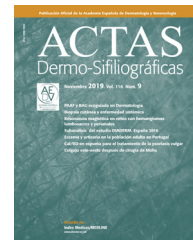




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



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. Oliveira^g, en representación del Grupo de Trabajo para el Abordaje
Común de la Psoriasis y la EHmet (GACPE)[◇]

^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 (ISABIAL), 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

Disponibile en Internet el 30 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: jmcarrascosa@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](#).

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 inmunomediadas (IMIDs)^{2,3}. Por este motivo, reconocer el impacto de las comorbilidades asociadas es esencial para un manejo integral².

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)⁴. 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^{6,7}. El SM se define como un conjunto de anomalías metabólicas, entre las que las hepáticas se consideran fundamentales^{6,7}. La EHmet presenta un amplio espectro clínico (fig. 1), de naturaleza dinámica, con periodos 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)^{8,10}. 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 progresa a fibrosis en 40,76% de los pacientes⁸. 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 morbimortalidad 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 EHmet¹⁵. En general, la prevalencia de EHmet aumenta en pacientes con psoriasis más grave^{16,17}. Phan et al. demostraron una prevalencia de EHmet duplicada en pacientes con psoriasis, comparados con no psoriásicos, confirmando datos publicados anteriormente^{15,18}. En España, 42,3% de los pacientes con psoriasis presentan EHmet¹⁹. 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 involucradas en el balance energético y citocinas inflamatorias: interleucina-17 (IL-17), factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o interleucina-6 (IL-6)^{3,24,25}.

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 inmunomediadas; y 2) la prevalencia de hepatopatía crónica aumenta en estas

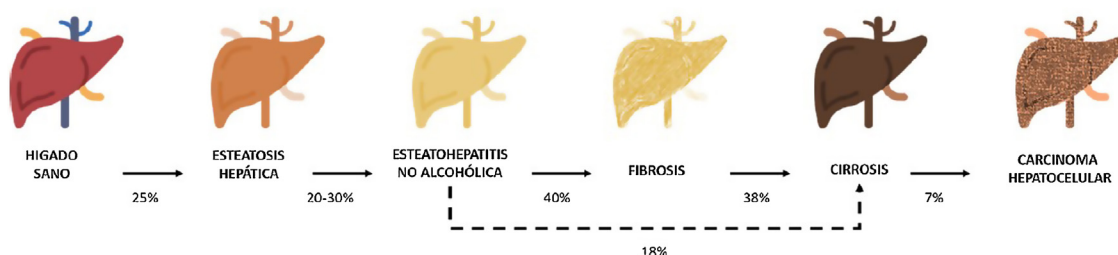


Figura 1 Progresión de la EHmet. Desde la esteatosis hepática (estable, con escaso riesgo de progresión, caracterizada por la acumulación de grasa intracelular en el hepatocito), pasando por la evolución a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) (cuando la infiltración de grasa va acompañada de cambios 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 fibróticos y nódulos de regeneración) y carcinoma hepatocelular (CHC) y/o fallo hepático^{6,8,10,12-14}.

patologías, tanto por mecanismos inmunológicos como inflamatorios, o por hepatotoxicidad²⁶.

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^{10,30,31}. 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

