Índice ELF ⁴⁷	Fibrosis	AH, PIIINP, TIMP-1	< 7,7: nulo o bajo ≥ 7,7-9,7: moderado ≥ 9,8 alto			

AH: ácido hialurónico; ALT: alanina aminotransferasa; APRI: AST to platelet ratio index; AST: aspartato aminotransferasa; DM: diabetes mellitus; ELF: enhanced liver fibrosis; FLI: fatty liver index; GGT: gamma-glutamil transferasa; HFS: Hepatomet fibrosis score; HSI: hepatic steatosis index; IMC: índice de masa corporal; NAFLD-FS: non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score; PIIINP: péptido amino-terminal del procollágeno III; TIMP-1: inhibidor tisular de la metaloproteína 1 de la matriz.

adecuada para iniciar el cribado en dermatología, ya que se ha validado externamente para el cribado de fibrosis en hígado graso de pacientes con psoriasis, es de fácil petición y manejo y está recomendado por las GPC^{10,22,31}. El FIB-4

utiliza el recuento plaquetario, la edad y los valores de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT); ofrece un alto valor predictivo negativo (VPN) para el diagnóstico de fibrosis avanzada (F3-F4),

permitiendo evitar la biopsia hepática^{35,36}. Valores del FIB-4 inferiores a 1,30 excluyen la fibrosis avanzada con un VPN de 85%; valores superiores a 2,67 indican fibrosis avanzada con un VPP de 79%³⁷. No obstante, hay que tener en cuenta el riesgo de falso positivo asociado al VPP, la probabilidad relativamente elevada (1/3) de obtener valores intermedios (1,30-2,67) y el efecto de la edad en la exactitud del pronóstico (se propone un valor umbral de FIB-4 = 2 en mayores de 65 años)³⁸.

No debe olvidarse que la precisión del FIB-4 depende de la edad: no es aplicable en menores de 35 años y requiere valores de corte más ajustados para incrementar su especificidad en mayores de 65³⁹. El Hepatmet Fibrosis Score (HFS) es un panel serológico más específico (con valores predictivos mayores que el FIB-4) y preciso, con menor incertidumbre diagnóstica y la única limitación de incluir el índice HOMA, que no suele obtenerse de rutina⁴⁰.

Cuando el índice utilizado sugiere riesgo bajo, se recomienda seguimiento bianual por dermatología con reevaluación del índice de riesgo³¹. Con riesgo medio/alto, se recomienda la ET^{31,38,41}. Esta técnica ha demostrado ser efectiva para monitorear periódicamente la gravedad de la enfermedad y diagnóstica con elevada precisión los estadios avanzados de fibrosis (F3-F4) en correlación con las características clínicas del paciente^{41,50} y sin añadir riesgos, al ser una prueba inocua. No obstante, se debe tener en cuenta que, independientemente de la ET, un FIB-4 elevado indica riesgo aumentado; por lo tanto, la decisión dependerá de la accesibilidad y utilidad de la ET (cómo influirá el resultado). Asimismo, se recomienda derivar para ET a pacientes con FIB-4 intermedio, por su elevada incertidumbre.

Wong et al. demostraron que el valor de ET = 7,9 kPa presenta la mayor precisión (sensibilidad 91%, especificidad 75% y VPP 97%) para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con EHmet³¹. Por ello, el punto de corte recomendado en pacientes de riesgo elevado es 8 kPa. Con FIB-4 elevado y ET \leq 8 kPa, se reevaluará anualmente el FIB-4 y se solicitará una nueva ET según disponibilidad.

Si se confirma una ET $>$ 8 kPa, con riesgo de fibrosis avanzada (F3-F4), el paciente se derivará al Servicio de Aparato Digestivo, en donde se considerará el manejo más adecuado (fig. 2). Si la ET no estuviera disponible, los pacientes con FIB-4 elevado deben derivarse a un especialista de digestivo.

Tratamientos actuales para la psoriasis e impacto sobre la EHmet

Las recomendaciones del panel de expertos se centran en pautas generales a considerar en supuestos clínicos frecuentes adaptables, según criterio del especialista.

Las recomendaciones de dieta y ejercicio de las GPC son el pilar del tratamiento de la EHmet³¹. Reducciones de peso \geq 10% pueden resolver la EHNA y reducir la fibrosis al menos un estadio. Pérdidas de peso menores (5-10%) pueden mejorar algunos componentes de la EHmet. La dieta mediterránea, aun sin pérdida de peso, reduce el contenido graso del hígado³².

Actualmente se están desarrollando fármacos para el tratamiento de la EHmet. En la tabla 2 se enumeran algunos ensayos clínicos de su eficacia y seguridad.

En pacientes con ET 6-8 kPa, independientemente del FIB-4, sin enfermedad hepática grave, se deben valorar los

Tabla 2 Ensayos clínicos de tratamientos para la EHmet (adaptado de³³)

Diana	Fármaco	Acción	Fase	Ref.
Diabetes, resistencia a la insulina	Semaglutida	Análogo del receptor GLP1	II	54
	Canagliflozina	Inhibidor SGLT2	piloto	55
	BMS-986036	FGF21 recombinante	II	56
Dislipemia	Aramcol	Inhibidor SCD	III	57
	Firocostat (GS-0976)	Inhibidor ACC	II	58
Receptor nuclear	Ácido obetílico	Agonista FXR	III	59
	Elaflibránor	Agonista PPAR α/δ	III	60
	Resmetirom (MGL-3196)	Agonista TR β	III	61
Apoptosis, inflamación, fibrosis	Emricasan	Inhibidor caspasas	II	62
	Selonsertib	Inhibidor ASK1	III	63
	Cenicriviroc	Antagonista CCR2/5	III	64
	GR-MD-02	Inhibidor de galectina-3	I	65
	JKB-121	Antagonista TLR4	II	66
	ND-LO2-s0201	HSP47 siRNA	II	67

ACC: acetil-coenzima A carboxilasa; ASK1: cinasa reguladora de la señal de apoptosis 1; CCR2/5: coreceptor de quimiocinas 2/5; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; FXR: receptor X farnesol; GLP1: péptido similar al glucagón 1; HSP47 siRNA: ácido ribonucleico pequeño de interferencia de la proteína de choque térmico 47; PPAR α/δ : receptores activados por proliferadores peroxisomales α/δ ; SCD: estearoil-coenzima A desaturasa; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; TLR4: receptor tipo toll 4; TR β : receptor β de hormona tiroidea.

Tabla 3 Fármacos empleados en el tratamiento de la psoriasis y su impacto hepático (adaptada de^{25,69-88})

Fármaco	Toxicidad	Tipo de daño	En insuficiencia hepática	Riesgo incrementado de daño hepático
Metotrexato ⁶⁹⁻⁷³	+++	Daño oxidativo	Uso con precaución Contraindicado si BILt > 5 mg/dL	EHmet/ obesidad, leflunomida, alcohol
Acitretina ^{74,75}	++	Disfunción mitocondrial	Contraindicado	Hipertransaminemia de 15-30% ⁷⁵
Inhibidores TNF ⁷⁶⁻⁷⁸	++	Fallo hepático, hepatitis no infecciosa, insuficiencia hepática	NA	Aumento de riesgo de daño hepático con adalimumab ⁷⁹ y hepatitis autoinmune con infliximab ⁷⁹
Ab IL-12/23 ⁷⁹	+	NA	N/A	NA
Ab IL-23 ⁸⁰⁻⁸²	+	Aumento de las transaminasas*	NA	NA
Ab IL-17 ⁸³⁻⁸⁵	NA	NA	NA	Possible efecto protector de la inhibición de IL-17A en modelos animales ⁸⁶
Apremilast ⁸⁷	NA	NA	NA	NA
Ciclosporina ⁸⁸	Rara	Daño oxidativo	Seguro Requiere reducción de dosis	Obesidad

NA: no aplicable (no existen estudios al respecto); BILt: bilirrubina total.

El grupo de Inhibidores de TNF incluye etanercept, adalimumab e infliximab. El grupo de anti-IL17A incluye brodalumab, ixekizumab y secukinumab. El grupo de anti-IL23 incluye tildrakizumab, guselkumab, risankizumab.

* Solo guselkumab, en estudios de artritis psoriásica, según ficha técnica.

factores de SM, evaluando el grado de enfermedad metabólica para estimar el riesgo de progresión hacia fibrosis avanzada o cirrosis⁷. Así, se determinará la monitorización y pruebas complementarias a realizar con respecto a las recomendaciones en estos perfiles (seguimiento anual y repetición de FIB-4).

Los pacientes con psoriasis y hepatopatía tienen riesgo aumentado de hepatotoxicidad inducida por fármacos (tabla 3)⁶⁹. Metotrexato (MTX) es el fármaco sistémico convencional más utilizado en psoriasis moderada-grave debido a su coste-efectividad y larga trayectoria clínica, pero es hepatotóxico y puede favorecer la fibrosis⁶⁹⁻⁷¹.

Un reciente estudio español en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con MTX demostró correlación entre la duración del tratamiento y el riesgo de fibrosis hepática: la proporción de pacientes con riesgo de fibrosis avanzada (FIB-4 > 1,3) aumentó desde 18,2%, con MTX administrado durante 16-24 semanas, hasta 27,3% y 32,3%, cuando el tratamiento duró 52-104 semanas y > 104 semanas, respectivamente⁷². Shetty et al. recomiendan adaptar la intensidad y frecuencia de monitorización dependiendo de los factores de riesgo individuales, y enfatizan el mayor riesgo de daño hepático por MTX en pacientes con EHNA o EHNA-fibrosis⁷¹.

Se recomienda monitorizar el daño hepático de pacientes con psoriasis tratados con esteroides⁸⁹. Una reciente GPC considera que la amiodarona, el metotrexato, el tamoxifeno

y los agentes quimioterapéuticos 5-fluoracilo e irinotecán son factores de riesgo de EHmet y se deben mantener o retirar en función de sus beneficios potenciales frente al riesgo de progresión de la enfermedad hepática (recomendación de grado B basada en la extrapolación de estudios de nivel 1 de evidencia)⁷⁹.

Se aconseja realizar ET a pacientes con FIB-4 bajo y tratamiento hepatotóxico^{70,79,80}. Ante pacientes con psoriasis moderada-grave, tratamiento hepatotóxico y ET ≤ 8 kPa (procedente del brazo FIB-4 alto o reevaluado con FIB-4 bajo debido al tratamiento), se valorará continuar el tratamiento con fármacos hepatotóxicos según el balance riesgo-beneficio individualizado, teniendo en cuenta las recomendaciones del hepatólogo. Se desaconsejan los fármacos hepatotóxicos en pacientes con FIB-4 alto y/o ET > 8 kPa, debido al riesgo de fibrosis avanzada (F3-F4) (tabla 4).

Discusión

La definición consensuada entre dermatólogos y hepatólogos de criterios sencillos basados en la evidencia para identificar, diagnosticar y monitorizar individuos de riesgo resulta fundamental para el manejo eficiente de la EHmet. Las recomendaciones generales deberán adaptarse a las peculiaridades, necesidades y posibilidades organizativas y asistenciales de los distintos centros y profesionales.

Tabla 4 Definición de la psoriasis «moderada a grave» candidata a terapia sistémica propuesta por el Grupo de Psoriasis (GPS) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV)²³

Escalas de gravedad de la psoriasis	BSA* 10% o PASI ^{**} > 10 o DLQI ^{***} > 10
Localización	Áreas expuestas (región facial y dorso de manos), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes, con impacto funcional o psicológico para el paciente
Fracaso de terapias previas	No controlable con tratamiento topical o fototerapia

* La determinación de la superficie corporal afectada, *body surface area* (BSA), es una de las escalas de medida más empleadas en la evaluación de la gravedad de la psoriasis²¹. El índice BSA se calcula a partir de la medida aritmética de la superficie de la piel afectada ponderada según el área total que ocupa cada parte del cuerpo evaluada: la cabeza representa 10%, las extremidades superiores 20%, el tronco 30% y las extremidades inferiores 40% de la superficie corporal total²².

** El *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) es la escala de medida más utilizada para la valoración de la gravedad de la psoriasis y la toma de decisión para la indicación de tratamiento. Este índice combina la valoración de cada lesión de psoriasis del 0 al 4 (0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = marcado, 4 = muy marcado) con base en tres parámetros: eritema, infiltración y descamación, en cuatro partes del cuerpo: cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores^{22,23}.

*** El *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) se compone de 10 preguntas con cuatro respuestas (0 = nada, 1 = un poco, 2 = mucho, 3 = muchísimo) y se calcula sumando la puntuación de cada pregunta. A mayor puntuación, mayor es el deterioro de la calidad de vida²⁴.

Debe considerarse la Interacción entre los tratamientos de la psoriasis y la EHmet, teniendo en cuenta tanto la prevalencia de la patología hepática como el impacto potencial y diverso de los fármacos. Es necesario ponderar el balance entre riesgo y beneficio del uso continuado de tratamientos con potencial hepatotóxico en pacientes con riesgo de fibrosis hepática, realizando una evaluación y seguimiento individualizados.

De todos los tratamientos investigados, el riesgo de desarrollar y/o empeorar la EHmet solo aumenta con el MTX. La fototerapia y algunos tratamientos convencionales de nueva generación no han demostrado hepatotoxicidad en pacientes con esteatosis hepática. Por su parte, aunque la mayoría de las terapias biológicas presenta un balance riesgo-beneficio favorable en pacientes con esteatosis hepática y grados variables de fibrosis, su potencial hepatotóxico es diverso (tabla 3).

Conclusiones

Ante la prevalencia de la EHmet en pacientes con psoriasis y la interrelación entre ambas patologías recomendamos el despistaje de enfermedad hepática en pacientes con psoriasis y algún componente de EHmet. Independientemente

del grado de alteración de la bioquímica hepática. El despistaje será sistemático, como parte del proceso asistencial de la psoriasis en las consultas o unidades asistenciales de dermatología. La estrategia recomendada de mayor valor es la aplicación combinada del índice serológico FIB-4 y la ET y la derivación del paciente a hepatología cuando se detecte riesgo significativo de fibrosis avanzada.

Financiación

Las reuniones del panel de expertos fueron financiadas por Novartis Farmacéutica S.A.

Conflictos de intereses

Novartis ha facilitado la celebración de las reuniones para los integrantes del grupo, pero ninguno de sus empleados ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

Antonio Olvera ha participado como Investigador, ponente o consultor en proyectos patrocinados por: AbbVie, Alexion, BMS, Janssen, MSD, Gilead, Novartis.

Isabel Belinchón ha sido consultora y/u oradora y/o participó en ensayos clínicos patrocinados por compañías que fabrican medicamentos utilizados para el tratamiento de la psoriasis, incluyendo Janssen Pharmaceuticals Inc., Almirall SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen, Amgen, LEO Pharma, Pfizer-Wyeth, MSD y UCB.

Pedro Herranz ha participado como Investigador, ponente o consultor en proyectos patrocinados por: AbbVie, Almirall, Amgen, Celgene, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, UCB.

Javier Crespo ha participado como Investigador, ponente o consultor en proyectos patrocinados por: AbbVie, Alexion, BMS, Amgen, Celgene, Gilead, Janssen, MSD.

Eva Villarasa ha percibido honorarios de consultoría/orador de y/o participó en ensayos clínicos patrocinados por AbbVie, Almirall, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Isdin, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi y UCB.

Salvador Benlloch Pérez ha participado como Investigador, ponente, o consultor en proyectos y ensayos clínicos patrocinados por Novartis, Novo Nordisk, Gilead.

Jorge Alonso Suárez Pérez ha participado como miembro de «steering committee» y/o invitado como ponente por Novartis, LEO Pharma, AbbVie, Lilly, Janssen, UCB, Amgen y Almirall.

José Manuel Carrascosa ha participado como IP/SI y/o asesor o miembro del comité directivo y/o ponente invitado de Novartis, LEO Pharma, AbbVie, Lilly, Janssen, UCB, Sandoz, Mylan, Amgen, Almirall, Bristol-Myers-Squibb y Boehringer Ingelheim.

Javier Ampuero declara no tener conflictos de interés. Francisco Gulmerá declara no tener conflictos de interés.

Anexo. Grupo de Trabajo para el Abordaje Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE):

El Grupo de Trabajo para el Abordaje Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE) está constituido por siete

dermatólogos y cinco hepatólogos, especializados en el manejo de la psoriasis y la EHmet:

Dermatólogos

Jorge Alonso Suárez-Pérez. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España.

Susana Armesto Alonso. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Isabel Belinchón Romero. Departamento de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica (ISABIAL), Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España.

José Manuel Carrascosa Carrillo. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona. IGTP Badalona, España.

Francisco Gulmerá Martín-Neda. Servicio de Dermatología y Patología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, España.

Pedro Herranz Pinto. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Eva Villarrasa Rull. Departamento de Dermatología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España.

Hepatólogos

Javier Ampuero Herrojo. Departamento de Enfermedades Digestivas, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Laboratorio 213, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Sevilla, España.

Salvador Benítoch Pérez. Servicio de Enfermedades Digestivas, Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd). Valencia, España.

Javier Crespo García. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Escuela de Medicina. Universidad de Cantabria. Santander, España.

Antonio Olveira Martín. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Bibliografía

1. Puig L, Rutz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A, et al. [Prevalence of ten immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain]. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e201903013.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta MN, Oggie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377-90.
3. Mantovani A, Gisondi P, Lonardo A, Targher G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel Hepato-Dermal axis? *Int J Mol Sci*. 2016;17:217.
4. Romero-Gómez M, Ampuero J. Looking for a new name for non-alcoholic fatty liver disease in Spanish: esteatosis hepática metabólica (EHmet). *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113:161-3.
5. Juanola O, Martínez-López S, Francés R, Gómez-Hurtado I. Non-alcoholic fatty liver disease: Metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:5227.
6. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pal M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017;72:94-108.
7. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20:225-43.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84.
9. Younossi ZM, Marchesini G, Pinto-Cortez H, Petta S. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Implications for Liver Transplantation. *Transplantation*. 2019;103:22-7.
10. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bahares R, Abad J, Carrón JA, et al. Consensus document Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:328-49.
11. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69:2672-82.
12. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151-71.
13. Drew L, Fourth, the progression of liver disease in NASH is not linear and can be manifested by periods of progression, regression and stability. *Nature*. 2017;550:5102.
14. Wong RJ, Aguiar M, Cheung R, Perumpall RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55.
15. Phan K, Onggo J, Charlton O, Smith SD. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease – Updated systematic review and adjusted meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2019;60:e352-5.
16. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:758-64.
17. 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.
18. Canda R, Rutz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia F, Méndez-Sánchez N, Arrese M, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29:656-62.
19. Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herranz-Romero I, Marco F, Frances R, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci Rep*. 2021;11:1-12.
20. Olveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis and fatty liver: A harmful synergy. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2019;111:314-9.
21. Gisondi P, Barba E, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:282-7.
22. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328-57.
23. Vandervoort EAM, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hoffman A, Janssen HL, et al. Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: A cross-sectional analysis from the rotterdam study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:213-7.

