

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON
ESPECIALIZACIÓN EN INMUNOLOGÍA**

**CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA,
LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTOR DE
NECROSIS TUMORAL ALFA Y EL GRADO DE
INSULINORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
PSORIASIS. C.H.DR.A.A.M. DICIEMBRE, 2010.**

POR

Dr JOSÉ MANUEL RÍOS YUIL

2011



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRIA EN CIENCIAS
BIOMÉDICAS



UP-FM-MCB/2011-024
Panamá, 8 de enero de 2011

Doctor
José M. Ríos Yuil
Estudiante
Maestría en Ciencias Biomédicas
E. S. D.

Estimado Doctor Ríos:

Por este conducto, le informo que su Código de Inscripción de tesis del Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas es 327-15-01-10-19.

Agradezco su pronta atención, me suscribo de usted.

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink that reads 'Argentina Ying'.

Argentina Ying
Coordinadora
Maestría en Ciencias Biomédicas

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a Dios y a mi familia porque siempre me han apoyado a lo largo de mi vida. A Dios, por haberme dado nuevas fuerzas y haberme guiado por el camino recto. A mi Padre, por siempre brindarme su apoyo incondicional y su guía, por lo que ha sido piedra angular en mi desarrollo personal, intelectual y académico. También a mi Madre, por su amor y porque permanentemente me ha estimulado a luchar, a no rendirme y a dar lo mejor de mí. A mi hermano, por todas las veces que me brinda ánimo cuando lo necesito y por avivar mi fe. A mi hermana, por su apoyo y por ser siempre un estímulo para mi superación personal. A mi madrina de confirmación, por el infinito amor y ayuda que me brinda. A mi asesor, por todo su apoyo y confianza en mí.

AGRADECIMIENTO

Al Dr Manuel Adames Mitre, por haberme asesorado en la preparación de esta tesis, por sus enseñanzas a lo largo de la maestría y por su apoyo permanente y desinteresado

Al Doctor Manuel Escala por haber revisado y aprobado la realización de este trabajo

A la Doctora Yanara Guevara por su gran colaboración en la realización de la fase clínica de este trabajo

A los Doctores Osvaldo Samudio, Emma Yuil de Ríos y Horacio Correa por haber referido a los pacientes que participaron en el estudio

Al Dr Manuel Ríos Castro, Arq Diana Ríos Yuil, Pbro Manuel Ríos Yuil, Mgtra. Fátima Vargas, Mgtra. Argentina Ying, Dra. Rossana Reed, Dra. Markela de Quinzada, Lic Lais Mudarra, Lic Blanca Araúz, Lic Zoraida Valverde, Tec Ana De León, Tec Aracelly Sánchez, Tec Thelsy Rodríguez, Dr Freddy Díaz, Dra. Ildania Atencio, Dra. Dalila Mirones, Lic Alexa Precilla y Mgtra. Carmen Indira Espino por sus distintos aportes para la realización de este estudio

A los pacientes que participaron en el estudio

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO	PÁGINA
PÁGINA DEL TÍTULO	1
HOJA DE APROBACIÓN	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
ÍNDICE GENERAL	V
ÍNDICE DE CUADROS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
RESUMEN	13
SUMMARY	14
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	15
1 1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
1 2 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	17
1 3 JUSTIFICACIÓN	17
1 4 OBJETIVOS	21
1 4 1 GENERAL	21
1 4 2 ESPECIFICOS	21
1 5 HIPÓTESIS	22
CAPÍTULO II: FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	23
2 1 GENERALIDADES	23
2 2 FISIOPATOLOGIA	24
2 2 1 FACTORES GENÉTICOS	25
2 2 1 1 LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD	27
2 2 1 2 INFLUENCIA DE LOS GENES DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD	28

2 2 1 3	INFLUENCIA DE LOS GENES DE LAS CITOCINAS	30
2 2 1 4	OTROS GENES Y LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD	33
2 2 2	FACTORES INMUNOLÓGICOS	36
2 2 2 1	EL SISTEMA INMUNE CUTANEO	36
2 2 2 2	LA RED DE CITOCINAS DE LA PSORIASIS	39
2 2 3	FACTORES AMBIENTALES	44
2 3	RELACION CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	46
2 3 1	LA PSORIASIS COMORBILIDADES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	46
2 3 2	LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA	50
2 3 3	LA PSORIASIS, EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α) Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	52
2 4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	56
2 5	HISTOPATOLOGÍA	59
2 6	DIAGNÓSTICO	60
2 7	EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO	60
2 8	TERAPEUTICA	60
CAPÍTULO III: ASPECTOS METODOLÓGICOS		63
3 1	TIPO DE ESTUDIO	63
3 2	POBLACIÓN DE ESTUDIO	63
3 2 1	ÁREA Y LUGAR DEL ESTUDIO	63
3 2 2	UNIVERSO Y MUESTRA	63
3 2 3	SUJETOS DE ESTUDIO	64
3 2 4	CRITERIOS DE SELECCIÓN	64
3 2 4 1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	64
3 2 4 2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	65
3 2 4 3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	66
3 2 5	VARIABLES	67
3 3	MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	71

