

EXPLORACIÓN HEPÁTICA CON FIBROSCAN Y CAP EN PACIENTES NO OBESOS CON ARTRITIS REUMATOIDE Y PSORIÁSICA. EFECTO DE LAS DOSIS ACUMULADAS DE METOTREXATO

P015

Miriam Ruiz-Ponce¹, Laura Cuesta-López¹, María Dolores López Montilla¹, María Lourdes Ladehesa-Pineda¹, Antonio Barranco¹, María Ángeles Puche-Larrubia¹, Carlos Perez-Sanchez^{1,2,3}, Maria del Carmen Abalos-Aguilera¹, Desirée Ruiz-Vilchez¹, Pedro Ortiz-Buitrago¹, Inmaculada Ruiz-Cáceres⁴, Diana Corona-Mata^{4,5}, María Casares-Jimenez^{4,5}, Chary Lopez-Pedrerá¹, Alejandro Escudero-Contreras¹, Eduardo Collantes-Estevez¹, Clementina López-Medina¹, Iván Arias-de la Rosa¹, Nuria Barbarroja^{1,2}

¹Servicio de Reumatología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)/Hospital Universitario Reina Sofía/Universidad de Córdoba, España

²Cobiomic Bioscience S.L, Córdoba, España

³Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba

⁴Unidad de Enfermedades Infecciosas, IMIBIC/ Hospital Universitario Reina Sofía/ Universidad de Córdoba, España

⁵CIBERINFEC, ISCIII - CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España



INTRODUCCIÓN

La disfunción hepática puede ser considerada una manifestación extraarticular de la Artritis Psoriásica (APs) y la Artritis Reumatoide (AR), pero los factores que contribuyen a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) en el contexto de la Artritis Inflamatoria (AI) no se han dilucidado completamente. Además, actualmente, persiste la controversia en torno a los posibles efectos perjudiciales para el hígado asociados al metotrexato (MTX).

OBJETIVOS

- Determinar la presencia de esteatosis y fibrosis hepática en pacientes con AR y APs sin obesidad, utilizando la técnica FibroScan y el Parámetro Atenuado por Coeficiente (CAP)
- Analizar la relación entre el daño hepático y las características clínicas de la enfermedad
- Comparar la eficacia predictiva de índices de riesgo de enfermedad hepática
- Determinar la influencia de las dosis acumuladas de metotrexato

MÉTODOS

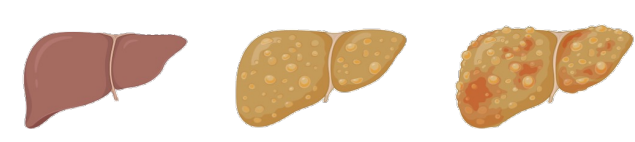
1. Estudio transversal en cohorte 108 pacientes diagnosticados con AI, sin obesidad ($BMI < 30$)

- 57 pacientes con Artritis Reumatoide

- 51 pacientes con Artritis Psoriásica



Análisis de parámetros clínicos y de laboratorio, enzimas hepáticas



Evaluación del riesgo de esteatosis/fibrosis hepática: HSI, FLI, TyG, APRI y FIB-4

Hepatic Steatosis index (HSI)	Fatty liver index (FLI)	TyG index
8 x ALT/AST + BMI (+ 2 si diabetes, + 2 si mujer)	IMC, circunferencia de cintura, triglicéridos, GGT	$\ln(\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{triglicéridos (mg/dL)})/2$

AST to Platelet Ratio index (APRI)	Fibrosis-4 (FIB-4)
$[(\text{AST (U/L)}/\text{AST (Upper Limit of normal)})/\text{Plaquetas} \times 100]$	$\text{Edad (años)} \times \text{AST (U/L)} / [\text{PLT} (10^9/\text{L}) \times \text{ALT}^{1/2} (\text{U/L})]$

FibroScan → evaluación grado rigidez o fibrosis hepática

CAP (Coefficient Attenuated Parameter) → determinación y cuantificación del porcentaje de infiltración de grasa en el hígado.