24. Prussick RB, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *Br J Dermatol.* 2018;179:16-29.
25. Flore M, Leone S, Maraoalo AE, Berti E, Damiani G. Liver Illness and Psoriatic Patients. *Biomed Res Int.* 2018;2018:1-12.
26. Romero Gómez M, Aller J, Fernández Rodríguez C, Augustin S, Latorre R, et al. Consenso sobre Métodos de Detección y Derivación de Enfermedades Hepáticas Prevalentes Oculas. Consenso AEEH. *Gastroenterol Hepatol.* 2022.
27. Martínez-Sahuquillo Amuedo ME, Echevarría Rutz De Vargas MC. Métodos de consenso Uso adecuado de la evidencia en la toma de decisiones. «Método RAND/UCLA». *Rehabilitación.* 2001;35:388-92.
28. James D, Warren-Forward H. Research methods for formal consensus development. *Nurse Res.* 2015;22:35-40.
29. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boque L, Del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Practical update of the Recommendations Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the Treatment of Psoriasis with Biologic Therapy Part 1. Concepts and General Management of Psoriasis with Biologic Therapy. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:261-77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.003>.
30. Carrascosa JM, Puig L, Romero IB, Salgado-Boque L, Del Alcázar E, Lencina JJ, et al. Practical Update of the Guidelines Published by the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GPS) on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents: Part 2 - Management of Special Populations Patients With Comorbid Conditions, and Risk. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113:583-609, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.01.024>.
31. Guerra-Rutz AR, Casals G, Iruzubia P, Lalana M, Lets A, López RM, et al. Valoración bioquímica en la enfermedad hepática grasa asociada a la disfunción metabólica. *Adv Lab Med.* 2021;2:209-19.
32. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402.
33. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sergeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology.* 2003;37:1286-92.
34. Tafur Sánchez CN, Durá Gil M, Alamán Domínguez A, Hernández Pérez CM, Mora Cuadrado N, Gómez de la Cuesta S, et al. Utilidad práctica de los índices no invasivos en la esteatosis hepática metabólica. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69:418-25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2021.08.001>.
35. Leon S, Tovoli F, Napoli L, Serto I, Ferri S, Bolondi L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24:3361-73.
36. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.
37. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010;59:1265-9.
38. Petta S, Wong VW, Cammà C, Hirlart JB, Wong GL, Vergniol J, et al. Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:617-27.
39. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel, EASL Governing Board representative. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75:e59-89.
40. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gómez M, Allison M, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:740-51.
41. Ampuero J, Patis R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Morón C, et al. Development and Validation of Hepatmet Fibrosis Scoring System-A Simple Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:216-25.e5.
42. Lee JH, Kim D, Kim HJ, Lee CH, Yang JI, Kim W, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010;42:503-8.
43. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33.
44. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007;45:846-54.
45. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 Index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:2.
46. Peleg N, Issachar A, Sneh-Aribi O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-Invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49:1133-8.
47. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008;57:1441-7.
48. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology.* 2008;47:455-60.
49. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705-13.
50. Murad Gutiérrez V, Romero Enciso JA. Liver elastography: what it is, how it is done, and how it is interpreted. *Radiología.* 2018;60:183-9.
51. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Ball B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51:454-62.
52. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67:829-46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>.
53. Tanaka N, Kilmura T, Fujimori N, Nagaya T, Komatsu M, Tanaka E, et al. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research. *World J Gastroenterol.* 2019;25:163-77, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v25.i2.163>.
54. Newsome PN, Buchboltz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-24.
55. Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, Arase Y, Saitoh S, Fujiyama S, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun.* 2017;1:46-52.
56. Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdellalek MF, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients

- with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet.* 2019;392:2705–17.
57. ClinicalTrials.gov. A Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aramchol in Subjects With NASH (ARMOR) [consultado 1 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04104321>.
58. Alkhouri N, Lawitz E, Noureddin M, DeFronzo R, Shulman GI, GS-0976 (Firsocostat): an investigational liver-directed acetyl-CoA carboxylase (ACC) inhibitor for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29:135–41.
59. Neuschwander-Tetli BA, Loomba R, Sanyal AJ, Larivière JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-clinomatic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385:956–65.
60. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology.* 2016;150:1147–59.e5.
61. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun.* 2021;5:573–88.
62. Barreyro FJ, Holod S, Finocchietto PV, Camino AM, Aquino JB, Avagnina A, et al. The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2015;35:953–66.
63. Schuster S, Feldstein AE. NASH: Novel therapeutic strategies targeting ASK1 in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:329–30.
64. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Althal GP, Caballería JET-AL>. A randomized, placebo-controlled trial of canicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology.* 2018;67:1754–67.
65. Harrison SA, Marr SR, Chalasani N, Kohli R, Aronstein W, Thompson GA, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:1183–98.
66. Dene AM, Harrison S, Caldwell S, Rinella M, Paredes A, Moylan C, et al. JKB-121 in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A phase 2 double-blind randomized placebo control study. *J Hepatol.* 2018;68:5103.
67. ClinicalTrials.gov. JUNIPER: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Biological Activity, and PK of ND-L02-0201 in Subjects With IPF [consultado 1 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538301>.
68. Mikhaylov D, Hashim PW, Nekatalova T, Goldenberg G. Systemic psoriasis therapies and comorbid disease in patients with psoriasis: A review of potential risks and benefits. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12:46–54.
69. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Ohillion AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: A systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014;171:17–29.
70. NICE. Psoriasis: assessment and management (CG153). Clinical Guideline 84, no pagination, 2015.
71. Shetty A, Cho WK, Alazzawi W, Sym WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci.* 2017;354:172–81.
72. Rivera R, Villarrasa E, Ribera M, Roe E, Kueder-Pajares T, Zayas AI, et al. Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FIRST study. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1329–38.
73. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Metotrexato.
74. Ficha técnica de Acitretina. Agencia Europea de Medicamentos, 2020.
75. Silva FS, Ribeiro MP, Santos MS, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Custólio JB, et al. Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: potential mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicology.* 2013;306:93–100.
76. Ficha técnica de Humira. Agencia Europea de Medicamentos, 2009.
77. Ficha técnica de Cimzia. Agencia Europea de Medicamentos, 2019.
78. Ficha técnica de Remicade. Agencia Europea de Medicamentos, 2014.
79. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Ustekinumab, Stelara®. 2013.
80. European Medicines Agency Tremfya (Guselkumab): summary of product characteristics. Agencia Eur Medicam. 2019;1–71.
81. Ficha técnica de Skyrizi. Agencia Europea de Medicamentos, 2014.
82. Ficha técnica de Tremfya. Agencia Europea de Medicamentos, 2009.
83. Ficha técnica de Cosentyx. Agencia Europea de Medicamentos, 2019.
84. Ficha técnica de Kyntheum. Agencia Europea de Medicamentos, 2014.
85. Ficha técnica de Taltz. Agencia Europea de Medicamentos, 2019. doi:10.23071/j.ctvdf0dqz.12.
86. Gomes AL, Tetjero A, Burén S, Tummala KS, Yilmaz M, Walsman A, et al. Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;30:161–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2016.05.020>.
87. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de Apremilast.
88. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Ciclosporina, 2020.
89. Andrade RJ, Althal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *J Hepatol.* 2019;70:1222–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
90. Taylor WJ, Korendowych E, Nash P, Hellier P, Choy E, Krueger GG, et al. Drug use and toxicity in psoriatic disease: Focus on methotrexate. *J Rheumatol.* 2008;35:1454–7.
91. Reolid A, Servitje O, Ginarte M, Pérez-Ferriols A, Vélez A, Aragüés M, et al. Validación del método de cuantificación del área corporal afectada por la psoriasis mediante lápiz óptico. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:143–8.
92. Henseler T, Schmitt-Rau K, Kiel D. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *2008;10:19–23.*
93. Chalmers RJG. Assessing Psoriasis Severity and Outcomes for Clinical Trials and Routine Clinical Practice. *Dermatol Clin.* 2015;33:57–71.
94. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología | Actas Dermo-Sifiliográficas [consultado 1 Jul 2022]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-adaptacion-transcultural-al-espanol-del-articulo-13003408>.

Publicación 3.

Olveira A, Augustin S, Benlloch S, Ampuero J, Suárez-Pérez JA, Armesto S, Villarrasa E, Belinchón-Romero I, Herranz P, Crespo J, Guimerá F, Gómez-Labrador L, Martín V, Carrascosa JM.

The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease.

Life (Basel). 2023 Feb 2;13(2):419. doi: 10.3390/life13020419. PMID: 36836776.

Review

The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease

Antonio Olveira ^{1,*}, Salvador Augustin ², Salvador Benlloch ³ , Javier Ampuero ⁴, Jorge Alonso Suárez-Pérez ⁵, Susana Armesto ⁶ , Eva Vilarrasa ⁷, Isabel Belinchón-Romero ⁸ , Pedro Herranz ⁹, Javier Crespo ¹⁰ , Francisco Guimerá ¹¹, Lara Gómez-Labrador ¹², Víctor Martín ¹² and José Manuel Carrascosa ¹³

- ¹ Department of Digestive Diseases, La Paz University Hospital, 28046 Madrid, Spain
² Liver Unit, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
³ Department of Digestive Diseases, Arnau de Vilanova Hospital, Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), 46015 Valencia, Spain
⁴ Department of Digestive Diseases, Virgen del Rocío University Hospital, Lab 213, Institute of Biomedicine of Sevilla (IBIS), Department of Medicine, University of Sevilla, Centro Biomédico en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), 41004 Sevilla, Spain
⁵ Department of Dermatology, Virgen de la Victoria University Hospital, 29010 Málaga, Spain
⁶ Department of Dermatology, Marqués de Valdecilla University Hospital, 39008 Santander, Spain
⁷ Department of Dermatology, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
⁸ Dermatology Department, Alicante University General Hospital, Institute for Health and Biomedical Research (ISABIL), Miguel Hernández University of Elche, 03202 Alicante, Spain
⁹ Department of Dermatology, La Paz University Hospital, 28046 Madrid, Spain
¹⁰ Gastroenterology and Hepatology Department, Marqués de Valdecilla University Hospital, IDIVAL, School Medicine, University of Cantabria, 39005 Santander, Spain
¹¹ Dermatology and Pathology Department, Canarias University Hospital, 38320 La Laguna, Spain
¹² Immunology Franchise, Novartis Farmacéutica S.A., 28033 Madrid, Spain
¹³ Department of Dermatology, Germans Trias i Pujol University Hospital, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Badalona, Spain
* Correspondence: olveiram@gmail.com



Citation: Olveira, A.; Augustin, S.; Benlloch, S.; Ampuero, J.; Suárez-Pérez, J.A.; Armesto, S.; Vilarrasa, E.; Belinchón-Romero, I.; Herranz, P.; Crespo, J.; et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life* **2023**, *13*, 419. <https://doi.org/10.3390/life13020419>

Academic Editor: Erik Lubberts

Received: 5 January 2023

Revised: 19 January 2023

Accepted: 28 January 2023

Published: 2 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. License MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Interleukin 17 (IL-17) is an effector cytokine that plays a key role in the pathogenesis of both psoriasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), a condition that is more prevalent and severe in patients with psoriasis. In liver inflammation, IL-17 is mainly produced by CD4+ T (TH17) and CD8+ T cells (Tc17), although numerous other cells (macrophages, natural killer cells, neutrophils and T γ cells) also contribute to the production of IL-17. In hepatocytes, IL-17 mediates systemic inflammation and the recruitment of inflammatory cells to the liver, and it is also implicated in the development of fibrosis and insulin resistance. IL-17 levels have been correlated with progression from MAFLD to steatohepatitis, cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. Clinical trials have shown that inhibiting IL-17A in patients with psoriasis could potentially contribute to the improvement of metabolic and liver parameters. A better understanding of the key factors involved in the pathogenesis of these chronic inflammatory processes could potentially lead to more efficient treatment for both psoriasis and MAFLD, and help to develop holistic strategies to improve the management of these patients.

Keywords: psoriasis; metabolic-associated fatty liver disease; MAFLD; IL-17; IL-17A

1. Introduction

Psoriasis is one of the most common chronic inflammatory diseases in Western countries, with a prevalence rate ranging from 0.51–11.43% in the adult population worldwide, and 2.69% in Spain [1–3]. Psoriasis is frequently associated with other inflammatory diseases,

such as psoriatic arthritis, obesity, metabolic syndrome (MetS), cardiovascular comorbidities, neurological disorders and inflammatory bowel disease, among other conditions [2–4].

Although the precise pathogenic biological mechanisms underlying the association between psoriasis and these other inflammatory conditions are not fully understood, it has been postulated that common inflammatory pathways, cellular mediators, genetic susceptibility and certain risk factors could be involved in the development and establishment of coexisting inflammatory diseases [2]. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), formerly referred to as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), affects up to 25% of the world population [2] and is commonly linked with psoriasis. MAFLD is the most common cause of liver disease [5] and the second leading cause of liver transplantation in the United States [6]. In Spain, estimates suggest that up to 25.8% of the general population may have MAFLD. The incidence of this disease continues to rise, following the growing prevalence of obesity and diabetes, which could eventually lead to a major public health crisis if these trends continue in the future [7,8]. Despite this global concern, there are currently no pharmacological treatments for MAFLD.

MAFLD is characterized by fat deposition in more than 5% of the hepatocytes, evidenced by imaging scans or histological assessment, in the absence of secondary causes of steatosis, such as significant alcohol consumption, steatogenic drugs or hereditary disorders [9]. In most cases, MAFLD is associated with metabolic risk factors, such as diabetes, obesity and dyslipidemia, all of which metabolically stress the liver, leading to insulin resistance and inflammation. Hepatic steatosis is a quite stable stage of liver disease characterized by the accumulation of intracellular fat in hepatocytes. The sources of this accumulated fat include dietary fat, liver production, and release from insulin-resistant adipose tissue. However, in a significant percentage of cases, MAFLD can evolve into non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Several studies have situated the prevalence of NASH among MAFLD patients at 29.9%, with an increasing tendency in recent years, up until a prevalence of 59.1% [10]. The progression from MAFLD to NASH occurs when fat infiltration causes cell damage, inflammatory changes and, sometimes, fibrosis (a healing process that occurs when collagen fibers replace dead cells). These fibrotic changes lead to different degrees of liver fibrosis. The parenchyma structure is then progressively substituted by fibrous septa and regenerative nodules. If fibrosis persists unopposed, the damage to the parenchymal structure causes a progressive loss of liver function and ultimately leads to cirrhosis. Patients with advanced liver disease have a high risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC) and liver failure, which may require liver transplantation, which remains the leading causes of death in this population [8,11–14]. Estimates suggest that 10–15% of patients with MAFLD have liver fibrosis. Furthermore, HCC affects approximately 14% of patients with MAFLD and liver fibrosis [15]. However, one of the most significant disadvantages related to MAFLD is that, once it is established, it contributes to insulin resistance and cardio-metabolic risk factors, especially in non-obese, non-diabetic individuals [16].

The prevalence of MAFLD in patients with psoriasis has been reported to be double the rate observed in the general population, and its prevalence could reach as high as 65% among this patient population [17,18]. In fact, MAFLD has been shown to occur 1.5 to 3 times more frequently in patients with psoriasis than in the general population [19–21]. Moreover, patients with psoriasis tend to have more severe liver disease, which is directly correlated with the severity of psoriasis [22]. A recent Spanish study showed that 42.3% of the psoriatic patients presented MAFLD, and that patients with MAFLD had a higher absolute psoriasis area severity index (PASI), body surface area (BSA) and physician's global assessment (PGA) than those with psoriasis alone [20]. Another recent study in Spain found that 52.1% of psoriatic patients had concomitant MAFLD, and 14% of these patients had a high risk of developing liver fibrosis [21]. Patients with psoriasis have a higher risk of death due to liver failure, which correlates with psoriasis severity [23]. This high mortality risk is generally associated with these patients' high prevalence of MAFLD. In this setting, the use of systemic hepatotoxic treatments, such as methotrexate (MTX), can

contribute to the development of liver fibrosis [23]. A study conducted in Spain in patients ($n = 497$) treated with MTX found that 64.1% had hepatic steatosis. Moreover, based on the NAFLD fibrosis score and the Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis score, 37.2%, and 26.2%, respectively, were considered to have an intermediate-to-high risk of developing liver fibrosis, which was also associated with a longer duration of treatment [24].

MAFLD is frequently considered to be the hepatic manifestation of MetS, although it can also precede MetS, type 2 diabetes mellitus (DM2) and arterial hypertension [25,26]. Additionally, it is known that, after the age of 40 years, patients with psoriasis have a higher prevalence of MetS and an increased risk for each of its components compared to controls [27]. Chronic inflammation and insulin resistance appear to be the main pathogenic links between psoriasis and MAFLD [18]. Many studies have evaluated the role of interleukin 17 (IL-17) as a key mediator in the pathogenesis of these and other inflammatory conditions [28,29].

In this context, the present study aimed to review the literature on the role of IL-17 in systemic inflammation in MAFLD and psoriasis to elucidate the pathogenic link between these two diseases.

2. Materials and Methods

This review was performed by a 12-member multidisciplinary work group comprising dermatologists, gastroenterologists, internists and hepatologists, specialized in psoriasis and MAFLD. This expert group drew up a list of points to be reviewed and updated to summarize recent and relevant findings. For this, the work group conducted several literature searches using the PubMed database in 2020. The following Mesh terms were searched: "psoriasis" AND "NAFLD", "psoriasis" AND "NASH", "IL-17" AND "NAFLD", "IL-17" AND "NASH", "IL-17" AND "liver inflammation", "IL-17" AND "liver fibrosis", "TH17" AND "NAFLD", and "TH17" AND "NASH". Subsequently, the expert group discussed and summarized the key points resulting from this literature review based on the findings of these searches.

3. Results

3.1. Role of IL-17 in Systemic Inflammation

IL-17 is a central player in the physiological immune response against extracellular bacteria and fungi [29]. However, it also contributes to the pathogenesis of various inflammatory pathologies [28–30]. It is synthesized mainly by T helper 17 (TH17) lymphocytes and by other cell types, such as CD8 lymphocytes and other cells of innate immunity, such as natural killer (NK), natural killer T (NKT), $\gamma\delta$ and ILC3 lymphocytes [29]. The presence of IL-17 is especially important in epithelial cells that are in contact with the outer environment, such as the skin, respiratory tract, oral cavity, gastrointestinal tract and the vagina [30].

The liver is also one of the main producers of IL-17, and the IL-17 receptor is widely expressed in liver cells, such as hepatocytes, sinusoidal cells, biliary cells and stellate cells [31,32]. The activation of the IL-17 pathway has been shown to be a key mediator in the hepatic inflammatory response [33]. During this response, NK, NKT and TH17 cells increase their production of IL-17. Furthermore, these cells are involved in fatty liver injury progression. Similarly, obesity may also contribute to the pathogenesis of fatty liver disease, by increasing the levels of TH17 cells and IL-17 production, which are increased in fatty liver disease [34]. In turn, these high levels of IL-17 induced by NK, NKT and TH17 cells activate the IL-17 receptor in a subset of liver cells, mainly hepatocytes, Kupffer cells and hepatic stellate cells. By doing so, the IL-17-mediated activation of these cells leads to further pro-inflammatory cytokine and chemokine production, neutrophil recruitment, reactive oxygen species production and increased collagen deposition, which are processes known to mediate MAFLD progression [33].

Notably, overexpression of the IL-17 axis has been associated with a variety of diseases affecting the liver, such as hepatitis B and C, alcohol, primary biliary cholangitis, acute

rejection in liver transplant, hepatocellular carcinoma, autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis [29]. Furthermore, mouse models have shown that the blockade of IL-17 protects the liver from injury, while its administration increases liver damage [35,36]. For these reasons, the blockade of the IL-17 axis has been proposed as a future therapeutic target that could prove beneficial, although its potential effectiveness requires further investigation [29].

IL-17 stimulates the production of numerous chemokines, such as IL-8, chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 1, CXCL2, CXCL5, chemokine (C-C motif) ligand (CCL) 2, CCL7, CCL20; cytokines, such as TNF, IL-6, IL-1 β , granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF); and other proteins involved in the inflammatory response [28,29]. By itself, IL-17 is not a potent inducer of inflammation. Instead, IL-17's effects are due to its ability to trigger the recruitment of immune cells by inducing expression of these chemokines and receptors, as well as from synergistic action with other cytokines, such as TNF, IL-1 β , IFN γ , GM-CSF and IL-22, thus activating a pro-inflammatory cascade [29]. Although IL-17 is an essential protective cytokine against certain pathogens, excessive activation of this pathway can contribute to a chronic inflammatory state [37], thereby playing a fundamental role in the pathogenesis of many of inflammatory conditions [29].

The IL-23/TH17 axis plays a crucial role in the pathogenesis of psoriasis (Figure 1) [29,38]. Dendritic cells produce high levels of IL-23, which stimulate the differentiation and activation of TH17 lymphocytes. Consequently, TH17 cells produce large quantities of IL-17 and other cytokines that directly affect epidermal keratinocytes and other skin cells. These cytokines and TNF act as transcriptional activators of specific genes in keratinocytes. These effects, along with the autoantigenic stimulation response of T lymphocytes, create inflammatory loops that perpetuate lymphocyte activation and the psoriasis phenotype [38]. Additionally, the IL-23-independent IL-17 production by innate immune system cells has also been described in patients with psoriasis who present with plaques refractory to the IL-12/23 inhibitor ustekinumab [39].