3 3 1	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	71
3 3 2	PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION	71
3 4	CONSIDERACIONES ÉTICAS	83
3 5	PLAN DE TABULACIÓN Y ANALISIS DE LOS DATOS	83
3 6	PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS	84
3 7	ORGANIZACIÓN	85
3 7 1	RECURSOS HUMANOS	85
3 7 2	RECURSOS MATERIALES	85
3 7 3	PRESUPUESTO Y RECURSOS FINANCIEROS	85
3 7 4	CRONOGRAMA	86
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN		87
4 1	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO	88
4 2	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR EDAD	91
4 3	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR EDAD DE APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD	94
4 4	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD	96
4 5	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR PROVINCIA DE PROCEDENCIA	98
4 6	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR PESO	100
4 7	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR TALLA	103
4 8	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL	106
4 9	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGUN LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (PASI)	109
4 10	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS VALORES DE GLICEMIA	111
4 11	DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS VALORES DE INSULINEMIA	114
4 12	DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EL	

	GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA (HOMA)	117
4 13	DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGÚN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TNF- α	120
4 14	GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA (PASI) Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA, LA GLICEMIA Y LA INSULINEMIA	124
4 15	GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α	127
4 16	GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LA INSULINORRESISTENCIA	129
	CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	131
5 1	CONCLUSIONES	131
5 2	RECOMENDACIONES	133
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	134
	ANEXOS	143

ÍNDICE DE CUADROS

1. **TABLA I:** DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 88
2. **TABLA II:** DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 91
3. **TABLA III:** DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE APARICIÓN DE LA PSORIASIS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 94
4. **TABLA IV:** DISTRIBUCIÓN POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA PSORIASIS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 96
5. **TABLA V:** DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 98
6. **Tabla VI:** DISTRIBUCIÓN POR PESO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 100
7. **TABLA VII:** DISTRIBUCIÓN POR TALLA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 103
8. **TABLA VIII:** DISTRIBUCIÓN POR IMC DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011 106
9. **TABLA IX:** DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA SEVERIDAD CLÍNICA (PASI) DE LA PSORIASIS ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD

CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A.M 2011	109
10. Tabla X: DISTRIBUCIÓN DE LA GLICEMIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR A A M 2011	111
11. TABLA XI: DISTRIBUCIÓN DE LA INSULINEMIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLINICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011	114
12. TABLA XII: DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA (HOMA) DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H.DR. A A.M 2011	117
13. Tabla XIII: DISTRIBUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE TNF-A DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA. LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR A A.M 2011	120
14. Tabla XIV: DISTRIBUCIÓN DEL PASI, GLICEMIA, INSULINEMIA Y HOMA DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA. LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M. 2011	124
15. TABLA XV: CONCORDANCIA ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR. A A M 2011	127
16 TABLA XVI: CONCORDANCIA ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LA INSULINORRESISTENCIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACION ENTRE LA SEVERIDAD CLINICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA C H DR A A.M 2011	129

ÍNDICE DE FIGURAS

1	Gráfica 1: Distribución por sexo de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	89
2	Gráfica 2: Distribución por edad de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	92
3	Gráfica 3: Distribución por edad de aparición de la psoriasis en los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	95
4	Gráfica 4: Distribución por tiempo de evolución de la psoriasis en los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	97
5	Gráfica 5: Distribución por provincia de procedencia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	99
6	Gráfica 6: Distribución por peso de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	101
7	Gráfica 7: Distribución por talla de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	104
8	Gráfica 8: Distribución por IMC de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	107
9	Gráfica 9: Distribución de los pacientes según la severidad clínica (PASI) de la psoriasis Estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia C H Dr A A M 2011	110

10	Gráfica 10: Distribución de la glicemia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	112
11	Gráfica 11: Distribución de la Insulinemia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	115
12	Gráfica 12: Distribución del grado de insulinoresistencia (HOMA) de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	118
13	Gráfica 13: Distribución de las concentraciones de TNF- α de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C H Dr A A M 2011	121

RESUMEN

El componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea, sin embargo, evidencia reciente sugiere que la psoriasis es realmente una enfermedad sistémica asociada a múltiples comorbilidades, entre las que destaca el síndrome de resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina que está asociada a la psoriasis, induce insulinoresistencia por diversos mecanismos, por lo que probablemente sea una de las citoquinas responsables del desarrollo de estas comorbilidades. El objetivo del estudio es correlacionar la severidad clínica, las concentraciones séricas de TNF- α y el grado de insulinoresistencia en pacientes con psoriasis que se atienden en la consulta externa de dermatología del C H Dr A A M durante diciembre de 2010. Se realizó un estudio analítico correlacional aleatorizado abierto con 23 pacientes con psoriasis y 8 sin psoriasis. Se determinó peso, talla, índice de masa corporal, índice de severidad y área de la psoriasis, glicemia, insulinemia y concentraciones de TNF- α . El análisis estadístico se realizó con EpiInfo y EpiDat. Como resultados, el 56.52% de los pacientes con psoriasis era del sexo femenino, 52.17% sufría obesidad, 65.22% tenía psoriasis leve, 17.39% presentaba insulinoresistencia y todos tenían concentraciones séricas de TNF- α < 31.25 pg/ml. En conclusión, no existe correlación entre la severidad clínica de la psoriasis y el grado de insulinoresistencia, la glicemia y la insulinemia de los pacientes con psoriasis estudiados. No existe correlación entre el diagnóstico de psoriasis y la presencia de resistencia a la insulina o la elevación de las concentraciones de TNF- α por encima de 31.25 pg/ml.

