
Evolución de los factores predictivos de fibrosis hepática en psoriasis tratada con anti- IL23

Trabajo final de grado

Claudia Millán Alcolea

Tutor: Gerard Pitarch Bort

Grado en Medicina, curso 2022-2023

Fecha de entrega: 28 de Abril de 2023

Agradecimientos:

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a Gerard Pitarch, mi tutor, por todo el tiempo, consejos y paciencia dedicados durante todo este año. También al profesor Francisco Herrero por orientarme con el análisis de los datos.

Asimismo, agradecer a mis padres, hermana y abuelos por haberme acompañado desde el principio de este camino y por haber sido un apoyo siempre que lo he necesitado.

Finalmente, a las amigas que me llevo de Castellón, por haber sido mi segunda familia durante estos años.

ÍNDICE

1. Abreviaturas	1
2. Resumen y palabras clave	2
3. Extended summary.....	4
4. Introducción.....	6
- Citocinas relacionadas en síndrome metabólico	7
- Relación con hígado graso no alcohólico	8
- índices FIB-4 y APRI	9
- Inhibidores selectivos de la IL-23	11
- Planteamiento del problema	13
5. Hipótesis	15
6. Objetivos	15
7. Métodos	16
8. Resultados	20
9. Discusión	25
- Limitaciones	30
- Futuras investigaciones	32
10. Conclusiones	34
11. Referencias bibliográficas	35
12. Anexo	38

ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios

ALT: Alanina aminotransferasa

ANA: Anticuerpos antinucleares

ASMA: Anticuerpos antimúsculo liso

AST: Aspartato aminotransferasa

BH: Biopsia Hepática

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

GGT: Gamma glutamiltransferasa

HDL: High density lipoprotein

HGNA: Hígado graso no alcohólico

ICAM-1: Molécula de adhesión intercelular 1

IL: Interleucina

IQ: Intervalo de confianza

LDL: Low density lipoprotein

PCR: Proteína C reactiva

SM: Síndrome Metabólico

TNF: Factor de necrosis tumoral

VCM: Volumen corpuscular medio

VEG-F: Factor de crecimiento endotelial vascular

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN

RESUMEN:

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria relacionada con el síndrome metabólico y el hígado graso no alcohólico. Esta relación puede llegar a condicionar la estrategia terapéutica puesto que muchos de los fármacos clásicos son hepatotóxicos. El risankizumab es un nuevo fármaco cuya eficacia está altamente demostrada, pero cuyos efectos relacionados con la evolución de la fibrosis hepática aún no son conocidos.

Objetivos: El objetivo principal es estudiar la evolución de los parámetros de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis y en tratamiento con risankizumab. Los objetivos secundarios son estudiar la evolución de los parámetros analíticos de síndrome metabólico (glucosa, perfil lipídico y transaminasas) y valorar si la toma previa de metotrexato ha empeorado dichos parámetros de fibrosis hepática.

Métodos: Se calcularon los índices FIB-4, APRI y/o Forns para predecir dicha fibrosis hepática. Para ello, se recogieron los valores analíticos necesarios en tres momentos: uno previo al tratamiento, otro a los 3-6 meses y otro a los 12 meses. Con estos datos se realizó un análisis de medidas repetidas.

Resultados: Demostró que no había cambios en los índices predictivos de fibrosis hepática a lo largo del tiempo de seguimiento. Tampoco hubo cambios en los valores de glucosa, colesterol total, LDL y transaminasas. Sí se encontraron cambios significativos en los valores de HDL y triglicéridos.

Conclusiones: El risankizumab no empeora los valores de fibrosis hepática, por lo que puede valorarse como tratamiento en pacientes con psoriasis y comorbilidades hepáticas.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis, síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico (HGNA), risankizumab, fibrosis hepática

ABSTRACT:

Psoriasis is an inflammatory disease related to metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis. This relationship can condition the therapeutic strategy since many of the classic drugs are hepatotoxic. Risankizumab is a new drug whose efficacy is highly demonstrated, but whose effects related to the evolution of liver fibrosis are not yet known.

Objective: To study the evolution of liver fibrosis parameters in patients with psoriasis treated with risankizumab. The secondary objectives are to study the evolution of the analytical parameters of the metabolic syndrome (glucose, lipid profile and transaminases) and assess whether previous methotrexate intake has worsened these liver fibrosis parameters.

Method: FIB-4, APRI and/or Forns indices were calculated to predict liver fibrosis. For this, the necessary analytical values were collected in three moments: one before to treatment, another at 3-6 months and another at 12 months. A repeated measures analysis was performed with these data.

Results: It showed that there were no changes in the predictor indices of liver fibrosis throughout the follow-up time. There were also no changes in glucose, total cholesterol, LDL or transaminases values. There were changes in HDL and triglyceride levels.

Conclusions: Risankizumab does not worsen liver fibrosis values, so it can be evaluated as a treatment in patients with psoriasis and hepatic comorbidities.

KEY WORDS: Psoriasis, metabolic syndrome, non-alcoholic steatohepatitis (NASH), risankizumab, liver fibrosis

EXTENDED SUMMARY

Traditionally it has been thought that psoriasis was a disease that exclusively affected the skin. However, in recent years, numerous studies have shown its relationship with metabolic syndrome, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. This is because both entities share numerous cytokines in their pathogenesis. This association, and specifically the relationship with non-alcoholic fatty liver disease, can condition the therapeutic strategy, since many of the drugs used are hepatotoxic.

Anti-IL23 biologics were approved just five years ago. Currently, there are already numerous studies on the safety of other drugs for psoriasis. However, studies on anti-IL23 are scarcer. For this reason, this research work is appropriate, since these drugs show high efficacy, but their impact on liver fibrosis and metabolic syndrome is unknown.

Objectives: The main objective is to study the evolution of liver fibrosis factors in patients treated with Risankizumab. As secondary objectives, we want to study the evolution of metabolic syndrome parameters (glucose, total cholesterol, HDL, LDL, transaminases and triglycerides) in patients treated with Risankizumab. We also want to study whether prior methotrexate intake worsens the parameters of progression to liver fibrosis in patients treated with risankizumab compared to those who have not previously taken methotrexate.

Methods: The study population will consist of that group of cases with psoriasis and being treated with risankizumab in the Dermatology department of Castellón between 2019 and 2023 in which analyzes are available to calculate liver fibrosis indices. In these patients, the following variables were determined: sex, age, BMI, alcohol and tobacco consumption, previous liver disease, duration of treatment with risankizumab, previous drugs for psoriasis, liver imaging tests, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose, platelets and transaminases. Laboratory tests were taken from the clinical history of these patients at three times: one prior to starting risankizumab, another between 3-6 months, and another at 12 months of treatment. With these values, and thanks to online calculators, the APRI, FIB-4 and Forns liver fibrosis indices were calculated. Afterwards, a repeated measures study of liver fibrosis indices was carried out with the SPSS program. A repeated measures study was also carried out with the values of glucose, cholesterol, triglycerides and transaminases to assess

the progression of the parameters associated with metabolic syndrome. Finally, using a repeated measures study, it was studied whether there was a difference in the Forns index in patients who had previously taken methotrexate compared to those who had not taken it.

Results: The initial number of patients was 48. One patient was eliminated due to poor adherence to treatment, two for not having the necessary analytical values to calculate at least one liver fibrosis index, and eight for not having at least two analytical values. So finally the sample was 37 patients. After the analysis of repeated measures, it was shown that there was no change in the liver fibrosis indices throughout the follow-up (APRI p-value 0,882; FIB-4 p-value 0,407; Forns p-value 0,509). Neither were statistically significant differences found in the evolution of glucose (p- value 0,862) , total cholesterol (p-value 0,770) , LDL cholesterol (p-value 0,346), GOT (p- value 0,343), GPT (p- value 0,720) or GGT (p-value 0,895). However, a statistically significant difference was found in HDL cholesterol (p-value 0,014), finding a decrease in it in the analysis at 12 months. A statistically significant difference was also found in triglyceride levels (p-value 0,036), finding a decrease in it in the analysis at 12 months. No statistically significant difference was observed in the Forns index in patients who had previously taken methotrexate (p-value 0.705).

Conclusions: No statistically significant differences were found in relation to the evolution of liver fibrosis parameters. Risankizumab is not associated with a negative evolution of liver fibrosis parameters in patients with plaque psoriasis. Since it does not worsen liver function, it may be interesting to consider risankizumab as a therapeutic option in patients with liver disease. Neither were statistically significant differences found in the metabolic syndrome parameters, except for a decrease in HDL cholesterol and triglycerides at 12 months. However, HDL decrease was also seen in total cholesterol levels (although it was not statistically significant). This may explain the decrease. This, together with the reduction in triglycerides, seems to show that the lipid profile improved 12 months after treatment with risankizumab. Neither was a difference found in the evolution of liver fibrosis indices in patients who had previously taken methotrexate compared to those who had not. Based on all of the above, risankizumab appears to be a safe drug at the liver level and does not worsen metabolic syndrome.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria de curso crónico. Su distribución es universal, afectando aproximadamente al 3% de la población general. La etiología es desconocida, aunque probablemente sea multifactorial (factores genéticos predisponentes junto con factores desencadenantes). Su manifestación principal es la presencia de placas eritematosas e infiltradas, bien delimitadas con escamas típicas blanco-nacaradas, como se ve en la *figura 1*. Existe una gran variabilidad clínica, existiendo formas desde leves a muy graves [1].



Figura 1. Psoriasis en placas en antebrazos y abdomen [1].

Tradicionalmente se ha considerado la psoriasis como una enfermedad exclusiva de la piel. Sin embargo, numerosos estudios demuestran la relación entre la psoriasis y el síndrome metabólico. El síndrome metabólico (SM) comprende la serie de anormalidades metabólicas que en conjunto son consideradas factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. Se caracteriza por: hipertensión arterial, anormalidades en el metabolismo de la glucosa, insulinoresistencia, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL, así como una condición de obesidad abdominal [2].