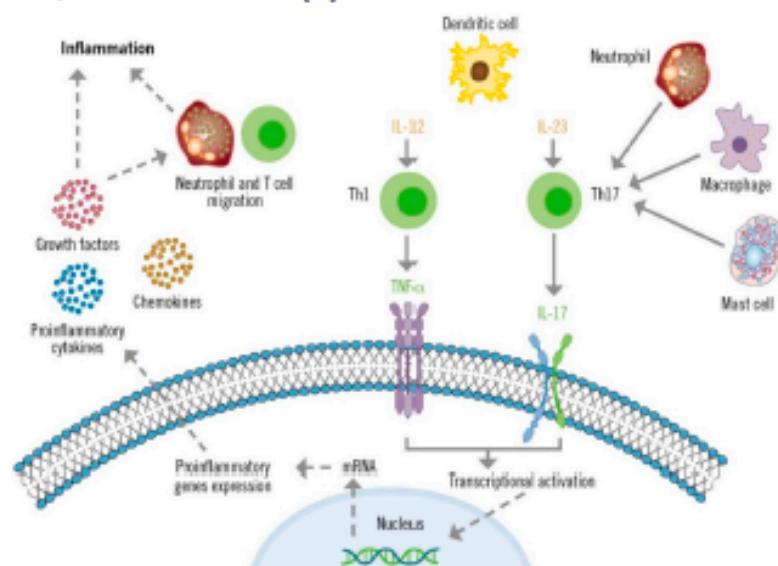


Figure 1. Role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis.

3.2. IL-17 as the Key Effector Cytokine Link between Psoriasis and MAFLD

Low-grade chronic systemic inflammation appears to be the main link between psoriasis and MAFLD [40,41]. Psoriasis-associated systemic inflammation has also been shown to promote inflammation in adipose tissue [41]. Obesity and increased fatty body tissue contribute to this inflammatory process, in which the production and release of adipokines involved in energy balance (resistin, leptin, visfatin), non-esterified fatty acids and pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), are directly related to the development of insulin resistance and MAFLD [20,42]. Simultaneously, there is also a decrease in the concentration of anti-inflammatory adipokines, such as adiponectin, which increase insulin sensitivity in the skin [43]. Ultimately, this disequilibrium leads to liver disease. In turn, the presence of liver disease is believed to increase the severity of psoriasis through a common cascade of cytokines, adipokines and other inflammatory mediators [17], causing a pro-inflammatory feedback loop between the skin, liver and adipose tissue, thus maintaining a perpetual state of systemic inflammation [22].

In this setting, IL-17 acts on different cell types in the skin (dendritic cells, keratinocytes, endothelial cells and fibroblasts) and the liver (stellate cells, hepatocytes, biliary epithelial cells and Kupffer cells). These cells will, in turn, secrete more pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, chemokines (IL-8, CCL-20) and other proteins (matrix metalloproteinases; MMP) involved in the recruitment of more inflammatory cells, hence, further perpetuating inflammation (Figure 2) [32,44].

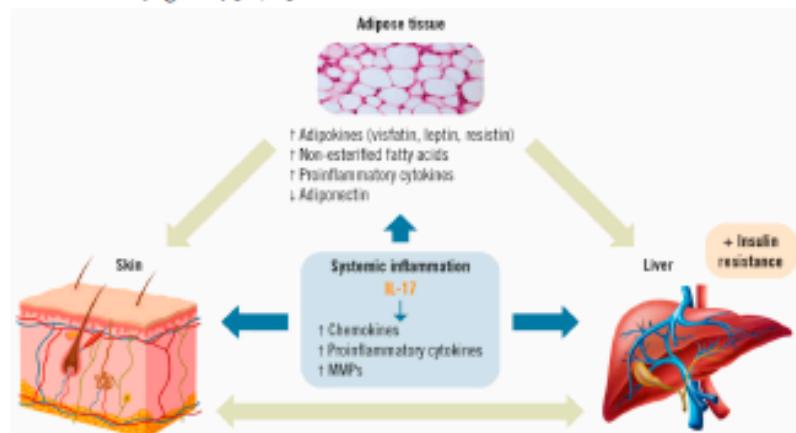


Figure 2. Effects of IL-17 on adipose tissue, psoriasis and MAFLD [35,36]. IL: interleukin; MMP: matrix metalloproteinases.

It has also recently been suggested that bacterial translocation from the gut and skin of patients with psoriasis is associated with MAFLD and a higher estimated inflammatory response, as bacterial translocation is more frequent in patients with, versus without, MAFLD [45]. Bacterial translocation may be of interest, since one of the factors in the development and progression of MAFLD is gut permeability, which may be mediated by the microbiome [20]. Moreover, *in vitro* experiments involving naïve CD4 T cells from healthy and MAFLD subjects showed that endotoxins do not directly act on naïve CD4 T cells, but instead require the presence of antigen-presenting cells to upregulate IL-17. The toll-like receptor 4 (TLR4) is the receptor for endotoxin. Inhibition of TLR4 in macrophages, but not in naïve CD4 T cells, could impair endotoxin-mediated IL-17 upregulation. However, in samples from patients with NASH, endotoxin at high levels increased directly, but minimally, IL-17 production. These data demonstrate that endotoxin promotes TH17 bias in NASH patients [46].

Although the directionality of the association between MAFLD and psoriasis has not been clearly determined, the excess production of pro-inflammatory cytokines produced by lymphocytes and keratinocytes present in psoriatic skin (e.g., IL-6, TNF- α , IL-17) are believed to mediate insulin resistance [42]. The development of insulin resistance is believed to be the first step towards the accumulation of lipids in the liver, with the subsequent activation of downstream cascades leading to lipotoxicity, oxidative damage and apoptosis, finally leading to steatohepatitis and fibrosis [47].

However, several facts suggest a possible bi-directional relationship between psoriasis and MAFLD through the activation of pro-inflammatory pathways linking expanded visceral adipose tissue, steatotic liver and psoriatic skin. These signals pass between these three organs, configuring an hepato-dermal axis [42]. Moreover, these processes, that involve chronic mild systemic inflammation and insulin resistance, are also thought to mediate the association between the severity of psoriasis and MAFLD [48].

In these relationships that configure the hepato-dermal axis, one direction is represented by circulating pro-inflammatory cytokines derived from psoriatic skin, such as TNF- α and IL-17, which produce systemic effects and, upon reaching the liver, could impact liver inflammation by inducing insulin resistance and subsequent metabolic changes, which lead to the development of fatty liver disease. Furthermore, several cytokines, including TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6 and IL-17, are known to influence glucose metabolism and insulin sensitivity in hepatocytes and adipocytes, leading to uncontrolled lipolysis and increased hepatic free fatty acid deposition [49]. Conversely, the second direction of the hepato-dermal axis is represented by pro-inflammatory mediators stemming from hepatic inflammation, which could contribute to the onset or exacerbation of cutaneous inflammation in psoriasis. Pro-inflammatory immune modulators released by adipose tissue and the liver are involved in promoting hepatic fibrogenesis in MAFLD, as well as psoriasis pathogenesis [50]. For example, TNF- α is involved in psoriasis inflammation and has been shown to be an independent predictor of hepatic fibrogenesis and disease progression [51]. IL-17, which plays a central role in psoriasis pathogenesis, can induce the activation of hepatic stellate cells and subsequent collagen production. This cell activation is mediated by IL-17, which then facilitates the progression from simple liver steatosis to steatohepatitis [29,43]. Lastly, MAFLD could affect psoriasis severity through the release of inflammatory mediators from the hepatocyte, namely, reactive oxygen species, C-reactive protein and IL-6 [49].

3.3. Role of IL-17 in MAFLD

In the development and maintenance of MAFLD, multiple stimuli occurring in the intestine and adipose tissue promote the development of liver inflammation [52]. The low-grade chronic inflammation that is characteristic of steatosis plays a central role in the development of NASH and its progression to fibrosis [12,52].

The increased production of IL-17, whenever there is liver inflammation, is mainly due to CD4+ T (TH17) and CD8+ T cells (Tc17), although other innate immune cells, such as macrophages, NK cells, neutrophils and Ty δ cells are also capable of producing this cytokine [32,53,54]. The involvement of TH17 lymphocytes, macrophages and neutrophils has been described in the inflammatory process of MAFLD, which is generally accompanied by perivenular and periportal infiltration of these cells [53] (Figure 3). Various preclinical and clinical studies have shown that IL-17 produced by TH17 cells is implicated in multiple inflammatory processes in the liver [53].

IL-17 affects liver-resident cells in diverse ways. In hepatocytes, IL-17 mediates systemic inflammation and recruitment of inflammatory cells to the liver, and is also involved in fibrosis and insulin resistance [32,55,56]. In cholangiocytes, IL-17 promotes the uptake and differentiation of TH17 cells in the bile ducts, contributing to fibrosis and damage to the ducts [57]. Hepatic sinusoidal endothelial cells (HESC) participate in the exchange of mediators between the hepatic sinusoid and hepatocytes (space of Disse). Depending on the stimulation received, HESCs can inhibit cytokine secretion by TH17 and

Th1 cells, or they can contribute to recruitment and migration, increasing adhesion of TH17 and Tc17 cells [58,59]. Hepatic stellate cells (HSC) and hepatic macrophages (or Kupffer cells; KC) are in the space of Disse, which is in contact with the hepatocytes and adjacent to the HESCs. IL-17 stimulates and is involved in the activation of HSCs, which respond by increasing expression of IL-17, pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-1 β and TNF- α) and profibrogenic (TGF- β and alpha-smooth muscle actin protein [α -SMA]) receptors. HSC activation is amplified by the cooperation between IL-17 and TGF- β cytokines, leading to increased collagen production and the development of fibrosis [60–62]. Kupffer cells are activated by IL-17, due to surface expression of IL-17 receptor A and IL-17 receptor C and, similar to HSCs, they secrete pro-inflammatory mediators and the profibrogenic cytokine TGF- β , which increases activation of HSCs, further contributing to the progression of liver inflammation and fibrosis [54,61].

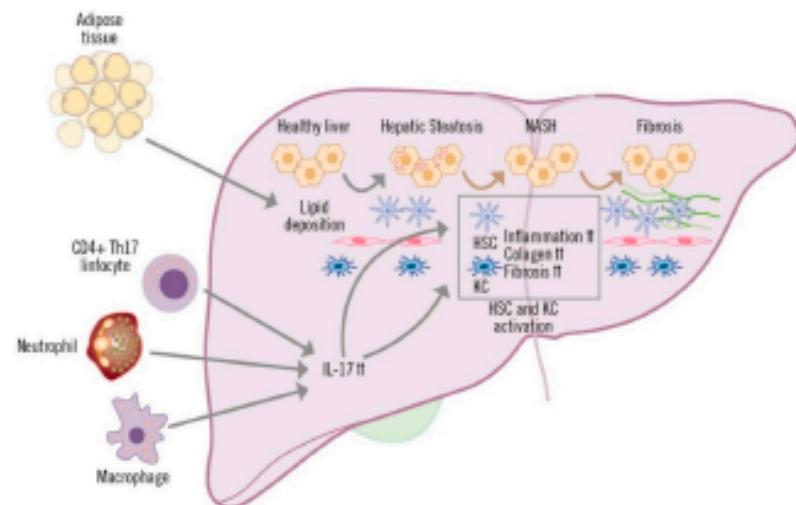


Figure 3. Role of IL-17 in the development of MAFLD.

For better understanding of the effects of IL-17 in MAFLD, animal models of liver disease have been used to emulate the cascade of events that occur in the progression of MAFLD. Numerous studies have used a high-fat diet (HFD) to induce MAFLD and NASH (without progression to fibrosis) in mice, in order to identify the axis between TH17/regulatory T cells (Treg) and IL-17, considered to be an important part of the inflammatory factors underlying the transition from hepatic steatosis to NASH [34,63–66]. Administration of anti-IL-17 antibodies has been shown to improve liver function tests, inhibit KC activation and decrease levels of pro-inflammatory cytokines associated with inhibition of the NF- κ B pathway [67].

Several studies have used a choline-deficient diet in mice to induce NASH and fibrosis, demonstrating that infiltration of TH17 cells in the liver is a critical step in the initiation of NASH and in the development of fibrosis [68–70]. Carbon tetrachloride has been used to induce liver damage leading to liver fibrosis. In this stage of the disease, there is an imbalance between Treg and TH17 cells, which increases the number of TH17 cells, thereby stimulating the production of IL-17. In this model of liver injury, IL-17 orchestrates multiple mechanisms of profibrogenic action, facilitating the activation of HSCs and increasing production of IL-6, IL-1 β , TNF- α , α -SMA and TGF- β [60,61].

Orthotopic tumor models in animals, and studies combining genotoxic agents with high-fat or choline-deficient diets, have demonstrated the key role of immune cells in progression from advanced stages of MAFLD (NASH and fibrosis) to HCC [66,71]. IL-17 is

implicated in the progression of tumor cells in HCC through activation of the AKT signaling pathway [72]. Combination therapy with an anti-IL-17 monoclonal antibody (secukinumab), plus sorafenib, has been shown to better inhibit tumor growth and metastasis than sorafenib monotherapy [71]. Table 1 summarizes the results of various studies that have investigated the effects of anti-IL-17 antibodies in animal models.

Table 1. Impact of IL-17 inhibition in animal models. HFD: high-fat diet; MAFLD, metabolic-associated fatty liver disease; HCC: hepatocellular carcinoma; IL: interleukin; NASH: non-alcoholic steatohepatitis; LPS: lipopolysaccharide.

Model	Phase	MAFLD	Intervention	Findings	Reference
Murine HFD + LPS	NASH		Anti-IL-17	<ul style="list-style-type: none"> decreased inflammatory cell infiltrates reduction of transaminase levels improved liver function 	[34]
Murine HFD	NASH		Anti-IL-17	<ul style="list-style-type: none"> improved liver function inhibition of Kupffer cell activation reduction of pro-inflammatory cytokines 	[67]
Murine	Fibrosis		Anti-IL-17	<ul style="list-style-type: none"> reduced liver damage 	[65]
Murine	NASH HCC		Anti-IL-17	<ul style="list-style-type: none"> inhibition of disease development 	[66]
Murine	HCC		Anti-IL-17 + sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> inhibition of tumor growth and metastasis 	[71]

Studies conducted in humans with chronic liver diseases have shown an increased intrahepatic infiltration of IL-17-secreting cells. A prospective study of 112 patients with MAFLD found that progression to NASH was correlated with the intrahepatic increase in TH17 lymphocytes, and a significant increase in the TH17/Treg ratio in peripheral blood [73]. Studies in patients with cirrhosis have found a significant increase in the percentage of TH17 cells present in peripheral blood mononuclear cells, and higher serum IL-17 levels, compared to healthy controls. IL-17 has also been shown to play an active role in the progression to HCC [66,74–76]. Liver inflammation is a critical component of tumor progression and IL-17 mediates neutrophil recruitment in the peritumoral stroma of HCC tissue [74].

In this clinical setting, several clinical trials have shown that the biologic agent secukinumab—an IL-17A inhibitor—can stabilize, or even achieve, a sustained improvement in metabolic and liver parameters. In those trials, aspartate aminotransferase (AST) and alanine transaminase (ALT) levels remained stable over the 52-week treatment period with secukinumab. By contrast, treatment with etanercept increased liver transaminase levels, a finding that is consistent with previous studies of anti-TNF α agents [77]. A recently published open-label, controlled clinical trial involving 130 patients with psoriasis and MetS, who were considered candidates for MTX or secukinumab, demonstrated that treatment with MTX increased liver enzymes while secukinumab had a neutral effect [78].

Other studies have found that significant increases in the number of TH17 cells in patients with HCC is correlated with tumor size, leading some authors to suggest that the percentage of TH17 cells and/or the TH17/Treg ratio could be useful prognostic markers in HCC [75,76].

4. Discussion

Given the close association between psoriasis and MAFLD, and the inflammatory factors common to both conditions, the need for close collaboration (both clinical and research) between dermatologists and hepatologists has become increasingly clear in recent years for best management of moderate-to-severe psoriasis and its comorbidities.

IL-17 is a pro-inflammatory molecule that enhances and perpetuates multiple inflammatory circuits relevant to both innate and adaptive immunity. As a result, this cytokine plays an important role in maintaining low-grade inflammation in several different organs and systems. Given that IL-17 plays a key role in both psoriasis and liver disease, it is important to determine how persistent inflammation in both organs (liver and skin) can promote, in psoriatic patients, a more rapid progression to steatohepatitis or cirrhosis, or even to hepatocellular carcinoma. Similarly, it would be of value to confirm how systemic inhibition of these inflammatory processes might affect not only the psoriasis manifestations, but also the evolution of MAFLD.

Currently, there are no approved pharmacotherapies for MAFLD. It has been suggested that inhibiting IL-17 might be a useful strategy for the management of the inflammation associated with both psoriasis and MAFLD conditions [22,65,77,78]. In this sense, there is strong evidence arising from recent animal studies, which suggests that IL-17 is involved in the progression of hepatic steatosis to MAFLD. Based on these findings, there is optimism in that the use of anti-IL-17 monoclonal antibodies, such as secukinumab, could prove beneficial for treating patients with psoriasis and MAFLD [79,80].

There is nevertheless a clear need for diagnosis protocols, and treatment/diagnostic algorithms that allow for early and global management of these patients. In addition, it would be desirable to create mechanisms to promote the exchange of information and facilitate the flow of patients between dermatology and hepatology specialties [22]. Consequently, a multidisciplinary approach to these conditions and related comorbidities (e.g., obesity and cardiovascular disease) is essential. In this line, experts from the European and American academies of dermatology, cognizant of the impact of MAFLD on patients with psoriasis, have formulated recommendations for the screening and management of relevant psoriasis comorbidities, including MetS and MAFLD [81,82]. Considering the most recent evidence to date, these professional academies consider that MAFLD should be screened for in patients with suggestive risk phenotypes, such as moderate-to-severe psoriasis and metabolic risk factors. These guidelines suggest that transaminase levels and an ultrasound should be included as part of an initial workup in this patient group. In addition, they propose an algorithm to monitor and follow up on these patients, which includes referring patients to a hepatologist if there are reasons to suspect that a patient may have liver involvement or disease. Moreover, they recommend that physicians consider the presence or absence of MAFLD when selecting psoriasis treatment. However, these recommendations do not seem to be universally implemented in most dermatologists' clinical practices, nor has a specific guidance, protocol or circuit been established in most hospitals that facilitate referral of patients with concomitant psoriasis and MAFLD to the hepatology clinic for an appropriate evaluation.

In short, psoriasis and MAFLD seem to share a common pathogenetic mechanism in which IL-17 may play an essential role. Furthermore, psoriasis and MAFLD share the same molecular and immunological mechanisms as patients with MetS. A better understanding of the main factors and mechanisms involved in the pathogenesis of overlapping chronic inflammatory processes, such as psoriasis and MAFLD, could facilitate the development of more efficient therapeutic approaches for each of these conditions and potential treatment strategies with a shared benefit. Further consideration of anti-IL-17 antibodies through clinical trials is warranted to assess if this treatment strategy can benefit patients with concomitant MAFLD and psoriasis.

Author Contributions: A.O., S.A. (Salvador Augustin), S.B., J.A., J.A.S.-P., S.A. (Susana Armesto), E.V., I.B.-R., P.H., J.C., F.G., L.G.-L., V.M. and J.M.C. have contributed with scientific statements or adding bibliography as well as reviewing the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: Financial support for the expert meetings and manuscript preparation were provided by Novartis Farmacéutica S.A.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors would like to thank Ediciones Mayo, Spain and IQVIA (Carmen Barrull and Julieta Politi) for providing writing and editing support. All decisions regarding the content of the article have been made by the authors.

