



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Índice de fibrosis hepática 4: uso en la evaluación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico en pacientes con artritis psoriásica



Carlota Laura Iñiguez Ubiaga^a, Carlos García Porrúa^{a,*}, José Antonio Pinto Tasende^b,
Lorena Paula Iñiguez Ubiaga^c y Amalia Sánchez-Andrade Fernandez^a

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España

^b Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^c Centro de Salud Monte Alto, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2022

Aceptado el 13 de abril de 2023

On-line el 8 de junio de 2023

Palabras clave:

Enfermedad por hígado graso no alcohólico

Artritis psoriásica

Enfermedad hepática

Cirrosis

Fibrosis

FIB4

Obesidad

Tratamiento

Hipertensión arterial

Diabetes mellitus tipo 2

R E S U M E N

Objetivos: Describir la prevalencia de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), la asociación entre el índice de fibrosis hepática 4 (FIB4) y los hallazgos en la ecografía y las características clínicas de los pacientes con artritis psoriásica.

Material y métodos: Estudio transversal observacional de todos los pacientes con artritis psoriásica vistos de forma consecutiva en consulta desde el 01/01/2020 hasta el 30/11/2020.

Resultados: De los 90 pacientes estudiados, la prevalencia de EHGNA fue del 56,67%. EL FIB4 presenta asociación con la ecografía ($p=0,030$), la ausencia de entesitis ($p=0,036$) y la mayor duración de la enfermedad ($Rho\ 0,213$, $p=0,042$). También con la presencia de hipertensión ($p=0,027$) y el consumo de alcohol ($p=0,021$). Sin embargo, el tratamiento biológico puede considerarse como un factor protector ($p=0,005$). EL FIB4 actúa como predictor de EHGNA con una sensibilidad del 69,2% y una especificidad del 70,4%.

Conclusiones: La prevalencia de EHGNA fue superior a la población general. El índice FIB4 puede ser una herramienta válida en el cribado de EHGNA en nuestra práctica clínica diaria.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Liver fibrosis 4 score: Use in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriatic arthritis

A B S T R A C T

Keywords:

Non-alcoholic fatty liver disease

Psoriatic arthritis

Liver disease

Cirrhosis

Fibrosis

FIB4

Obesity

Treatment

Arterial hypertension

Diabetes Mellitus type 2

Objectives: To describe the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the association between Liver fibrosis 4 score (FIB4) and ultrasound findings, and the clinical characteristics of psoriatic arthritis patients.

Material and methods: We carried out an observational cross-sectional study of patients seen in the outpatient clinic from January 1st, 2020, to November 30th, 2020, with psoriatic arthritis.

Results: Of the 90 patients studied, the prevalence of NAFLD was 56.67%. FIB4 presents an association with ultrasound findings ($p=.030$), the absence of enthesitis ($p=.036$), and longer duration of disease ($Rho\ .213\ p=.042$). It also presents an association with hypertension ($p=.027$) and alcohol consumption ($p=.021$). However, biological treatment can be considered as a protective factor ($p=.005$). FIB4 acts as a NAFLD predictor with 69.2% sensitivity and 70.4% specificity.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlos.garcia.porrua@sergas.es (C. García Porrúa).

Conclusions: The prevalence of NAFLD was higher in our sample than in the standard population. FIB4 index may be useful in screening for silent liver damage in psoriatic arthritis in clinical practice.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La artritis psoriásica es una enfermedad crónica inflamatoria incluida dentro del espectro de la enfermedad psoriásica y cuyo pronóstico está condicionado por la propia evolución de la misma y la comorbilidad que presentan estos pacientes.

Entre las comorbilidades asociadas, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) destaca por su prevalencia. Es la patología hepática más frecuente en el mundo definiéndose como la acumulación de lípidos en los hepatocitos, que conlleva su muerte y un aumento de procesos inflamatorios. La EHGNA está ligada a la aparición de otras comorbilidades, como síndrome metabólico, resistencia a insulina, obesidad y alteraciones en el metabolismo lipídico^{1,2}.

La biopsia hepática es la prueba de certeza en el diagnóstico, pero debido a la alta prevalencia, tratarse de un método invasivo y el elevado coste, es necesario validar técnicas no invasivas que pueden ayudar a predecir pacientes con mayor riesgo. El acrónimo FIB4 es un término que significa FIBROSIS estimada con 4 sencillos elementos³. Fue propuesto como un método de ayuda para determinar la cantidad de fibrosis en el hígado de pacientes con infección del virus VIH e infección por VHC concomitantes.