2. Los pacientes con AI que recibieron metotrexato (57 en total: 33 AR + 25 APs) se dividieron en dos grupos según dosis acumuladas de metotrexato

Cálculo retrospectivo dosis acumuladas de metotrexato

BAJO RIESGO HEPATOTÓXICO → (<1.5g)

ALTO RIESGO HEPATOTÓXICO → (>1.5g)

1. Características clínico-analíticas de pacientes con Artritis Psoriásica y Artritis Reumatoide

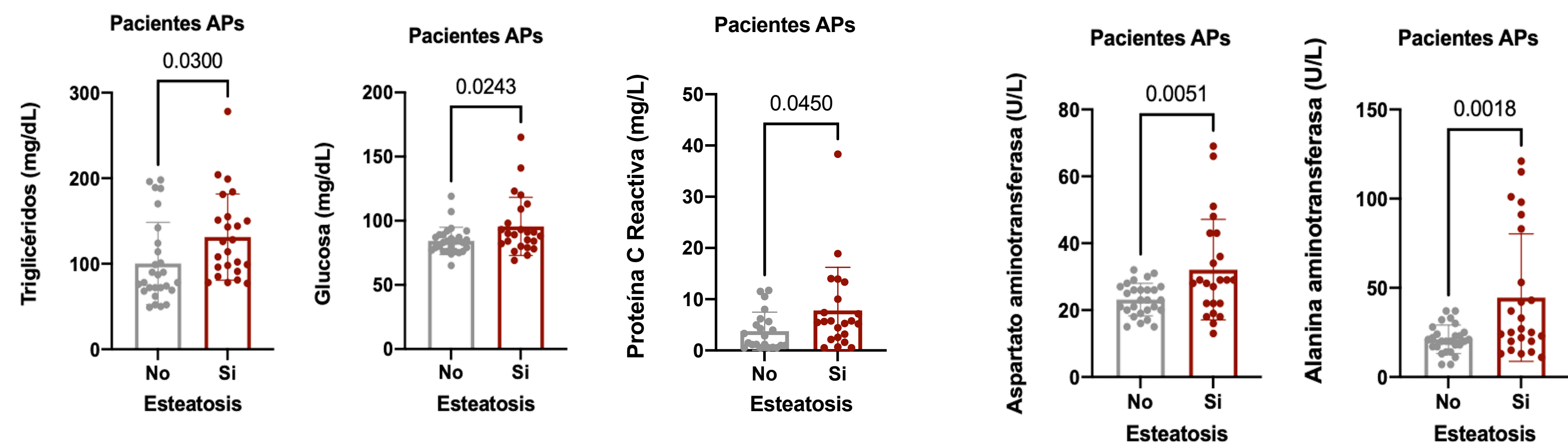
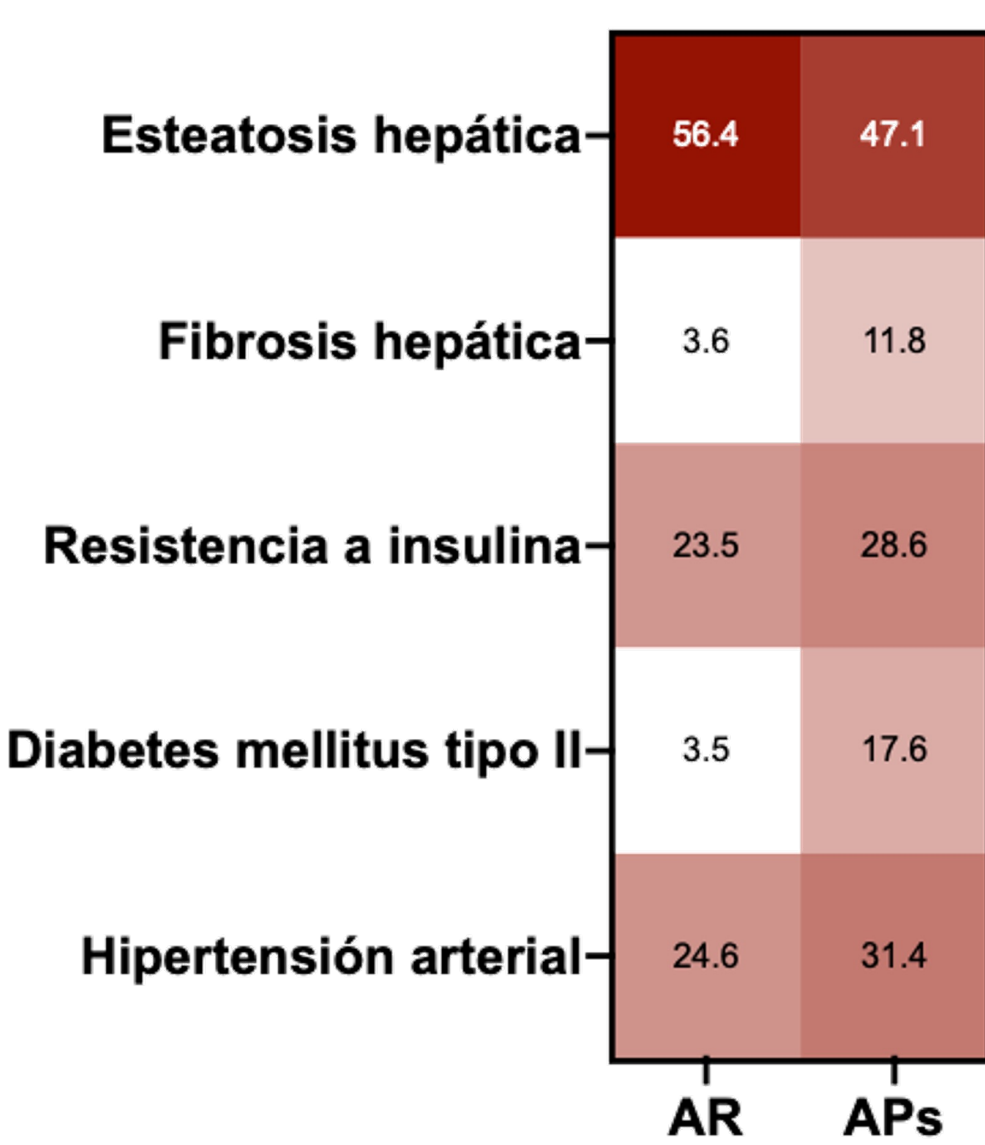
Parámetros clínicos		Comorbilidades	
Mujer/Hombre (n/n)	62/46 (108)	Diabetes mellitus tipo II (%)	10,20
Edad (años)	55,52 ± 13,22	Resistencia a la insulina (%)	26,00
Duración de la enfermedad (años)	6,90 ± 6,22	Hipertensión arterial (%)	27,80
IMC (kg/m²)	26,67 ± 2,94	Esteatosis hepática (%)	51,90
		Fibrosis hepática (%)	7,50
		Índices de riesgo de enfermedad hepática – FibroScan® y CAP™	
		TyG	4,53 ± 0,22
		APRI	0,27 ± 0,14
		FIB-4	1,25 ± 0,68
		HSI	36,29 ± 4,57
		FLI	43,33 ± 25,00
		FS (kPa)	4,81 ± 1,98
		CAP (dB/m)	246,13 ± 54,62
		Tratamientos	
		AINes(%)	59,30
		Glucocorticoides (%)	38,10
		Metotrexato (%)	53,70
		Leflunomida (%)	23,10
		Hidroxicloroquina (%)	31,60
		Biológicos (%)	11,10
		Estatinas (%)	21,30
		Biomarcadores hepáticos	
		AST (U/L)	25,24 ± 9,23
		ALT (U/L)	27,20 ± 20,39
		ALP (U/L)	69,97 ± 19,52
		GGT (U/L)	32,06 ± 31,62
		LDH (U/L)	216,35 ± 37,78
		Plaquetas (10³/μL)	249,55 ± 69,96
		C3 (mg/dL)	147,02 ± 112,45
		Bilirrubina total (mg/dL)	0,67 ± 0,32
		Albumina (g/dL)	4,44 ± 0,25