Palabras clave: psoriasis, TNF-alfa, resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares

SUMMARY

Even though, the most visible component of psoriasis is skin disease, recent evidence suggest that psoriasis is a systemic diseases associated with multiple comorbidities. The insulin resistance syndrome and cardiovascular disease are among the most important comorbidities. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α), a cytokine related to psoriasis, induces insulin resistance through various mechanisms. For this reason, TNF- α is probably one of the cytokines responsible for the development of the comorbidities mentioned. The objective of this study was to correlate the clinical severity, the blood levels of TNF- α and the degree of insulin-resistance among patients with psoriasis of the Dermatology Clinic of C H Dr A A M in December, 2010. An analytical correlation, randomized open trial with 23 patients with psoriasis and 8 patients without psoriasis was performed. We determined weight, height, body mass index, psoriasis area and severity index, blood glucose levels, blood insulin levels and blood levels of TNF- α . The statistical analysis was performed with EpiInfo and EpiDat. Among the results, 56.52% of the psoriasis patients were female, 52.17% were obese, 65.22% had mild disease, 17.39% were insulin-resistant and all had blood TNF- α concentrations below 31.25 pg/ml. In conclusion, there was no correlation between disease severity and the degree of insulin-resistance, blood glucose levels or blood insulin levels. There was no correlation between the diagnosis of psoriasis and the presence of insulin resistance or concentrations of blood TNF- α above 31.25 pg/ml.

Keywords: psoriasis, TNF-alpha, insulin resistance, cardiovascular diseases

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

1 Planteamiento del Problema

La dermatología es la rama de la medicina que se dedica al estudio de la piel normal y de las enfermedades que la afectan. La piel es el órgano más grande del cuerpo y una de sus principales funciones es la de protegernos de las agresiones del medio externo. Histológicamente esta constituida por 3 capas: epidermis, dermis e hipodermis. Además cuenta con 4 anexos: las uñas, los pelos, las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas.

La psoriasis es una enfermedad muy frecuente en todo el mundo.¹ Puede ocurrir a cualquier edad, aunque hay un cierto predominio entre la segunda y cuarta década de la vida.⁴ Es una dermatosis bilateral con tendencia a la simetría que predomina en cuero cabelludo, salientes óseas como codos y rodillas, región sacra y caras de extensión de extremidades. Ocasionalmente afecta ombligo, palmas, plantas, genitales y pliegues de flexión (invertida). Las lesiones son placas o pápulas eritematoescamosas de bordes netos, de tamaño, número y forma variables, cubiertas por escamas blancas o blanco-grisáceas, secas, laminares, estratificadas, poco adherentes. Las lesiones pueden ser únicas o generalizadas (entodermia psoriásica). También puede afectar las uñas y las articulaciones.^{3,4}

El componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea, sin embargo, evidencia reciente sugiere que en realidad la psoriasis es una enfermedad sistémica. La psoriasis está asociada con varias comorbilidades, tales

como depresión, disminución de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, cáncer, enfermedad de Crohn, entre otras. La psoriasis es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular.³ McDonald y Calabresi hace 3 décadas fueron los primeros en identificar un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes hospitalizados para el tratamiento de psoriasis grave. Un estudio realizado con 753 pacientes con psoriasis de una clínica universitaria en los Estados Unidos, reveló que 73% de los pacientes tenían comorbilidades siendo los diagnósticos más frecuentes la hipertensión, dislipidemia, diabetes y cardiopatía coronaria.⁹ Un estudio en Alemania, demostró que la asociación entre la psoriasis, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 es clara. El síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y su mecanismo generador fundamental es la insulinoresistencia. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina que está asociada a la psoriasis, induce insulinoresistencia por diversos mecanismos por lo que probablemente sea una de las citoquinas responsables del aumento del riesgo de padecer síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que experimentan los pacientes con psoriasis.⁷ Es por esto que el problema central de esta investigación es determinar ¿cuál es el grado de correlación que existe entre la severidad clínica, las concentraciones séricas de TNF- α y el grado de insulinoresistencia en pacientes con psoriasis que se atienden en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDr AAM)?