El objetivo primario de este estudio fue describir la prevalencia de EHGNA en pacientes con artritis psoriásica; en segundo lugar, hallar la correlación entre FIB4 y los resultados de la ecografía, y finalmente analizar la asociación de FIB4 con las características clínicas de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal observacional en pacientes procedentes de un registro de artritis psoriásica regional (registro SUEIRO), de forma sucesiva y previa aceptación desde el 1 de enero de 2020 hasta el 30 de noviembre de 2020.

Entre los criterios de inclusión se exigió ser mayor de 18 años, aceptar participar voluntariamente, tener realizada una ecografía y no presentar consumo de alcohol u otras causas de patología hepática (metabólica, vírica). El consumo de alcohol permitido fue < 28 UI/semana para los varones y < 17 UI/semana para las mujeres. Por tanto, se consideraron como criterios de exclusión ser menor de 18 años, no firmar el consentimiento informado o presentar una causa de hepatopatía crónica.

Las características de los pacientes evaluadas fueron: edad, sexo, peso (kg), IMC (kg/m²), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y dislipemia (DL). En cuanto a los datos de la enfermedad, hemos considerado el tipo de afectación (axial, periférica y mixta), la afectación extraarticular (psoriasis cutánea y ungueal, uveítis, enfermedad inflamatoria intestinal, entesitis y dactilitis), la duración de la enfermedad y la remisión. El tratamiento recibido ha incluido antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, leflunomida, metotrexato y fármacos biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab).

El índice FIB4 incluye 4 variables: la edad, dos enzimas hepáticas llamadas transaminasas: ALT y AST y el recuento de plaquetas; se realizó mediante la calculadora específica (<https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>)

Tabla 1

Análisis descriptivo de las variables demográficas

Variables demográficas	N = 98
Sexo (varón vs. mujer)	57 (63,3%) vs. 33 (36,7%)
Edad (años)	62,55 ± 13,4
Peso (kg)	85,65 ± 18,46
IMC (kg/m ²)	31,18 ± 5,4
HTA	53 (58,9%)
DM2	23 (25,6%)
DL	42 (46,7%)
Duración de enfermedad (meses)	174,7 ± 105
Tipo de afectación	
Axial	5 (5,6%)
Periférica	69 (76,7%)
Mixta	16 (17,8%)
Psoriasis	75 (83,3%)
Onicopatía psoriásica	15 (16,7%)
Uveítis	2 (2,2%)
Entesitis	29 (43,3%)
Dactilitis	10 (11,1%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	0 (0%)
Remisión	18 (20%)
DAPSA	10,13 ± 7,17
BASDAI	5,1 ± 1,94
Tratamiento biológico	52 (57,8%)
Metotrexato	38 (42,2%)
Leflunomida	5 (5,2%)
Consumo de alcohol (sí vs. no)	18 (20%) vs. 72 (80%)
Ecografía	
Esteatosis	41 (45,6%)
Esteatohepatitis	9 (10%)
Cirrosis	1 (1,1%)
FIB4	1,67 ± 1,013
Bajo riesgo de fibrosis	52 (57,8%)
Moderado riesgo de fibrosis	30 (33,3%)
Alto riesgo de fibrosis	8 (8,9%)

categorizando los resultados como < 1,45 bajo riesgo; 1,45-3,25 riesgo intermedio; > 3,25 alto riesgo de fibrosis avanzada.

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS v21. Se calcularon las variables demográficas mediante métodos descriptivos. Las variables categóricas se expresaron en cifras absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como media aritmética y desviación estándar. La asociación entre variables se determinó mediante el análisis bivariante.

Para las variables categóricas se utilizó el test Chi-cuadrado, y en caso de no estar en sus supuestos de utilización, el test exacto de Fisher. Para las variables continuas, se utilizó el test T de Student de comparación de medias o, en caso de no ajustarse las variables a la normalidad, el test U de Mann-Whitney. Se utilizó el test de Spearman para el análisis de correlación entre las variables continuas. Finalmente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple.

Resultados

Se analizaron 90 pacientes, de los cuales 51 presentaban alteraciones ecográficas, lo que en nuestra muestra representa una prevalencia de EHGNA del 56,67%. Dentro de estas alteraciones ecográficas, obtuvimos 41 casos de esteatosis (45,6%), 9 casos de esteatohepatitis (10%) y un caso de cirrosis (1,1%). En la **tabla 1** podemos ver el resto de las características epidemiológicas.

