



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PSORIÁTICOS  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018

PRESENTADA POR  
SHINZATO UEMURA ALBERTO CARLOS

ASESOR  
DRA. GEZEL VASQUEZ JIMENEZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
DERMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2018



**Reconocimiento  
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PSORIÁTICOS  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2018**

**PARA OPTAR  
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR  
SHINZATO UEMURA ALBERTO CARLOS**

**ASESOR  
DRA. GEZEL VASQUEZ JIMENEZ**

**LIMA, PERÚ  
2018**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEORICO</b>	
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	15
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>16</b>
3.1 Formulación de la hipótesis	
3.2 Variables y su operacionalización	16
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
4.1 Tipos y diseño	17
4.2 Diseño muestral	17
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	18
4.4 Procesamiento y análisis de datos	18
4.5 Aspectos éticos	18
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>19</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>20</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta una estimación 125 millones de pacientes en todo el mundo, de los cuales 7,5 millones viven en los Estados Unidos.

Esta enfermedad de tipo inflamatorio, se encuentra mediada inmunológicamente y va a afectar principalmente a la piel y que se han encontrado asociaciones a hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina, todos se engloban como componentes del síndrome metabólico (1).

El hígado graso de tipo no alcohólico (HGNA), es considerado como la principal manifestación del síndrome metabólico en el hígado. Esta enfermedad, es una de las causas más frecuentes de elevación de transaminasas, y se ha descrito como la enfermedad hepática más prevalente a nivel mundial y en los países desarrollados como Estados Unidos, afectando alrededor de un tercio de la población general. Su prevalencia se encuentra afectando entre un 20 a 30% de la población general, y un 48 a 59% en pacientes con psoriasis.

En pacientes latinos como Argentina, Chile, Colombia, Ecuador y Perú, se ha estimado que existe una prevalencia de hígado graso no alcohólico en pacientes con diagnóstico de psoriasis fue del 47%. A nivel nacional, aún no se cuentan con registros epidemiológicos de la prevalencia del HGNA en pacientes psoriaticos.

Esta enfermedad era conocida desde hace más de 20 años, pero no se consideraba de mayor importancia para la salud de los pacientes. Dentro de los últimos años con nuevos estudios clínicos, se estudió su trascendencia, pues a pesar de que los individuos con esteatosis hepática tienen una esperanza de vida similar a la población general con un buen pronóstico y un bajo riesgo de desarrollar una hepatitis fulminante, aquellos pacientes con esteatohepatitis si presentan un riesgo de progresar a cirrosis de un 36% en 3,5 años, sobretodo

en pacientes diabetes e con el índice de masa corporal (IMC). Además, muchos de los pacientes con esteatohepatitis tenían una alta mortalidad por las complicaciones cardiovasculares (2).

El tratamiento del hígado graso de tipo no alcohólico, se basa en la recuperación de la sensibilidad a la insulina y la reducción del IMC, hasta la fecha no existe ningún fármaco aprobado por la FDA para tratar el hígado graso de tipo no alcohólico; es por eso la importancia que los dermatólogos instruyamos a nuestros pacientes con sobrepeso y psoriasis a tener un IMC apropiado.

El síndrome metabólico y el HGNA se asocian frecuentemente a la psoriasis, siendo una manifestación más de dicho síndrome, es por ello que los pacientes con psoriasis presenten una con mayor frecuencia de afectación hepática.

Sin embargo, existen pocas referencias sobre el tema, ya que nunca se habían realizado estudios epidemiológicos al respecto. Es en el 2009, cuando aparecen los primeros trabajos italianos sobre la asociación entre hígado graso y psoriasis (3).

En Perú, nuestro Hospital Guillermo Almenara, no ha desarrollado hasta la fecha estudios epidemiológicos.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la prevalencia del hígado graso de tipo no alcohólico en pacientes con psoriasis del en el Servicio de Dermatología General del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018?

## **1.3 Objetivos de la investigación**

### **Objetivo general**

Determinar la prevalencia del hígado graso de tipo no alcohólico en pacientes con psoriasis en el Servicio de Dermatología General del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen en el 2018.