Los datos representan las medias ± desviación típica. APs: Artritis Psoriásica; AR: Artritis Reumatoide; IMC: índice de masa corporal; DAS-28: Disease Activity Score-28; DAPSA: Disease Activity for Psoriatic Arthritis; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCR: proteína C reactiva; HOMA-IR: homeostasis model assessment; HDL: colesterol: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; ALP: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; C3: complement component 3; TyG: triglicéridos and glucose index; APRI: AST to platelet ratio index; FIB-4: the Fibrosis-4 Index; HSI: Hepatic Steatosis Index; FLI: Fatty Liver Index; CAP: Coefficient Attenuated Parameter, FibroScan; AINes: antiinflamatorios no esteroideos.

Los pacientes con AR y APs presentaron baja actividad de la enfermedad (DAS28=2,85 ± 1,35, DAPSA = 11,38 ± 7,43), una duración media de la enfermedad de 6,90 ± 6,22 años y hasta un 51,90% de esteatosis hepática y un 7,5% de fibrosis hepática, a pesar de la ausencia de obesidad, según los análisis mediante FibroScan y CAP.

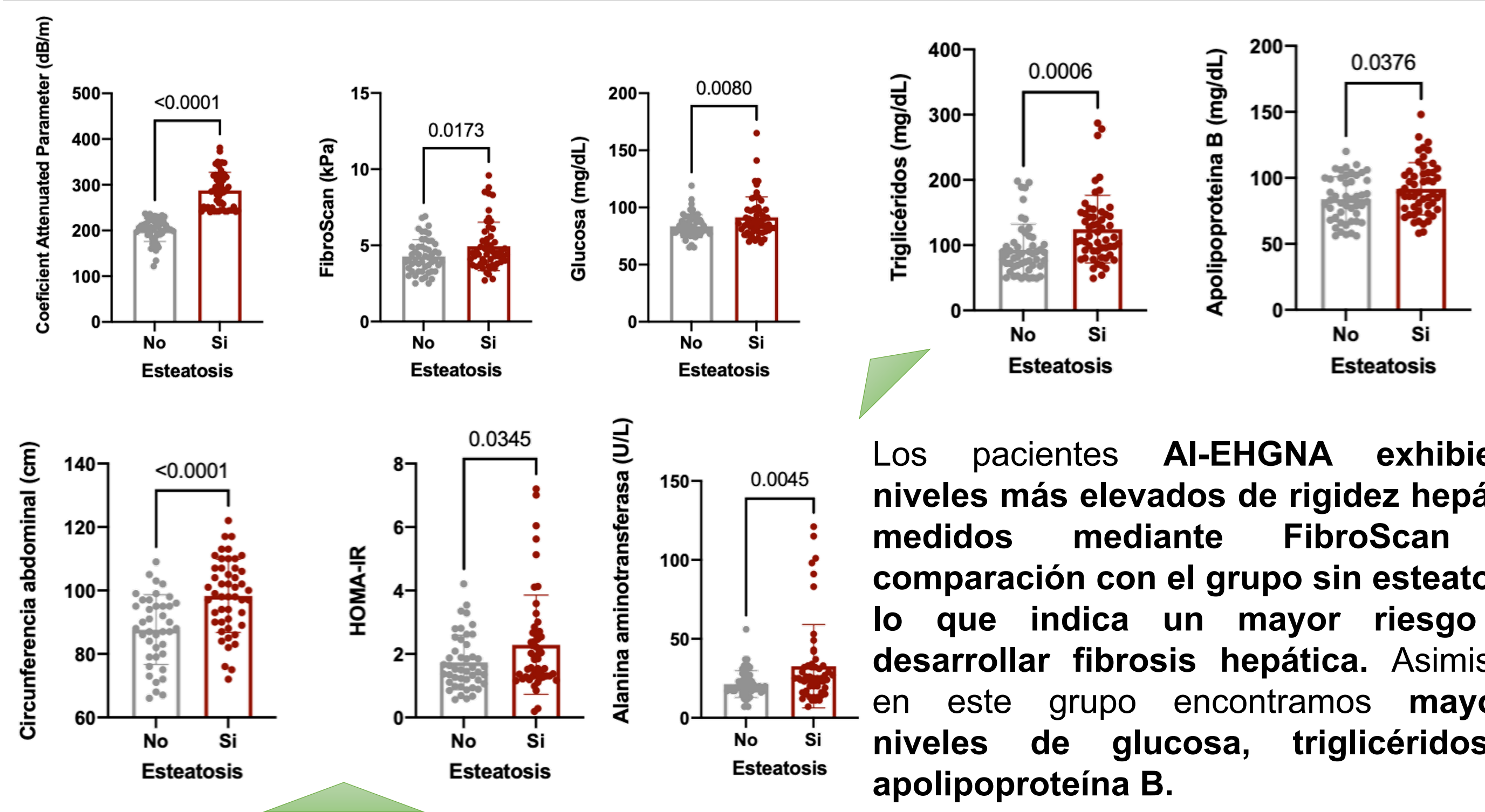
4. Artritis Reumatoide versus Artritis Psoriásica

Se observa una proporción similar de pacientes sin obesidad que presentan esteatosis entre AR (56%) y APs (47%). No obstante, se observa mayor proporción de fibrosis hepática en el grupo de APs (12%) respecto a AR (3,6%). Por otro lado, se observó mayor presencia de hipertensión, resistencia a insulina y diabetes en el grupo de APs comparado con pacientes AR.