Conflicts of Interest: Antonio Olveira has acted as speaker for Novartis. Salvador Augustin reports having received consulting fees from Boehringer Ingelheim, Gilead, Intercept, Novartis, Pfizer, Ferring, IQVIA. He has received speaking fees from Allergan, Gilead, MSD and Novartis and travel expenses from Gilead, MSD, Janssen, Genfit, Bayer and Rerring. He has received an international competitive research grant and a competitive national educational grant from Gilead. Jorge Alonso Suárez-Pérez has participated as member of steering committee and/or invited speaker for Novartis, Leo-Pharma, AbbVie, Lilly, Janssen, UCB, Amgen and Almirall. Eva Vilarrasa has received consultancy/speaker's honoraria from and/or participated in clinical trials sponsored by AbbVie, Almirall, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Isidin, Janssen, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi and UCB. Isabel Belinchón-Romero has acted as a consultant and/or speaker for and/or participated in clinical trials sponsored by companies that manufacture drugs used for the treatment of psoriasis, including Janssen Pharmaceuticals Inc, Almirall SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo-Pharma, Pfizer-Wyeth, MSD and UCB. Pedro Herranz has participated as a researcher, speaker or consultant in projects sponsored by: AbbVie, Almirall, Amgen, Celgene, Leopharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, UCB. Javier Caspó reports to be consultant and/or speaker and/or has participated in clinical trials sponsored and/or received grants and research support from Gilead Sciences, AbbVie, MSD, Shionogi, Intercept Pharmaceuticals, Janssen Pharmaceuticals Inc, Amgen, Celgene and Alexion (all outside the submitted work). José Manuel Carrascosa has participated as IP/SL and/or advisor or member of steering committees and/or invited speaker for Novartis, Leo-Pharma, AbbVie, Lilly, Janssen, UCB, Sandoz, Mylan, Amgen, Almirall, Bristol-Myers Squibb and Boehringer Ingelheim. Susana Armesto, Javier Ampuero, Salvador Benílloch and Francisco Guimera report no conflict of interest. Victor Martín and Lara Gómez are employees of Novartis.

References

1. Puig, L.; Ruiz de Monasterio, J.G.; Dauden, E.; Andújar, J.L.; Cervera, R.; Adán, A.; Marsal, S.; Escobar, C.; Hinojosa, J.; Palau, J.; et al. Prevalence of ten immune-mediated inflammatory diseases (IMID) in Spain. *Rev. Esp. Salud Pública* **2019**, *93*, e201903013. [\[CrossRef\]](#)
2. Takeshita, J.; Grewal, S.; Langan, S.M.; Mehta, N.N.; Ogdie, A.; Van Voorhees, A.S.; Gelfand, J.M. Psoriasis and comorbid diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2017**, *76*, 377–390. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
3. Michalek, I.M.; Loring, B.; John, S.M. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2017**, *31*, 205–212. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
4. Ganshick, M.K.; Kimball, A.B. Psoriasis and the Life Cycle of Persistent Life Effects. *Dermatol. Clin.* **2015**, *33*, 25–39. [\[CrossRef\]](#)
5. Younossi, Z.; Anstee, Q.M.; Marietti, M.; Hardy, T.; Henry, L.; Eslam, M.; George, J.; Bugianesi, E. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 11–20. [\[CrossRef\]](#)
6. Noureddin, M.; Vipani, A.; Basse, C.; Todo, T.; Kim, I.K.; Alkhouri, N.; Setiawan, V.W.; Tran, T.; Ayoub, W.S.; Lu, S.C.; et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variance. *Am. J. Gastroenterol.* **2018**, *113*, 1649–1659. [\[CrossRef\]](#)
7. Polyzos, S.A.; Kountouras, J.; Mantzoros, C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metab. Clin. Exp.* **2019**, *92*, 82–97. [\[CrossRef\]](#)
8. Alker, R.; Fernández-Rodríguez, C.; Ia Iacono, O.; Bahena, R.; Abad, J.; Carrón, J.A.; García-Monzón, C.; Caballeria, J.; Berenguer, M.; Rodríguez-Pérezvanez, M.; et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *41*, 328–349. [\[CrossRef\]](#)
9. Chalasani, N.; Younossi, Z.; Lavine, J.E.; Charlton, M.; Cusi, K.; Rinella, M.; Harrison, S.A.; Brun, E.M.; Sanyal, A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **2018**, *67*, 328–387. [\[CrossRef\]](#)
10. Juanola, O.; Martínez-López, S.; Franco, R.; Gómez-Hurtado, I. Non-alcoholic fatty liver disease: Metabolic, genetic, epigenetic and environmental risk factors. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 5227. [\[CrossRef\]](#)
11. Cohen, J.C.; Horton, J.D.; Hobbs, H.H. Human fatty liver disease: Old questions and new insights. *Science* **2011**, *332*, 1519–1523. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
12. Byrne, C.D.; Tangheç, G. NAFLD: A multisystem disease. *J. Hepatol.* **2015**, *62*, S47–S64. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. Daw, L. Fourth, the progression of liver disease in NASH is not linear and can be manifested by periods of progression, regression and stability. *Nature* **2017**, *550*, S102. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

14. Asrani, S.K.; Devarbhavi, H.; Eaton, J.; Kamath, P.S. Burden of liver diseases in the world. *J. Hepatol.* **2019**, *70*, 151–171. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Younossi, Z.; Tacke, F.; Arrese, M.; Chander Sharma, B.; Mostafa, I.; Bugianesi, E.; Wai-Sun Wong, V.; Yilmaz, Y.; George, J.; Fan, J.; et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* **2019**, *69*, 2672–2682. [\[CrossRef\]](#)
16. Gonzalez-Cantero, J.; Martin-Rodriguez, J.L.; Gonzalez-Cantero, A.; Arrebola, J.P.; Gonzalez-Calvin, J.L. Insulin resistance in lean and overweight nondiabetic Caucasian adults: Study of its relationship with liver triglyceride content, waist circumference and BMI. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0192663. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Gisondi, P.; Tangheri, G.; Zoppini, G.; Girolomoni, G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J. Hepatol.* **2009**, *51*, 758–764. [\[CrossRef\]](#)
18. Ortolan, A.; Lorenzin, M.; Tadiotto, G.; Russo, E.P.; Oliviero, E.; Felicetti, M.; D’Inca, R.; Favero, M.; Pisacane, S.; Doria, A.; et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin. Rheumatol.* **2019**, *38*, 2843–2850. [\[CrossRef\]](#)
19. Balato, N.; Megna, M.; Palmisano, E.; Patruno, C.; Napolitano, M.; Scalvenzi, M.; Ayala, E. Psoriasis and sport: A new ally? *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* **2015**, *29*, 515–520. [\[CrossRef\]](#)
20. Belinchón-Romero, I.; Bellot, P.; Romero-Pérez, D.; Hernández-Romero, I.; Marco, E.; Frances, R.; Ramos-Rincón, J.M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with bacterial translocation and a higher inflammation response in psoriatic patients. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 8593. [\[CrossRef\]](#)
21. Magdaleno-Tapias, J.; Valenzuela-Oñate, C.; Ortiz-Salvador, J.M.; Martínez-Domínech, Á.; García-Legaz-Martínez, M.; Alonso-Carpi, M.; Tamari-García, J.J.; Diago-Madrid, M.; Sánchez-Carazo, J.L.; Piñeiro-Ferríols, A. Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate-severe psoriasis: A cross-sectional cohort study. *Australas. J. Dermatol.* **2020**, *61*, 105–109. [\[CrossRef\]](#)
22. Oliveira, A.; Hernanz, P.; Montes, M.L. Psoriasis and fatty liver: A harmful synergy. *Rev. Esp. De Enferm. Dig.* **2019**, *111*, 314–319. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Dhana, A.; Yen, H.; Yen, H.; Cho, E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2019**, *80*, 1332–1343. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Rivera, R.; Vilarnasa, E.; Ribera, M.; Roe, E.; Kusder-Pajares, T.; Zayas, A.I.; Martínez-Molina, L.; Mataix-Díaz, J.; Rodríguez-Nevado, I.M.; Usoro-Bárcena, T.; et al. Unmet needs in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with methotrexate in real world practice: FiST study. *J. Dermatol. Treat.* **2020**, *33*, 1329–1338. [\[CrossRef\]](#)
25. Rosato, V.; Massarone, M.; Dallio, M.; Federico, A.; Aglitti, A.; Persico, M. NAFLD and extra-hepatic comorbidities: Current evidence on a multi-organ metabolic syndrome. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 3415. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Ampuero, J.; Alker, R.; Gallego-Durán, R.; Crespo, J.; Calleja, J.L.; García-Monzón, C.; Gómez-Camanero, J.; Caballería, J.; Lo Iacono, O.; Ibarra, L.; et al. Significant fibrosis predicts new-onset diabetes mellitus and arterial hypertension in patients with NASH. *J. Hepatol.* **2020**, *73*, 17–25. [\[CrossRef\]](#)
27. Gisondi, P.; Tessari, G.; Conti, A.; Pisacane, S.; Schiavanchi, S.; Peserico, A.; Giannetti, A.; Girolomoni, G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br. J. Dermatol.* **2007**, *157*, 68–73. [\[CrossRef\]](#)
28. Miossec, P.; Kolls, J.K. Targeting IL-17 and T H 17 cells in chronic inflammation. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 763–776. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Ruiz de Morales, J.M.G.; Puig, L.; Daudén, E.; Cañete, J.D.; Pablos, J.L.; Martín, A.O.; Juanatey, C.G.; Adán, A.; Montalbán, X.; Borrás, N.; et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun. Rev.* **2020**, *19*, 102429. [\[CrossRef\]](#)
30. Veldhoen, M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. *Nat. Immunol.* **2017**, *18*, 612–621. [\[CrossRef\]](#)
31. Gaffen, S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.* **2009**, *9*, 556–567. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Beringer, A.; Miossec, P. IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases. *Autoimmun. Rev.* **2018**, *17*, 1176–1185. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Giles, D.A.; Moreno-Fernández, M.E.; Divanovic, S. IL-17 Axis Driven Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression. *Curr. Drug Targets* **2015**, *16*, 1315–1323. [\[CrossRef\]](#)
34. Tang, Y.; Bian, Z.; Zhao, L.; Liu, Y.; Liang, S.; Wang, Q.; Han, X.; Peng, Y.; Chen, X.; Shen, L.; et al. Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin. Exp. Immunol.* **2011**, *166*, 281–290. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Nagata, T.; McKinley, L.; Peschon, J.J.; Alcorn, J.E.; Auja, S.J.; Kolls, J.K. Requirement of IL-17RA in Con A Induced Hepatitis and Negative Regulation of IL-17 Production in Mouse T Cells. *J. Immunol.* **2008**, *181*, 7473–7479. [\[CrossRef\]](#)
36. Yan, S.; Wang, L.; Liu, N.; Wang, Y.; Chu, Y. Critical role of interleukin-17/interleukin-17 receptor axis in mediating Con A-induced hepatitis. *Immunol. Cell Biol.* **2012**, *90*, 421–428. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Tsauri, L.S.; Stael, K.J.A.; Sreanathan, U.; Burns, L.A.; Kirkham, B.W. IL-17 in the immunopathogenesis of spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* **2018**, *14*, 453–466. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Krueger, J.G.; Brunner, P.M. Interleukin-17 Alters the Biology of Many Cell Types Involved in the Genesis of Psoriasis, Systemic Inflammation, and Associated Comorbidities. *Int. J. Lab. Hematol.* **2016**, *38*, 42–49. [\[CrossRef\]](#)

39. Jack, C.; Mashiko, S.; Arbouq, N.; Bissonnette, R.; Sarfati, M. Persistence of interleukin (IL)-17A+ T lymphocytes and IL-17A expression in treatment-resistant psoriatic plaques despite ustekinumab therapy. *Br. J. Dermatol.* **2017**, *177*, 267–270. [\[CrossRef\]](#)
40. Prussick, R.B.; Miele, L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: A consequence of systemic inflammatory burden? *Br. J. Dermatol.* **2018**, *179*, 16–29. [\[CrossRef\]](#)
41. Gisondi, P.; Bellinato, E.; Girolomoni, G.; Albanesi, C. Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*, 117. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Mantovani, A.; Gisondi, P.; Lonardo, A.; Turgher, G. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel Hepato-Dermal axis? *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 217. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Carrascosa, J.M.; Bonanad, C.; Dauden, E.; Botella, R.; Olveira-Martin, A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr.* **2017**, *108*, 506–514. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
44. Chiricozzi, A.; Krueger, J.G. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2013**, *22*, 993–1005. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Visser, M.J.E.; Kell, D.B.; Praetorius, E. Bacterial Dysbiosis and Translocation in Psoriasis Vulgaris. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2019**, *9*, 7. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
46. Wang, X.; Ji, D.; Zhu, B.; Jiang, S.; Han, L.; Wang, Y.; Mai, H.; Xu, S.; Jiang, H.; Wang, G.; et al. Contribution of endotoxin to Th17 bias in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Microb. Pathog.* **2020**, *142*, 104009. [\[CrossRef\]](#)
47. Neuschwander-Tetri, B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: The central role of non-triglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* **2010**, *52*, 774–788. [\[CrossRef\]](#)
48. Gandhi, N.; Wibawa, L.P.; Jacob, T.N.A.; Sulaiman, A.S. Correlation Between Psoriasis Severity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Degree Measured Using Controlled Attenuation Parameter. *Psoriasis* **2020**, *10*, 39–44. [\[CrossRef\]](#)
49. Alamo-Junquera, D.; Polli, J.; Simón, P.; Dieli-Crimi, R.; Bornell, R.P.; Colobran, R.; Martínez-Gallo, M.; Campins, M.; Antón, A.; Espinalba, J.; et al. Coordinated Response to Imported Vaccine-Derived Poliovirus Infection, Barcelona, Spain, 2019–2020. *Emerg. Infect. Dis.* **2021**, *27*, 1513–1516. [\[CrossRef\]](#)
50. Balak, D.M.W.; Piaserico, S.; Kaszuje, I. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients with Psoriasis: A Review of the Hepatic Effects of Systemic Therapies. *Psoriasis* **2021**, *11*, 151–168. [\[CrossRef\]](#)
51. Jamar, M.H.; Baranova, A.; Collantes, R.; Ranard, B.; Stepanova, M.; Bennett, C.; Fang, Y.; Elariny, H.; Goodman, Z.; Chandhole, V.; et al. Adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. Pharm. Ther.* **2008**, *27*, 412–421. [\[CrossRef\]](#)
52. Tilg, H.; Moschen, A.R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: The multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* **2010**, *52*, 1836–1846. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
53. Tacke, E.; Hammerich, L.; Heymann, E. Role of IL-17 and Th17 cells in liver diseases. *Clin. Dev. Immunol.* **2011**, *2011*, 345803. [\[CrossRef\]](#)
54. Banney, P.E.; Zink, A.N.; Holm, A.A.; Billington, C.J.; Kotz, C.M. Oncxin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol. Behav.* **2017**, *176*, 139–148. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
55. Patel, D.N.; King, C.A.; Bailey, S.R.; Holt, J.W.; Venkatachalam, K.; Agrawal, A.; Valente, A.J.; Chandrasekar, B. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF- κ B and C/EBP β activation. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 27229–27238. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
56. Fabbri, E.; Cella, M.; McCartney, S.A.; Fuchs, A.; Abumrad, N.A.; Pietka, T.A.; Chen, Z.; Finck, B.N.; Han, D.H.; Magkos, E.; et al. Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology* **2013**, *145*, 363–366. [\[CrossRef\]](#)
57. Harada, K.; Shimoda, S.; Sato, Y.; Isse, K.; Ikeda, H.; Nakanuma, Y. Periductal interleukin-17 production in association with biliary innate immunity contributes to the pathogenesis of cholangiopathy in primary biliary cirrhosis. *Clin. Exp. Immunol.* **2009**, *157*, 261–270. [\[CrossRef\]](#)
58. Canambia, A.; Fierzel, C.; Bruns, O.T.; Schwinge, D.; Reimer, R.; Hohenberg, H.; Huber, S.; Teggs, G.; Schnamm, C.; Lohse, A.W.; et al. Inhibition of inflammatory CD4 T cell activity by murine liver sinusoidal endothelial cells. *J. Hepatol.* **2013**, *58*, 112–118. [\[CrossRef\]](#)
59. Oo, Y.H.; Banz, V.; Kavanagh, D.; Liaskou, E.; Withers, D.R.; Humphreys, E.; Reynolds, G.M.; Lee-Turner, L.; Kalia, N.; Hubscher, S.G.; et al. CXCR3-dependent recruitment and CCR6-mediated positioning of Th-17 cells in the inflamed liver. *J. Hepatol.* **2012**, *57*, 1044–1051. [\[CrossRef\]](#)
60. Sun, X.F.; Gu, L.; Deng, W.S.; Xu, Q. Impaired balance of T helper 17/T regulatory cells in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 2062–2070. [\[CrossRef\]](#)
61. Meng, E.; Wang, K.; Aoyama, T.; Grivensnikov, S.I.; Paik, Y.; Scholten, D.; Cong, M.; Iwaisako, K.; Liu, X.; Zhang, M.; et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology* **2012**, *143*, 765–776.e3. [\[CrossRef\]](#)
62. Fahne, T.; Kated, H.; Friedman, S.L.; Shoukry, N.H. IL-17A Enhances the Expression of Profibrotic Genes through Upregulation of the TGF- β Receptor on Hepatic Stellate Cells in a JNK-Dependent Manner. *J. Immunol.* **2014**, *193*, 3925–3933. [\[CrossRef\]](#)
63. Harkey, I.T.W.; Stankiewicz, T.E.; Giles, D.A.; Sofie, S.; Flick, L.M.; Cappelletti, M.; Sheridan, R.; Xanthakos, S.A.; Steinbacher, K.A.; Sartor, R.R.; et al. IL-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology* **2014**, *59*, 1830–1839. [\[CrossRef\]](#)