## **Objetivos específicos**

Estimar la prevalencia del Hígado graso de tipo no alcohólico en pacientes con psoriasis leve del Servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Determinar los niveles de triglicéridos y colesterol en los pacientes con hígado graso de tipo no alcohólico y psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

Identificar la respuesta al tratamiento en pacientes con Hígado graso de tipo no alcohólico y psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

### **1.4 Justificación**

La presente investigación representaría una fortaleza para el cuerpo de conocimiento dermatológico peruano por los siguientes motivos:

Tener información relacionada con la prevalencia del hígado graso de tipo no alcohólico en los pacientes con diagnóstico de psoriasis nos permitiría tener una mejor perspectiva de esta dimensión patológica, lo que nos llevaría a poder elaborar programas de nutrición y monitoreo de la función hepática de acuerdo a la presentación del hígado graso de tipo no alcohólico en los pacientes con diagnóstico de psoriasis.

En nuestro país son pocos los trabajos de investigación sobre el hígado graso de tipo no alcohólico y psoriasis, por lo que este trabajo representaría un aporte académico, sirviendo como antecedente para futuros estudios, pudiendo convertirse en una línea de investigación, realizando las mediciones del síndrome deficitario a todos los pacientes con psoriasis.

## **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El estudio a realizar es viable ya que en el hospital donde se realizará en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), cuenta con una población considerable de pacientes de consulta externa y hospitalizada por psoriasis, lo que nos da un buen número de pacientes para la obtención de la muestra teniendo resultados significativos. Además, se cuenta con la autorización de la jefatura del servicio de Dermatología del HNGAI.

El presente estudio será realizado en un corte de tiempo retrospectivo recolectando información de los pacientes de consulta externa y hospitalizados en el Servicio de Dermatología del HNGAI de enero a diciembre del 2018. El costo que demandará el presente estudio será accesible ya que los gastos están centrados en el material de escritorio, software y recursos humanos. Una de las principales limitaciones de este trabajo de investigación es la falta de biopsias hepáticas para definir con el gold standart la presencia de hígado graso no alcohólico. Otra limitación que podemos encontrada es que no todos los pacientes cuentan con un estudio de elastografía, el cual nos ayudaría a definir mejor el grado de la severidad de la hepatopatía.



## **.CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

Sterry W et al., en 2007, realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la relación entre obesidad y psoriasis y sus implicancias clínicas y terapéuticas, para lo cual emplearon la metodología de revisión sistemática. Entre sus hallazgos encontraron que los pacientes con psoriasis presentaban una mayor cantidad de ácidos grasos libres lo cual conllevaba a una resistencia insulínica para desarrollar una posible hígado graso no alcohólico, además encontraron que se asociaba a otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, enfermedades inflamatorias e inmunológicas, por lo que concluyen que existe una fuerte asociación entre psoriasis y obesidad (4).

Miele L et al., en 2009, realizaron el primer estudio sobre la prevalencia del hígado graso no alcohólico con el objetivo de buscar una asociación entre ambas enfermedades, para lo cual evaluaron 142 pacientes italianos con psoriasis vulgar, y utilizando exámenes de laboratorio y ecográficos se buscó la presencia de hígado graso en estos pacientes, encontrando una prevalencia de 59.2% de los pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico; concluyendo que esta patología es altamente prevalente en pacientes con psoriasis e íntimamente asociada al síndrome metabólico y obesidad, lo que implica un manejo interdisciplinario en pacientes con psoriasis (5).

Madanagobalane S et al., en el 2012 realizaron un estudio con el fin de buscar una asociación de hígado graso en pacientes con psoriasis, para ello realizaron un estudio prospectivo, observacional comparativo con 333 pacientes con psoriasis y 330 controles, encontrando que el hígado graso tenía una prevalencia de 17% en los pacientes con diagnóstico de psoriasis vulgar a comparación de 7.9% de los controles; concluyendo además que el hígado graso tipo no alcohólico presenta mayor severidad en pacientes con psoriasis, además que estos pacientes deben tener un screening para

enfermedades cardiovasculares por este riesgo aumentado que presentan (6).

Roberts KK et al., en el 2014 realizaron un estudio con el objetivo de buscar la prevalencia del hígado graso tipo no alcohólico en pacientes con diagnóstico de psoriasis, para ello realizaron cuestionarios, pruebas de ecografía y enzimas hepáticas para detectar a los pacientes con hígado graso no alcohólico. Dentro de los resultados se encontró que dentro de los 129 pacientes con psoriasis, un 47% de ellos presentaban hígado graso y la variedad de NASH se encontró en un quinto de estos pacientes, concluyendo que el hígado graso tipo no alcohólico es una enfermedad muy frecuente dentro de los pacientes con psoriasis y mucho más frecuente en pacientes con formas severas y progresivas de la enfermedad (7).