2 Delimitación de la Investigación

La investigación se realizará con un grupo de pacientes con psoriasis, seleccionado al azar, que se atiendan en el C H Dr A A M en Diciembre de 2010

3 Justificación

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta entre un 1% y un 2% de la población mundial^o Tiene dos picos de incidencia dependiendo de la edad de aparición El primer pico está entre los 16-22 años y el segundo está entre los 57-60 años Lo más probable es que los individuos que desarrollan psoriasis en el primer pico tengan una predisposición genética, mientras que los que la desarrollan en el segundo pico lo hagan de manera esporádica^s La forma más común de la enfermedad es la psoriasis en placas que afecta aproximadamente al 90% de los pacientes El 20-30% de los pacientes sufre una forma moderada o severa de la enfermedad Un estudio italiano, demostró que los costos totales de la psoriasis para el sistema de la salud son importantes Los costos anuales promedio de los pacientes con enfermedad moderada fueron de 5226 04 euros, mientras que los costos anuales promedio de los pacientes con enfermedad severa fueron 11434 40 euros[”] Si consideramos que los pacientes con psoriasis moderada a severa constituyen aproximadamente el 0 4% de la población de un país, podremos tener idea del impacto que tiene esta enfermedad para el sistema sanitario Algo que es importante señalar, es que los costos del estudio italiano no incluyen el costo que tiene para el sistema de salud el tratamiento de las comorbilidades que estos pacientes suelen presentar

Las principales comorbilidades que se suelen asociar a la psoriasis incluyen enfermedades que se relacionan con el cuadro inflamatorio característico de la

psoriasis (esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico que esta asociado con diabetes y resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión, obesidad abdominal y predisposición a la trombosis), enfermedades que se relacionan con la activación persistente de los linfocitos T en la piel (linfoma cutáneo de células T), enfermedades relacionadas con la alteración de la calidad de vida (ansiedad, depresión, tabaquismo, alcoholismo), enfermedades relacionadas con el tratamiento (hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, dislipidemia y cáncer cutáneo), entre otras ⁶

La asociación de la psoriasis con la enfermedad cardiovascular es muy importante. En un estudio poblacional de Reino Unido con 127 mil pacientes con psoriasis, se observó una mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo en los pacientes con psoriasis con respecto a la población general ⁹. La psoriasis ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de calcificación de las arterias coronarias e infarto del miocardio sobretodo en pacientes jóvenes con enfermedad severa ⁷.

Aparentemente el riesgo cardiovascular aumenta en los pacientes con psoriasis más difusa. En un estudio de cohortes europeo de pacientes con psoriasis, la prevalencia de comorbilidades asociadas con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, falla cardíaca) era mayor en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles. Se ha reportado que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es un 50% mayor en pacientes hospitalizados por psoriasis comparado con las tasas esperadas. La psoriasis se asocia también con aumento en los niveles de homocisteína y con un perfil lipídico aterogénico aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular ¹⁰.

Los niveles elevados de homocisteína en el plasma favorecen la aterosclerosis y la trombosis vascular por su efecto sobre la coagulación y las células endoteliales. En un estudio con 40 pacientes con psoriasis y 30 controles se identificó una elevación de la homocisteína plasmática que se correlacionaba directamente con el PASI⁶

La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes con psoriasis que en la población general⁷. El síndrome metabólico, conocido también como el síndrome de la insulinoresistencia, es una constelación de alteraciones metabólicas que son factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular. Entre estos factores están la dislipidemia aterogénica (aumento de ácidos grasos libres, triglicéridos elevados, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad y altos niveles de lipoproteínas de baja densidad), obesidad central, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glicemia en ayunas) e hipertensión. Las alteraciones observadas en el síndrome metabólico pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina que está presente en estos pacientes¹¹.

La evidencia más reciente señala que los estados inflamatorios crónicos como los que se ven en enfermedades como la psoriasis y las enfermedades reumáticas están asociados con un aumento en la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Diversos factores patogénicos han sido asociados con la resistencia a la insulina, entre los que destaca el TNF- α . El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que está importantemente elevada en pacientes con psoriasis, en pacientes con enfermedades reumáticas y en pacientes obesos,

estando todos en mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular que en la población general ¹²

En la actualidad, el tratamiento de la mayoría de los pacientes con psoriasis va fundamentalmente dirigido a reducir las manifestaciones cutáneas de la enfermedad y no tanto a reducir las manifestaciones sistémicas de la misma. La información que se obtenga en este estudio nos permitirá saber si existe correlación entre la severidad clínica de la psoriasis, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia en los pacientes con psoriasis que se atienden en la consulta externa de Dermatología. Como en Panamá no se realiza la prueba de TNF- α , no contamos con una curva normal de las concentraciones de TNF- α en la población panameña sana. Es por esto que también se medirán las concentraciones de esta citoquina en un grupo de pacientes sin psoriasis. Los datos obtenidos en este estudio nos permitirán probar o no que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se asocia con una alteración importante de las vías metabólicas que son reguladas por la insulina. Con esta información se podría justificar el hecho de que el tratamiento de la psoriasis debe estar dirigido a corregir las anomalías inmunológicas que generan un cuadro inflamatorio sistémico. Este a su vez, provoca las manifestaciones cutáneas, la insulinoresistencia, el síndrome metabólico, la disfunción endotelial y el aumento de enfermedad cardiovascular.