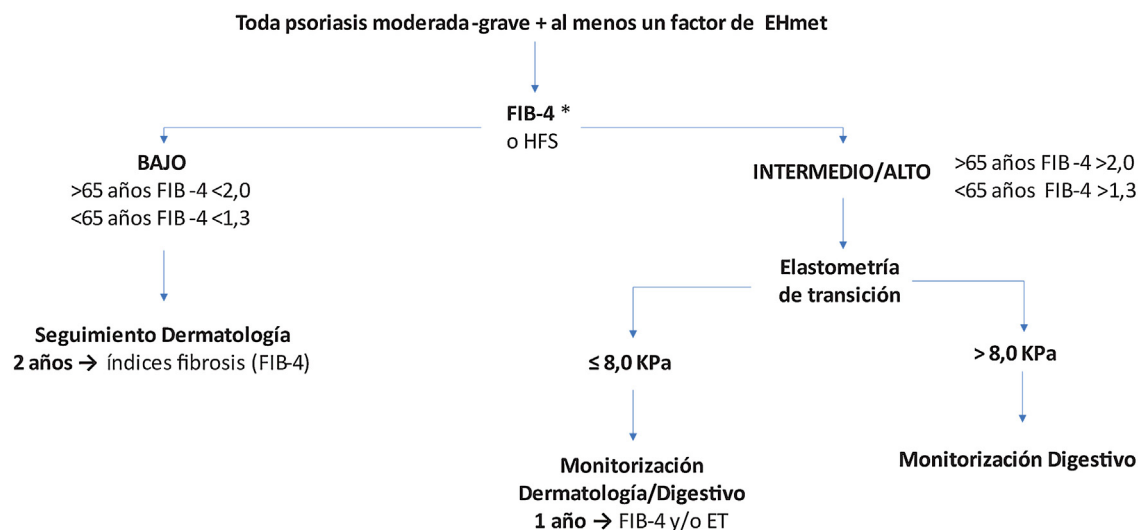


Figura 2 Algoritmo de cribado del paciente de riesgo de EHmet. Se debe tener en cuenta que en función de la realidad asistencial de cada hospital y la disponibilidad de elastometría de transición (ET), la ET se puede solicitar desde el Servicio de Dermatología o se debe derivar el paciente al Servicio 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			
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, albúmina, plaquetas	Valor HFS	F2-F4	F3-F4	F4
			< 0,12	23,6%	8,1%	0,9%
			0,12-0,47	57,1%	33,7%	7,4%
			> 0,47	86,4%	76,3%	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-glutamyl transferasa; HFS: *Hepamet 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 procógeno 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 *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 rutina⁴⁰.

Cuando el índice utilizado sugiera riesgo bajo, se recomienda seguimiento bianual por dermatología con reevaluación del índice de riesgo³¹. Con riesgo medio/alto, se recomienda la ET^{31,38,48}. Esta técnica ha demostrado ser efectiva para monitorizar 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^{49,50} 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 EHmet⁵¹. Por ello, el punto de corte recomendado en pacientes de riesgo elevado es 8 kPa. Con FIB-4 elevado y ET ≤ 8 kPa, se reevaluará anualmente el FIB-4 y/o 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 ≥ 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 hígado⁵².

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 de⁵³)

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
	Firsocostat (GS-0976)	Inhibidor ACC	II	58
Receptor nuclear	Ácido obeticolico	Agonista FXR	III	59
	Elafibranor	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: correceptor de quimiocinas 2/5; FGF21: factor de crecimiento de fibroblastos 21; FXR: receptor X farnesoide; 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: esteroil-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 ⁷⁸
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	Posible 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)⁶⁸. 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 fibrosis^{69–71}.

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 esteroesteroides⁶⁸. 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)⁸⁹.

Se aconseja realizar ET a pacientes con FIB-4 bajo y tratamiento hepatotóxico^{70,89,90}. 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)²⁹

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 tópico 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 psoriasis⁹¹. El índice BSA se calcula a partir de la media 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 total⁹².

** 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^{92,93}.

*** 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 vida⁹⁴.

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 Oliveira 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 Vilarrasa 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 Guimerá 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 Guimerá 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 Vilarrasa 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 Benlloch 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 Oliveira Martín. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Bibliografía

- Puig L, Ruiz 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 Publica*. 2019;93:e201903013.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:377–90.
- 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.
- 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.
- 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.
- Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017;72:94–108.
- Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20:225–43.
- 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.
- 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.
- Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Consensus document Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:328–49.
- 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.
- Asrani SK, Devabhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019;70:151–71.
- 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:S102.
- Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Candia R, Ruiz 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.
- Belinchón-Romero I, Bellot P, Romero-Pérez D, Herraiz-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.
- Oliveira A, Herranz P, Montes ML. Psoriasis and fatty liver: A harmful synergy. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2019;111:314–9.
- 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.
- 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.
- Vandervoort EAM, Koehler EM, Nijsten T, Stricker BH, Hofman 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. Fiore M, Leone S, Maraolo 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, Agustín S, Latorre R, et al. Consenso sobre Métodos de Detección y Derivación de Enfermedades Hepáticas Prevalentes Ocultas. Consenso AEEH. *Gastroenterol Hepatol*. 2022.
27. Martínez-Sahuquillo Amuedo ME, Echevarría Ruiz 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-Boquete 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-Boquete L, Del Alcázar E, Lencina JJA, 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-Ruiz AR, Casals G, Iruzubieta P, Lalana M, Leis 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, Sargeant 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. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio 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, Hiriart 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;75:659–89.
40. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez 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, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet 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-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*. 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. *Radiologia*. 2018;60:183–9.
51. Wong VWS, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail 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, Kimura 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, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzu 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, Abdelmalek 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-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65.
60. Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher 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. *Hepatology*. 2021;73:573–88.
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, Ratzliff V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria JET-AL. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018;67:1754–67.
65. Harrison SA, Marri 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. Diehl 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:S103.
67. ClinicalTrials.gov. JUNIPER: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Biological Activity, and PK of ND-L02-s0201 in Subjects With IPF [consultado 1 Jul 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03538301>.
68. Mikhaylov D, Hashim PW, 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*. 2019;12:46–54.
69. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon 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, Alazawi W, Syn WK. Methotrexate Hepatotoxicity and the Impact of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Med Sci*. 2017;354:172–81.
72. Rivera R, Vilarrasa 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, Custódio 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:10.2307/j.ctvdf0dxq.12.
86. Gomes AL, Teixeira A, Burén S, Tummala KS, Yilmaz M, Waisman 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.ccell.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, Aital 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, Korendowycz E, Nash P, Helliwell PS, 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, Aragües 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. 2008:1019–23.
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>.