Van der Voort EA et al., en el 2014, realizaron un estudio que evaluaba la asociación entre psoriasis e hígado graso en pacientes mayores a 55 años, con el objetivo de evaluar la prevalencia de esta enfermedad, utilizando un estudio prospectivo. Recolectaron 2292 participantes mayores de 55 años, de los cuales 118 pacientes (5.1%) presentaban psoriasis, encontrando que un 46.2% de los pacientes con diagnóstico de psoriasis presentaban hígado graso tipo no alcohólico y un 33.3% de los pacientes sin psoriasis lo presentaban, se concluyó en el estudio que los pacientes con psoriasis son 70% más propensos a presentar hígado graso no alcohólico a comparación de pacientes sin psoriasis, independientemente de otros factores de riesgo (8).

Gisondi P et al., en 2015, realizaron un estudio en el cual evaluaban diversos estudios sobre la asociación y manejo de los pacientes con diagnóstico de hígado graso no alcohólico y psoriasis con 124 pacientes con psoriasis y 79 controles, encontrando una prevalencia de 44% de hígado graso tipo no alcohólico en pacientes con diagnóstico de psoriasis a comparación de un 26% de los controles sanos, además de ello vieron que la psoriasis se asociaba a hígado graso no alcohólico, independientemente del consumo de alcohol, fumar o presencia de síndrome metabólico, también recomendaron

hacer un screening de enfermedades hepáticas en pacientes con psoriasis (3).

Candia R et al., en 2015, realizaron un estudio de revisión sistemática y meta-análisis sobre el riesgo de tener hígado graso tipo no alcohólico en pacientes con diagnóstico de psoriasis, su objetivo fue evaluar la fuerza de asociación de ambas enfermedades. Utilizaron el método de revisión sistemática con 6 bases de datos, dentro de los resultados, encontraron que el hígado graso no alcohólico fue significativamente mayor en pacientes con artritis psoriática y en pacientes con psoriasis severa a moderada, a comparación de los pacientes con psoriasis leve. Concluyendo que estos estudios avalan la asociación de la psoriasis con el hígado graso tipo no alcohólico y recomiendan realizar screening de hígado graso de tipo no alcohólico en pacientes con diagnóstico de psoriasis (22).

Narayanasamy K et al., en 2016, realizaron un estudio para ver la asociación entre psoriasis e hígado graso, con el objetivo de evaluar la prevalencia, recolectaron 250 pacientes mayores a 18 años quienes pasaron por un cuestionario y una ecografía del cuadrante superior y enzimas hepáticas para diagnosticar la presencia de hígado graso. Encontraron que la prevalencia de hígado graso no alcohólico dentro de los pacientes con psoriasis fue de un 45.2%. Concluyendo que el hígado graso no alcohólico es una enfermedad muy prevalente dentro de los pacientes con psoriasis, además indican que las comorbilidades del hígado graso también presentan una fuerte asociación en desarrollarse simultáneamente (23).

Xu X et al., en 2017, realizaron un estudio para evaluar la prevalencia del hígado graso no alcohólico y sus comorbilidades, con la edad de aparición de la psoriasis en placa, realizaron un estudio observacional, tuvieron como resultados que dentro de los 439 pacientes con hígado graso, 74.2% se identificó una psoriasis de reciente inicio y este diagnóstico fue particularmente común en pacientes menores de 40 años. Vieron además que la diabetes era la enfermedad menos relacionada a la edad de aparición de la psoriasis. Concluyendo que el hígado graso no alcohólico se asoció a la edad de aparición de la psoriasis moderada a severa (24).

Awosika O et al., en 2018, realizó un estudio para encontrar la asociación de hígado graso tipo no asociado a alcohol en pacientes con diagnóstico de psoriasis, utilizaron un estudio observacional casos controles con 151 pacientes con psoriasis y 51 pacientes controles, encontrando que el hígado graso no alcohólico fue as prevalente en pacientes con psoriasis 21.2% vs 7.8%, sin embargo la psoriasis e hígado graso no se relacionaban según edad, sexo o índice de masa corporal, además encontraron que los pacientes con hígado graso no alcohólico tenían una mayor tendencia a ser obesos. Concluyendo que existe una asociación entre psoriasis e hígado graso de tipo no alcohólico (25).