4 **Objetivos**

a) **General**

Correlacionar la severidad clínica, las concentraciones séricas de TNF- α y el grado de insulinoresistencia en pacientes con psoriasis que se atienden en la consulta externa de dermatología del C H Dr A A M durante Diciembre de 2010

b) **Específicos**

- i Establecer la edad, el sexo y la procedencia de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- ii Anotar la edad de aparición y el tiempo de evolución de la enfermedad de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- iii Medir el peso y la talla de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- iv Determinar el índice de masa corporal de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- v Calcular el índice de severidad y área de la psoriasis (PASI) como medida de la severidad clínica de la psoriasis de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- vi Registrar los valores de glicemia en ayunas e insulina sérica de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- vii Calcular el índice “homeostasis model assessment” (HOMA) como medida del grado de insulinoresistencia de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010

- viii Medir las concentraciones séricas de TNF- α de los pacientes que participen en el estudio durante diciembre de 2010
- ix Medir las concentraciones séricas de TNF- α de pacientes sin psoriasis para tratar de establecer una curva normal de las concentraciones de esta citocina en la población panameña.
- x Estimar el grado de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones séricas de TNF- α y el grado de insulinoresistencia mediante la utilización del coeficiente de correlación de Pearson y del índice Kappa de Cohen

5 Hipótesis:

- a) **Hipótesis de trabajo:** “Existe una correlación positiva entre la severidad clínica de la psoriasis, las concentraciones séricas de TNF- α y el grado de insulinoresistencia en los pacientes con psoriasis”

CAPÍTULO II

MARCO DE REFERENCIA

1. GENERALIDADES:

La psoriasis es una enfermedad relativamente frecuente en todo el mundo con una prevalencia estimada entre el 1.5% y el 3.0% de la población, llegando hasta el 4.6% en Estados Unidos¹⁻². Afecta por igual a varones y mujeres y ocurre a cualquier edad, aunque hay un cierto predominio entre la segunda y cuarta décadas de la vida. La psoriasis es una dermatosis crónica no contagiosa, caracterizada por lesiones cutáneas eritematoescamosas bien definidas, que se localizan principalmente en cuero cabelludo, codos, rodillas, región sacra, superficie de extensión de extremidades, pudiendo afectar amplias zonas de la superficie cutánea y, excepcionalmente, al rostro. También puede afectar las uñas y las articulaciones²⁻⁴. Aproximadamente el 30% de los pacientes con psoriasis tienen artritis psoriásica. La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria asociada con la psoriasis que usualmente es seronegativa para el factor reumatoide. Estos pacientes se quejan de dolor articular crónico, fatiga, reducción de la movilidad y reducción de la calidad de vida¹³.

La psoriasis está asociada con varias comorbilidades, tales como depresión, disminución de la calidad de vida, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, cáncer, enfermedad de Crohn, entre otras. La evidencia indica que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular. En ambas enfermedades, el principal

factor subyacente es la inflamación, caracterizada por la presencia de citoquinas proinflamatorias y la activación del endotelio. Los pacientes con psoriasis presentan frecuentemente dislipidemia, calcificación coronaria, altos niveles de proteína C reactiva, bajos niveles de folato e hiperhomocistinemia.⁵ Por otro lado, se ha observado un aumento en el riesgo de desarrollar malignidades, especialmente cáncer cutáneo no melanoma y linfoma. De hecho, en algunos casos se ha encontrado que el riesgo es similar al de los pacientes transplantados. Además, el efecto de la psoriasis en la calidad de vida de los pacientes es muy importante, siendo similar al causado por la falla cardíaca, el cáncer y la diabetes mellitus. El deterioro en la calidad de vida es fundamentalmente causado por la vergüenza que sienten las personas por la gran cantidad de escamas que dejan a su paso, por el prurito y por la estigmatización que provoca el aspecto desfigurante que pueden tener las lesiones. El impacto en la calidad de vida puede ser desproporcionado con respecto a la extensión de la enfermedad, especialmente si las zonas afectadas son muy visibles o importantes funcionalmente (manos, cara). Los pacientes suelen tener baja autoestima, dificultad para establecer relaciones interpersonales, problemas para conservar su trabajo, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, fobia social y dependencia de alcohol. Se estima que el 2.5% de los pacientes ambulatorios tiene ideas suicidas.¹⁴⁻¹⁶

2. FISIOPATOLOGÍA:

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por proliferación excesiva y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos, por proliferación y dilatación de vasos sanguíneos y por la infiltración de leucocitos en la dermis y epidermis.¹⁷ La fisiopatología de la

psoriasis es compleja y no esta comprendida completamente Se trata de una enfermedad determinada genéticamente con diferentes variedades clínicas que pueden ser desencadenadas por mecanismos neurogénicos, metabólicos o inflamatorios ¹⁸⁻¹⁹ Entre los factores que están alterados en esta enfermedad destacan a) factores independientes del queratinocito (genéticos, neurogenicos, liberados por células inflamatorias y enzimas del suero), b) factores dependientes del queratinocito, (citoquinas liberadas, regulación autocrina por la anfirregulina, inhibición de la apoptosis y la acción de las ceramidas) ¹⁸⁻²⁰