CITOCINAS RELACIONADAS EN PSORIASIS Y SÍNDROME METABÓLICO

Tanto la psoriasis como el síndrome metabólico se han asociado a numerosos factores de riesgo cardiovascular [3]. Además, también parece existir relación entre ambas entidades. Esto se debe a que las dos patologías comparten mediadores inmunológicos y citoquinas [4]. Algunas citocinas como IL-6 y el TNF- α , factores angiogénicos, como el VEG-F o moléculas de adhesión, como la ICAM-1 se encuentran elevadas en la psoriasis, enfermedad coronaria y obesidad [3].

En la psoriasis, los receptores del VEG-F se expresan en las células endoteliales. Su activación favorece el crecimiento de estas células, así como la permeabilidad de los vasos, facilitando la llegada de factores inflamatorios. Estos receptores también se encuentran en los queratinocitos, favoreciendo su activación. La IL-23 es capaz de aumentar los niveles de TNF- α , que a su vez conduce a la inflamación de los queratinocitos [3]. La ICAM-1, una molécula de adhesión, aparece al final de la cascada inflamatoria, inducida por citoquinas como TNF- α , IL-1 y la PCR. Favorece la unión de leucocitos con células endoteliales y su migración a diferentes tejidos. Numerosos estudios muestran niveles más elevados en pacientes con psoriasis respecto a la población general [5].

Por otro lado, en los pacientes obesos también se encuentra un aumento crónico de factores inflamatorios. Los adipocitos de estos pacientes pueden actuar como un órgano endocrino en sí mismo, produciendo adipocinas (leptina y adiponectina). La leptina, entre otras funciones, se encarga de regular positivamente la ICAM-1 y otras moléculas de adhesión. También activa a monocitos y macrófagos, principales productores de IL-6 y TNF- α . Asimismo, estimulará la angiogénesis y proliferación de queratinocitos. Por todo esto, se consideran los niveles altos de leptina como factor de riesgo para tener una evolución más agresiva de la psoriasis [3].

La adiponectina se produce de manera inversa a la leptina (a menor índice de masa corporal, mayor cantidad de adiponectina) e induce citoquinas antiinflamatorias. De esta manera, disminuye la expresión de la ICAM-1. La población con psoriasis tiene niveles plasmáticos reducidos de adiponectina en comparación a la población sana. Esta reducción de

adiponectina también se ve en la población obesa. Por ello, los niveles reducidos de adiponectina se pueden considerar un factor de riesgo para ambas entidades [6].

Otras citocinas que pueden ser producidas directamente por los adipocitos son: IL-6, IL-17, IL-23 y TNF- α . Estas citocinas también aumentan la resistencia a la insulina [3] y dañan el endotelio, favoreciendo así la trombosis [4].

Por lo tanto, factores como la inflamación crónica, la angiogénesis y la proliferación epidérmica asociados con la psoriasis, favorecen la obesidad, diabetes y trombosis. Asimismo, el estado proinflamatorio producido en las arterias, influye en la patogenia de la psoriasis, aumentando su susceptibilidad y exacerbando su gravedad [4].

Metaanálisis recientes han demostrado que los pacientes con psoriasis tienen una Odds ratio entre 1,84 y 2,24 de presentar SM. Además, aquellos con mayor gravedad tenían mayor riesgo de desarrollar SM (1,98; IC 95%: 1,62-2,43) que aquellos con formas leves (1,22; IC 95%: 1,11-1,35)[4]. También se ha demostrado que la psoriasis (principalmente las formas graves), se comporta como un factor de riesgo cardiovascular por sí mismo, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, y más mortalidad en la misma.[7] Asimismo, se observó una clara mejoría clínica de la psoriasis en aquellos pacientes que redujeron su peso y trataron los factores de riesgo vascular [4].

RELACIÓN CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

El estado de inflamación crónica y la resistencia periféricas a la insulina existentes en la psoriasis y en el SM, también actúan como nexo de unión con el hígado graso no alcohólico (HGNA). Esta entidad es la manifestación hepática del síndrome metabólico. Constituye la causa más frecuente de elevación de transaminasas en nuestro entorno y es la enfermedad hepática más frecuente en los países desarrollados. Abarca desde formas leves (esteatosis simple), formas moderadas (esteatohepatitis no alcohólica) hasta formas graves e irreversibles (cirrosis) [8].

Hasta 2009 no existían trabajos que investigaran la relación entre HGNA y psoriasis. En este año, el grupo de Girolomoni de Verona realizó un trabajo en el que se encontró mayor

prevalencia de HGNA entre los pacientes con psoriasis en placas frente a los controles (47% vs 28%). El grupo de psoriasis y HGNA mostraba mayor severidad de la psoriasis, medida con el índice PASI, que aquellos que padecían solo psoriasis (14.2 ± 12.6 vs 9.6 ± 7.4). Además de mayor incidencia de SM y valores más altos de PCR [9]. En los años posteriores se realizaron otros estudios en la misma línea con resultados similares [8]. Una vez más se demuestra que la psoriasis no solo afecta a la piel, y que estos pacientes asocian frecuentemente otras comorbilidades que deberían tomarse en cuenta a la hora de elegir un tratamiento.

ÍNDICES FIB-4, APRI Y FORNS

La consecuencia final e irreversible del daño crónico al hígado es la fibrosis hepática. La prevención de la misma requiere un diagnóstico a tiempo. Hasta nuestros días, la biopsia hepática (BH) ha supuesto el principal método diagnóstico de las enfermedades hepáticas y su evolución [10]. Sin embargo, aunque se considera una prueba segura (tasa de complicaciones graves muy baja), no está exenta de riesgos: dolor en el lugar de punción, lesión del nervio intercostal, hemorragias en el 1,7% de los casos, infección o salida de bilis a la cavidad abdominal, prolongación de la estancia hospitalaria [11]. Se calcula que esta prueba tiene una mortalidad de entre 1/1.000 y 1/10.000 [10].

Además, la BH tiene una serie de limitaciones como son error muestral y la variabilidad interobservador (la existente entre los diferentes patólogos que pueden observar la misma muestra). La muestra estudiada con la BH representa una fracción del parénquima de tan sólo el 1/25.000 a 1/50.000. En los últimos años, varios estudios demuestran que la fiabilidad del diagnóstico depende directamente de la cantidad de tejido estudiado [10].

Por estos motivos, surge la necesidad de encontrar marcadores no invasivos que estratifiquen el riesgo de progresión hacia fibrosis hepática. El uso de marcadores que sean más fiables que una biopsia, evitaría tener que realizarla y por tanto, sus complicaciones y limitaciones [12].

En la actualidad se dispone de numerosos métodos no invasivos cómo son el índice APRI, el FIB-4, el fibrotest o el índice de Forns [10].

El índice FIB-4 fue desarrollado en 2006 como un método no invasivo para diagnosticar la fibrosis hepática. Combina los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), el recuento de plaquetas y la edad. Originalmente se usó para estadificar la fibrosis hepática en pacientes con VHC y VIH. Posteriormente, se ha estratificado a otras enfermedades hepáticas, entre ellas el HGNA [13].

Por su parte, el índice APRI relaciona la transaminasa AST con las plaquetas. También clasifica a los pacientes en tres grupos según el riesgo de fibrosis hepática. El índice de Forns se basa en los niveles de colesterol, edad, recuento de plaquetas, y glutamiltransferasa (GGT) [14]. Los valores de dichos índices, junto a la sensibilidad y especificidad de los mismos, quedan recogidos en la **figura 2**.

	Riesgo bajo de fibrosis (F0-F1)	Riesgo indeterminado (F2)	Riesgo alto de fibrosis (F3-F4)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
FIB-4	<1,45	1,45-3,25	>3,25	70	74
APRI	<0,5	0,5-1,5	>1,5	89	75
Forns	<4,6	4,6-6,9	>6,9	94	51

Figura 2. Valores de índices de fibrosis hepática y significado. Sensibilidad y especificidad de índices de fibrosis hepática [14].

En cuanto a ventajas y desventajas de cada uno de estos índices por separado, es complicado valorar el rendimiento de cada biomarcador por separado [12]. Sin embargo, sí se ha visto que tienen ciertas ventajas y desventajas:

- FIB-4: Es barato, fácilmente reproducible y accesible. Es fiable para predecir la fibrosis hepática. Predice de manera correcta tanto la ausencia de fibrosis (F0-F1) como la presencia de la misma (F3-F4)[15]. Como desventajas, es un índice que ha sido más estudiado en pacientes infectados por VHC y por tanto se dispone de menos información en pacientes sanos[16]. Valores bajos de plaquetas puede dar un incremento del valor de FIB4 no correlacionado con la fibrosis hepática (falso positivo)[15]. Además, no predice de manera correcta los valores intermedios, quedando como indeterminados (F2) [15,16].

- APRI: Es barato, sencillo y fácilmente reproducible^[15], está validado ampliamente en población VHC y no VHC ^[16]. Como desventajas, destaca que los valores bajos de plaquetas o una hepatitis aguda concurrente (elevación de las transaminasas) pueden dar falsos positivos ^[14,15] y no predicen de manera correcta los valores intermedios (F2)^[16].
- Forns. La principal ventaja que posee frente a los otros índices es que para calcularlo solo requiere tener la GGT, y no GOT como los anteriores. Como principal desventaja, su especificidad es del 50% frente al 70% que presentan los otros índices ^[14]. En la *figura 2* se aprecian la sensibilidad y especificidad de los tres índices.

Si se valoran las ventajas y desventajas de estos biomarcadores no invasivos en conjunto, las principales virtudes, además de que no suponen una prueba invasiva, son: su fácil aplicabilidad y reproducibilidad en laboratorio, su disponibilidad generalizada y la evaluación en el curso de las funciones y procesos fisiopatológicos.

Las principales desventajas que se puede encontrar son: ninguno de estos marcadores son específicos para el hígado, sus resultados pueden ser influidos por comorbilidades y requieren una interpretación crítica de los mismos. Además, pueden producir falsos positivos porque miden la elevación de transaminasas, que pueden elevarse también en enfermedades hepáticas no fibrosantes. Finalmente, otra de sus grandes desventajas es que estas pruebas solo pueden detectar etapas muy tempranas o muy avanzadas de la enfermedad, dejando en medio un amplio abanico de pacientes en etapas intermedias sin ser capaces de discriminarlas ^[14].