64. He, B.; Wu, L.; Xie, W.; Shao, Y.; Jiang, J.; Zhao, Z.; Yan, M.; Chen, Z.; Cui, D. The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *BMC Immunol.* **2017**, *18*, 33. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
65. Shen, T.; Chen, X.; Li, Y.; Tang, X.; Jiang, X.; Yu, C.; Zheng, Y.; Guo, H.; Ling, W. Interleukin-17A exacerbates high-fat diet-induced hepatic steatosis by inhibiting fatty acid β -oxidation. *Biochim. Biophys. Acta BBA Mol. Basis Dis.* **2017**, *1863*, 1510–1518. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
66. Gomes, A.L.; Teijeiro, A.; Burén, S.; Tummala, K.S.; Yilmaz, M.; Waisman, A.; Theurillat, J.P.; Perna, C.; Djouder, N. Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell* **2016**, *30*, 161–175. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Xu, R.; Tan, A.; Zhang, S.; Zhang, M. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Acta Hepatol. Biophys. Sin.* **2013**, *45*, 726–733. [\[CrossRef\]](#)
68. Liu, Y.; She, W.; Wang, E.; Li, J.; Wang, J.; Jiang, W. 3, 3'-diindolylime thione alleviates steatosis and the progression of NASH partly through shifting the imbalance of Treg/Th17 cells to Treg dominance. *Int. Immunopharmacol.* **2014**, *23*, 489–498. [\[CrossRef\]](#)
69. Rolla, S.; Alchera, E.; Imanisic, C.; Bardina, V.; Valente, G.; Cappello, P.; Mombello, C.; Follerei, A.; Novelli, E.; Carini, R. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice. *Clin. Sci.* **2016**, *130*, 193–203. [\[CrossRef\]](#)
70. Gikes, D.A.; Moreno-Fernandez, M.E.; Stankiewicz, T.E.; Cappelletti, M.; Huppert, S.S.; Iwakura, Y.; Dong, C.; Shanmukhappa, S.K.; Divanovic, S. Regulation of inflammation by IL-17A and IL-17F modulates non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0149783. [\[CrossRef\]](#)
71. Xu, Q.G.; Yu, J.; Guo, X.G.; Hou, G.J.; Yuan, S.X.; Yang, Y.; Yang, Y.; Liu, H.; Pan, Z.Y.; Yang, E.; et al. IL-17A promotes the invasion-metastasis cascade via the AKT pathway in hepatocellular carcinoma. *Mol. Oncol.* **2018**, *12*, 936–952. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Gu, E.M.; Li, Q.L.; Gao, Q.; Jiang, J.H.; Zhu, K.; Huang, X.Y.; Pan, J.E.; Yan, J.; Hu, J.H.; Wang, Z.; et al. IL-17 induces AKT-dependent IL-6/JAK2/STAT3 activation and tumor progression in hepatocellular carcinoma. *Mol. Cancer* **2011**, *10*, 150. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. Rau, M.; Schilling, A.-K.; Moertens, J.; Hering, I.; Weiss, J.; Jurowich, C.; Kudlich, T.; Hermanns, H.M.; Bantel, H.; Beyersdorf, N.; et al. Progression from Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis Is Marked by a Higher Frequency of Th17 Cells in the Liver and an Increased Th17/Resting Regulatory T Cell Ratio in Peripheral Blood and in the Liver. *J. Immunol.* **2016**, *196*, 97–105. [\[CrossRef\]](#)
74. Kuang, D.M.; Zhao, Q.; Wu, Y.; Peng, C.; Wang, J.; Xu, Z.; Yin, X.Y.; Zheng, L. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2011**, *54*, 948–955. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
75. Yan, J.; Liu, X.L.; Xiao, G.; Li, N.L.; Deng, Y.N.; Han, L.Z.; Yin, L.C.; Ling, L.J.; Liu, L.X. Prevalence and clinical relevance of T-helper cells, Th17 and Th1, in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e96080. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
76. El Bassuoni, M.A.; Soliman, M.A.; El Megged, N.A.; Al Gazar, A. IL-17 Producing Cells and ROR γ t mRNA Transcriptional Factor in Cirrhotic and HCC Egyptian Patients. *Egypt. J. Immunol. Egypt. Assoc. Immunol.* **2015**, *22*, 59–68.
77. Gerdes, S.; Pinter, A.; Papavassiliou, C.; Reinhardt, M. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **2020**, *34*, 533–541. [\[CrossRef\]](#)
78. Giandoni, P.; Bellinato, E.; Bruni, M.; De Angelis, G.; Girelomoni, G. Methotrexate vs secukinumab safety in psoriasis patients with metabolic syndrome. *Dermatol. Ther.* **2020**, *33*, e14281. [\[CrossRef\]](#)
79. Vasseur, P.; Serres, L.; Jégo, J.E.; Pohin, M.; Delvail, A.; Petit-Paris, L.; Levillain, P.; Favot, L.; Samson, M.; Yssel, H.; et al. High-Fat Diet-Induced IL-17A Exacerbates Psoriasisiform Dermatitis in a Mouse Model of Steatohepatitis. *Am. J. Pathol.* **2016**, *186*, 2292–2301. [\[CrossRef\]](#)
80. D'Adamo, S.; Salvaggio, D.; Lombardo, P.; Bianchi, L.; Talamonti, M.; Galluzzo, M. The safety of anti-interleukins monoclonal antibodies for the treatment of psoriasis. *Expert Opin. Drug Saf.* **2019**, *18*, 1031–1041. [\[CrossRef\]](#)
81. Elmets, C.A.; Leonardi, C.L.; Davis, D.M.R.; Gelfand, J.M.; Lichten, J.; Mehta, N.N.; Armstrong, A.W.; Connor, C.; Cordon, K.M.; Elawski, B.E.; et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J. Am. Acad. Derm.* **2019**, *80*, 1073–1113. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Dauden, E.; Blasco, A.J.; Bonanad, C.; Botella, R.; Carnascosa, J.M.; González-Parmo, E.; Jodar, E.; Joven, B.; Lizaro, P.; Oliveira, A.; et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.* **2018**, *32*, 2058–2073. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Publicación 4.

van Huizen AM, Menting SP, Gyulai R, Iversen L, van der Kraaij GE, Middelkamp-Hup MA, Warren RB, Spuls PI; SPIN MTX Consensus Survey Study Group; Schejtman AA, Egeberg A, Firooz A, Kumar AS, Oakley A, Foulkes A, Ramos AMC, Fougerousse AC, Carija A, Akman-Karakas A, Horváth B, Fábos B, Matlock BH, Claréus BW, Castro C, Ferrández C, Correa CC, Marchesi C, Goujon C, Gonzalez C, Maldonado-García C, Hong CH, Griffiths CEM, Vestergaard C, Echeverría CM, de la Cruz C, Conrad C, Törocsik D, Drvar DL, Balak D, Jullien D, Appelen D, Kim DH, de Jong EMGJ, El Gamal E, Laffitte E, Mahé E, Sonkoly E, Colombo EP, Villarrasa E, Willaert F, Novoa FD, Handjani F, Valenzuela F, Vílchez-Márquez F, Gonzalez GO, Krisztian G, Damiani G, Krnjevic-Pezic G, Pellerano G, Carretero G, et al.

International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis.

JAMA Dermatol. 2022 May 1;158(5):561-572. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0434. PMID: 35353175

International eDelphi Study to Reach Consensus on the Methotrexate Dosing Regimen in Patients With Psoriasis

Astrid M. van Huzzen, MD; Stef P. Monting, MD, PhD; Roland Gyulai, MD, PhD; Lars Iversen, MD, PhD; Gayle E. van der Kraaij, MD; Maritza A. Middelkamp-Hup, MD, PhD; Richard B. Warren, MD, PhD; Phyllis I. Spuls, MD, PhD; and the SPIN MTX Consensus Survey Study Group

IMPORTANCE A clear dosing regimen for methotrexate in psoriasis is lacking, and this might lead to a suboptimal treatment. Because methotrexate is affordable and globally available, a uniform dosing regimen could potentially optimize the treatment of patients with psoriasis worldwide.

OBJECTIVE To reach international consensus among psoriasis experts on a uniform dosing regimen for treatment with methotrexate in adult and pediatric patients with psoriasis and identify potential future research topics.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Between September 2020 and March 2021, a survey study with a modified eDelphi procedure that was developed and distributed by the Amsterdam University Medical Center and completed by 180 participants worldwide (55 [30.6%] resided in non-Western countries) was conducted in 3 rounds. The proposals on which no consensus was reached were discussed in a conference meeting (June 2021). Participants voted on 21 proposals with a 9-point scale (1-3 disagree, 4-6 neither agree nor disagree, 7-9 agree) and were recruited through the Skin Inflammation and Psoriasis International Network and European Academy of Dermatology and Venereology in June 2020. Apart from being a dermatologist/dermatology resident, there were no specific criteria for participation in the survey. The participants worked mainly at a university hospital (97 [53.9%]) and were experienced in treating patients with psoriasis with methotrexate (163 [91.6%] had more than 10 years of experience).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES In a survey with eDelphi procedure, we tried to reach consensus on 21 proposals. Consensus was defined as less than 15% voting disagree (1-3). For the consensus meeting, consensus was defined as less than 30% voting disagree.

RESULTS Of 251 participants, 180 (71.7%) completed all 3 survey rounds, and 58 participants (23.7%) joined the conference meeting. Consensus was achieved on 11 proposals in round 1, 3 proposals in round 2, and 2 proposals in round 3. In the consensus meeting, consensus was achieved on 4 proposals. More research is needed, especially for the proposals on folic acid and the dosing of methotrexate for treating subpopulations such as children and vulnerable patients.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this eDelphi consensus study, consensus was reached on 20 of 21 proposals involving methotrexate dosing in patients with psoriasis. This consensus may potentially be used to harmonize the treatment with methotrexate in patients with psoriasis.

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The members of the SPIN MTX Consensus Survey Study Group appear at the end of the article.

Corresponding Author: Astrid M. van Huzzen, MD, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Department of Dermatology, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the Netherlands (a.m.vanhuzzen@amsterdamumc.nl).

JAMA Dermatol. 2022;158(5):561-572. doi:10.1001/jamadermatol.2022.0434
Published online March 30, 2022.

561

© 2022 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <https://jamanetwork.com/> by a Academia Espanola De Dermatología Y Venereología User on 03/12/2023

Methotrexate (MTX), a dihydrofolate reductase inhibitor, is one of the 4 available classic systemic treatments for psoriasis and has been widely prescribed for psoriasis for more than 60 years.¹⁻³ The effectiveness and safety of MTX are acknowledged in psoriasis guidelines worldwide.⁴⁻⁶ It is also one of the key disease-modifying antirheumatic drugs used in rheumatology.⁷

Methotrexate was approved by the US Food and Drug Administration before dose ranging studies were performed; therefore, a clear dosing regimen is lacking. During the first years of use, Rees et al⁸ reported a daily dosage of 1.5 to 2 mg that would be administered for 3 to 12 days consecutively.⁸ In 1969, a weekly oral dosage of MTX, 25 mg, was described by Roenigk et al.⁹ Three years later, Weinstein and Frost¹⁰ reported a 3 times a week divided dose in which 2.5 to 5 mg of the drug was administered every 36 hours.

Uniformity in the dosing regimen is also lacking in current practice; a global survey study conducted by Psoriasis International Network (which is currently named the Skin Inflammation and Psoriasis International Network [SPIN]¹¹), showed that starting doses differed from 5 to 22.5 mg per week.¹² Comparable questionnaire results were reported from Iran,¹³ and this issue also arose in guidelines.¹⁴ The variability in treatment regimens might have contributed to suboptimal treatment with MTX or early discontinuation of treatment because of limited efficacy or, in the case of over-treatment, adverse effects. Because MTX is available worldwide and the drug is affordable (around \$16.17/wk for 5x 2.5-mg tablets¹⁵), uniformity in the dosing regimen can potentially contribute to global improvement of the treatment of patients with psoriasis.

The objective of this electronic Delphi (eDelphi) study was to reach international consensus on the dosage of MTX for treating patients with psoriasis and identify existing knowledge gaps. Items included in this eDelphi study were test dose, initiation dose, the increase or decrease of the dose, administration form, maximum dose, administration, and the use of folic acid specified for specific populations (adults, children, and vulnerable patients). This consensus may help to establish uniform MTX dosing in clinical practice, and it can potentially be used to develop a consensus project in other (off-label) dermatoses (eg, atopic dermatitis [AD],¹⁶ morphea,¹⁷ and alopecia areata).¹⁸

Methods

The eDelphi study comprised 3 sequential survey rounds that were conducted in September 2020, November 2020, and February 2021. After the last survey round, an online consensus meeting was organized in June 2021. For the reporting of these results, the Standards for Quality Improvement Reporting Excellence (SQUIRE) 2.0 guidelines¹⁹ were followed. The medical ethics review committee of the Academic Medical Centre in Amsterdam stated that the Medical Research Involving Human Subjects Act did not apply. Participants gave their written informed consent for use of their personal data when registered through email.

Working Group

To determine which items required consensus, an international working group (A.H., S.M., R.G., L.I., R.W., M.H., and P.S.) was formed. Members were selected based on their experience with MTX treat-

Key Points

Question Can consensus be reached on the dosing of methotrexate in treating patients with psoriasis?

Findings In this consensus statement, after a systematic review of the literature, 21 proposals were formulated involving methotrexate dosing in adults, children, and vulnerable patients. On 20 of these proposals, consensus was reached in 3 eDelphi survey rounds and an online consensus meeting.

Meaning The findings of this study suggest that this consensus can be used in guideline documents as well as further optimization of methotrexate treatment in patients with psoriasis.

ment and psoriasis research. This working group identified 7 items associated with dosage of MTX (test dose, start dose, the increase or decrease of the dose, administration form, maximum dose, administration, and the use of folic acid). They decided to study these items in 3 populations: adults, children, and patients with frailty, such as elderly patients or those with impaired kidney function (patients with frailty was later changed to vulnerable patients). Afterwards, a literature search using the same search terms as the systematic review from Menting et al¹⁴ was performed. With this literature review, clinical expertise, and outcomes of the PIN survey,¹² the working group formulated 21 proposals regarding the 7 items. These proposals were used for the first eDelphi round.

Participant Recruitment

All SPIN members (4500 professionals on chronic inflammatory skin diseases) worldwide were invited to participate.¹¹ We sent an additional email to the national representatives (n = 108) and scientific committee members (n = 35) of SPIN that asked them to recruit at least 10 psoriasis experts in their countries. The European Academy of Dermatology and Venereology promoted the eDelphi study through social media (Twitter). We also asked the working group to share the eDelphi study in their network. Only dermatologists, dermatology residents, and researchers (who were participating in psoriasis research or guideline development) were allowed to participate. The sample size was not predefined, but we set the minimum on 100 participants as a representative number of psoriasis experts.

eDelphi Rounds 1 to 3

The software chosen for this eDelphi study was LimeSurvey (LimeSurvey GmbH). This questionnaire software fulfills all privacy requirements from the Amsterdam University Medical Centers from which this eDelphi study was sent to the participants.²⁰ It was pre-tested by an independent data manager and 2 authors (A.H. and P.S.). The eDelphi was conducted in 3 rounds, which took approximately 3 months each. In every round, all participants received an email with a link to the survey and their personal token. In the survey, they voted on a proposal using a 9-point scale in which 1 to 3 indicated disagree, 4 to 6 neither agree nor disagree, and 7 to 9 agree. Beneath every proposal, relevant references could be found.

During the first round of the eDelphi study, alternative proposals for consensus could be added by the participants, preferably supported by evidence. The proposals in which no consensus was met were slightly adjusted by the working group according to the most frequently sent alternative proposals.

Table 1. Baseline Characteristics

Characteristic	No. (%)		
	Participants completed first round (n = 201)	Participants completed 3 rounds (n = 180)	Participants in consensus meeting (n = 58)
Age, y			
20-29	1 (0.5)	1 (0.5)	0
30-39	31 (15.4)	25 (13.9)	10 (17.2)
40-49	57 (28.4)	52 (28.9)	18 (31.05)
50-59	65 (32.3)	57 (31.7)	18 (31.05)
60-69	42 (20.9)	40 (22.2)	11 (19.0)
≥70	5 (2.5)	5 (2.8)	1 (1.7)
Country of residence (per continent)			
Africa	5 (2.5)	4 (2.2)	2 (3.4)
Asia	27 (13.4)	24 (13.3)	10 (17.3)
Europe	114 (56.7)	102 (56.7)	34 (58.6)
North America	18 (9.0)	15 (8.4)	4 (6.9)
Oceania*	9 (4.5)	8 (4.4)	0
South America	28 (13.9)	27 (15)	8 (13.8)
Current position			
University hospital	104 (51.7)	97 (53.9)	34 (58.6)
Nonuniversity hospital	12 (6.0)	7 (3.9)	3 (5.2)
Private practice	26 (12.9)	23 (12.8)	5 (8.6)
Combination of 2 or 3 mentioned previously	59 (29.4)	53 (29.4)	16 (27.6)
Member of international dermatology society/psoriasis interest group (yes/no)			
Yes	180 (89.6)	162 (90.0)	54 (93.1)
No	21 (10.4)	18 (10.0)	4 (6.9)
Experience with MTX in psoriasis (y)			
<10	20 (10)	17 (9.4)	6 (10.3)
10-20	66 (32.8)	59 (32.8)	21 (36.2)
20-30	61 (30.3)	54 (30)	22 (37.9)
30-40	46 (22.0)	43 (23.9)	8 (13.8)
40-49	8 (4.0)	7 (3.9)	1 (1.7)
>100 Patients treated with MTX (yes/no)			
No	28 (13.9)	24 (13.3)	9 (15.5)
Yes	173 (86.1)	156 (86.7)	40 (84.5)
Participation in psoriasis research or guideline development (yes/no)			
Yes	163 (81.1)	145 (80.6)	51 (87.9)
No	38 (18.9)	35 (19.4)	7 (12.1)

Abbreviation: MTX, methotrexate.

*Oceania includes Australia and New Zealand.

During the second round, participants were able to vote on the remaining proposals. They could also view the distribution of the scores per proposal together with the alternative proposals. During the third round, participants who disagreed with the proposal could vote on the different alternatives that were collected in the first round.

All eDelphi questions were mandatory to answer, and participants were encouraged to choose the option of 4 to 6 (neither agree nor disagree) as little as possible. Weekly reminder emails were sent to increase the response rate.

Consensus Meeting

To resolve potentially remaining disagreements and adjust the final proposals for which no consensus was reached, we organized

an online consensus meeting. The consensus meeting was held June 17, 2021, through the videoconference setting of Zoom (Zoom Video Communications).²¹ Participants were asked to register themselves before this meeting. Because of participants' different time zones, it was not possible to make this meeting mandatory for everyone. Participants who could not attend the meeting had the possibility to share their opinions through email in advance.

During the consensus meeting, the results from the 3 eDelphi rounds were presented by Dr van Hulzen. Then, the 5 remaining proposals for which no consensus was achieved during the 3 eDelphi rounds were discussed. For every proposal, Dr van Hulzen provided an overview of the literature and proposed alternatives, after which Dr Menting and Prof Sputz led the discussion with the participants. If needed, the proposals were adjusted further. Afterwards,

Table 2. Proposals and Voting Percentages in eDelphi Rounds 1, 2, and 3 and Consensus Meeting

Proposal	References	% Disagree Neither agree nor disagree Agree		
eDelphi round 1^a				
1. The MTX dose can be decreased to the lowest effective dose according to treatment goals.	22-24	3.5	2.5	94
2. Folic acid should be supplemented in all patients.	4,9,14,29-43	3.5	2.5	94
3. MTX should be tried, if needed with increased dosage, at least 3-4 mo before the effect can be assessed, according to treatment goals.	6,22,28,39,44,45	5	5	90
4. In case of gastrointestinal adverse events, it is preferred to switch the MTX route of administration from oral to subcutaneous.	4,28,39,46	5	3.5	91.5
5. Folic acid should be dosed in 4-6 mg (depending on availability) when prescribing <15 mg MTX.	4,9,27,31,37,39,43,47-50	8.4	5.5	86.1
6. The maximum weekly dose of MTX in adults is 25 mg/wk.	14,27-30,44,51,52	9	4.4	86.6
7. For MTX, there is no maximum treatment duration unless there are safety concerns.	30	9.5	3.4	87.1
8. Usually, MTX is administered in a single weekly dose.	4,9,29,37-39,44,49,53-56	10.4	2.5	87.1
9. When initiating treatment with MTX in children, a dosage of around 10 mg/m ² /wk is prescribed.	4,30,37,58	10.9	9.5	79.6
10. The maximum weekly dose of MTX in children is 15 mg/m ² /wk.	4,30,37,58	13.9	12	74.1
11. When initiating treatment with MTX in vulnerable patients, start with a dosage of 7.5-10 mg/wk.	4	14.9	5	80.1
eDelphi round 2^a				
1. When initiating treatment with MTX in adults, no test dosage is needed.	4,14,31	11.1	2.6	86.3
2. Usually, MTX is administered orally.	25-28,30,39,40	14.7	6.8	78.5
3. Folic acid should be administered 24 h after MTX intake.	4,9,14,27,39,43,47,50,53	12.6	4.2	83.2
eDelphi round 3^a				
1. When initiating treatment with MTX in adults, start with a dosage of 15 mg/week.	4,9,14,29,39,43,47,52,53	14.4	2.2	83.3
2. In case of Inefficacy or Insufficiency effects according to the treatment goals, it is preferred to switch the MTX route of administration from oral to subcutaneous.	6,27,38,39,44	10	3.3	86.7
Consensus meeting^b				
1. A test dosage is not needed in vulnerable patients.	4	16	2	82
2. The maximum dosage for vulnerable patients is the same as in adults (25 mg/week). ^c	(Expert opinion)	26	7	67
3. When initiating treatment with MTX in children, a test dosage is not needed.	30-37	5	2	93
4. The dosage of folic acid should be increased when increasing the dosage of MTX. ^d	4,58	93	2	5
5. Folic acid should be administered once a week.	4,9,14,27,39,43,47,50,53	14	7	70

Abbreviations: eDelphi, electronic Delphi; MTX, methotrexate.

^a For the eDelphi round, consensus was defined as <15% disagree.^b For the consensus meeting, consensus was defined as <30% disagree.^c Adjusted to passive voice after the consensus meeting; some subpopulations

were changed to vulnerable patients.