Los pacientes de APs con esteatosis presentaban niveles significativamente elevados de glucosa y triglicéridos, PCR, así como de las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).

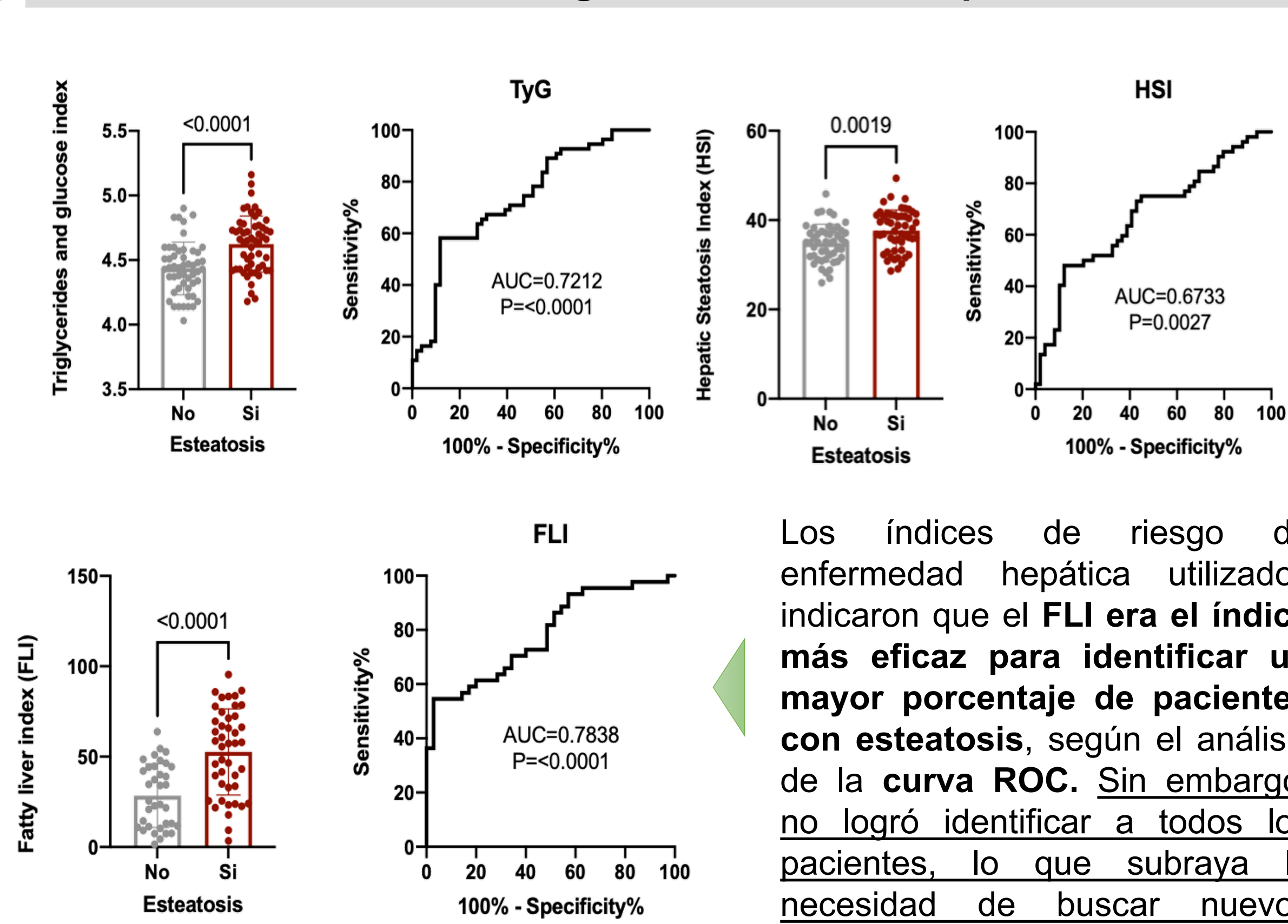
2. Estudios de asociación: pacientes AI con esteatosis versus pacientes AI sin esteatosis



Los pacientes AI-EHGNA exhibieron niveles más elevados de rigidez hepática medidos mediante FibroScan en comparación con el grupo sin esteatosis, lo que indica un mayor riesgo de desarrollar fibrosis hepática. Asimismo, en este grupo encontramos mayores niveles de glucosa, triglicéridos y apolipoproteína B.