En definitiva, estos índices han demostrado capacidad para estratificar el riesgo de los pacientes según la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el hígado, con un rendimiento comparable al de una biopsia de hígado, aunque se necesitan más estudios directos para validar esto. En la práctica clínica, se pueden usar en intervalos regulares para detectar la progresión de la enfermedad, ofreciendo una alternativa menos invasiva y quizás más precisa a la biopsia ^[12].

INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA IL-23

La IL-23 es una molécula de la familia de citocinas de la IL-12 ^[17]. Cuando se identificó a la IL-12 como medidor primario de la respuesta T-helper 1 en la psoriasis, se desarrolló un

agente biológico contra la misma: ustekinumab. La IL-12 está compuesta por las subunidades p40 y p35, y este fármaco actúa inhibiendo la p40. Luego se sabría que al bloquear esta última, también se inhibe a la IL-23 (compuesta por la misma subunidad p40 y la p19). Esto demostró que la IL-23 también juega un papel crucial en la patogenia de la psoriasis, y gracias a ello, se abrió paso al estudio de un nuevo mecanismo de acción contra la psoriasis [18]. Dicho mecanismo de acción queda plasmado en la **figura 3**.

Los fármacos anti-IL23 se dirigen selectivamente contra la subunidad p19 de la IL-23[17]. Actualmente se dispone de tres fármacos comercializados contra esta interleucina: guselkumab, tildrakizumab y risankizumab. Los resultados de los ensayos con estos han sido sorprendentes, demostrando que la inhibición selectiva de la IL-23 resuelve de manera rápida la clínica de la psoriasis. También se ha demostrado su superioridad en los ensayos comparativos con otras terapias biológicas [18].

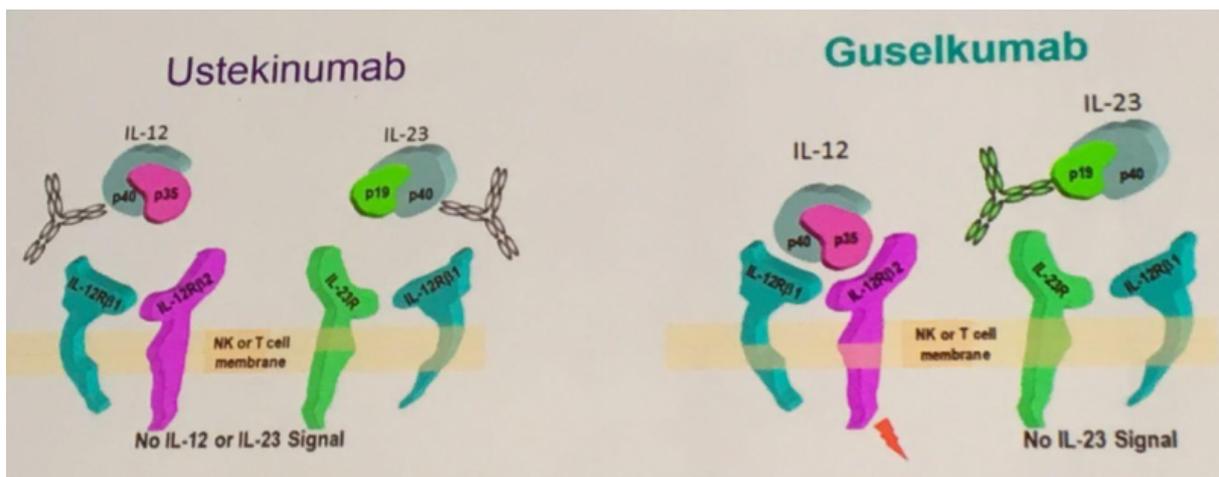


Figura 3. Comparación del mecanismo de acción de ustekinumab (anti IL-12/23) con el de guselkumab (anti IL-23) [19].

A diferencia de los anti IL-17, no se informó un aumento significativo de candidiasis en pacientes tratados con cualquier fármaco anti-IL-23. Tampoco se comunicó exacerbación o no aparición de nueva enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con ninguno de los anti IL-23. De hecho, risankizumab ha sido testado como tratamiento en la enfermedad de Crohn con resultados alentadores. Estos hallazgos son clínicamente relevantes porque las infecciones por *Candida* son más comunes en pacientes obesos y diabéticos (comorbilidades asociadas con la

psoriasis), y la enfermedad inflamatoria intestinal es más común en pacientes con psoriasis que en la población general [18].

Sin embargo, en comparación con el placebo los eventos adversos sí fueron más comunes. El efecto adverso más común causado por los agentes anti-IL-23 fue la nasofaringitis, seguida de dolor de cabeza, infección de las vías respiratorias superiores y dolor de espalda [20,21,22].

Concretamente, existen cuatro estudios pivotaes en fase III, multicéntricos, doble ciego y aleatorizados en los que se estudia la eficacia de risankizumab: IMMSTANCE, ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, controlados con placebo o con tratamiento activo (ustekinumab) en los dos últimos, y el estudio IMMVENT, que compara con tratamiento activo con adalimumab [24,25].

Además de su alta efectividad, la tasa de efectos adversos con risankizumab fue baja, incluso comparable a la del placebo y más favorable que con los otros fármacos que fue comparado: ustekinumab y adalimumab [21,22]. Hasta la fecha no existen datos de efectos adversos severos; es un fármaco seguro y bien tolerado [20]. Sin embargo, según la AEMPS, todavía debe describirse mejor el perfil de seguridad a largo plazo, incluida la posible hepatotoxicidad, elevación de la glucemia, seguridad cardiovascular, así como las neoplasias malignas y seguridad en los pacientes mayores de 65 años [21].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La coexistencia de psoriasis e hígado graso no alcohólico condiciona la estrategia terapéutica, puesto que algunos de los fármacos tradicionalmente usados, como el metotrexato, acitretino o ciclosporina (terapia convencional), son hepatotóxicos [8]. En 2022 se publicó un estudio sobre el riesgo de efectos adversos hepáticos en pacientes con medicación sistémica y psoriasis, en el que se demostró que el metotrexato y la ciclosporina tenían las tasas más altas de efectos adversos hepáticos (hipertransaminemia y HGNA) de todos los grupos farmacológicos estudiados [25].

El perfil de seguridad de los fármacos biológicos en cuanto a su interacción con el HGNA parece mejor al de la terapia convencional. En enero de 2022, un estudio afirmaba que el

empleo de anti-TNF ha demostrado una mejora de los parámetros bioquímicos hepáticos y metabólicos en pacientes con psoriasis y HGNA [26]. Aunque, de manera infrecuente, estos se han asociado con un aumento de peso en pacientes psoriásicos, y aparición de hepatitis autoinmune y farmacológica [8].

Sin embargo, en marzo de este mismo año, otro estudio comenta que, si bien es cierto que los anti-TNF pueden tener un efecto indirecto positivo sobre la HGNA, mejorando parámetros metabólicos, se han descrito anomalías en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con anti-TNF, particularmente con el infliximab. Estas anomalías pueden ser mediadas por el sistema inmunitario (produciendo un patrón de hepatitis autoinmune, con ANA y ASMA positivos) o por lesión directa hepatocelular (produciéndose un patrón de hepatitis colestásica). Estos efectos adversos no se relacionaron con mal pronóstico y se resolvieron con la interrupción del tratamiento y el cambio por otro anti-TNF [25].

La toxicidad hepática con ustekinumab (anti IL12/IL23) es mucho más rara [27]. En raras ocasiones, este fármaco se ha asociado con leves aumentos de las transaminasas [25].

En el estudio de los fármacos anti-IL-17 también hay resultados controvertidos. Por su mecanismo de acción, estos fármacos parecen tener buen perfil de seguridad hepático [23]. Sin embargo, otro estudio muestra un mayor riesgo de HGNA. Sin embargo, los propios autores del estudio reflexionan ante la posibilidad de haber llevado a cabo un sesgo de selección, al presentar muchos de estos pacientes comorbilidades previas [25].

Los fármacos anti-IL23 para la psoriasis han sido aprobados recientemente. Por el momento no existen, o son escasos los datos clínicos demostrables de los anti-IL23 en la evolución del daño hepático [26]. Actualmente, ya existen numerosos estudios sobre la seguridad de los fármacos anti-TNF, anti IL12-IL23 o sobre anti-17. Sin embargo, los estudios sobre los anti-IL23, son más escasos. Por este motivo, este trabajo de investigación resulta conveniente, puesto que dichos fármacos demuestran una elevada eficacia (incluso mejor que otros fármacos biológicos) [18], pero se desconoce su repercusión sobre la fibrosis hepática y el síndrome metabólico.

HIPÓTESIS

El risankizumab es un fármaco seguro a nivel hepático y no está relacionado con una evolución desfavorable de los parámetros de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis en placas.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es estudiar la evolución de los parámetros de fibrosis hepática, mediante los índices FIB4, APRI y/o Forns durante el tratamiento con risankizumab en pacientes con psoriasis en placas.

Los objetivos secundarios son:

- Estudiar la evolución de los parámetros de síndrome metabólico (glucosa, colesterol total y sus fracciones, transaminasas y triglicéridos) durante el tratamiento con risankizumab en pacientes con seguimiento mayor o igual a 12 meses
- Valorar si la toma previa de metotrexato empeora los parámetros de progresión a fibrosis hepática en los pacientes tratados con risankizumab respecto a los que no han tomado metotrexato previamente
- Describir la evolución de los resultados pre-tratamiento y a los 6 meses del inicio con risankizumab de los índices de fibrosis hepática y parámetros de síndrome metabólico.

MÉTODOS

Diseño del estudio: El presente es un estudio de medidas repetidas, analítico, longitudinal, observacional, retrospectivo, e individual. En él, se estudia la evolución de los parámetros de fibrosis hepática, medida con índices no invasivos (índices FIB-4, APRI y Forns), durante el tratamiento con risankizumab.

Los datos provienen del servicio de Dermatología del Hospital General de Castellón, del que de manera retrospectiva, se han obtenido las historias clínicas de los pacientes que cumplen los criterios de inclusión.

Previo al estudio, se ha realizado una revisión bibliográfica referente a la psoriasis, su relación con el síndrome metabólico y diferentes métodos de medición no invasiva de riesgo de fibrosis hepática en diferentes revistas y bases de datos (PubMed, Medline, Actas Dermosifilográficas y Elsevier) con los siguientes términos: “psoriasis”, “anti-IL23 therapy”, “metabolic syndrome”, “Non-alcoholic fatty liver disease” “APRI index”, “FIB-4 index”, “Forns index”

El estudio ha sido realizado durante el curso 2022/2023 en la Sección de Dermatología del Hospital General Universitario de Castellón, correspondiendo a un Trabajo de Fin de Grado de la Universitat Jaume I del Grado de Medicina, Castellón de la Plana.