2.1. FACTORES GENÉTICOS:

La psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades genéticas complejas El hecho de que la psoriasis y la artritis psoriásica tengan bases genéticas es sustentado por evidencia proveniente de estudios familiares, estudios en gemelos, estudios de ligamiento y estudios de asociación basados en la población Dos estudios epidemiológicos a gran escala revelaron una mayor incidencia de psoriasis en familiares de pacientes con psoriasis que en la población general El riesgo de recurrencia de la enfermedad en un hermano de un enfermo ha sido estimado entre 4 y 10 Estudios en gemelos revelan una tasa de concordancia de 62-70% entre gemelos monocigóticos en comparación con una tasa de 21-23% entre gemelos dicigóticos El riesgo de recurrencia para la artritis psoriásica es sustancialmente mayor que para la psoriasis siendo de 55 para familiares de primer grado de un paciente con artritis psoriásica. En un estudio más reciente se estimó que el riesgo de recurrencia en familiares de primer grado fue de 30.4 en la artritis psoriásica y de 7.6 en la psoriasis ²¹

En la actualidad, es mundialmente aceptado que la psoriasis y la artritis psoriásica tienen un patrón multifactorial de herencia. Sin embargo ha habido escasos reportes que sugieren patrones de herencia autosómicos dominantes y autosómicos recesivos. También se ha propuesto la impronta genómica como un modo de herencia para la psoriasis.²² En el caso de la psoriasis, aparentemente el riesgo para desarrollar la enfermedad es mayor en las personas que heredan el gen de susceptibilidad de su padre.²³ Es por esto que se sabe que la psoriasis y la artritis psoriásica son enfermedades complejas en las que múltiples genes interactúan para generar el fenotipo psoriásico.²²

El estudio genético de la psoriasis se ha hecho fundamentalmente a través de estudios de ligamiento y de asociación. Los análisis de ligamiento van dirigidos a determinar la localización cromosómica aproximada de los genes mediante la observación de co-segregación con otros genes cuyas localizaciones ya conocemos. Utilizan relativamente pocos marcadores (400-800) para el análisis de todo el genoma y las regiones de ligamiento son grandes (20 a 40 centiMorgans) y de baja resolución.²¹ Los estudios de asociación buscan demostrar una relación estadística dentro de una población entre un fenotipo individual y su genotipo en un locus genético. La asociación existe dentro de un rango estrecho. Los marcadores utilizados deben estar en proximidad a un locus de susceptibilidad a la enfermedad. Típicamente en un análisis de todo el genoma deben utilizarse cientos de miles de marcadores utilizados. Los estudios de asociación tienen muchísimo más poder que los estudios de ligamiento para detectar genes que tienen efectos moderados.²¹

2.1.1. LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD

Se han identificado múltiples loci de susceptibilidad para psoriasis utilizando métodos de ligamiento

- 1 **PSORS1:** se encuentra en un segmento de aproximadamente 300 kb en el complejo mayor de histocompatibilidad clase I en el cromosoma 6p21.3²⁴ Los genes candidatos son los genes HLA-Cw6 (en el complejo mayor de histocompatibilidad), CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, OTF3, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1 y el SPR1. La asociación más fuerte encontrada se encuentra en este locus²¹. El alelo que más ha sido asociado es el HLA-Cw6. El gen de la corneodesmosina o gen S (CDSN) se localiza 133 kb en dirección telomérica con respecto al HLA-C y se encuentra dentro del locus PSORS 1. El gen HCR ó CCHCR1 es altamente polimórfico y tiene al menos 12 variantes, algunas de las cuales están asociadas con la psoriasis de manera tan intensa como el HLA-Cw6 según los datos revelados por un estudio de casos y controles realizados en Finlandia²⁵.
- 2 **PSORS2:** se encuentra en 17q25.1 y los genes candidatos son los genes RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD^{21, 26}
- 3 **PSORS3:** se encuentra en 4q y el gen candidato es el IRF-2²¹
- 4 **PSORS4:** se encuentra en 1q21.3 y los genes candidatos son los genes Loricrin, Filaggrin, Pglyrp y S100 dentro del complejo de diferenciación epidérmico²¹
- 5 **PSORS5:** se encuentra en 3q21 y los genes candidatos son los genes SLC12A8, cystatin A y de la proteína con dedos de zinc²¹

- 6 **PSORS6:** se encuentra en 19p13 y el gen candidato es el JunB. Un estudio demostró que el riesgo para desarrollar psoriasis era mayor en los pacientes que tenían el PSORS6 con respecto a la población general (OR = 1.78±0.11). Al estratificar los pacientes según la presencia de PSORS1, se descubrió que el PSORS6 sólo era relevante en aquellos pacientes que también tenían PSORS1 revelando una interacción entre ambos loci de susceptibilidad ^{21, 27}
- 7 **PSORS7:** se encuentra en 1p y los genes candidatos son los genes PTPN22 e IL23R ²¹
- 8 **PSORS8:** se encuentra en 16q y los genes candidatos son los genes CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15 ²¹
- 9 **PSORS9:** se encuentra en 4q28-32 y el gen candidato es el de la IL-15 ²¹
- 10 **PSORS10:** se encuentra en 18p11 ²¹