## **2.2 Bases teóricas**

### **El hígado graso no alcohólico (HGNA)**

Se caracteriza por presentar un depósitos de grasa en el mismo hígado sin haber consumo de alcohol documentado, medicamentos hepatotóxicos como corticoides, tamoxifeno, metotrexate, amiodarona) o enfermedades de tipo hereditarias como enfermedad de Wolman, enfermedad de Wilson, abetalipoproteinemia, enfermedades por depósito de colesterol. Prácticamente todos los pacientes tienen factores de riesgo como obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemima (7). La resistencia a la insulina es el principal mecanismo común entre el síndrome metabólico y el hígado graso. Histopatológicamente se distinguen dos formas: la elastosis, en donde existe depósito de grasa dentro del hepatocito y la esteatohepatitis, en donde si existe daño del hepatocito con fibrosis e inflamación (9).

Los pacientes que presentan hígado graso tienen una mortalidad que se encuentra aumentada con respecto a la población con hígados sanos, independientemente de la histopatología (esteatosis o esteatophepatitis), siendo los problemas cardiovasculares, la principal causa de muerte.

Debido a la inflamación, el potencial evolutivo de la esteatohepatitis es de un 15 a 26% de los pacientes evolucionará a una cirrosis hepática en un periodo de 15 años. Una vez presentada la cirrosis, esta presenta múltiples complicaciones como insuficiencia hepática, hepatocarcinoma y varices esofágicas que llevarán a 26% de pacientes a la muerte dentro de un periodo de 6 años. En algunos pacientes no se conoce la causa de el por qué en unos pacientes provoca inflamación y en otros fibrosis, se cree que el motivo es genético y medioambiental. Esta enfermedad es la principal causa de afectación hepática del Occidente.

Alrededor de un 25% de la población presenta el diagnóstico de hígado graso de tipo no alcohólico y, un 20% presenta una forma de esteatohepatitis. Los pacientes que sufren de síndrome metabólico, tienen una prevalencia de hígado graso mucho más elevada, cerca del 38% de las personas que padecen de sobrepeso, 46% de obesos, 70% de obesidad grave y hasta un 85% en los pacientes que presentan obesidad mórbida. En los pacientes diabéticos tienen una alta prevalencia de esta enfermedad del 69% y en los pacientes con dislipidemia es de un 50%.

### **Patogénesis**

La fisiopatología del hígado graso de tipo no alcohólico, al principio se produce un acumulo de triglicéridos dentro de los hepatocitos, lo cual conllevará a una resistencia insulínica. Luego el hígado esteatósico se encuentra susceptible a diversas adipocinas y estrés oxidativo que se producirán dentro del retículo endoplasmático, generando disfunción mitocondrial y muerte de los hepatocitos, que favorecerán a las transiciones de esteatosis hepática a esteatohepatitis. Dentro de este proceso, además de la resistencia a la insulina, que está implicada en los dos pasos del hígado graso, contribuye a la producción de citoquinas proinflamatorias que proceden de estados inflamatorios crónicos, como es el caso de la psoriasis. La relación patogénica entre psoriasis e hígado graso de tipo no alcohólico es multifactorial y compleja, que se relaciona con la existencia de una inflamación crónica (10).

La relación entre psoriasis e hígado graso de tipo no alcohólico se fundamenta en que presentan muchas enfermedades frecuentes en la psoriasis que también sean causa de hígado graso. Dentro de ellas destaca la obesidad, en donde existe una relación de tipo epidemiológico entre la psoriasis y la obesidad, sobre todo en las formas severas de psoriasis, y viceversa. Una prevalencia de hígado graso de tipo no alcohólico es superior en los pacientes obesos, sobretodo en pacientes que tienen una obesidad de tipo central, en donde cuentan con un tejido adiposo visceral en exceso. La obesidad tiene un riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, que como se indicó previamente, representa un factor principal dentro del desarrollo del hígado graso de tipo no alcohólico. El exceso de este depósito de grasa va a condicionar un desbalance de citoquinas, generando una mayor producción de citoquinas de tipo inflamatorio, lo que generaría la aparición de hepatopatía. Las adipocitoquinas producidas son procedentes de los adipocitos y condicionan una acción pro inflamatoria al secretar TNF alfa, leptina, IL6, resistina, visfatin, y en la piel produciría una proliferación de queratinocitos, además de una proliferación vascular, y mayor producción de moléculas de adhesión, lo que finalmente contribuye a la resistencia de insulina o a la fibrosis hepática. Va a disminuir las adipoquinas protectoras, como la adiponectina, la cual tiene como función de generar citoquinas antiinflamatorias para la piel y reduce la resistencia a la insulina.

Actualmente se estudia la implicación de la IL17 para la patogénesis de la psoriasis como en la del hígado graso. La IL- 17 es producida por los linfocitos T del tejido adiposo, las cuales tienen la capacidad de regular el metabolismo de la glucosa y la adipogénesis. En el hígado graso de tipo no alcohólico, las células Th17, como la IL17 son factores claves para la progresión de una simple esteatosis hacia la esteatohepatitis (11).