Cálculo del tamaño de la muestra: Se incluirán los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de manera consecutiva por periodo de tiempo (2019-2023)

Criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con psoriasis en placas y en tratamiento con Risankizumab al menos durante 6 meses.
 - Pacientes diagnosticados y seguidos en el servicio de Dermatología del Hospital General Universitari de Castelló.

- Pacientes de los que se pueda calcular los índices FIB-4, APRI y/o Forns (serán necesarios los valores de GOT, GPT, GGT, edad, colesterol total y plaquetas).
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con el diagnóstico de fibrosis hepática en el momento de inclusión
 - Pacientes con mala adherencia al tratamiento
 - Pacientes que no dispongan de los datos analíticos para calcular al menos un índice de fibrosis hepática.
 - Pacientes en los que no se disponga de analítica pre-tratamiento y otra durante el periodo de los 3-6 meses posteriores al inicio del risankizumab.

Población de estudio: inicialmente, se obtuvieron los datos de 48 pacientes con psoriasis en placas y en tratamiento con Risankizumab del Departamento de Salud de Castellón entre 2019 y 2023. Tras recoger todos los datos existentes, de los mismos, se excluyó a:

- Un paciente por mala adherencia al tratamiento
- Dos pacientes por no tener todos los valores analíticos necesarios para calcular al menos uno de los índices de fibrosis hepática
- Ocho pacientes por no disponer al menos una analítica pre-tratamiento y otra a los 3-6 meses posteriores al comienzo del fármaco

Finalmente, la muestra del estudio fue de 37 personas.

Método de muestreo: Se seleccionó a todo el grupo de pacientes de manera consecutiva que cumplía con los criterios de inclusión. Para obtener los datos, el facultativo utilizó el programa OrionClinic para extraer todos los datos de la historia clínica relevantes y su tratamiento. Una vez identificados, se anonimizaron los datos y se entregaron al investigador.

Variables medidas:

- Variables demográficas:
 - Edad del paciente en años en el momento del estudio, es una variable cuantitativa discreta
 - Sexo. Variable cualitativa dicotómica (Hombre o Mujer)

- Variables clínicas:
 - IMC. Variable cualitativa politómica (infrapeso, normopeso, sobrepeso, obesidad tipo I, obesidad tipo II u obesidad tipo III)
 - Hábito tabáquico. Variable cualitativa dicotómica (SI/NO). En los pacientes que sean fumadores, también se añadirá el índice paquetes/año, una variable cuantitativa.
 - Consumo de alcohol. Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)
- Variables analíticas: Todas las variables incluidas en este grupo se recogen de manera repetida en cada paciente siguiendo un tiempo. El primer valor recogido corresponderá a la analítica pre-tratamiento (Analítica_1), que será la analítica más próxima previa al comienzo del risankizumab. El segundo valor será recogido entre los 3-6 meses posteriores a haber comenzado el tratamiento (Analítica_2). El tercer valor recogido corresponderá a una analítica realizada cerca de los 12 meses de haber comenzado el tratamiento (Analítica_3). Los valores que se recogerán siguiendo estas directrices son:
 - Colesterol total (ml/dL). Variable cuantitativa discreta.
 - Colesterol HDL (ml/dL). Variable cuantitativa discreta.
 - Colesterol LDL (ml/dL). Variable cuantitativa discreta.
 - Triglicéridos (ml/dL). Variable cuantitativa discreta.
 - GOT (UI/L). Variable cuantitativa discreta.
 - GPT (UI/L). Variable cuantitativa discreta.
 - GGT (UI/L). Variable cuantitativa discreta.
 - Plaquetas ($\times 10^3 \mu\text{L}$). Variable cuantitativa discreta.
 - Glucosa (ml/dL). Variable cuantitativa discreta.
- Variables de fibrosis hepática: Estos índices se calculan mediante fórmulas capaces de estimar el grado de fibrosis hepática de manera no invasiva de un paciente. Dan un valor numérico (variable cuantitativa discreta), que posteriormente se estratifica en 3 grupos; riesgo bajo, intermedio o alto (variable cualitativa politómica)
 - FIB-4. Se calcula con la siguiente fórmula: $(\text{Edad} \times \text{GOT}) / (\text{plaquetas} \times \sqrt{\text{GPT}})$

- Índice de Forns. Se calcula con la siguiente fórmula: $7.811 - 3.131 \times \ln [\text{plaquetas (mm}^3\text{)/1000}] + 0.781 \times \ln[\text{GGT(IU/L)}] + 3.467 \times \ln [\text{edad}] - 0.014 [\text{colesterol (mg/dL)}]$
- APRI. Se calcula con la siguiente fórmula: $\text{GOT (U/L)}/35(\text{ULN}^*)/\text{plaquetas} \times 100$ (*ULN: se estima en 35 U/L el valor máximo normal de AST*)
- Otras variables:
 - Hepatopatía previa. Es una variable cualitativa politómica. Vendrá definida a partir de la historia clínica. Se valorará la presencia de: alcoholismo, infección por VHC, infección por VHB, hepatitis autoinmune, otras hepatitis víricas, hepatocarcinoma, hemocromatosis y colangitis esclerosante primaria.
 - Prueba de imagen: variable cualitativa dicotómica (si/no) se definirá por la realización de una ecografía y/o Fibroscan, que esté debidamente informada por un especialista. En los pacientes que sí tengan una prueba de imagen realizada, también se añadirá el resultado de la misma, una variable cualitativa politómica.
 - Tratamiento anterior con metotrexato. Es una variable cualitativa dicotómica (si/no). Viene definida por la prescripción en la historia clínica de metotrexato previamente a comenzar el tratamiento con risankizumab.

Recogida y análisis de datos: Los datos se recogieron mediante la revisión de la historia clínica de los pacientes y extracción de las analíticas pertinentes, una vez anonimizadas por el facultativo: una analítica pre-tratamiento a risankizumab, la siguiente analítica entre los 3-6 meses tras empezar el tratamiento y una tercera a partir del año de estar con el mismo.

Toda esta información se exportó a un documento Excel, en el que mediante calculadoras online [28,29], se calcularon los índices APRI, FIB4 y Forns. Posteriormente, con el programa estadístico SPSS®, se realizó un estudio de medidas repetidas, tras verificar la normalidad de las variables, para comprobar la evolución de los índices de fibrosis hepática FIB-4, APRI y Forns a lo largo del tratamiento con risankizumab. De la misma manera, también se estudiaron la evolución de los parámetros asociados a síndrome metabólico (glucosa, triglicéridos, colesterol y sus fracciones y transaminasas) y con el consumo previo de metotrexato. Para realizar este tipo de estudio es necesario disponer de al menos 3 medidas

que comparar. De los 37 pacientes incluidos en el estudio, únicamente 17 poseían tres analíticas. De los 20 pacientes restantes, el tiempo de seguimiento fue insuficiente para el análisis de medidas repetidas, pero se realizó un análisis descriptivo de la evolución pre-tratamiento y a los 6 meses este estudio para explorar las tendencias que puedan existir.

Previo a la realización de un estudio de medidas repetidas, es necesario comprobar la esfericidad (supuesto de homogeneidad de varianza de las medidas). Para ello, el propio programa lo comprueba realizando la prueba de esfericidad de Mauchly. En caso de que el p-valor sea $>0,05$ (IQ del 95%), se cumple el principio de esfericidad.

- En caso de que se cumpla la esfericidad, se puede interpretar el resultado desde la Esfericidad asumida
- En caso de que no se pueda asumir esfericidad, se debe usar una de las pruebas univariadas alternativas. En este trabajo se usará la prueba de Greenhouse-Geisser.

Se tomó como hipótesis nula que el efecto del tratamiento sobre estos índices es nulo: $H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \alpha_3 = 0$. Se trabajó con un intervalo de confianza del 95%.

Aspectos éticos: Por ser un estudio observacional y retrospectivo, en el que los participantes no fueron sometidos a ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico adicional, y además no existen riesgos físicos, sociales o legales, se solicitó al CEIM la exención del consentimiento informado. Esta solicitud fue aceptada por el CEIM el 28 de febrero de 2023 (en el *Anexo I* se adjunta el informe)

En todo momento se ha garantizado la confidencialidad de los datos de carácter personal, ya que la única persona que pudo acceder a estos datos fue el facultativo, que se encargó de anonimizar todos los datos. Los datos han estado protegidos y solo se utilizarán para dicho estudio.

RESULTADOS

DESCRIPTIVOS:

En un principio, se recogieron los datos de 48 pacientes con psoriasis y tratamiento con Risankizumab. Se descartaron a 11 personas por no cumplir los criterios de inclusión (1 mala

adherencia al tratamiento, 2 por falta de datos para calcular los índices de fibrosis y 8 personas por llevar poco tiempo de tratamiento y no tener las analíticas requeridas). Por ello, finalmente la muestra de estudio fue de 37 personas. En la **figura 4** quedan plasmados los resultados descriptivos de la muestra.

De los 37 participantes, 17 eran de sexo femenino (45,9%) y 20 de sexo masculino (54,1%). La ratio hombre/mujer fue de 1.17:1. La media de edad de los pacientes del estudio fue de 49.22, teniendo el paciente más joven 21 años y el mayor 86 años.

Los pacientes han estado en tratamiento con risankizumab una media de 19.19 meses, siendo el que mayor tiempo lo ha tomado 36 meses y el menor 8 meses. Asimismo, 22 pacientes tomaron metotrexato previamente al tratamiento con risankizumab (59,4%).

En relación al IMC de los sujetos; 9 de ellos presentaron un valor normal (el 24,3% de la muestra). El resto de pacientes mostraron algún tipo de exceso de peso: 18 personas sobrepeso, 3 pacientes obesidad tipo I y otros tres 3 obesidad tipo II y 4 obesidad tipo III. La media del IMC fue de 29,78, siendo el IMC de mayor valor de 45,8 y el de menor de 19,6.