En el caso de la artritis psoriásica se ha identificado un locus en 16q cerca del locus PSORS8 de la psoriasis pero condicionado a la herencia paterna. El locus de susceptibilidad a la artritis psoriásica ha sido denominado PSORAS1 ²⁷

2.1.2. INFLUENCIA DE LOS GENES DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD:

Se encontró que la psoriasis estaba asociada a los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase I desde la década de los 70. La primera asociación detectada con la psoriasis fue con el HLA-

Cw6 Posteriormente, el HLA-B13, el HLA-B16, el HLA-B38, el HLA-B39 y el HLA-B17 también fueron asociados a psoriasis con o sin artritis ²¹ En un estudio realizado con población China Han demostró que el HLA-B*57 también está asociado a psoriasis, mientras que el HLA-B*40 se asocia a un riesgo disminuido de psoriasis independientemente del efecto del HLA-Cw*0602 Esto soporta el papel patogénico del HLA-B en la psoriasis ²⁸ El HLA-B27 y el HLA-B7 están asociados específicamente con la artritis psoriásica. Las asociaciones con los alelos clase I son mayores con los alelos HLA-B que con los alelos HLA-C La asociación de HLA-C con artritis psoriásica está presente en los pacientes con psoriasis de inicio temprano, pero no hay relación con los pacientes con psoriasis de inicio tardío Los alelos HLA que son específicos para artritis psoriásica son los HLA-B27 y posiblemente los HLA-B7, HLA-B38 y HLA-B39 ²¹

Un análisis detallado de las secuencias de ADN genómico y de haplotipos recombinantes sugiere que el HLA-Cw*0602 es el alelo que causa enfermedad dentro del locus PSORS1 Los estudios in vitro han sugerido que en comparación con las células T CD8+ de individuos HLA-Cw6 negativos, los linfocitos T CD8+ de individuos HLA-Cw6 positivos responden más a péptidos de la queratina hiperproliferativa k17 y de la proteína M estreptocócica, sugiriendo que el HLA-Cw6 puede predisponer a los individuos a reconocer auto-antígenos de la queratina. La respuesta es 10 veces mayor en linfocitos T que expresan receptores linfocitarios asociados a la piel (CLA positivos) que en

linfocitos T CLA negativos demostrando que estas respuestas están dirigidas a la piel ²⁴

La presencia del alelo HLA-Cw*0602 está asociada con el inicio temprano de la psoriasis, con una mayor probabilidad de remitir durante el embarazo, con una mayor incidencia de psoriasis guttata, de brotes inducidos por infección estreptocócica, de fenómeno de Koebner y de enfermedad más severa. El HLA-Cw*0602 no está asociado con psoriasis de inicio tardío (tipo II), psoriasis palmo-plantar, afección de cuero cabelludo y uñas. También es menos frecuente en los pacientes con artritis psoriásica (20%) ^{21, 25}

En la artritis psoriásica, el HLA-B27, el HLA-Cw2 y el HLA-DRw52 están asociados con artritis psoriásica de predominio axial, mientras que el HLA-B38 y el HLA-B39 están asociados con poliartritis. Se ha demostrado que el HLA-B27 en presencia del HLA-DR7 o el HLA-B39 y el HLA-DQw3 en ausencia del HLA-DR7 están asociados con progresión del daño clínico, mientras que los alelos HLA-DR7 y B22 son protectores. El epítipo HLA-DRB1 compartido con la artritis reumatoide y el polimorfismo I50V del gen de la IL-4 han sido asociados con artritis psoriásica erosiva. Los pacientes con artritis psoriásica que tienen tanto el alelo HLA-Cw6 como el HLA-DRB1*07 tienen un curso menos severo de la artritis ²¹

2.1.3. INFLUENCIA DE LOS GENES DE LAS CITOCINAS:

Un meta-análisis confirmó que existe asociación entre el polimorfismo 238 del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y

la artritis psoriásica. Un fino mapeo recientemente realizado en la región del HLA identificó asociación entre la artritis psoriásica y el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs1150735 que se encuentra 1.5 kb corriente arriba del gen de la proteína 39 de dedo con anillo (“ring finger protein 39”) que previamente había sido asociada con la progresión de la enfermedad en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Es por esto que se cree que el locus de susceptibilidad para la artritis psoriásica podría encontrarse en una posición más cercana al centrómero que la del locus de susceptibilidad a la psoriasis, es decir, más cercano al HLA-B ²¹