^d For this proposal no consensus was reached. Adjusted to passive voice after the consensus meeting.

participants could vote on these proposals in 3 categories; disagree, neither agree nor disagree, and agree.

Definition of Consensus

Consensus was defined as less than 15% of scores of 1 to 3 (disagree) during the eDelphi rounds. For the consensus meeting, consensus was defined as less than 30% of scores of 1 to 3 (disagree). The results were analyzed with SPSS, version 26.0 (IBM).

risks and take adequate measurements according to the Dutch Privacy Law.

Data were pseudonymized and collected through tokens. The eDelphi results were password protected. Only Dr van Hulzen and Prof Spuls could access the online results.

Results

Participant Characteristics and Response Rates

In total, 251 participants registered themselves for the first round (contact rate, 5.6% [251/4500]), of whom 180 participants (71.7%)

completed all eDelphi rounds. Participants were working mainly at university hospitals, were members of an international dermatology society or psoriasis interest group, and had 10 to 20 years of experience in treating patients with psoriasis with MTX. Two patients participated in the eDelphi study incidentally but did not finish the first round and were excluded from further participation. Baseline characteristics are presented in Table 1.

eDelphi Rounds 1 to 3

In total, 21 proposals were included in round 1 (Table 2)^{4,6,14,22-28}. Consensus was reached on 11 proposals (52.4%). On the remaining 10 proposals, participants added 41 (deduplicated) alternative proposals. These alternative proposals were summarized beneath the involving proposals in the next rounds. A total of 201 of the 251 participants (response rate, 80.1%) completed round 1.

During the second round, participants voted on the 10 remaining original proposals, and consensus was reached on 3 of them. Of the remaining 201 participants, 190 people (response rate, 94.5%) completed this eDelphi round.

During the third round, 7 original proposals were included, of which consensus was reached on 2 proposals. To collect information for the discussion during the consensus meeting, participants also voted on alternative proposals. A total of 180 of the 190 participants (response rate, 94.7%) completed this last round. The numbers of consensus per eDelphi round can be found in Figure 1.

Consensus Meeting

The 5 remaining proposals were discussed in a consensus meeting (Table 2). Not all participants could join the consensus meeting throughout the entire meeting. The maximum number of attendees was 58. Five proposals were discussed, and consensus was reached on 4 proposals.

Most participants agreed that a test dosage for vulnerable patients and children was not needed when administering treatment with low-dose MTX. Idiosyncratic hepatotoxicity could be prevented by lowering the initial dose. Physicians generally are very careful when treating this population with MTX.

Remarks made on the proposals about patients with frailty concerned a lack of a clear definition of this population. Therefore, this description was changed to vulnerable patients. It was concluded that no specific maximum dosage in vulnerable patients was needed and this dose could be equal to the maximum dosage in adults.

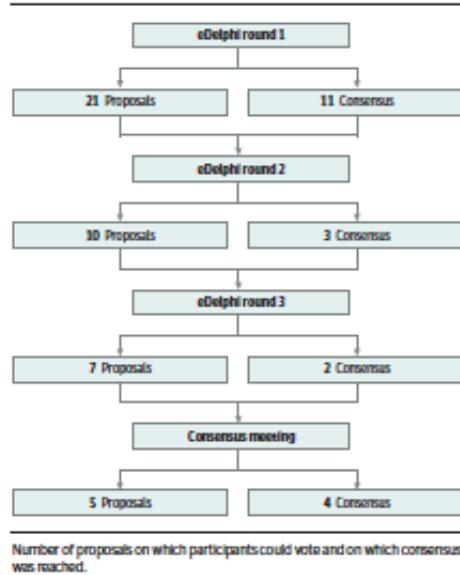
The last proposals discussed during the consensus meeting involved the use of folic acid and whether the dose should be increased when increasing the dose of MTX. Participants stated that the evidence is controversial; therefore, consensus on this proposal was not possible. Consensus was reached on the proposal involving the weekly administration of folic acid.

For 2 proposals, the definition of patients with frailty had to be adjusted, and the sentence had to be rewritten in active voice. This was done by the working group after voting. In total, we achieved consensus on 7 items involving 20 proposals (Table 2; Figure 2).

Future Research

The identification of potential future research was one of the aims of this project. Based on the findings in our systematic literature review, the eDelphi study, and discussion during the consensus meeting, we identified a few potential future research topics. We suggest

Figure 1. Consensus per Electronic Delphi (eDelphi) Round



focusing potential future research on MTX dosing in specific populations (eg, children of different ages) and elderly or patients with impaired kidney function. For folic acid, different doses (increased with higher dosages of MTX) and schedules should be studied.

Discussion

During this project, consensus was reached on 20 of 21 proposals involving MTX dosage in patients with psoriasis; 10 proposals during the first round, 3 during the second, and 3 during the third, with 4 reaching consensus during the consensus meeting. This consensus may help clinicians to optimize treatment for patients with psoriasis with MTX worldwide because MTX is an important drug, being affordable and globally accessible. This consensus can be used in current practice and guidelines. The identified knowledge gaps can potentially be the basis for future research.

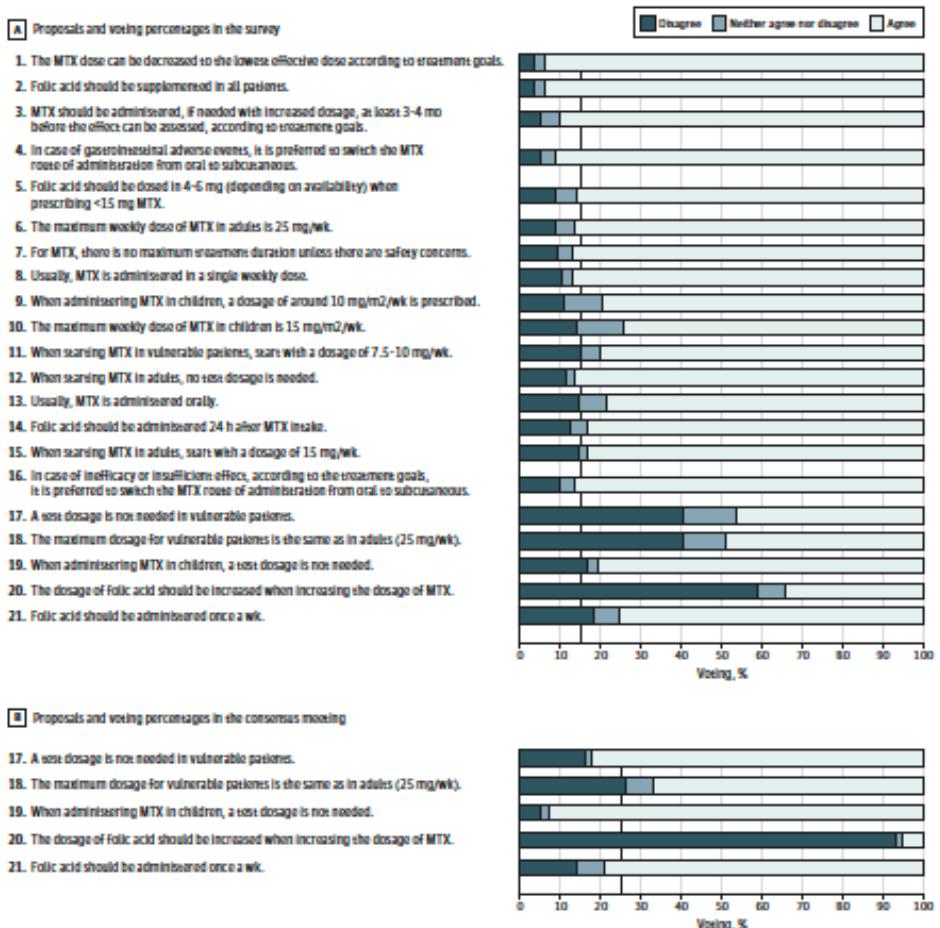
Consensus

No consensus was achieved on the proposal of an increased dosage of folic acid when increasing the dosage of MTX. During the consensus meeting, it was discussed that there was a lack of evidence and the available evidence was inconclusive. Therefore, we could not adjust the proposal in a manner that consensus was a possibility.

We eventually reached consensus on all items involving children and MTX dosing. However, most proposals were based on studies from rheumatology because of a lack of evidence in dermatology.

The proposals on patients with frailty sparked the most discussion. The working group decided to keep the definition broad and added a definition of patients with frailty to the eDelphi study that

Figure 2. Proposals and Voting Percentages in the Survey and Consensus Meeting



Percentage of those who voted disagree, neither agree nor disagree, and agree during the eDelphi rounds. Black vertical dashed line indicates cutoff for consensus, defined as less than 15% (A) and less than 30% (B) voting disagree. MTX indicates methotrexate.

Included elderly individuals and individuals with kidney renal dysfunction, liver disorders (eg, nonalcoholic steatohepatitis), ulcerative colitis, history of hepatitis, lack of compliance, gastritis, diabetes, previous cancer, and congestive heart failure. However, many participants stated that this definition was too broad. During the consensus meeting, we deviated from the protocol and the term patients with frailty was changed to vulnerable patients, which only included elderly patients and patients with impaired kidney function. The participants believed vulnerable patients were the subpopulation for whom special cautions for MTX dosing were needed.

Strengths and Limitations

A strength of the consensus study was that it was supported by randomized clinical trials and guidelines because we updated the systematic literature review from Menting et al.¹⁴ Second, we recruited different participants from all 7 continents. The participants were mainly academic dermatologists with an experience in treating patients with MTX. Third, because of frequent reminders, we reached a high total response rate of 71.7% (180 of 251 participants). Another strength is the design of this study; the anonymous eDelphi study avoided the possibility of dominance by any of

the participants, but during the consensus meeting the proposals could also be discussed live.

Some limitations remain; for the consensus, we decided to define the percentage of participants that scored 1-3 (disagree). Other studies have also defined the percentage of scores 6 to 9 (agree) during an eDelphi exercise,⁶² but we expected a consensus would not be reached with a predefined percentage for agree. In retrospect, (see Table 2) setting a minimum of 70% agree did not change the consensus.

Another limitation is the method of recruitment. We choose to recruit patients among SPIN and European Academy of Dermatology and Venereology members and decided not to limit our selection to psoriasis experts only. Eventually, it turned out that most physicians were experienced in treating this population with MTX (90% treated patients with psoriasis with the drug for more than 10 years).

The scope of this survey project is a limitation as well, because we did not include proposals on the screening and safety monitoring of patients treated with the drug. An example of the screening is the use of transient elastography and measurement of procollagen III N-terminal peptide for assessing liver fibrosis.⁷⁰ We decided to focus on the dosing of MTX to prevent the survey being too extensive, because this could discourage participants from completing the survey rounds.

Lastly, we aimed for a global consensus, but most participants were from Europe. The overrepresentation of Western nationalities may have limited the generalizability of this consensus.

because MTX is an important drug in non-Western countries because of less availability of biologics.⁷¹

Conclusions

Although we achieved consensus in this eDelphi survey study, more high-quality studies could support our proposals. Randomized clinical trials or prospective observational studies focusing on the use of folic acid and dosing in different subpopulations (children and vulnerable patients) are needed. It should also be defined for which subpopulation (elderly patients or those with impaired kidney function or liver disorders) a specific dosing schedule is required. We do not think this consensus is translatable to other inflammatory disease. For AD, we found studies arguing that the dose MTX for AD should be higher compared with psoriasis because the systemic T-cell subsets show a higher activation status in AD than in psoriasis⁷² and the immunosuppressive effect of MTX is mediated by its ability to induce apoptosis and clonal deletion of activated T cells.⁷³ Therefore, separate consensus should be achieved for other (off-label) disease, such as AD, morphea, and alopecia areata. Other consensus projects can focus on the screening and monitoring of this drug,⁷⁴ how often and which tests should be performed, and whether special precautions are needed in children, elderly individuals, and other subpopulations.⁷⁵

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: January 13, 2022.

Published Online: March 30, 2022.

doi:10.1001/jamadermatol.2022.0434

Author Affiliations: Department of Dermatology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam, the Netherlands (van Huzen, van der Kraaij, Middelkamp-Hup, Spuls); Department of Dermatology, OLVG, Amsterdam, the Netherlands (Menting); Department of Dermatology, University of Pécs, Medical School, Venereology and Oncodermatology, Pécs, Hungary (Gyulai); Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (Iversen); The Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, The Manchester NIHR Biomedical Research Centre, United Kingdom (Warren).

The SPIN MTX Consensus Survey Study Group Authors: The following investigators take authorship responsibility for the study results: Adrián A. Schijfman, MD; Alexander Egeberg, MD, PhD; Alireza Firooz, MD; Alur S. Kumar, MD; Amanda Cadley, MD; Amy Foulkes, MD, PhD; Andrea Machado Coelho Ramos, MD; Anne-Claire Fougerousse, MD; Antónia Belo Carja, MD; Ayşe Akman-Karakas, MD; Barbara Horwitz, MD, PhD; Blanca Fábos, MD, PhD; Benjamin Hidalgo Matlock, MD; Birgitta Wilson Clarkus, MD; Carla Castro, MD; Carlos Fernández, MD, PhD; Carolina Cortés Correa, MD; Carolina Marches, MD; Catherine Couzon, MD; Cesar González, MD; César Maldonado-García, MD, PhD; Chih-ho Hong, MD; Christopher E.M. Griffith, MD; Christian Westergaard, MD, PhD; Cristina Mariela Echeverría, MD; Claudia de la Cruz, MD; Cerdan Conrad, MD; Daniel Tordcsik, MD, PhD; Daniela Ledić Drvar, MD, PhD; Deepak Balak, MD,

PhD; Denis Jullien, MD, PhD; Diobrecht Appelen, MD; Dong Hyun Kim, MD, PhD; Elke M.G.J. de Jong, MD, PhD; Emad El Gamal, MD, PhD; Emmanuel Laffitte, MD; Emmanuel Mahé, MD, PhD; Enikő Sonkoly, MD; Erika Pérez Colombo, MD; Eva Vilamara, MD; Fabienne Willeart, MD; Farah D. Novoa, MD; Farhad Handjani, MD; Fernando Valenzuela, MD; Francisco Vilchez-Márquez, MD, PhD; Gabriela Otero González, MD; Géspár Krisztán, MD, PhD; Giovanni Damiani, MD; Gordana Krnjević-Pozic, MD; Graciela Pellegrino, MD; Gregorio Carretero, MD, PhD; Hamish J.A. Hunter, MD, PhD; Hassan Riaz, MD; Hazel H. On, MD; Hugo P.J. Boonen, MD; Ifthin Osman Moussa, MD; Ignacio García-Daval, MD, PhD; Ildiko Csányi, MD; Ines Bragac, MD; Irma Turchin, MD; Ivan Gruziev, MD, PhD; Jeffrey M. Weinberg, MD; Jenny Nikolicopoulos, MD; Jillian Wells, MD; Jon L.W. Lambert, MD, PhD; John R. Ingram, MD, PhD; Jörg Christoph Prinz, MD; José Alejandro de Souza Sittart, MD; José Luis Sanchez, MD, PhD; Josephine Pa-Fan Hsiao, MD; Juan Raul Castro-Ayerra, MD; Julia-Tatjana Maul, MD, PhD; Juul M.P.A. van den Reek, MD, PhD; Katarina Trbo, MD, PhD; Kirk Barber, MD; Kristian Reich, MD; Kurt Aaron Gebauer, MD; Kuzma Khotzel, MD; Lara V. Maul, MD; Lurka Prpić Masic, MD, PhD; Laurence Fardet, MD, PhD; Laurence le Clach, MD, PhD; Laurent Misery, MD, PhD; Laxmisha Chandrasekhar, MD; Lida Innel Mureşanu, MD; Lidan Leckie, MD, PhD; Lone Skov, MD, PhD; Ma Lorna Foz, MD; Lucía Tormé Babić, MD; Luis Puig, MD, PhD; Luis Castro Gomez, MD; M. Ramam, MD; Maha Oufi, MD; Mahira Hamdy El-Sayed, MD; Małgorzata Olszewska, MD, PhD; Mandy Elvin Schram, MD, PhD; Manuel Dario Franco, MD; Mar Llamas-Velasco, MD, PhD; Margarida Conpó, MD, PhD; Margarita M. Velasquez-Lopera, MD, PhD;

Maria Eugenia Abed, MD; Maria de Fátima Santos Palm de Oliveira, MD, PhD; Mariloke M. B. Seygar, MD, PhD; Marja Kettulan, MD, PhD; Marus Rademaker, MD; Mariusz Sikora, MD, PhD; Mark Lobwein, MD; Marni C. Wiseman, MD; Marta Ferran, MD, PhD; Martijn van Doorn, MD, PhD; Maryam Danesparzooft, MD; Matilda Byalits-Bucinskienė, MD, PhD; Melinda J. Goedert, MD; Melita Vulčik Polk, MD, PhD; Monmo A. de Rio, MD, PhD; Min Zheng, MD, PhD; Mirneva Gómez-Flores, MD, PhD; Monika Salkieras Rodonnet, MD, PhD; Nanette B. Silverberg, MD; Nejib Doss, MD; Nikhil Yawalkar, MD; Oliver Chosidow, MD, PhD; Omid Zargari, MD; Pablo de la Cueva, MD, PhD; Pablo Fernández-Perles, MD, PhD; Paola J. Cárdenas Rojas, MD; Paolo Giordani, MD; Parbeer Grewal, MD; Paul Sator, MD; Paula Carolina Luna, MD; Paulo Antonio Oldani Félix, MD; Paula Varela, MD; Peter Holló, MD; Petra Čekovska, MD, PhD; Piergiacomo Calzavara-Pinton, MD, PhD; Plácido-Domínguez Chislán, MD; Raquel Ruiz Arango, MD; Ricardo Rovelli, MD, PhD; Robert Kui, MD; Romana Čović, MD, PhD; Ronald Vender, MD; Rosario Faltina Lahuerta-Urmuz, MD, PhD; Rubén del Río, MD; Sandra J. Gulin, MD, PhD; Sanjeev Handa, MD, PhD; Satveer K. Mahil, MD, PhD; Seetharam A. Kolaipudi, MD; Servando E. Marrón, MD; Seyyeda Zohreh Azimi, MD; Sherief R. Jammoahmed, MD, PhD; Sidney Augusto da Cruz Costa, MD; Siow Eng Choon, MD; Slavomir Urbancik, MD, PhD; Olusola Ayanbadejo, MD; Susana M. Margalit, MD; Tak-Wah Wong, MD, PhD; Tanya Mäkinen, MD; Tatjana Hurnova, MD, PhD; Tatjana Riveros Racine, MD; Theis Hult-Nyström, MD; Tiago Torres, MD, PhD; Tong-Yun Liu, MD, PhD; Tatja Leonidas, MD, PhD; Vinod Kumar Sharma, MD, PhD; Warren Weightman, MD; Wayne Culver, MD; Wendell Veldkamp, MD.