Relativo a los hábitos tóxicos (tabaco y alcohol):

- Alcohol: en 26 pacientes no constaba ningún dato en su historia clínica. De los 11 restantes, dos presentaban enolismo activo (76g/semana) y 9 no consumían.
- Tabaco: en 17 no constaba ningún dato en su historia clínica. De los restantes, dos pacientes eran exfumadores de más de 5 años, 12 fumadores y 6 no fumadores.

Finalmente, de la muestra de pacientes, 32 no padecían hepatopatías (86%), un paciente padecía esteatosis hepática (2.7%), otro hepatopatía alcohólica (2.7%) y otro paciente antecedentes de enolismo (2.7%). De los dos restantes no consta información en su historia clínica (5,4%). También se indagó acerca de la existencia de ecografías hepáticas previas. En 24 pacientes no se encontraron (64,88%), en 11 la ecografía fue normal (29.72%) y en dos pacientes mostraron signos de esteatosis (5,4%).

	PRE-TTO Y 6 MESES (n=37)	PRE-TTO, 6 y 12 MESES (n=17)
SEXO	Hombre: 20 (54,1%)	Hombre: 14 (82,4 %)
	Mujer: 17 (45,9%)	Mujer: 3 (17,6 %)
IMC	Normal: 9 (24,3%)	Normal: 2 (11,8 %)
	Sobrepeso: 18 (48,7%)	Sobrepeso: 9 (52,9 %)
	Obesidad tipo I: 3 (8,1%)	Obesidad tipo I: 0
	Obesidad tipo II: 3 (8,1%)	Obesidad tipo II: 3 (17,6 %)
	Obesidad tipo III: 4 (10,8%)	Obesidad tipo III: 3 (17,6 %)
Metotrexato previo	Si: 23 (62,2 %)	Si: 12 (70,6 %)
	No: 14 (37,8 %)	No: 5 (29,4 %)
TABACO	No consta: 17 (45,96%)	No consta: 10 (58,8 %)
	Ex-fumador: 2 (5,4%)	Ex-fumador: 1 (5,9 %)
	Fumador activo: 12 (32,43%)	Fumador activo: 5 (29,4 %)
	No fumador: 6 (16,21%)	No fumador: 1 (5,9 %)
ALCOHOL	No consta: 26 (70,27%)	No consta: 13 (76,5 %)
	No consumo: 9 (24,3%)	No consumo: 2 (11,75 %)
	Enolismo activo: 2 (5,43%)	Enolismo activo: 2 (11,75 %)
HEPATOPATÍA	No consta: 2 (5,4%)	No consta: 1 (5,9 %)
	Si: 3 (8,1%)	Si: 2 (11,7 %)
	No: 32 (86,5%)	No: 14 (82,4 %)
ECOGRAFÍA HEPÁTICA	No consta: 24 (64,88%)	No consta: 12 (70,6 %)
	Normal: 11 (29,72%)	Normal: 4 (23,5 %)
	Esteatosis: 2 (5,4%)	Esteatosis: 1 (5,9 %)
TRATAMIENTOS SISTÉMICOS PREVIOS	No tratamiento previo: 4	No tratamiento previo: 1
	Metotrexato: 22	Metotrexato: 12
	Adalimumab: 15	Adalimumab: 7
	Ustekinumab: 12	Secukinumab: 7
	Acitretina: 10	Ustekinumab: 6
	Ciclosporina A: 10	Acitretina: 6
	Secukinumab: 10	Ciclosporina A: 4
	Ertanercept: 8	Ertanercept: 3
	Fumarato: 6	Fumarato: 3
	Guselkumab: 3	Guselkumab: 1
	Certolizumab: 1	Certolizumab: 1
	Ixekizumab: 1	Ixekizumab: 1
	Infliximab: 1	Infliximab: 0
	Apremilast: 1	Apremilast: 1

Figura 4. Resultados descriptivos de la muestra total (n=37) y de la muestra con la que se va a realizar el estudio de medidas repetidas (n=17)

En la siguiente tabla (*figura 5*), se recogen los resultados analíticos de los pacientes a lo largo del seguimiento. El tamaño de la muestra de la analítica a los 12 meses es más reducido, ya que menos pacientes disponían de la misma:

	Rango	Media	Desviación estándar
COLESTEROL TOTAL pre-tto	132-274	193,84	36,052
COLESTEROL TOTAL 6m tto	101-245	190,11	33,295
COLESTEROL TOTAL 12m tto	115-233	181,94	31,527
COLESTEROL HDL pre-tto	35-76	51,23	11,200
COLESTEROL HDL 6m tto	32-78	49,17	11,546
COLESTEROL HDL 12m tto	26-60	40,25	8,433
COLESTEROL LDL pre-tto	47-203	125,69	38,964
COLESTEROL LDL 6m tto	49-197	126,97	35,822
COLESTEROL LDL 12m tto	57-174	112,93	37,048
GLUCOSA pre-tto	64-147	95,15	17,389
GLUCOSA 6m tto	66-294	101,34	41,092
GLUCOSA 12m tto	75-145	98,00	20,755
TRIGLICÉRIDOS pre-tto	55-338	140,46	72,708
TRIGLICÉRIDOS 6m tto	44-429	151,19	88,651
TRIGLICÉRIDOS 12m tto	60-297	138,00	77,589
GOT pre-tto	12-55	28,30	11,701
GOT 6m tto	17-191	35,35	33,536
GOT 12m tto	16-56	28,27	10,478
GPT pre-tto	7-76	27,73	18,357
GPT 6m tto	10-114	31,00	22,643
GPT 12m tto	10-85	30,76	18,803
GGT pre-tto	9-335	41,78	59,743
GGT 6m tto	8-346	44,44	66,589
GGT 12m tto	15-403	67,56	105,825

Figura 5. Resultados descriptivos de las analíticas

MEDIDA REPETIDA DE DATOS:

En el *Anexo II* se adjunta los resultados de los índices FIB-4, Forns y APRI de los pacientes en las diferentes analíticas.

Inicialmente se comprobó la normalidad de la muestra con la prueba de Shapiro-Wilk (tamaño muestra inferior a 50 sujetos). Las variables FIB-4, Forns, colesterol total, HDL, LDL y glucosa fueron normales. Estas variables se pueden analizar con estudio de medidas repetidas. Las variables APRI, triglicéridos, GOT, GPT y GGT no seguían la normalidad. Por ello con estas variables, en lugar de hacer un análisis de medidas repetidas, se realizó una prueba no paramétrica de muestras relacionadas (prueba de Friedman).

- APRI: no se observó una diferencia estadísticamente significativa en este índice a lo largo del seguimiento de los pacientes (prueba de Friedman, con p-valor de 0,882. No se rechaza hipótesis nula)
- Forns: no se observó una diferencia estadísticamente significativa en este índice a lo largo del seguimiento de los pacientes (Esfericidad asumida, con p-valor de 0,509. No se rechaza hipótesis nula)
- FIB-4: no se observó una diferencia estadísticamente significativa en este índice a lo largo del seguimiento de los pacientes (prueba de Greenhouse-Geisser, con p-valor de 0,407. No se rechaza hipótesis nula)

En cuanto al análisis estadístico de los parámetros asociados a síndrome metabólico, los resultados fueron los siguientes:

- Colesterol total, esfericidad asumida con p-valor de 0,770.
- Colesterol LDL, prueba de Greenhouse-Geisser p-valor de 0,346.
- Colesterol HDL, esfericidad asumida con p-valor de 0,014. Se rechaza hipótesis nula.
- Triglicéridos, prueba de Friedman con p-valor de 0,036. Se rechaza hipótesis nula
- Glucosa, prueba de Greenhouse-Geisser con p-valor de 0,862
- GOT, prueba de Friedman con p-valor de 0,343

- GPT, prueba de Friedman con p-valor de 0,720
- GGT, prueba de Friedman con p-valor de 0,895

No se observó diferencia estadísticamente significativa del índice de Forns en los pacientes que habían tomado previamente metotrexato (esfericidad asumida, p-valor 0,705).

DISCUSIÓN

No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la evolución de los parámetros de fibrosis hepática. Los índices FIB-4, APRI y Forns fueron similares durante el tratamiento con risankizumab, sin suponer un empeoramiento ni una mejora de los índices de fibrosis hepática en los pacientes del estudio. Por ello, se puede aceptar la hipótesis del estudio: el risankizumab no está relacionado con una evolución desfavorable de los parámetros de fibrosis hepática en pacientes con psoriasis en placas.

Pese a no existir resultados estadísticamente significativos, a la vista de la **figura 6**, sí se pueden intuir ciertas tendencias. Por un lado, los índices FIB-4 y APRI tienden a mostrar un valor más alto a los seis meses del tratamiento, que posteriormente, en el seguimiento a los 12 meses parece igualarse con los valores pre-tratamiento. El valor del índice de Forns, sin embargo, se mantiene constante en la analítica a los 6 meses pero realiza un ascenso al año.

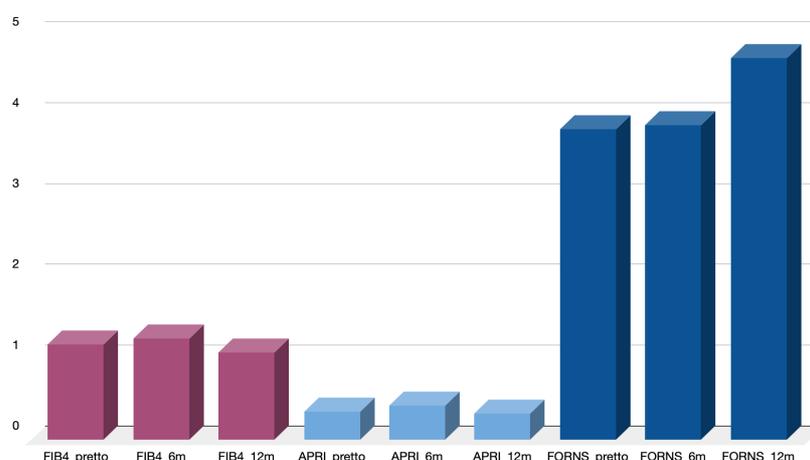


Figura 6. Media de los índices de fibrosis hepática a lo largo del seguimiento

Este resultado es relevante, ya que como se comentaba en la introducción, es común que un mismo paciente asocie psoriasis y HGNA, condicionando así la estrategia terapéutica. Al no empeorar los parámetros de fibrosis hepática a lo largo del tiempo, puede ser interesante tener en cuenta al risankizumab como opción terapéutica.