Se determinó un FIB4 medio de 1,67 (±1,013), distribuido de la siguiente manera: 52 de nuestros pacientes (57,8%) presentaban un

Tabla 2
Relación entre FIB4 y Ecografía y características clínicas de los pacientes. Análisis bivariante

	Ecografía EHGNA ^a	Ausencia de entesitis ^a	Mayor duración de la enfermedad ^b	Presencia de HTA ^a	Consumo de alcohol ^a	Sin terapia biológica ^a
Mayor FIB4	2,6 (1,3–3,6) vs. 1,2 (0,9–1,7) p=0,003	1,4 (1,1–2,3) vs. 1,2 (0,8–1,7) p=0,036	Rho 0,213 p=0,042	1,5 (1,1–2,3) vs. 1,2 (0,9–1,4) p=0,027	1,9 (1,2–3,5) vs. 1,3 (0,9–1,7) p=0,021	1,7 (1,2–2,3) vs. 1,1 (0,9–1,7) p=0,005

^a Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes.

^b Prueba de correlación de Spearman.

riesgo bajo de fibrosis, 30 (33,3%) un riesgo moderado y 8 de ellos (8,9%) un riesgo alto de fibrosis. En el análisis bivariante el FIB4 presenta asociación con la ecografía ($p=0,030$).

En cuanto a la asociación del FIB4 y las características de nuestros pacientes, encontramos asociación con la ausencia de entesitis ($p=0,036$) y la mayor duración de la enfermedad (Rho 0,213, $p=0,042$), con valores de FIB4 más altos en aquellos pacientes con mayor número de entesitis y una mayor duración de la enfermedad. También se obtuvo asociación con la presencia de hipertensión ($p=0,027$) y el consumo de alcohol ($p=0,021$). En cuanto al tratamiento biológico, aquellos pacientes que estaban en tratamiento biológico presentaban niveles de FIB4 más bajos ($p=0,005$), pudiendo considerarse esta terapia, por tanto, como factor protector (tabla 2).

No se encontró asociación entre FIB4 y el sexo ($p=0,106$), tipo de afectación de artritis psoriásica ($p=0,633$), presencia de afectación cutánea por psoriasis ($p=0,594$), uveítis ($p=0,841$), dactilitis ($p=0,980$), onicopatía ($p=0,847$), remisión de enfermedad ($p=0,881$), DAPSA (Rho 0,054, $p=0,670$), metotrexato ($p=0,974$), leflunomida ($p=0,587$), IMC (Rho 0,010, $p=0,931$), DL ($p=0,259$) ni DM2 ($p=0,089$). En la estratificación por puntuación de IMC obtuvimos que un 11,4% de los pacientes tenían un IMC <25; el 34,2% tenía un IMC entre 25–30; y un 54,4% de los pacientes un IMC >30, no resultando significativo ($p=0,850$). La media del IMC en los pacientes con esteatosis fue de $31,4 \pm 5,35$, y en los pacientes con esteatohepatitis, $33,20 \pm 6,4$.

El FIB4 actúa como predictor de EHGNA con una sensibilidad del 69,2% y una especificidad del 70,4%, con un área bajo la curva de 0,758 (IC95%: 0,619–0,897) (fig. 1).

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple incluyendo las variables tratamiento biológico (incluyendo los distintos tratamientos biológicos) y el resto de terapias, HTA, hallazgos en ecografía, entesitis y DM2. En este estudio no hemos encontrado asociación significativa entre estas variables y el resultado del FIB4. En nuestro estudio el metotrexato presentaba una $p=0,407$; y la leflunomida, $p=0,886$.

En el análisis de regresión binaria se observó una asociación entre la esteatohepatitis y el FIB4, con una $p=0,044$ y una OR de 2,517 (IC95%: 1,023–6,190), independientemente de la presencia de obesidad ($p=0,224$).

Discusión

La identificación de individuos con artritis psoriásica y comorbilidad hepática es fundamental, sobre todo teniendo en cuenta la prevalencia de la misma y la morbimortalidad asociada. La prevalencia de EHGNA en pacientes con artritis psoriásica es superior a la población general, variando de acuerdo a factores demográficos y con influencia de factores independientes como la actividad de la enfermedad tanto articular como cutánea, elevándose desde el 32 al 44%, superior en nuestra muestra^{4,5}.