Se encontraron altos valores de circunferencia abdominal y HOMA-IR en el grupo AI-EHGNA, sugiriendo una asociación con el estado de resistencia a insulina. En cuanto a los biomarcadores clásicos de enzimas hepáticas, el grupo con AI-EHGNA mostraron valores significativos elevados de alanina aminotransferasa.

3. Índices de riesgo de enfermedad hepática



Los índices de riesgo de enfermedad hepática utilizados indicaron que el FLI era el índice más eficaz para identificar un mayor porcentaje de pacientes con esteatosis, según el análisis de la curva ROC. Sin embargo, no logró identificar a todos los pacientes, lo que subraya la necesidad de buscar nuevos biomarcadores.

5. Dosis acumuladas de metotrexato

	<1.5 gr. dosis acumuladas de metotrexato	>1.5 gr. dosis acumuladas de metotrexato
Parámetros clínicos		
Mujer/Hombre (n/n)	21/14 (35)	19/18 (37)
Edad (años)	57,94 ± 12,73	57,92 ± 13,02
Duración de la enfermedad (años)	5,26 ± 6,69	8,76 ± 4,61 ^a
DAPSA	9,74 ± 3,96	11,85 ± 7,42
DAS-28	2,80 ± 1,36	2,71 ± 1,14
IMC (kg/m²)	26,47 ± 2,92	26,16 ± 3,04
Comorbilidades		
Resistencia a insulina (%)	32,40	17,60
Diabetes mellitus tipo 2 (%)	17,10	10,80
Hipertensión (%)	28,60	29,70
Perfil inflamatorio		
VSG (mm/h)	17,09 ± 25,43	18,29 ± 25,84
PCR (mg/L)	5,29 ± 5,38	5,84 ± 8,35
Perfil metabólico		
Glucosa (mg/dL)	90,51 ± 18,95	87,62 ± 14,80
Insulina (mU/L)	10,36 ± 7,39	7,83 ± 3,86 ^a
HOMA-IR	2,32 ± 1,60	1,67 ± 0,81 ^a
Colesterol total (mg/dL)	197,34 ± 28,03	203,32 ± 33,99
LDL-Colesterol (mg/dL)	64,62 ± 20,32	60,92 ± 17,24
LDL-Colesterol (mg/dL)	111,29 ± 22,21	121,46 ± 29,22
Apolipoproteína A (mg/dL)	155,06 ± 30,47	139,76 ± 30,99 ^a
Apolipoproteína B (mg/dL)	85,12 ± 15,09	89,50 ± 18,79
Triglicéridos (mg/dL)	107,63 ± 43,96	104,30 ± 50,34
Lipoproteína A (mg/dL)	28,55 ± 25,27	35,70 ± 33,69
Hemoglobina glicosilada (%)	5,64 ± 0,43	5,56 ± 0,36
Homocisteína (mg/dL)	2,76 ± 0,92	2,30 ± 0,55 ^a

No se encontraron diferencias significativas en marcadores de actividad de la enfermedad y reactantes de fase aguda entre los grupos de dosis acumulada. Se observó un mayor duración de la enfermedad, y menores niveles de insulina, HOMA-IR y apoA en el grupo de pacientes con mayor dosis acumulada.

CONCLUSIONES

1) Pacientes con AR y APs, sin obesidad, presentan esteatosis hepática significativa no reflejada en parámetros bioquímicos. 2) Los índices de daño hepático utilizados no identifican efectivamente esteatosis, destacando la necesidad de nuevos biomarcadores. 3) Estos hallazgos subrayan la necesidad de una evaluación hepática integral en pacientes con IA sin obesidad y baja actividad. 4) Altas dosis acumuladas de MTX no parecen influir en la presencia de esteatosis en comparación con bajas dosis.