### **Manifestaciones clínicas**

El hígado graso de tipo no alcohólico, no suele dar mayores síntomas, el problema consiste en la progresión de esta enfermedad hacia esteatohepatitis o hacia cirrosis hepática, en donde el único tratamiento sería un trasplante hepático, siendo una de las primeras causas de trasplante a nivel mundial. Esta enfermedad esta infra diagnosticada ya que carece de síntomas y signos que nos permitan detectarla a tiempo, y también porque inclusive dentro de la analítica solo se podrá observar alteraciones leves de las transaminasas, o que incluso pueden tener valores normales en algunos pacientes (12).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico del hígado graso de tipo no alcohólico consiste en la demostración de esteatosis hepática dentro de la biopsia o mediante estudios de imagen, además de la exclusión de otras causas de hepatopatía como el consumo excesivo de alcohol u otro tipo de desencadenantes de esteatosis. Las causas de hepatopatía está establecido, es por ello que es sencillo excluirlas como para pensar por descarte un origen de tipo inflamatorio asociado a la enfermedad de la psoriasis.

La biopsia hepática es el gold standart para el diagnóstico de esta enfermedad, pero al tratarse de un método diagnóstico muy invasivo y asociado a una alta morbimortalidad y altos costos, resulta muy difícil de realizar a todos los pacientes. Es por ello que se busca establecer el diagnostico mediante técnicas no invasivas, el método diagnóstico más utilizado para diagnosticar el hígado graso de tipo no alcohólico es mediante técnicas de imagen como ecografía, tomografía y resonancia magnética, lo cual logran una buena sensibilidad y especificidad (60 y 94% respectivamente) (4). La prueba de elección habitual es la ecografía por su accesibilidad e inocuidad. Las pruebas bioquímicas no pueden distinguir bien entre esteatosis y esteatohepatitis, además no permiten afirmar ni descartar la presencia de fibrosis hepática. Es por ello que se desarrollaron múltiples índices, el más utilizado es el Score de hígado graso no alcohólico (13).

La alta prevalencia del hígado graso de tipo no alcohólico en los pacientes con diagnóstico de psoriasis son enfermedades que se deberán tratar en conjunto durante décadas.

Dentro de las enfermedades crónicas de tipo inflamatorio, es altamente conocida la hepatotoxicidad por metotrexato principalmente en pacientes con psoriasis que en otros procesos crónicos. En los pacientes con psoriasis en tratamiento con metotrexate tenían un aumento de las enzimas hepáticas, lo que llevo a pensar en que ambas enfermedades podían tener una relación entre hígado graso de tipo no alcohólico y psoriasis. El hígado graso de tipo no alcohólico y la esteatohepatitis tienen una alta prevalencia en pacientes que sufren de psoriasis, es por ello que es necesario descartar la existencia de esteatosis hepática antes de iniciar un tratamiento con fármacos hepatotóxicos, sobretodo en pacientes con comorbilidades del síndrome metabólico. Otros exámenes aparte de la ecografía, son útiles como la elastografía hepática o el fibrotest, para identificar el riesgo de padecer una fibrosis hepática (14).

Existen muchos factores que agravan la toxicidad por metotrexato e hígado graso de tipo no alcohólico, como la obesidad, dislipidemia o diabetes, son comunes y frecuentes de encontrarlo en pacientes con psoriasis grave, además de ser el metotrexato uno de los medicamentos más usados para el tratamiento de la psoriasis, es por ello evaluar el estado funcional del hígado de estos pacientes previamente.

La ciclosporina A es otro de los tratamientos usados para la psoriasis, y la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad son uno de sus principales efectos adversos. Otro de los tratamientos como la acitretina puede incrementar los niveles de triglicéridos, además de un incremento de enzimas hepáticas, aunque no se han reportado mayores daños histopatológicos luego de su uso en forma prolongada (15).

Similar a otras enfermedades crónicas de tipo inflamatorias, el TNFalfa juega un papel importante en el proceso inflamatorio del hígado graso de tipo no alcohólico. Es por ello que muchos tratamientos se centran en esta



molécula ya que influye mucho en el pronóstico de los pacientes con psoriasis. Al saber este punto de la patogenia, se han desarrollado múltiples medicamentos anti TNF alfa, como infliximab, etanercept, o adalimumab en el hígado graso de tipo no alcohólico, lo cual ha permitido mejorar los parámetros de enzimas hepáticas y metabólicas en los pacientes con múltiples enfermedades de tipo inflamatorias.