En cuanto al estudio de los parámetros del síndrome metabólico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el colesterol total, colesterol LDL, glucosa, GOT, GPT ni GGT. No obstante, sí se encontraron diferencias significativas en los niveles de colesterol HDL y de triglicéridos. En las **figuras 7 y 8** se puede observar dichos cambios.

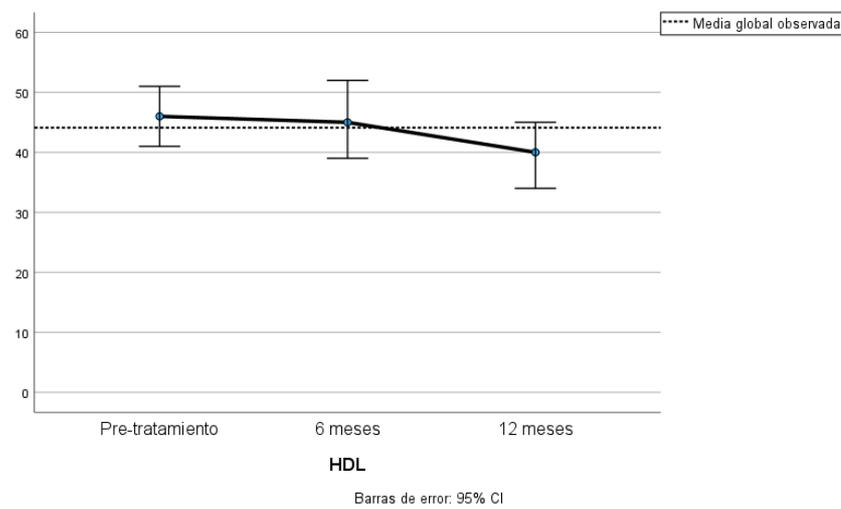


Figura 7. Gráfico que representa los cambios del colesterol HDL a lo largo del seguimiento.

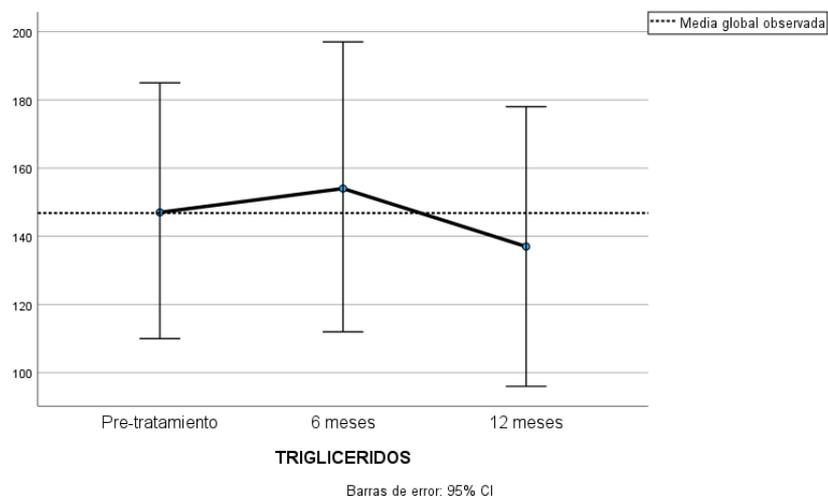


Figura 8. Gráfico que representa los cambios de los triglicéridos a lo largo del seguimiento.

El colesterol HDL desciende tras 12 meses de tratamiento. En principio, este hallazgo podría significar un efecto negativo, sin embargo, para darle una connotación clínica, hay que observar también los niveles de colesterol total y LDL y triglicéridos. El HDL se sintetiza en el hígado e intestino a partir de componentes de degradación de otras lipoproteínas, siendo la principal la LDL. La síntesis de LDL a su vez también depende de la cantidad de colesterol total [27]. A la vista de la **figura 9**, se puede apreciar que tanto los valores del colesterol total como del LDL disminuyen de manera similar a los del HDL, aunque no haya sido estadísticamente significativo. Este descenso en ambos componentes podría explicar el descenso de HDL, siendo incluso un hallazgo positivo, ya que los datos revelan que la tendencia es que a partir de los 12 meses en tratamiento con risankizumab, los valores lipídicos decrecen.

En relación al estudio de la evolución de los triglicéridos, se encontraron diferencias significativas a lo largo del seguimiento de los pacientes. En la **figura 8** se puede apreciar la reducción de los niveles de triglicéridos en la analítica a los 12 meses. Los principales factores asociados a la reducción de triglicéridos son el estilo de vida saludable y el empleo de fármacos reductores de triglicéridos. Como estilo de vida saludable se entiende la eliminación de hábitos tóxicos, actividad física moderada, limitar ingesta calórica y primar el consumo de alimentos sanos [30]. Durante la realización de este estudio no se realizaron intervenciones dietéticas en los pacientes. Tampoco se ha demostrado cambios de peso con antiIL23 en los ensayos clínicos. Los fármacos reductores de triglicéridos son: las estatinas, los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexinatipo 9 (PCSK9) y los fibratos [31]. Desgraciadamente, durante la realización del estudio no se valoró la prescripción de otros fármacos diferentes a los usados para tratar la psoriasis. Por lo que no se puede afirmar con total seguridad que este descenso se debe a la toma de alguno de estos fármacos o es un efecto secundario al risankizumab.

Considerando el descenso de triglicéridos y colesterol en la analítica a los 12 meses, podría considerarse el risankizumab como opción terapéutica en pacientes con psoriasis y dislipemia. Sin embargo, sería conveniente considerar la toma de fármacos hipolipemiantes en futuros estudios de mayor envergadura, para comprobar esta asociación.

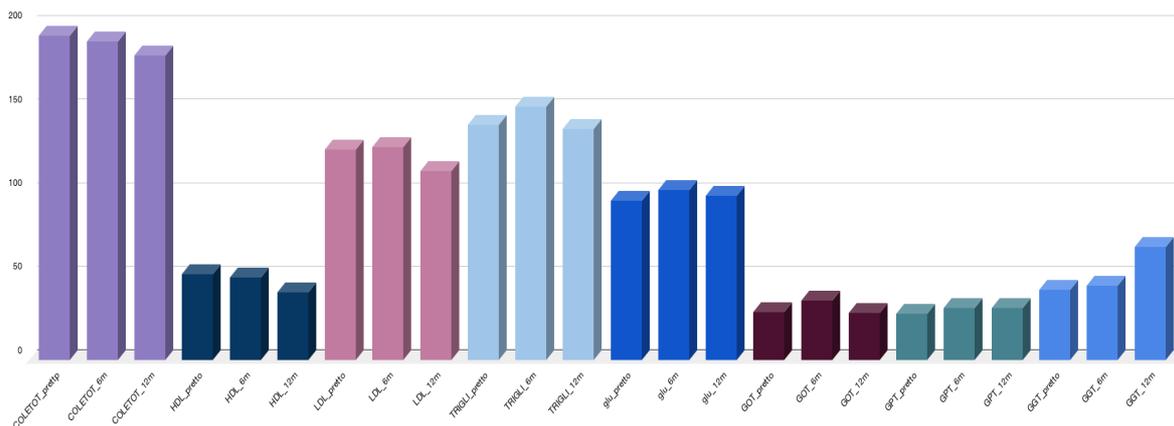


Figura 9. Medias de los valores analíticos a lo largo del seguimiento

Por último, es destacable la tendencia ascendente de la GGT a los 12 meses en la **figura 9**, de la misma manera que ocurría con el índice de Forns en la **figura 6**. El índice de Forns depende, de entre otros valores, de GGT. Por este motivo, el aumento de GGT conlleva un incremento del índice de Forns. A priori este ascenso podría ser desfavorable, puesto que implicaría una mayor evolución a fibrosis hepática en la analítica a los 12 meses. Sin embargo, este aumento podría deberse a un sesgo de selección. Parece que tres de los pacientes participantes en el estudio poseían valores de GGT muy elevados en dicha analítica:

- RIS_14: analítica pre-tratamiento 335 UI/L, analítica a los 6 meses 346 UI/L, analítica a los 12 meses 403 UI/L. Este paciente mostraba un patrón colestásico previo al tratamiento con risankizumab.
- RIS_21: analítica pre-tratamiento 149 UI/L, analítica a los 6 meses 221 UI/L, analítica a los 12 meses 236 UI/L. Mostraba un patrón colestásico previo al tratamiento.
- RIS_36: analítica pre-tratamiento 41 UI/L, analítica a los 6 meses 35 UI/L y analítica a los 12 meses 119 UI/L. Se revisaron todos los valores de la analítica en la que hubo el incremento y se comprobó un aumento parejo de los niveles del VCM. En la historia clínica constaba que ante estas alteraciones el paciente admitió haber consumido alcohol, por lo que esta alteración puede ser atribuible al consumo del mismo.

Además, parece que al tener alguna alteración previa, estos pacientes fueron sometidos a un control más estrecho, disponiendo más analíticas.

Todo lo expuesto, sumado a que el tamaño muestra de la analítica a los 12 meses es considerablemente más reducida (15 vs 37 pacientes), provoca un aumento de la media en este periodo, pudiendo ser esta la causa. Dicho sesgo podría ser resultado aumentando el tamaño muestral y realizando a todos los pacientes los controles con la misma periodicidad. Pese a ello, no se puede descartar que el risankizumab eleve ligeramente los valores de GGT, puesto que se observó un ligero aumento de sus valores incluso en los pacientes que partían de unos niveles elevados.

La toma previa de metotrexato tampoco alteró el resultado del índice de Forns a lo largo del seguimiento, es decir, este índice se mantuvo similar a lo largo del seguimiento de los mismos, independientemente de la toma previa de metotrexato o no, como se puede apreciar en la *figura 10*.