El índice FIB4 es un índice no invasivo fácilmente accesible en la práctica clínica diaria, con un alto valor predictivo negativo y una sensibilidad de casi el 90%. Como FIB4, el uso de estos métodos no

invasivos para evaluar el riesgo de fibrosis hepática está cada vez más extendido, pero en cuanto a su uso en artritis inflamatorias no hay protocolos al respecto, si bien su estudio así como la búsqueda activa están en aumento^{6–8}. Los resultados de FIB4 obtenidos en esta investigación se asocian con los hallazgos en ecografía y muestran que casi la mitad de los pacientes analizados tienen un riesgo moderado/alto de fibrosis hepática. Entre los factores intrínsecos de la enfermedad hemos encontrado asociación con la ausencia de entesitis y la duración de la enfermedad, y como protector, la terapia biológica. Y entre los factores extrínsecos, la hipertensión arterial.

Varios estudios indican que la presencia de HTA o pre-HTA provoca mayor probabilidad de presentar EHGNA en comparación con los pacientes normotensos, incluso en ausencia de otros factores de riesgo metabólico. Además, el desarrollo de HTA está asociado con la progresión de EHGNA⁹.

Quizás el hecho de tratarse de una muestra poblacional con un alto porcentaje de sobrepeso y obesidad no nos ha permitido encontrar asociación entre el IMC y el índice FIB4. Sin embargo, sí que en la literatura está bien correlacionada la asociación entre el IMC y la EHGNA^{10–12}. La relación entre diabetes mellitus y EHGNA es ampliamente conocida. Algunos estudios estiman la prevalencia de infiltración grasa en el 62,2% de los pacientes con DM2 objetivada mediante ecografía. Sin embargo, en cuanto al uso de métodos no invasivos, un estudio ha encontrado menor precisión en Hepascore, FIB4 y APRI en pacientes diabéticos frente a aquellos no diabéticos¹³.

En nuestro estudio en los pacientes con tratamiento biológico se refleja un beneficio en relación con FIB4 y la predicción de riesgo de fibrosis hepática. Respecto a los inhibidores de TNF α , aunque los primeros estudios apuntaban a una potencial actuación sobre la inflamación en el hígado, los beneficios a día de hoy no están claros, si bien el control de la enfermedad puede influir en el beneficio hepático^{14,15}. Respecto al bloqueo de IL-12/23, los datos recogidos en la bibliografía son congruentes con los ensayos pivotaes del fármaco. La influencia de la vía de la IL-17 en la etiopatogenia de la EHGNA es un campo en estudio, y aunque el bloqueo de esta vía de señalización es una posible diana, traducido en beneficio con terapias que la bloquean, son necesarios estudios prospectivos con objetivos bien definidos para obtener resultados concluyentes.

La realización de estudios prospectivos con un grupo control y un mayor tamaño muestral pudieran arrojar una mayor evidencia de cara al manejo en la práctica clínica real de estos pacientes.

Limitaciones

El carácter observacional y transversal del estudio, así como el tamaño muestral son limitaciones del estudio. Además, hubiera sido más adecuado incluir un grupo de controles («sanos») emparejados por edad, sexo e IMC, ya que estos tres factores van a influir de manera muy significativa en el desarrollo de EHGNA y por tanto la prevalencia puede modificarse. La ausencia de biopsia hepática imposibilita un diagnóstico de certeza anatomopatológico.