Los fármacos biológicos son nuevos tratamientos que van específicamente a la molécula efectora, lo cual mejora el perfil de seguridad de estos medicamentos comparados al de las terapias convencionales como el metotrexato que suelen ser muy hepatotóxicos para estos pacientes con hepatopatía de base. El adalimumab se utilizó por 5 años en pacientes con psoriasis y enfermedad hepática y no se observó en ningún caso hepatopatía ni hepatotoxicidad.

## **Tratamiento**

El tratamiento con medicamentos biológicos puede ejercer efectos regulatorios en las adipocitoquinas. Es por ello que se ha demostrado unos incrementos de los niveles de adiponectinas y IL6 en pacientes que recibieron tratamiento con infliximab. Además por otro lado se han comparado los efectos de etanercept y adalimumab que pueden ejercer un efecto inhibitorio de citoquinas pro inflamatorias (16).

Aún existen algunos estudios que contradicen el impacto de los fármacos biológicos de tipo anti TNF sobre los triglicéridos y colesterol, factores relevantes en el desarrollo de hígado graso de tipo no alcohólico. En algunos trabajos encontraron como resultados un descenso del colesterol HDL y un incremento de los niveles de triglicéridos, sobre todo en los pacientes que presentaban artritis psoriásica, que eran tratados con biológicos como infliximab o por el contrario, presentaban una reducción de la peroxidación de los lípidos y de las propiedades antiinflamatorias y

antioxidantes del HDL en casos de biológicos como el adalimumab o etanercept.

Marra y colaboradores, demostraron una mejora en la sensibilidad de la insulina dentro de los pacientes que fueron tratados con etanercept para psoriasis grave, lo que implicaría un impacto positivo en el pronóstico y curso de la enfermedad hepática, asociada a hígado graso.

Es importante tener en cuenta que los fármacos antiTNF no están exentos a producir efectos adversos, y uno de ellos son las hepatitis autoinmunes. Sin embargo, el riesgo de padecer este efecto adverso es muy bajo, reportándose solo veinte casos de hepatitis de tipo autoinmune, de los cuales, muchos de ellos no fueron casos graves y resolvieron rápidamente y con buena respuesta al tratamiento con corticoides. El empleo de fármacos antiTNF en los pacientes con psoriasis se ha visto que suelen aumentar de peso con este tratamiento, por lo general de manera limitada, lo cual puede agravar en cierta forma a aquellos pacientes con hígado graso de tipo no alcohólico y psoriasis (17).

Otro medicamento utilizado es el nuevo Ustekinumab, el cual fue utilizado en 44 pacientes, por un periodo de 46.7 meses, en donde encontraron que también presentaban efectos hepatotóxicos, pero de manera leve e infrecuente (18). Es importante resaltar que no suele describirse este efecto adverso en otros biológicos como el secukinumab.

## 2.3 Definición de términos básicos

**Psoriasis:** Es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel mediada por células T que afecta a individuos con predisposición genética y presenta varios subtipos clínicos (19).

**Enfermedad de hígado graso no alcohólico (HGNA):** Es la acumulación de grasa dentro del hígado que no es causada por consumir demasiado alcohol (13).

**Esteatohepatitis no alcohólica (NASH):** Es una forma de HGNA en la que, además de acumulación de grasa en el hígado, hay inflamación y lesión de las células hepáticas (13).

**Síndrome metabólico:** Es un grupo de condiciones que lo ponen en riesgo de desarrollar una enfermedad cardíaca y diabetes tipo 2 (2).

**Elastografía:** Mide el endurecimiento del hígado causado por la cicatrización progresiva, aunque no se ha validado en los pacientes con hepatopatía alcohólica (14).

**Infliximab:** Es un anticuerpo quimérico contra el factor de necrosis tumoral-alfa, es utilizado en el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias, pero puede originar la formación de anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) (20).

**Adalimumab:** Es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana (IgG1) recombinante que contiene únicamente secuencias peptídicas humanas. Se une con gran afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral soluble (FNT-alfa) pero no a la linfotóxina (FNT-beta) (30).

**Ustekinumab:** Es un anticuerpo monoclonal humano completo, del tipo IgG1, que actúa contra una proteína (subunidad P40) de las interleucinas IL12 e IL23 (21).

**Secukinumab:** El **biológico** inyectable pertenece al subgrupo de fármacos dirigidos a la interleucina 17A (IL-17A) (21).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de la hipótesis

El presente proyecto no requiere de hipótesis por ser descriptiva.