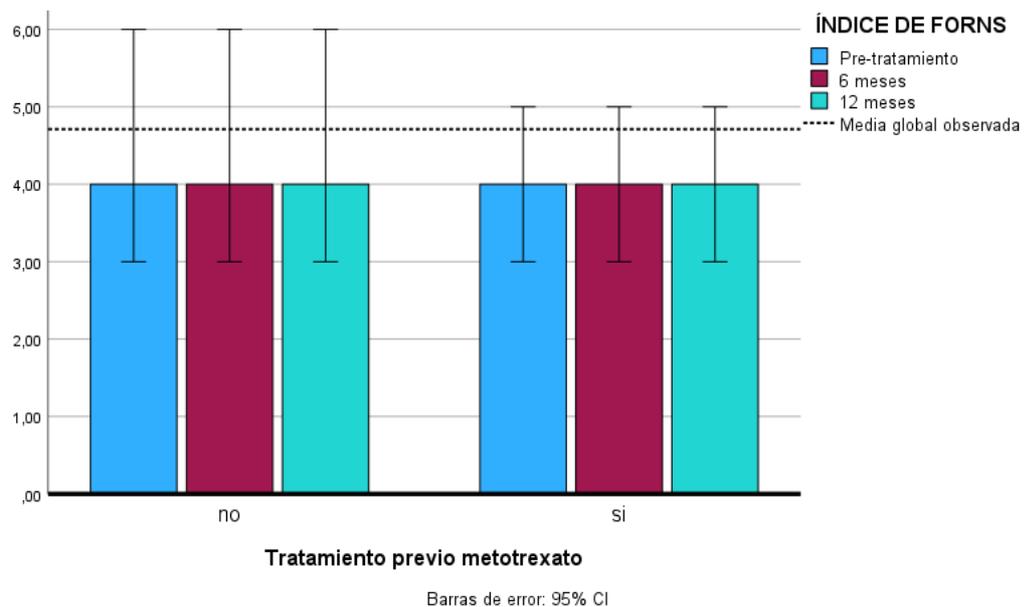


Figura 10. Gráfico de barras en el que se muestra el índice de Forns en a lo largo del seguimiento separado según la toma previa de metotrexato.

Para concluir, se va a describir la evolución de los resultados pre-tratamiento y a los 6 meses, basándose en las *figuras 5, 6 y 9*. No se aprecia ningún cambio abrupto en ninguno de los valores. Sin embargo, en algunos parámetros si se aprecian ligeras modificaciones que podrían indicar tendencias y que merecen un comentario puesto que podrían ayudar a diseñar futuros estudios:

- Índices FIB4 y APRI. En ambos índices se aprecia un discreto aumento de sus valores a los 6 meses del inicio con risankizumab. Ambos índices dependen de los valores de GOT, que a la vista de la **figura 9**, asciende en la misma medida que los índices. Pese a que no es un gran ascenso, debería considerarse y estudiarse el risankizumab como posible etiología. Sin embargo, en la **figura 5**, se aprecia cómo el rango de los valores de GOT en la analítica 6 es de 17-191 UI/L, mientras que en la pre-tratamiento es de 12-55 UI/L, lo que puede sugerir que haya algún valor atípico en la analítica a los 6 meses. Concretamente, existe un paciente que en la analítica pre-tratamiento muestra valores de GOT de 18 UI/L y en la analítica a los 6 meses, aumentan hasta 191 UI/L. El resto de pacientes mantienen unos valores estables. Además de valorar el risankizumab como agente etiológico, también se debería indagar acerca de alguna causa concomitante que pudiera haber disparado dichos valores en este paciente.
- Colesterol total. Se puede ver una ligera caída en los valores de colesterol total a los 6 meses. Al igual que en el caso anterior, deberían valorarse causas externas (como la toma de fármacos hipolipemiantes) pero también que pudiera tener relación con la toma de risankizumab, lo cual sería un efecto positivo.
- Triglicéridos. Se aprecia un aumento de los valores a los 6 meses. Si se revisan los rangos de valores en la **figura 5**, puede verse como que mientras el valor máximo en la analítica pre-tratamiento es de 338 ml/dL, en la analítica a los 6 meses es de 429 ml/dL. En la misma línea que ocurría con GOT, podría deberse a algún paciente con procesos intercurrentes que actúen como valores atípicos o a la toma de risankizumab. Sin embargo, si se revisan los datos, no parece que haya ningún paciente con valores atípicos. Hay pacientes que parten de valores altos y los siguen manteniendo altos, pero no hay pacientes que partiendo de niveles bajos muestren un gran incremento.

LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Una de las principales limitaciones de este estudio son las características de la muestra:

Por un lado, el tamaño muestral es bajo, de tan solo 37 pacientes (solo 15 fueron seguidos más de 12 meses), debido a que al ser un fármaco tan novedoso (está aprobado en el H. General desde hace tan solo 3 años) aun no lo toman muchos pacientes. El tiempo de

seguimiento fue corto, ya que muchos pacientes llevaban menos de un año tomando el fármaco.

Por otro lado, al ser un estudio retrospectivo, los datos analíticos necesarios se obtuvieron de las analíticas disponibles de dichos pacientes. Muchas de ellas no estaban completas ni fueron realizadas en momentos similares. Lo ideal es que todas hubieran sido exactamente cada 6 meses desde el inicio del fármaco y contuvieran todos los valores necesarios.

Tampoco estaba completa la historia clínica de los pacientes. En muchos faltaban datos fundamentales como el consumo de alcohol u el consumo de otros fármacos no relacionados con la psoriasis que pudieran generar daño hepático. Asimismo, muchos de los pacientes de este estudio habían tomado previamente otros fármacos para la psoriasis. Esto puede tener dos consecuencias:

- Que los pacientes de esta muestra tengan formas de psoriasis grave y por eso requirieron previamente otros fármacos sistémicos. Como se comentó en la introducción, las formas graves de psoriasis se asocian también a mayor incidencia de síndrome metabólico. Estas comorbilidades podrían haber interferido en los valores analíticos de los pacientes.
- Que alguno de estos fármacos puedan haber producido previamente daño hepático, alterando así las analíticas de los mismos.

Adicionalmente, hubiera sido ideal disponer de un FibroScan o ecografía hepática (u otra prueba de imagen en la que se pudiera ver el estado hepático) para corroborar el resultado de los índices de fibrosis hepática. Sin embargo, es una técnica de acceso restringido y no tiene indicación de rutina en todos los pacientes con psoriasis. Asimismo, hubiera sido positivo disponer de una serología de hepatitis víricas en todos los pacientes.

También hubiera sido necesario disponer de la dosis acumulada de metotrexato en mg, que fue imposible ya que gran cantidad de las prescripciones fueron realizadas antes de disponer de historia clínica electrónica, por lo que no constaban en el programa informático.

Para finalizar, los principales inconvenientes que tienen los estudios de medidas repetidas son los efectos secuenciales que se derivan de la propia estructura del diseño. Estos efectos pueden ser de dos tipos:

- Efectos de orden. Implica que independientemente del tratamiento aplicado, los pacientes responden bien por el paso del tiempo. Es decir, que lo que ha causado la diferencia no es en sí el tratamiento al que el paciente es sometido, sino al periodo de tiempo transcurrido entre observaciones. Se corrige aleatorizando los tratamientos. Sin embargo cómo en este estudio solo había un fármaco, no fue necesario.
- Efectos residuales. Es la persistencia de la acción del fármaco más allá del tiempo de aplicación. En este estudio este efecto se podría haber visto con la toma de metotrexato previa, que es el fármaco que se ha visto que más interviene en la producción de fibrosis hepática. Por eso también se estudió si la toma previa de metotrexato alteraba la progresión del índice de Forns de manera diferente a los pacientes que no lo habían tomado.

FUTURAS INVESTIGACIONES:

Dado que este estudio sugiere que la toma de risankizumab no empeora los valores de fibrosis hepática y además, parece tener cierto efecto beneficioso sobre el perfil lipídico, sería interesante seguir estudiando el perfil de seguridad hepática de estos fármacos, ya que podrían convertirse en una buena opción para los pacientes con psoriasis y comorbilidades hepáticas.

Para ello, lo ideal sería realizar un estudio de cohortes prospectivo, en el que se hiciera un grupo de pacientes con psoriasis y tratamiento con risankizumab y otro grupo con psoriasis y en tratamiento con otro fármaco. La muestra debería ser más amplia, aleatoria, y con un seguimiento más prolongado (de al menos 24 meses).

Además, todos los pacientes incluidos en el estudio deberían tener:

- Anamnesis completa: edad, sexo, consumo de alcohol y tabaco, patologías previas
- Fármacos consumidos a lo largo de la vida del paciente que puedan ser hepatotóxicos y su dosis acumulada.

- Fármacos que puedan haber interferido con las anomalías metabólicas existentes en el síndrome metabólico y su dosis acumulada: hipoglucemiantes, hipolipemiantes y antihipertensivos
- Analíticas seriadas cada 6 meses en las que hubiera: hemograma y bioquímica con perfil hepático con GOT, GPT, GGT
- FibroScan y/o ecografía hepática informada por un especialista

La envergadura de este estudio haría que fuera mucho más caro y dilatado en el tiempo. Sin embargo, se obtendrían unos resultados más fiables y extrapolables a la población con psoriasis, con los que se podrían hacer recomendaciones más seguras.