Affiliations of The SPIN MTX Consensus Survey

Study Group Authors: Department of Dermatology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam Public Health, Infection and Immunity, Amsterdam, the Netherlands (de Rie); Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark (Vestergaard); The Dermatology Centre, Salford Royal NHS Foundation Trust, The Manchester NIHR Biomedical Research Centre, United Kingdom (Foukis, Griffiths, Hunter); Centro Dermatológico Scheijman, Provincia de Buenos Aires, Argentina (Scheijman); Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark (Egeberg); Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Firooz); Apollo Hospital, Secunderabad, Telangana, India (Kumar); Waikato District Health Board, University of Auckland, Auckland, New Zealand (Oakley); Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil (Ramos); Military Teaching Hospital Begín, Saint Mandé, France (Fougerousse); School of Medicine, University of Split, University Hospital Centre Split, Croatia (Carlo); Department of Dermatology and Venereology, Aksdeniz University School of Medicine, Antalya, Turkey (Akman-Karaköse); Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, the Netherlands (Horvath); Department of Dermatology, Teaching Hospital Kapovár, Kapovár, Hungary (Fibos); University of Costa Rica-Hospital Nacional de Niños, San Pedro Montes de Oca, San José Province, Costa Rica (Matlock); Psoriasis Treatment Ward, Stockholm, Sweden (Clauén); Dermatologist Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina (Castro); Department of Dermatology, Hospital universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Fernández); Dermatology Service of La Samaritana University Hospital, Bogotá, Colombia (Correa); Pontificia Universidad Javeriana/National University of Colombia, Bogotá, Colombia (Correa); Proderma, Clínica de la piel, San Juan, Argentina (Marches); Department of Immunology and Clinical Allergy, Lyon sud Hospital, Saint-Genis-Laval, France (Gouyon); Private practice, Bogotá, Colombia (C. González); Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua," Mexico City, Mexico (Maldonado-García); Department of Dermatology and Skin Science, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Hong); Instituto de Rehabilitación Psicosocial, IREP, Buenos Aires, Argentina (Echeverría); Clínica Dermacross, Santiago, Chile (de la Cruz); Department of Dermatology, Lausanne University Hospital CHUV, Lausanne, Switzerland (Conrad); Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary (Törökcsik); Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Centre Zagreb, School of Medicine University of Zagreb, Croatia (Dvors); Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (Balak); Hospices Civils de Lyon, Hôpital E. Herriot, Service de Dermatologie, Lyon, France (Julien); Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands (Appelen, de Jong); Department of Dermatology, CHA Bundang Medical Center, CHA University College of Medicine, Seongnam, Republic of Korea (Kim); Damietta Faculty of Medicine, Al-Azhar University, Cairo, Egypt (El Camal); Department of

Dermatology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland (Laffitte); Service de Dermatologie, Hôpital Victor Dupoux, Argenteuil, France (Mand); Department of Medical Sciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden (Sonkoly); Hospital Vargas de Caracas, Venezuela (Colombo); Dermatology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain (Villarrasa); Hôpital ERASME, Université Libre de Bruxelles, Anderlecht, Belgium (Willems); Private practice, Santiago de Surco, Peru (Novoa); Molecular Dermatology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran (Handjani); Department of Dermatology University of Chile and Centro Internacional de Estudios Clínicos, Probity Medical Research, Santiago, Chile (Valenzuela); Department of Dermatology, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain (Vilchez-Márquez); Hospital de Clínicas, Universidad de la República Montevideo, Uruguay (G. O. González); Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary (Krisztán); Department of Clinical Dermatology, IRCCS Istituto Ortopedico Gakkoza, Milan, Italy (Damiani); Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Milan, Italy (Damiani); NAFTALAN, Special Hospital for Medical Rehabilitation, Zagreb, Croatia (Krijević-Pozzi); SOARPSO, Argentina (Pellonaro); Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Spain (Carrasco); Hamad Medical Corporation, Qatar (Riad); National Skin Centre, Singapore (Don); Heilig Hartziekenhuis, Leuven, Belgium (Boonen); Servicio de Dermatología, Hôpital Cheikh, Djibouti (Mousset); Dermatology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Spain (García-Daval); Department of Dermatology and Allergology, Albert Saint-Cyngy Health Center, Department of Dermatology and Allergology, Szeged, Hungary (Csányi); Department of Dermatovenereology, University Hospital Clinic Rijeka, Croatia (Brajac); Brunswick Dermatology Center, Fredericton, New Brunswick, Canada (Turchin); Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada (Turchin); Probity Medical Research, Waterloo, Ontario, Canada (Turchin); Department of Dermatology, Brugmann University Hospital, Brussels, Belgium (Grozdev); Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York (Weinberg, Lobwohl, Silverberg); Department of Dermatology, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Victoria, Australia (Nicopoulos); University of Sydney, Westmead Hospital, Sydney, New South Wales, Australia (Wells, Araujo); Department of Dermatology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium (Lambert); Department of Dermatology, Division of Infection & Immunity, Cardiff University, Cardiff, Wales (Ingram); Department of Dermatology and Allergy, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany (Prinz); Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Brazil (de Souza Sílva); Department of Dermatology, General Hospital Valencia, Valencia, Spain (Sanchez); Department of Dermatology, Mackay Memorial Hospital, Taipei City, Taiwan (Hsiao); Universidad Militar Colpso, Colombia (Castro-Ayza); Department of Dermatology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland (J. Mau); Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, the Netherlands (van den Reek); Department of Dermatology and

Venereal Diseases, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia (Trčko); University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada (Barber); Translational Research in Inflammatory Skin Diseases, Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Germany (Reich); Fremantle Dermatology, Western Australia, Australia (Cebauer); Kyiv Medical University, Medical Centre Khozai Clinic, Kyiv, Ukraine (Khobza); Department of Dermatology, University Hospital of Basel, Basel, Switzerland (L. V. Mau); Department of Dermatovenereology, Clinical Hospital Center Rijeka, Medical Faculty University of Rijeka, Rijeka, Croatia (Massari); Department of Dermatology, Hôpital Henri Mondor, Creteil, France (Fardet); University Paris Est Creteil, Creteil, France (le Cloach); Department of Dermatology, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, UPEC, Creteil, France (le Cloach); Department of Dermatology, University Hospital of Brest, Department of Dermatology, Brest, France (Misery); Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education and Research, Pondicherry, India (Chandrasekhar); European Academy of Dermatology and Venereology member, Romania (Muresanu); Bergman Clinics, Dermatology, Haarlem and Amsterdam (Loduse); Department of Dermatology and Allergy, Copenhagen University Hospital-Herlev and Gentofte, Copenhagen, Denmark (Skov); Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (Slov); University of the Philippines College of Medicine, Philippine General Hospital, Manila, Philippines (Froz); Special Hospital for Medical Rehabilitation, Nafafan, Azerbaijan (Babici); Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona School of Medicine, Barcelona, Spain (Puig); Hospital Militar Central Universidad Militar Nueva Granada, Bogota, Colombia (Correa); All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India (Raram); University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Dutti); Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt (El-Sayed); Department of Dermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland (Olszewska); ZBC Multicare, Hilversum, the Netherlands (Schram); Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia (Franco); Dermatology Department, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain (Llamas-Velasco); Department of Dermatology, Coimbra University Hospital and Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal (Gonçalo); Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDER, Medellín, Colombia (Velásquez-Lopera); Hospital Aleman and Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina (Abad); Federal University of Bahia, Brazil (de Oliveira); Department of Dermatology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands (Seyger); Department of Dermatovenereology, Referral Center for Psoriasis, CHC Rijeka, University of Rijeka, Rijeka, Croatia (Kastelan); Waikato Clinical School, School of Medicine, University of Auckland, Auckland, New Zealand (Rademaker); National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation, Warsaw, Poland (Sikora); Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada (Wiesman); Department of Dermatology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain (Ferran); Department of Dermatology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands (van Doorn);

Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Daneshpazhooh); Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Centre of Dermatovenerology, Vilnius University, Vilnius, Lithuania (Bytaite-Bucinskienė); SKIN Centre for Dermatology and Probiotic Medical Research, Queen's University, Peterborough, Ontario, Canada (Gooderham); Osijek University Hospital, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia (Polić); School of Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou, China (Zheng); Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, Mexico (Gómez-Flores); Department of Dermatology, Hospital Sagrat Cor, Barcelona, Spain (Salleras i Redonnet); Golden Towers Medical Centre, Tunc, Tunisia (Doss); Department of Dermatology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland (Yawalkar); Université de Touraine Nantes, Nantes, France (Chosidow); Skin Research Center, Tehran, Iran (Zargari); Dermatology Department, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain (de la Cueva); Department of Dermatology, University of Sydney, Westmead Hospital, Westmead, New South Wales, Australia (Fernandez-Peras); National University of Colombia, Bogota, Colombia (Cínderes Rojas); Section of Dermatology and Venereology, University of Verona, Verona, Italy (Gisondi); University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada (Grewal); Department of Dermatology, Clinic Hietzing, Vienna, Austria (Sator); Hospital Aleman, Buenos Aires, Argentina (Luna); Department of Dermatology, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brazil (Felix); Dermatology Department, Centro Hospitalar VN Gaia, Portugal (Varão); Department of Dermatology, Venereology, and Dermatooncology, Semmelweis University, Budapest, Hungary (Hödl); Department of Dermatovenerology, Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic (Cetkovska); University of Brescia, Brescia, Italy (Calzavara-Pinton); Department of Dermatology St-Luc, Brussels, Belgium (Ghislain); Department of Dermatology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo, São Paulo, Brazil (Romiti); Department of Dermatology and Allergology Albert Szent-Györgyi Medical School, University of Szeged, Szeged, Hungary (Kul); Department of Dermatology and Venereology, University Hospital Center Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia (Crovic); Dermatological Research Inc, Hamilton, Ontario, Canada (Vender); Hospital Reina Sofia, Tudela, Spain (Lafuente-Umez); Hospital Clínic Sant, Santa Coloma de Gramenet, Spain (del-Rio); Department of Dermatology, Ryhov County Hospital, Jönköping, Sweden (Gulliver); Department of Dermatology, Venereology & Leprosy, Chandigarh, India (Handa); St. John's Institute of Dermatology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust and King's College London, London, England (Mahf); GSL Medical College, Rajahmundry, Andhra Pradesh, India (Kolapud); Dermatology Department, University Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain (Marrón); Aragon Psychodermatology Research Group, Zaragoza, Spain (Marrón); Center for Research and Training in Skin Diseases and Leprosy, Tehran, Iran (Azimi); Department of Dermatology, Unit Pediatric Dermatology, SKIN Research Group, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium (Janmohamed);

Secretaria Municipal de Saúde de Natal, Brazil (da Cruz Costa); Clinical School Johor Bahru, Monash University Malaysia, Subang Jaya, Malaysia (Choon); Department of Dermatology, F.O. Roosevelt Hospital, Banská Bystrica, Slovakia (Urbancak); Dermatology Unit, Department of Medicine, Faculty of Clinical Sciences of the University of Lagos, Lagos, Nigeria (Ayaniwo); Consultorios Integrados Rosario, Hospital I Campeche Rosario, Argentina (Margain); Departments of Dermatology, Biochemistry & Molecular Biology, Center of Applied Nanomedicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Taiwan, Taiwan (Wong); Helsinki University Hospital, Skin and Allergy Hospital, Helsinki, Finland (Mäkinen); Jyväskylä Faculty of Medicine, Martin, Comenius University, Bratislava, Slovakia (Hurtov); Faculty of Medicine, Universidad del Desarrollo Santiago de Chile, Santiago, Chile (Recine); Hudopoliiklinikken i Namros, Norway (Hult-Nystrom); Department of Dermatology, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal (Torres); First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, China (Lu); Akad.NKipshidze Central University Clinic, Tbilisi, Georgia (Leonides); School of Medical Sciences and Research, Sharda University, Uttar Pradesh, India (Sharma); Queen Elizabeth Hospital, Woodville, South Australia, Australia (Weightman); Faculty of Medicine, Memorial University of Newfoundland and Labrador, St. John's, Newfoundland and Labrador, Canada (Gulliver); Department of Dermatology, Radboudumc, Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands (Veldkamp). **Author Contributions:** Dr van Huzen and Prof Spuls had full access to all of the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. **Concept and design:** van Huzen, Menting, Gyulai, Iversen, van der Kraaij, Middelkamp-Hup, Warren, Spuls, Kumar, Ferdinand, Gonzalez, Ledić Drvar, Páriz Colombo, Ried, Csányi, Grodzek, Weinberg, Prinz, Páriz, Zheng, Zargari, de la Cueva, Sator, Romiti, Riveros Recine, Kumar Sharma. **Acquisition, analysis, or interpretation of data:** van Huzen, Menting, Gyulai, Iversen, Warren, Spuls, Scheijman, Egberg, Firooz, Colley, Foukkes, Machado Coelho Ramos, Fougerousse, Carja, Alkman-Karakas, Horváth, Fábius, Hidalgo Matlock, Wilson Clarius, Castro, Fernández, Cortés Corra, Marchesi, goujon, Maldonado-García, Hong, Griffiths, Vestergaard, Echeverría, de la Cruz, Conrad, Ledić Drvar, Balak, Jullien, Kim, De Jong, El Gamal, Laffitte, Mahé, Sonkoly, Páriz Colombo, Vilamara, Willaert, Novoa Boza, Valenzuela, Vilchez-Márquez, Otero González, Gáspár, Damiani, Krajcovic-Pézik, Pellerano, Cameroño, Hunter, Ried, Oon, Boonen, Osman Mousa, García-Daval, Brajan, Turchin, Weinberg, Nicolopoulos, Wells, Lambert, Ingram, Prinz, de Souza Sittart, Sanchez-Carazo, Hsiao, Castro Ayarza, J. Maul, van den Reek, Triko, Barber, Reich, Gobauer, Khobza, L. Maul, Prpić Massari, Le Closch, Misery, Chandrasekhar, Muresanu, Lecluse, Skov, Firoz, Tomić Babić, Páriz, Castro Gomez, Ramam, Dutil, El Sayed, Olszewska, Schram, Franco, Llamas-Velasco, Gonçalo, Velluszquez-Lopera, Abad, Palm de Oliveira, Seygor, Katsalan, Rademaker, Sikora, Löbwohl, Wiesman, Ferran, van Doorn, Daneshpazhooh, Bytaite-Bucinskienė, Gooderham, Vukčić Polić, de Rio, Gómez-Flores, Salleras i Redonnet, Silverberg, Doss, Yawalkar, Chosidow, Fernandez-Peras, Cárdenas Rojas, Gisondi, Grewal, Lafuente, Gulliver, Veldkamp.

Statistical analysis: van Huzen, Spuls, Osman Mousa, Reich, Muresanu, Llamas-Velasco, Zheng, Leonides.

Obtained funding: Spuls, Urbancak. **Administrative, technical, or material support:** van Huzen, Iversen, Spuls, Egberg, Kumar, Horváth, Fernández, goujon, de la Cruz, Ledić Drvar, Willaert, Novoa Boza, Handjani, Vilchez-Márquez, Damiani, Ried, Oon, García-Daval, Weinberg, Nicolopoulos, Lambert, de Souza Sittart, Gobauer, Khobza, L. Maul, Castro Gomez, Vukčić Polić, Salleras i Redonnet, de la Cueva, Jankovic, Gulin, Handa, Kolapud, Wong, Mäkinen, Torres, Liu, Kumar Sharma. **Supervision:** Menting, Middelkamp-Hup, Warren, Spuls, Scheijman, Alkman-Karakas, Hidalgo Matlock, Cortés Corra, Gonzalez, Hong, Vestergaard, Echeverría, Conrad, Török, El Gamal, Valenzuela, Damiani, Brajan, Weinberg, Lambert, Prinz, Sanchez-Carazo, Castro Ayarza, Khobza, L. Maul, Prpić Massari, Dutil, Schram, Llamas-Velasco, Katsalan, Rademaker, Sikora, Löbwohl, Wiesman, Ferran, van Doorn, Daneshpazhooh, Bytaite-Bucinskienė, Gooderham, Vukčić Polić, de Rio, Gómez-Flores, Salleras i Redonnet, Silverberg, Doss, Yawalkar, Chosidow, Fernandez-Peras, Cárdenas Rojas, Gisondi, Grewal, Lafuente, Gulliver, Veldkamp.

de Rie, Gómez-Flores, Salleras i Redonnet, Doss, Zargat, de la Cueva, Gisondi, Grawel, Sator, Cetkowska, calzavara-pinton, Chislain, Romiti, Ćoović, Jerković Guin, Marron, Azim, Jamrohamed, Hurtova.

Conflict of Interest Disclosures: Dr van Huzen reported serving as subinvestigator in clinical trials and observational studies for AbbVie, Janssen, Leo Pharma, Eli Lilly, Sanofi, and UCB outside the submitted work. Dr Gulyal reported personal fees from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly, EGIS, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, GlaxoSmithKline, UCB Pharma, TEVA, and Sanofi-Genzyme outside the submitted work. Dr Warren reported personal fees from AbbVie, Amrall, BI, Celgene, Novartis, UCB, UNION, DICE, Janssen, Leo Pharma, and Lilly and grants from AbbVie, Amrall, Eli Lilly, and Leo Pharma outside the submitted work. Dr Spuls reported other from see comment Prof. dr. ph. i. Dr Spuls reported consulting for Sanofi and AbbVie 041217 and grants from the TREAT NL registry. Dr Foukkes reported personal fees from AbbVie, Amrall, Celgene, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Sanofi, and UCB and grants from Amrall and Novartis outside the submitted work. Dr Machado Coelho Ramos reported nonfinancial support from Novartis, AbbVie, and Janssen outside the submitted work. Dr Fouquerousse reported grants from Nordic Pharma outside the submitted work. Dr Čarija reported personal fees from Sandoz outside the submitted work. Dr Horwitz reported grants from Janssen-Cilag, AbbVie, Novartis, Celgene/Amgen, Solvay BV, and Akaral Therapeutics as well as personal fees from UCB Pharma, Leo Pharma, Phillips Roche, Regeneron, and Sanofi outside the submitted work. Dr Hong reported personal fees and nonfinancial support from Amgen, AbbVie, Arcutis, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Dermira, Eli Lilly, Galderma, GSK, Incyte, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi Genzyme, and UCB outside the submitted work. Dr Griffiths reported grants from Amrall, and Boehringer Ingelheim as well as personal fees from Janssen, AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Bristol Myers Squibb, UCB, and GlaxoSmithKline outside the submitted work. Dr Vestergaard reported grants from Novartis, Sanofi, Leo Pharma, and Pfizer as well as personal fees from MSD, AbbVie, and Pierre Fabbre outside the submitted work. Dr Echeverría reported personal fees from AbbVie, Janssen, Pfizer, Novartis, Sandoz, Amgen, Sanofi Genzyme, and Eli Lilly outside the submitted work. Dr de la Cruz reported being a speaker, principal investigator, or adviser for AbbVie, Pfizer, Novartis, Sandoz, Amgen, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Janssen, UCB, and Merck. Dr Conrad reported that he served as a scientific adviser and/or clinical study investigator for AbbVie, Actelion, Amrall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Galderma, Incyte, Janssen, Leo Pharma, MSD, Novartis, Pfizer, Samsung, Sanofi, and UCB. Dr Juhani reported personal fees from MEDAC and NORDIC Pharma outside the submitted work. Dr De Jong reported grants from AbbVie, BMS, Janssen Pharmaceutical, Leo Pharma, Novartis, and UCB for research on psoriasis as well as consulting fees or research support from AbbVie, Amgen, Amrall, Celgene, Galapagos, Janssen Pharmaceutical, Eli Lilly, Novartis, Leo Pharma, Sanofi, and UCB. Dr Mahé reported personal fees