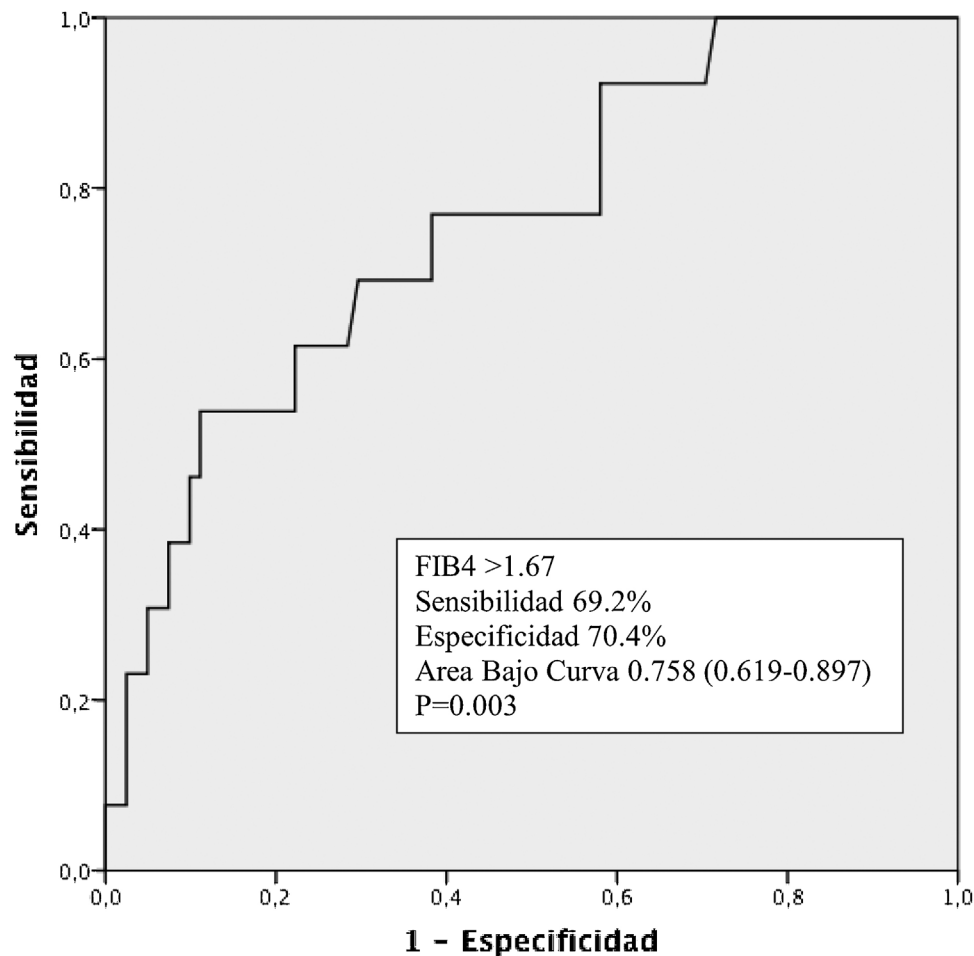


Figura 1. Análisis mediante curva ROC del índice FIB4 como predictor de EHGNA en esta población de artritis psoriásica.

Conclusiones

La prevalencia de EHGNA en nuestra serie fue del 56,67%, superior a la de la población estándar. En nuestro estudio, y mediante el uso de FIB4, encontramos que casi la mitad de la muestra tenía riesgo de fibrosis y dicho hallazgo se asociaba con los hallazgos en ecografía. La ausencia de entesitis, una mayor duración de la enfermedad, la presencia de HTA y el consumo de alcohol se asociaron con valores más altos de FIB4, pudiendo considerarse el tratamiento biológico como factor protector.

El uso del FIB4 puede ser una herramienta válida en el cribado de EHGNA, siendo fácilmente accesible e implementable en nuestra práctica clínica diaria y con alto valor diagnóstico.

Financiación

Janssen ha ofrecido soporte para dar viabilidad y mantener operativo el registro.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron de igual forma en la investigación.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de interés en la realización de este artículo. El registro fuente con código 2015/671 está aprobado por comité y los pacientes firmaron consentimiento informado de inclusión.

Agradecimientos

Los autores quiere agradecer al Grupo de Investigación Gallego en Artritis Psoriásica y a la Sociedad Gallega de Reumatología su asesoramiento en el diseño y revisión del artículo.

Bibliografía

1. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65:1109–23.
2. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778–86.
3. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019;156:1264–81, e4.
4. Pakchotanon R, Ye JY, Cook RJ, Chandran V, Gladman DD. Liver abnormalities in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2020;47:847–53.
5. 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:656–62.
6. Ortolan A, Lorenzin M, Tadiotto G, Russo FP, Oliviero F, Felicetti M, et al. Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin Rheumatol*. 2019;38:2843–50.
7. 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.
8. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018;68:305–15.
9. Ryoo JH, Suh YJ, Shin HC, Cho YK, Choi JM, Park SK. Clinical association between nonalcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1926–31.
10. 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.

11. Milić S, Lulić D, Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9330–7, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i28.9330>.
12. Kuang M, Sheng G, Hu C, Lu S, Peng N, Zou Y. The value of combining the simple anthropometric obesity parameters Body Mass Index (BMI) and a Body Shape Index (ABSI), to assess the risk of non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2022;21:104, <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-022-01717-8>.
13. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al. Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2018;38:1793–802.
14. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Russolillo A, Lupoli R, Scarpa R, et al. Hepatic steatosis and disease activity in subjects with psoriatic arthritis receiving tumor necrosis factor- α blockers. *J Rheumatol.* 2012;39:1042–6.
15. Seitz M, Reichenbach S, Möller B, Zwahlen M, Villiger PM, Dufour JF. Hepato-protective effect of tumour necrosis factor α blockade in psoriatic arthritis: A cross-sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1148–50.