CONCLUSIONES

- Los parámetros de fibrosis hepática, medidos con los índices FIB-4, APRI y/o Forns no han mostrado cambios estadísticamente significativos a lo largo del seguimiento de los pacientes en tratamiento con risankizumab.
- Los valores de colesterol total, colesterol LDL, glucosa, GOT, GPT y GGT no han mostrado cambios estadísticamente significativos a lo largo del seguimiento de los pacientes en tratamiento con risankizumab.
- Los valores de colesterol HDL sí han mostrado un cambio estadísticamente significativo a lo largo del estudio. Se ha visto una reducción de los mismos a los 12 meses de tratamiento con risankizumab. Este descenso se puede explicar por el descenso similar (aunque no estadísticamente significativo) de los niveles de colesterol total.
- Los valores de los triglicéridos también tuvieron un cambio estadísticamente significativo. Se ha visto una reducción de los mismos a los 12 meses de tratamiento con risankizumab.
- En los pacientes que recibieron previamente tratamiento con metotrexato se observan resultados similares de la progresión de fibrosis hepática (medidos con el índice de Forns) que en los que no tomaron metotrexato como fármaco previo
- No se describieron cambios abruptos en la evolución de los resultados pre-tratamiento y a los 6 meses del tratamiento con risankizumab en los índices de fibrosis hepática ni en los de síndrome metabólico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peramiquel Fonollosa L, Dalmau Arias J, Pimentel Villasmil L, Puig Sanz LL. Psoriasis, clínica, tratamiento y novedades. *Farmacia profesional-Elsevier*. 2004; 18(9):68-72.
2. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med*. 2013; 74(4):315-20.
3. Londoño A, González C, Castro L, Puig LI. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol*. 2013; 20(4):228-236.
4. Rodríguez-Zúñiga M.J.M, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Relación entre psoriasis y síndrome metabólico en Latinoamérica. Revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108(4):326-334.
5. Dowlatshahi EA, van der Voort EAM, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(2): 266–82.
6. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190(1): 1–9.
7. Bonanad C, González-Parra E, Rivera R, Carrascosa J.M, Daudén E, Olveira A, Botella-Estrada R. Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular. *Actas Dermosifiliogr*. 2017; 108(9):800-808.
8. Rivera R, Vanaclocha F. Hígado graso no alcohólico y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101(8):657-658.
9. 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.
10. Marín Gabriel JC, Solís Herruzo JA. Predicción de fibrosis hepática con pruebas no invasivas: Una apuesta de futuro. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100(10):605–10.
11. González MG, Lalastra CS. Biopsia hepática percutánea. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013; 105(2):113.
12. Lee J, Vali Y, Boursier J, Spijker R, Anstee QM, Bossuyt PM, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021; 41(2):261–70.
13. Kariyama K, Nouse K, Toyoda H, Tada T, Hiraoka A, Tsuji K, et al. Utility of FIB4-T as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(2):203.
14. Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014; 79(3):187–99.
15. González Guilabert MI, Hinojosa Mena-Bernal C, del Pozo González J, del Pozo Pérez MA. Estudio retrospectivo de la capacidad de evaluación de fibrosis hepática del FibroScan®, APRI, FIB-4 y FORNS con referencia a la biopsia hepática de pacientes con hepatitis crónica C, mono y coinfectados con VIH. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(6):425–32.

16. Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. El valor predictivo de FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex e índice Forns para estimar de forma no invasiva la fibrosis en las enfermedades hepáticas de la hepatitis C y no hepatitis C. *Hepatología*. 2008;47(2):762–3
17. Cuervo MM, Velásquez MM. Tras los pasos de la interleucina-23. Su papel en psoriasis. *Rev Argent Dermatol*. 2019;100(2):1–10.
18. Torres T. Inhibidores selectivos de la IL-23: los recién llegados al tratamiento de la psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2018; 109(8):674–6.
19. PsA: IL23 Inhibition. Targeting IL23 a hit in psoriatic arthritis. 20 diciembre 2017. <https://arthritis-rheumatism.com/psa-il23-inhibition/> (acceso 11-04-2023)
20. Naik PP. Adverse effects of anti-interleukin-23 agents employed in patients with psoriasis: A systematic review. *Dermatology*. 2022; 238(5):886–96.
21. Informe de Posicionamiento terapéutico de risankizumab (Skyrizi) en el tratamiento de psoriasis en placas. AEMPS, 27 marzo 2020. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_7-2020-risankizumab-Skyrizi.pdf?x71164 (acceso 19-04-2023)
22. European Public Assessment Report de Skyrizi® (risankizumab). CHMP, 28 febrero 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf (acceso 19-04-2023)
23. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate- to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet* 2018; 392: 650–661.
24. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley J, Ryan C, Krueger J, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial; *The Lancet*. 2019; 394(10198):576-586.
25. Munera-Campos M, Vilar-Alejo J, Rivera R, Carrascosa J-M, Daudén E, Herrera-Acosta E, et al. The risk of hepatic adverse events of systemic medications for psoriasis: a prospective cohort study using the BIOBADADERM registry. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2110–7.
26. Carrascosa J.M, Puig L, Romero I.B, Salgado-Boquete L, del Alcázar L, Lencina J.J.A, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Parte 2 «Manejo de poblaciones especiales, pacientes con comorbilidad y gestión del riesgo». *Actas Dermosifiliogr*. 2022; 113(2022):583-609.
27. Podoswa-Ozerkovsky N, Amaya-Guerra M, Barba-Gómez J.F, Estrada-Aguilar L, Gómez-Flores M, Lopez-tello-Santillán A.L, et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis. *Gac.Méd.Méx*. 2020; 156(5):454-462.
28. Machancoses A, Pitarch R. Índice de Forns. Calculadoras rccc. 2013. <https://www.rccc.eu/calculadoras/Forns.html> (acceso 17-03-2023)
29. Machancoses A, Pitarch R. FIB4 score. Calculadoras rccc. 2013. <https://www.rccc.eu/calculadoras/Fib4.html> (acceso 17-03-2023)

30. Maldonado Saavedra O, Ramírez Sánchez I, García Sánchez JR, Ceballos Reyes GM, Méndez Bolaina E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. *Rev Mex Cienc Farm.* 2012; 43(2):7–22.
31. Pérez-Martínez P, Pérez-Jiménez F. Treatment of mild-to-moderate hypertriglyceridemia. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33 Suppl 2:69–74.

ANEXO I: Dictamen favorable del Comité de Ética:



INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ, tras evaluar las aclaraciones solicitadas en su reunión del día 30 de enero de 2023, acta 2/2023 a D^a Claudia Millán del Proyecto de Investigación (TFG): Evolución de los parámetros de fibrosis hepática en psoriasis tratada con anti-IL23. Protocolo versión 1.0

Servicio: Dermatología Hospital General Universitario de Castellón
Investigador principal: Dr. Gerard Pitarch Bort Colabora: D^a Claudia Millán Alcolea

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología
Secretaria	D^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	D^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. Manuel Batalla Sales Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología D^a Ana Fernández Herrero Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Lda en Derecho

Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 - www.castello.san.gva.es

**D. Raúl Ferrando Piqueres**

Jefe Servicio de Farmacia

D. Jesús Lucas García

Facultativo Especialista Pediatría

D^a M. Lidón Mateu Campos

Facultativo Especialista de Medicina Intensiva

D^a Eufemia Marcos González

Diplomada en Trabajo Social

D^a Nayara Pérez Sánchez

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

D^a María Teresa Pitarch Saborit

Miembro lego

D^a Rocío Ramos Aparici

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

D^a Ana Sánchez Llopis

Facultativo Especialista en Urología

D. Carlos J. Soriano Navarro

Facultativo Especialista Cardiología

D. Juan Francisco Tosca Flores

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a,

Firmat per Berta Claramonte Clausell el
28/02/2023 13:48:51



Secretaria Técnica del CEIm Hospital General Universitario de Castellón

ANEXO II: Valores de FIB4, APRI y Forns:

Codigo Paciente	FIB4_p retto	FIB4_6 m	FIB4_1 2m	APRI_p retto	APRI_6 m	APRI_1 2m	Forns_p retto	Forns_6 m	Forns_1 2m
RIS_01	3,17	3,71	-	0,81	0,67	-	8,5	8,22	8,2
RIS_02	0,65	0,64	0,97	0,25	0,28	0,32	3,55	2,87	3,67
RIS_03	1,66	1,73	1,55	0,79	0,65	0,78	4,64	4,7	5,07
RIS_04	1,26	4,17	1	0,3	2,83	0,24	5,05	4,32	4,35
RIS_05	-	-	-	-	-	-	3,4	3,41	-
RIS_06	1,12	1,03	0,77	0,38	0,36	0,25	4,2	4,2	3,55
RIS_08	0,58	0,6	0,44	0,22	0,22	0,17	2,8	2,71	2,76
RIS_09	-	0,91		-	0,19		3,13	2,98	
RIS_10	-	-		-	-		0,42	0,22	
RIS_11	-	-		-	-		1,22	1,32	
RIS_12	1,23	1,05	1,12	0,27	0,26	0,26	4,77	4,79	4,39
RIS_13	1,3	1,29	1,13	0,21	0,25	0,24	4,8	4,17	4,21
RIS_14	1,68	1,86	1,67	0,31	0,31	0,34	7,91	7,61	7,6
RIS_15	-	-		-	-		3,12	2,99	
RIS_16	0,95	0,82	0,91	0,43	0,51	0,36	2,82	2,52	2,58
RIS_17	1,47	1,55	1,54	0,27	0,28	0,23	4,59	4,3	4,51
RIS_18	1,52	-		0,75	-		4,35	5,2	
RIS_19	0,8	-	-	0,13	-	-	3,72	4,24	4,65
RIS_20	0,64	0,62		0,29	0,29		2,64	2,37	
RIS_21	0,38	0,35	0,47	0,15	0,15	0,2	3,48	4,1	3,82
RIS_22	1,45	1,04	1,13	0,25	0,17	0,18	5,74	5,17	5,48
RIS_23	1,05	0,79	1,14	0,38	0,29	0,51	4,33	4,08	4,39
RIS_24	1,13	1,69	1,77	0,22	0,32	0,51	5,3	6,15	6,59
RIS_25	2,02	1,99		0,25	0,27		7,12	6,67	
RIS_26	-	0,53		-	0,19		1,67	2,98	
RIS_27	-	-		-	-		2,11	3,35	
RIS_28	0,52	0,53	0,56	0,33	0,31	0,32	3,26	-	-
RIS_29	-	-		-	-		2,35	2,35	
RIS_30	0,92	0,81		0,37	0,29		2,58	2,47	
RIS_31	-	-		-	-		4,36	4,7	
RIS_34	1,02	0,72		0,48	0,5		1,6	1,95	

RIS_35	0,8	0,71		0,31	0,28		4,35	3,48	
RIS_36	1,64	2,07		0,68	0,96		5,46	5,93	
RIS_38	0,7	0,77		0,34	0,37		3,55	4,11	
RIS_39	-	-		-	-		2,86	3,36	
RIS_40	0,75	0,83		0,18	0,19		3,18	3,17	
RIS_43	1,61	-		0,23	-		3,68	3,51	

NOTA: Las celdas con un guión (-) indican que el paciente no tenía los valores analíticos suficientes como para calcular dicho índice. Las celdas con un espacio () indican que el paciente no tenía una analítica disponible en el momento necesario.