from AbbVie, Janssen-Cilag, Novartis, Amgen, Eli Lilly, and Leo Pharma during the conduct of the study. Dr Sonkoly reported personal fees from Novartis, AbbVie, Eli Lilly, UCB, and Leo Pharma and grants from Pfizer outside the submitted work. Dr Vilanasa reported research support from Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Eli Lilly, MSD-Schering-Plough, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, and UCB outside the submitted work. Dr Vilchez-Márquez reported personal fees from Aspacharma outside the submitted work. Dr Hunter reported grants from Pfizer, Janssen, and Merck Serono as well as personal fees from La Roche-Posay, Janssen, AbbVie, UCB, Sanofi Genzyme, Novartis, Amrall, Leo Pharma, and Eli Lilly outside the submitted work. Dr Oon reported personal fees from AbbVie, Janssen, and Galderma as well as grants from Novartis outside the submitted work. Dr Turchini reported personal fees from AbbVie, Arcutis, AstraZeneca, Bausch Health, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Leo Pharma, Novartis, SunPharma, and UCB outside the submitted work. Dr Wells reported personal fees from Kyowa Kirin Australia outside the submitted work. Dr Ingram reported personal fees from Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Inamed, Kymera Therapeutics, Novartis, UCB Pharma, and Vela Bio outside the submitted work as well as a patent for HSQOL pending, a stipend as editor-in-chief of the British Journal of Dermatology, and authorship honorarium from UpToDate. Dr Prinz reported personal fees from Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag, Amrall, and Boehringer Ingelheim outside the submitted work. Dr Sanchez-Canizo reported nonfinancial support from AbbVie, Leo Pharma, Amrall, and Sanofi as well as grants from Janssen and Novartis outside the submitted work. Dr Castro Ayenza reported personal fees from AbbVie, Janssen, Novartis, and Eli Lilly outside the submitted work. Dr Reich reported grants and personal fees from AbbVie, Amrall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Forward Pharma, Gilead, Galderma, Janssen-Cilag, Kyowa Kirin, Leo Pharma, Eli Lilly, Medac, Novartis, Ocean Pharma, Pfizer, Sanofi, and UCB outside the submitted work and is the cofounder of Moonlake Immunotherapeutics. Dr Prpic Massari reported personal fees from AbbVie, Janssen, Novartis, Eli Lilly, and Amgen as well as nonfinancial support from AbbVie, Janssen, and Novartis during the conduct of the study. Dr Misery reported personal fees from AbbVie, Amgen, Novartis, UCB, Pfizer, Janssen, and Eli Lilly outside the submitted work. Dr Skov reported grants from Novartis, Bristol Myers Squibb, AbbVie, and Janssen; research support from AbbVie, Pfizer, Sanofi, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Eli Lilly, Novartis, Regeneron, Galderma, and Leo Pharma; and personal fees from AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Leo Pharma, Janssen-Cilag, UCB, Amrall, Bristol Myers Squibb, and Sanofi outside the submitted work. Dr Puig reported grants from AbbVie, Amrall, Amgen, and Leo Pharma as well as personal fees from Boehringer Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, Biotest, Samsung-Bioepis, Sanofi, and UCB outside the submitted work. Dr Dutill reported personal fees from Galderma, Leo Pharma, Bausch Health, Pfizer, AbbVie, UCB Canada, and L'Oréal outside the submitted work. Dr El Sayed reported advisory board service for AbbVie, Novartis, Sanofi, BI, Janssen, Sandoz, and Amgen. Dr Franco reported

personal fees from Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, AbbVie, and Pharmalab outside the submitted work. Dr Llamas-Valasco reported research support from AbbVie, Janssen, Amrall, UCB, Celgene, Amgen, Leo Pharma, and Biogen outside the submitted work. Dr Gonçalo reported advisory board service for AbbVie, Novartis, and Leo Pharma outside the submitted work. Dr Abad reported personal fees from AbbVie, Sanofi, and Eli Lilly outside the submitted work. Dr Palm de Oliveira reported grants from AbbVie, Janssen, Leo Pharma, and UCB during the conduct of the study. Dr Soyer reported grants from Eli Lilly and research support from Amgen, Janssen, and Novartis outside the submitted work. Dr Katalan reported personal fees from Novartis, AbbVie, Janssen, and Eli Lilly as well as nonfinancial support from Novartis, AbbVie, and Janssen during the conduct of the study. Dr Leibwohl reported grants from AbbVie, Amgen, Arcutis, Avotres, Boehringer Ingelheim, Cara Therapeutics, Dermavant, Eli Lilly, Incyte, Janssen, Ortho Dermatologics, Regeneron, and UCB as well as personal fees from Adium Bio, Amrall, AltruBio, AnaplyBio, Arcutis, Arena, Arista, Amvita Technologies, Avotres, BiomX, Boehringer Ingelheim, Brickell Biotech, Bristol Myers Squibb, Cara Therapeutics, Castle Biosciences, Corevitas, Dermavant, Dr. Reddy's Laboratories, Evelo Biosciences, Evomimmune, Facilitation of International Dermatology Education, Foria Biosciences, Foundation for Research and Education in Dermatology, Helsinn Therapeutics, Hidra, Leo Pharma, Meli Seka Pharma, Mindera, Pfizer, Sanergy, and Verrica during the conduct of the study. Dr van Doorn reported personal fees from BMS, Eli Lilly, MSD, Pfizer, Sanofi-Genzyme, Janssen, AbbVie, Leo Pharma, Novartis, Celgene as well as grants from Novartis and grants Janssen outside the submitted work. Dr Goedertam reported personal fees from AbbVie, Amgen, Arcutis, Akros, Asian, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Celgene, Dermira, Dermavant, Bausch Health, Eli Lilly, Galderma, Incyte, Janssen, Kyowa, Leo Pharma, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi Genzyme, Sun Pharma, UCB, and AnaplyBio outside the submitted work. Dr Silverberg reported serving on the data monitoring board for Galderma and being a speaker for Novartis during the conduct of the study. Dr Yawalkar reported personal fees from Galderma outside the submitted work. Dr de la Cueva reported grants from AbbVie, Amrall, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Celtrion, Janssen, Leo Pharma, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi, UCB, and Amgen outside the submitted work. Dr Fernandez-Pericas reported personal fees from UCB, MSD, Janssen, Eli Lilly, Pfizer, AbbVie, Amgen, BI, Leo Pharma, Novartis, Sanofi, BMS, and Merck outside the submitted work. Dr Gisondi reported grants from AbbVie, Amrall, Novartis, Eli Lilly, UCB, Sanofi, and Janssen outside the submitted work. Dr Luna reported personal fees from Novartis, AbbVie, Janssen, Eli Lilly, Sanofi, and Boehringer Ingelheim and grants from Pfizer outside the submitted work. Dr Oldani Félix reported personal fees from AbbVie, Janssen, Novartis, Eli Lilly, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Amgen, UCB, Dicray, Ache, United Health, and Leo Pharma outside the submitted work. Dr Holló reported personal fees from Eli Lilly, Novartis, MSD, Janssen, and AbbVie outside the submitted work. Dr Cetkowska reported personal fees from AbbVie, Sanofi, Novartis, Leo Pharma, and Eli Lilly outside

the submitted work. Dr Chistain reported personal fees from Sanofi, Leo Pharma, Novartis, and Pfizer during the conduct of the study and personal fees from AbbVie, Janssen, Eli Lilly, and Galderma outside the submitted work. Dr Romiti reported personal fees from AbbVie, Boehringer Ingelheim, Galderma, Janssen-Cilag, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, TEVA, and UCB as well as nonfinancial support from AbbVie, Boehringer Ingelheim, Janssen-Cilag, Eli Lilly, and Novartis outside the submitted work. Dr Mahi reported grants from AbbVie, Almirall, Eli Lilly, Novartis, Sanofi, and UCB outside the submitted work. Dr Jamrohammed reported grants from Sanofi and personal fees from Novartis, Sanofi, and Pierre Fabre outside the submitted work. Dr Hurtovid reported personal fees from AbbVie, Janssen, Eli Lilly, Pfizer, Amgen, Novartis, Leo Pharma, and UCB outside the submitted work. Dr Hult-Nystrom reported personal fees from Eli Lilly, Nordic, and Sanofi outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Additional Contributions: We thank Miranda Roskam-Mul, IR, data manager from the Clinical Research Unit at the Amsterdam UMC, the Netherlands, for building this survey in LimeSurvey and the Manchester National Institute for Health Research Biomedical Research Centre for the supporting of Dr Warren. She was compensated for her contributions.

REFERENCES

1. Gubner R, August S, Cisengberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity: II: effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. *Am J Med Sci*. 1951;221(2):176-182. doi:10.1097/00000441-195102000-00009
2. Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists. *AMA Arch Derm*. 1958; 78(2):200-203. doi:10.1001/archderm.1958.01560080060010
3. Said S, Jaffee EW, Weinstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol*. 1997;15(5):781-797. doi:10.1016/S0738-081X(97)00014-X
4. Van Der Kraaij GE, Spuls PI, Balak DMW, et al. Update richtlijn psoriasis 2017. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2017;27(4):170-173.
5. Mentler A, Gelfand JM, Cormier C, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1445-1486. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.044
6. Mrowietz U, Nast A. The EuroGuiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris—14 methotrexate (MTX) (https://www.edf-one/dam/jcr:04c2f28-be9b-48ac-89de-0e52f2fb2d573/8_Methotrexate_Aug_2020.pdf). European Dermatology Forum; 2020 [cited 2020 Aug 6].
7. Coates LC, Cossec L, Ramiro S, et al. New GRAPPA and EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(8):1251-1253. doi:10.1093/rheumatology/kew390
8. Rees RB, Bennett JH, Bostick WL. Aminopterin for psoriasis. *AMA Arch Derm*. 1955;72(2):133-143. doi:10.1001/archderm.1955.03730302035005
9. Roenigk HH Jr, Fowler-Bergfeld W, Curtis GH. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses. *Arch Dermatol*. 1969;99(1):86-93. doi:10.1001/archderm.1969.01601900002018
10. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis, a new therapeutic schedule. *Arch Dermatol*. 1971;103(1):33-38. doi:10.1001/archderm.1971.04000130035004
11. Skin Inflammation and Psoriasis International Network. SPIN dermatology. Accessed August 12, 2021. <https://www.spindermatology.org/2021>
12. Cyriat R, Bagot M, Griffiths CEM, et al. Current practice of methotrexate use for psoriasis: results of a worldwide survey among dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(2):224-231. doi:10.1111/jdv.12405
13. Zargari O, Hejazi S, Shahidi-Dachas M, et al. Considerable variation among Iranian dermatologists in the dosing and monitoring of methotrexate for treating psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53(3):385-390. doi:10.1111/ijd.12201
14. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(1):23-28. doi:10.2340/00016355-2081
15. Drugs.com. Methotrexate prices, coupons and patient assistance programs. Accessed August 6, 2021. <https://www.drugs.com/price-guide/methotrexate>
16. Schram ME, Roekens E, Leeflang MM, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(2):353-359. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.034
17. Zulian F, Martinelli G, Vallongo C, et al. Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1908-2006. doi:10.1002/art.30264
18. Hammerschmidt M, Muhlnan Brenner F. Efficacy and safety of methotrexate in alopecia areata. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):729-734. doi:10.1590/abd1806-4841.20142869
19. Ogninc G, Davies L, Goodman D, Batalden P, Davidoff F, Stevens D. SQUIRE 2.0 (Standards for Quality Improvement Reporting Excellence): revised publication guidelines from a detailed consensus process. *BMJ Qual Saf*. 2016;25(12):986-992. doi:10.1136/bmqs-2015-004411
20. LimeSurvey. Home page. Accessed August 6, 2021. <https://www.limesurvey.org/>
21. ZOOM. Home page. Accessed August 6, 2021. <https://zoom.us/>
22. Mahi SK, Wilson N, Dand N, et al. BADBIR study group and the PSORT consortium. Psoriasis treat to target: defining outcomes in psoriasis using data from a real-world, population-based cohort study (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Registry, BADBIR). *Br J Dermatol*. 2020;182(5):1158-1166. doi:10.1111/bjd.18333
23. Mrowietz U, Kragballe K, Nast A, Reich K. Strategies for improving the quality of care in psoriasis with the use of treatment goals—a report on an implementation meeting. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(suppl 3):1-13. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04033.x
24. European Dermatology Forum. The EuroGuiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris—VII: disease severity and treatment goals. Accessed July 14, 2020. https://www.edf-one/dam/jcr:99d22233-88de-4db6-865-c0062a3ed8cc/7_Disease_severity_and_treatment_goals_Aug_2020.pdf
25. Ranjan N, Sharma NI, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate versus hydroxy-carbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a comparative study. *J Dermatol Ther*. 2007;18(5):295-300. doi:10.1080/09546830701409201
26. Mahbub MS, Khondker L, Khan S, Hara SC. Comparative efficacy of hydroxyurea and methotrexate in treating psoriasis. *Myers Singh Med J*. 2013;22(1):116-130.
27. Paul C, Gallini A, Maza A, et al. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(suppl 2):2-11. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.03990.x
28. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, et al. Methotrexate use and monitoring in patients with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(4):426-432. doi:10.2340/00016555-2599
29. Mentler A, Cordon KM, Davis DM, et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):161-201. doi:10.1016/j.jaad.2019.08.049
30. Warren RB, Weatherhead SC, Smith CH, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of methotrexate for skin disease 2016. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):23-44. doi:10.1111/bjd.14816
31. Rademaker M, Gupta M, Andrews M, et al. The Australasian Psoriasis Collaboration view on methotrexate for psoriasis in the Australian setting. *Australas J Dermatol*. 2017;58(3):166-170. doi:10.1111/ajd.12521
32. Karamata VV, Gandhi AM, Patel PP, Sutaria A, Desai MK. A study of the use of drugs in patients suffering from psoriasis and their impact on quality of life. *Indian J Pharmacol*. 2017;49(7):84-88.
33. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Malbach H, Weintraub G, Leibwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(3):478-485. doi:10.1016/S0190-0622(98)70508-0
34. Stoff KM, Glines KR, Porter CL, Cline A, Feldman SR. Current pharmacological treatment guidelines for psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(12):1209-1218. doi:10.1080/17512433.2018.1548277
35. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yu ZZ, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(3):628-636. doi:10.1111/bjd.15665
36. Yousafzai H, Arzad FJ, Bannister M, et al. Clinical efficacy and quality of life under micronutrients in combination with methotrexate therapy in chronic plaque of psoriatic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;35(4):187-194. doi:10.1016/j.zyyz.2017.06.005
37. Lindqvist T, Salah LA, Giltstadt M, Wennberg AM, Osmanovic A. Methotrexate management in psoriasis: are we following the guidelines? *Acta Derm Venereol*. 2018;98(4):449-451. doi:10.2340/00016355-2857
38. Armstrong AW, Aldridge L, Yamauchi PS. Managing patients with psoriasis in the busy clinic: practical tips for health care practitioners. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(3):196-206. doi:10.1177/1203754515623508
39. Drach M, Papageorgiou K, Maul JT, et al. Effectiveness of methotrexate in moderate to

- severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SONTT). *Arch Dermatol Res*. 2019; 8:8. doi:10.1007/s00403-019-01945-6
40. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Leibwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5):824-837. doi:10.1016/j.jaad.2008.11.906
41. Mijuskovic ZP, Kandolf-Sokulovic L, Todorovic D, et al. Serbian association of dermatovenereologists' guidelines for the diagnosis and treatment of psoriasis. *Serbian J Dermatol Venereol*. 2016;8(2):61-78. doi:10.1515/sjdv-2016-0006
42. Salim A, Tan E, Ichyayim A, Barth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2006;154(6):1160-1174. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07289.x
43. Attwa EM, Elliot RA, Abdelsayed AS, Hafiz AR. Subcutaneous methotrexate versus oral form for the treatment and prophylaxis of chronic plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2019;32(5):e13051. doi:10.1111/dth.13051
44. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guidance: psoriasis: assessment and management of psoriasis. Accessed July 14, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg163>
45. Saurat JH, Langley RG, Reich K, Ummenbrink K, Sasso EH, Kampran W. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):399-406. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10390.x
46. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(4):438-453. doi:10.1111/jed.12118
47. Nast A, Arselmusen L, Augustin M, et al. S3 Guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris, update—Short version part 1—systemic treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(5):645-660. doi:10.1111/ddg.13516
48. Reich K, Augustin M, Thaci D, et al. A 24-week multicentre, randomised, open-label, parallel-group study comparing the efficacy and safety of beclizumab to fumaric acid esters and methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis naïve to systemic treatment. *Br J Dermatol*. 2019;133.
49. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389(10068):528-537. doi:10.1016/j.laneuro.2016.07.016
50. Kolas AGA, Yawalkar N, Antikar M, et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2016;232(4):385-406. doi:10.1159/000445687
51. Chakravarty K, McDonald H, Pulari T, et al. British Society for Rheumatology, British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group; British Association of Dermatologists. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):750-764. doi:10.1002/bjod.13516
- Association of Dermatologists. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British Association of Dermatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(6):924-925. doi:10.1093/rheumatology/kes216a
52. National Institute for Health and Care Excellence. Surveillance report 2017—psoriasis: assessment and management (2017). Accessed July 14, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550079/>
53. Noor NM, Ayub N, Paracha MM. Efficacy and safety of methotrexate versus acitretin in chronic plaque psoriasis. *J Postgrad Med Inst*. 2017;31(1):4-7. <https://jpm.org.pk/index.php/jpm/article/view/2031>
54. Tichý M, Zapletalová J. Experience with the systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2012;156(1):29-40. doi:10.5507/bp.2012.007
55. Yan K, Zhang Y, Han L, et al. Safety and efficacy of methotrexate for Chinese adults with psoriasis with and without psoriatic arthritis. *JAMA Dermatol*. 2010;145(3):327-334. doi:10.1001/jamadermatol.2010.5104
56. Yusufian PD, Lerman J, Balasubramanian P, et al. Effectiveness of subcutaneous methotrexate in chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(3):345-349.
57. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. Richtlijn medicamenteuze behandeling van kinderen met juveniele idiopatische artritis. Accessed July 14, 2020. https://richtlijnendatabase.nlrichtlijnenjuvenieleidiopatische_artritis/ja/startpagina_ja.html
58. Fortina AB, Bartozi F, Barti S, et al. Treatment of severe psoriasis in children: recommendations of an Italian expert group. *Eur J Pediatr*. 2017;176(10):1330-1354. doi:10.1007/s00431-017-2985-x
59. Kumar N, Sarawat A, Kaur I. Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. *Int J Dermatol*. 2002;41(7):444-448. doi:10.1046/jid.2002.01530.x
60. Hroch M, Chládek J, Simková M, Vanecková J, Grim J, Martinčíková J. A pilot study of pharmacokinetically guided dosing of oral methotrexate in the initial phase of psoriasis treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(7):39-44.
61. Chládek J, Simková M, Vanecková J, Hroch M, Vlčková J, Hölök P. Assessment of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: a prospective evaluation of four serum fibrosis markers. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1007-1014. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04643.x
62. Barker J, Hoffmann M, Wooll G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORET). *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1109-1117. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.06155.x
63. Heyndrickx VM, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003;349(7):658-665. doi:10.1056/NEJMoa021359
64. Haustein UF, Ryttar M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14(5):382-388. doi:10.1046/j.1468-3083.2000.00058.x
65. Ferrara G, Mestrangelo G, Barone P, et al. Rheumatology Italian Study Group. Methotrexate in Juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):46. doi:10.1869/pedrheum.018-0255-8
66. Papp K, Thaci D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10108):40-49. doi:10.1016/j.laneuro.2014-0736(17)31189-3
67. Tangkato JAA, Lasa-Corralles I. Update in the management of pediatric psoriasis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(4):434-442. doi:10.1097/MOP.000000000000057
68. Visek K, Katchamart W, Loza E, et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1086-1093. doi:10.1136/ard.2008.094474
69. Schlessinger DI, Iyengar S, Yanes AF, et al. Development of a core outcome set for clinical trials in basal cell carcinoma: study protocol for a systematic review of the literature and identification of a core outcome set using a Delphi survey. *Trials*. 2017;18(1):490. doi:10.1186/s13063-017-2244-5
70. Frankowski M, Świerkot J, Gomułkiewicz M, Korman L, Skoczyńska M, Starba A. Usefulness of noninvasive diagnostic procedures for assessment of methotrexate hepatotoxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2021. doi:10.1007/s00296-021-05059-z
71. Al Hammadi A, Al-Shelhi A, Armmour A, et al. Experience and challenges for biologic use in the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Africa and the Middle East region. *J Dermatol Ther*. 2017;28(2):129-135. doi:10.1080/09546634.2016.1183763
72. Czarnowicki T, Malajian D, Shemer A, et al. Skin-homing and systemic T-cell subsets show higher activation in atopic dermatitis versus psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):208-211. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.032
73. Ganeister L, Paillot R, Fournel S, Ferraro C, Miossec P, Revillard JP. Immunosuppressive properties of methotrexate: apoptosis and clonal deletion of activated peripheral T cells. *J Clin Invest*. 1998;102(2):322-328. doi:10.1172/JCI02376
74. Clary DO, Reid AT, Kiani R, Fandullo J. Methotrexate hepatotoxicity monitoring guidelines in psoriasis and rheumatoid arthritis: Is there a consensus? *S D Med*. 2021;74(8):363-366.
75. van Hullen AM, Vermeulen FM, Bik CMJ, et al. On which evidence can we rely when prescribing off-label methotrexate in dermatological practice?—a systematic review with GRADE approach. *J Dermatol Ther*. 2021;1-20. doi:10.1080/09546634.2021.1961099