### 3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de Medición	Categorías y sus volares	Medio de verificación
Presencia o no de HGNA	Presencia de esteatosis hepática confirmada por ecografía	Cualitativa	Ecográfico	Nominal	Presencia No presencia	Ecografía
Colesterol	Tipo de grasa	Cuantitativa	Mg/dl	Ordinal	Normal <200 Alto >200	Perfil Lipídico
Triglicéridos	Tipo de grasa	Cuantitativa	Mg/dl	Ordinal	Normal <150 Alto >150	Perfil Lipídico
PASI	Escala de medición de severidad de psoriasis	Cuantitativa	Puntos	Ordinal	Leve <10 Moderado-Severo >10	Hoja de PASI

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipos y diseño**

El presente estudio constituye una investigación del tipo descriptivo retrospectivo, ya que se recolectarán los datos que están presentes en una fuente antes de la ejecución del estudio y transversal ya que se medirá la variable una sola vez sin seguimiento.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Todos los pacientes asegurados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen con diagnóstico de psoriasis e hígado graso no alcohólico, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo de estudio.

#### **Población de estudio**

Todos los pacientes asegurados con diagnóstico de psoriasis e hígado graso no alcohólico que acuden a consulta externa y hospitalización del servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen

#### **Tamaño de la población de estudio**

100 pacientes con diagnóstico de psoriasis e hígado graso no alcohólico

#### **Muestreo o selección de muestra**

No probabilístico

#### **Criterios de selección**

#### **Criterios de Inclusión**

- Todos los pacientes con psoriasis (diagnosticados clínicamente) e hígado graso no alcohólico (diagnosticados ecográficamente) mayores de 18 años.

#### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con consumo excesivo de alcohol (>30gr para hombres y >20 gramos para mujeres).
- Pacientes con hepatopatía producida por fármacos.
- Paciente cuyas historias clínicas con datos incompletos requeridos para el estudio.

#### **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Los datos se obtendrán a través de las fichas de recolección de datos (Anexo 1) de las historias clínicas que fueron solicitadas a la central de archivos del departamento de estadística del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Este estudio tiene un carácter retrospectivo, por lo que se busca hallar la frecuencia de las variables: Presencia o no de Hígado graso no alcohólico, niveles de Colesterol, niveles de triglicéridos, puntaje de PASI, en los pacientes con diagnóstico de Psoriasis. Los datos serán procesados mediante el método de frecuencias utilizando el programa computarizado SPSS V22.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Al tratarse de un estudio de carácter descriptivo, no precisa de permiso por el Comité de Investigación y Ética de la Universidad de San Martín de Porres.

## CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	MESES															
	ENERO				FEBRERO				MARZO				ABRIL			
	SEMANAS															
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FASE I																
Recolección de Información																
Redacción y revisión																
Mecanografía y presentación																
FASE II																
Elaboración de instrumentos																
Recolección de datos																
Tabulación de datos																
Análisis e interpretación de datos																
Mecanografía y presentación																
FASE III																
Elaboración de documento																
Redacción y revisión																
Mecanografía y presentación																



## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	100
Transcripción	120
Impresiones	200
Refrigerio y movilidad	200
<b>Total</b>	<b>620</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. L.A. Adams,P. Angulo,K.D. Lindor Nonalcoholic fatty liver disease CMAJ, 172 (2005), pp. 899-905
2. Sommer, Dorothea M., et al. "Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis." *Archives of dermatological research* 298.7 (2007): 321.
3. GISONDI, Paolo, et al. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Frontiers in medicine*, 2015, vol. 2.
4. Sterry, W., Strober, B. E., & Menter, A. (2007). Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *British Journal of Dermatology*, 157(4), 649-655.
5. MIELE, Luca, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology*, 2009, vol. 51, no 4, p. 778-786.
6. MADANAGOBALANE, Shraddha; ANANDAN, Sankarasubramanian. Prevalence of metabolic syndrome in South Indian patients with psoriasis vulgaris and the relation between disease severity and metabolic syndrome: a hospital-based case-control study. *Indian journal of dermatology*, 2012, vol. 57, no 5, p. 353.
7. ROBERTS, K. K., et al. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 2015, vol. 41, no 3, p. 293-300.
8. VAN DER VOORT, Ella AM, et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2014, vol. 70, no 3, p. 517-524.
9. N. Chalasani,Z. Younossi,J.E. Lavine,A.M. Diehl,E.M. Brunt,K. Cusi The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association *Hepatology*, 55 (2012)

10. G. Ganzetti, A. Campanati, A. Offidani Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near *World J Hepatol*, 27 (2015), pp. 315-326
11. Y. Tang, Z. Bian, L. Zhao, Y. Liu, S. Liang, Q. Wang Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease *Clin Exp Immunol*, 166 (2011), pp. 281-290
12. R.J. Wong, M. Aguilar, R. Cheung, R.B. Perumpail, S.A. Harrison, Z.M. Younossi Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States *Gastroenterology*, 148 (2015), pp. 547-555
13. Brunt, Elizabeth M., et al. "Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings." *Hepatology* 53.3 (2011): 810-820.
14. M.A. Berends, J. Snoek, E.M. de Jong, J.H. Van Krieken, R.J. de Knegt, M.G. van Oijen 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 Int*, 27 (2007), pp. 639-645
15. F.S. Silva, M.P.. Santos, P. Ribeiro, M.S Rocha-Pereira, A. Santos-Silva, J.B. Custódio Acitretin affects bioenergetics of liver mitochondria and promotes mitochondrial permeability transition: Potential mechanisms of hepatotoxicity *Toxicology*, 306 (2013), pp. 93-100
16. A. Campanati, G. Ganzetti, K. Marra, A. Giuliadori, M Bonfigli, R. Testa Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: Results of a retrospective analysis *Int J Dermatol*, 54 (2015), pp. 839-845
17. P. Gisondi, A. Galdo, S. Conti, G. Piaserico, C. de Simone, G. Girolomoni Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: A prospective cohort study *Br J Dermatol*, 168 (2013), pp. 1124-1127
18. M. Llamas-Velasco, M.J. García-Diez, E. Concha-Garzón, A. Daudén Liver injury in psoriasis patients receiving ustekinumab: A retrospective study of 44 patients treated in the clinical practice setting *Actas Dermosifiliogr*, 106 (2015), pp. 470-476

19. Chisholm A, Nelson P, Pearce C, Littlewood A, Kane K, Griffiths C, Cordingley L, Bundy C. The IMPACT Pso Well® practitioner training: motivational interviewing and psoriasis management. *European Health Psychologist*. 2016 Dec 31;18(S):482.
20. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, Chaparro M, Mañosa M, Hinojosa E, Minguez M, de Zarate JO. Incidence, clinical characteristics, and management of psoriasis induced by anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Inflammatory bowel diseases*. 2016 Apr 1;22(4):894-901.
21. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Sep 30;73(3):400-9.
22. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015 Apr;29(4):656-62.
23. Narayanasamy K, Sanmarkan AD, Rajendran K, Annasamy C, Ramalingam S. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *Przegląd gastroenterologiczny*. 2016;11(4):263.
24. Xu X, Su L, Gao Y, Ding Y. The prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and related metabolic comorbidities was associated with age at onset of moderate to severe plaque psoriasis: a cross-sectional study. *PloS one*. 2017 Jan 18;12(1):e0169952.
25. Awosika O, Eleryan MG, Rengifo-Pardo M, Doherty L, Martin LW, Ehrlich A. A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2018 Jun;11(6):33.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

<b>Título</b>	<b>Pregunta de Investigación</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Tipo y diseño de estudio</b>	<b>Población de estudio y procesamiento de datos</b>	<b>Instrumento de recolección de datos</b>
Hígado graso no alcohólico en psoriáticos Servicio de Dermatología Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2018	¿Cuál es la prevalencia del hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del servicio de dermatología general del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen?	Determinar la prevalencia del hígado graso no alcohólico en pacientes con psoriasis del servicio de dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.	Descriptivo retrospectivo	Todos los pacientes asegurados con diagnóstico de psoriasis e hígado graso no alcohólico que acuden a consulta externa y hospitalización del servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Estos datos serán procesados mediante el método de frecuencias en el programa computarizado SPSS V22.	Fichas de recolección de datos (Anexo 1)

## 2. Instrumento de recolección de datos

FECHA: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

APELLIDOS: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

GÉNERO: \_\_\_\_\_

RAZA: \_\_\_\_\_

OCUPACIÓN: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

PASI: \_\_\_\_\_

PUNTAJE: \_\_\_\_\_

LEVE ( )                      MOD-SEVERO ( )

PRESENCIA DE HIGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

SI ( )                      NO ( )

INFORME ECOGRÁFICO

NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS

VALOR

NORMAL ( )                      ALTO ( )

NIVELES DE COLESTEROL

VALOR

NORMAL ( )                      ALTO ( )