El genoma completo puede ser interrogado utilizando los SNP. Los estudios de asociación realizados utilizando SNP se denominan estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) y son los estudios utilizados con mayor frecuencia en la actualidad para identificar genes de susceptibilidad para enfermedades complejas. Con esta metodología se identificaron los genes de interleucina (IL)-12B en el cromosoma 5q y de IL-23R en el cromosoma 1p. Un estudio confirmó un SNP asociado a psoriasis en la región 3' no traducida del gen de IL-12B (rs3212227) y descubrió otro localizado 60 kb corriente arriba (rs6887695). Este estudio también identificó dos SNP en el gen del IL-23R asociados a psoriasis, uno de los cuales (rs11209026, Arg381Gln) también se asocia a enfermedad de Crohn ^{21, 22}. Los polimorfismos de IL23R y de IL12B están asociados a susceptibilidad tanto a psoriasis como a artritis psoriásica, sin embargo, parecen estar más asociados a la psoriasis ³⁰

Un GWAS realizado en sujetos de etnicidad europea reveló asociación de la psoriasis con los siguientes loci HLA-C (rs12191877), IL-12B (rs2082412) e IL-23R (rs2201841) ²¹ Está claro que ciertos polimorfismos de los genes que codifican para la subunidad p40 de la IL12/IL-23 y para el receptor de la IL-23 están asociados con un aumento del riesgo de desarrollar psoriasis. Esto podría explicarse porque una producción aumentada de IL-23 y un aumento de la señalización a través de su receptor favorecerían un aumento de las células Th17 productoras de citocinas inflamatorias relacionadas con la psoriasis (IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22) ³¹ Además se encontró asociación con los loci que codifican la IL-23A, la proteína 3 inducida por TNF- α (TNAIP3), la proteína 1 que interactúa con TNAIP3 (TNIP1), la IL-4 y la IL-13 ²¹ Es por esto que, adicionalmente al HLA-C, se identificaron 3 vías de susceptibilidad para la psoriasis: la vía Th17, la vía del factor nuclear kappa B (NF κ B) y la vía Th2. La vía Th17 o vía de la IL-23 involucra al gen IL23A, al IL23R y al IL12B que codifica para la subunidad p40 de la IL-23 y de la IL-12. La vía del NF κ B incluye dos genes que actúan corriente abajo al factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3 y TNIP1). La vía Th2 incluye los genes de la IL-4 y de la IL-13 ³¹ Estas tres vías de susceptibilidad pueden actuar sinérgicamente en un mismo paciente. Las variantes genéticas del locus de la IL-4/IL-13 podrían contribuir a la desviación Th1 que es característica de los pacientes con psoriasis, esa desviación Th1 aumenta las concentraciones de IFN- γ lo que favorece que las células presentadoras de antígenos aumenten su producción de IL-23.

El aumento de las concentraciones de IL-23 y de su vía de señalización provoca la proliferación de células T CD4⁺ y CD8⁺ de memoria que producen IL-17. Además, la regulación negativa de la inflamación a través de la vía del NFκB está alterada debido a variantes de los genes TNFAIP3 y TNIP1 ³²⁻³³

La IL-15 y su receptor IL-15Rα son expresados por los queratinocitos y se sabe que hay aumento de la expresión de la IL-15 en epidermis lesional. La IL-15 regula al alza muchas citocinas proinflamatorias, incluyendo TNF-α, IFN-γ, proteína 1-α y 1-β inflamatoria de los macrófagos, IL-1β e IL-10, y activa los neutrófilos humanos. La IL-15 también estimula la producción de IL-17 por los linfocitos T. El gen de la IL-15 reside en el cromosoma 4q28-31, dentro del locus de susceptibilidad PSORS9 que fue encontrado originalmente en análisis de ligamiento. Un estudio de casos y controles encontró 4 SNP en el gen de la IL-15 que se relacionaban con la psoriasis, el más importante era el g 96516A→T en la región no traducida 3' (OR 1.86, p = 4 X 10⁻⁷). Investigaciones de la actividad transcripcional utilizando el marcador de luciferasa sugirieron que los haplotipos de riesgo se asocian con mayor expresión de la citocina, dándole apoyo adicional al rol funcional de estas variantes de riesgo ³⁴

2.1.4. OTROS GENES Y LOCI DE SUSCEPTIBILIDAD:

Un GWAS realizado en la población china para identificar variantes de susceptibilidad para la psoriasis demostró fuerte asociación con dos loci de susceptibilidad conocidos: el MHC (rs1265181) y el IL-12B

(rs3213094) Un nuevo locus de susceptibilidad dentro del grupo de genes LCE (genes de la envoltura cornificada tardía) ha sido identificado en 1q21 (rs4085613) ²¹ Otros polimorfismos de un solo nucleótido que han sido significativamente relacionados con la psoriasis son el rs597980 en ADAM33 ($p = 0.0057$), el rs6908425 en CDKAL1 ($p = 1.57 \times 10^{-3}$) y el rs3789604 en PTPN22 ($p = 3.45 \times 10^{-5}$) ³⁵

La expresión del receptor 2A de serotonina (5-HTR2A) aumenta el riesgo de psoriasis. El polimorfismo de un solo nucleótido -1438A/G (rs6311) en la región promotora del gen 5-HTR2A ha sido relacionado con la psoriasis en la población Tailandesa, sin embargo, esta asociación sólo ha sido demostrada en pacientes con psoriasis de inicio tardío ³⁶

Los estudios de asociación en artritis psoriásica han identificado un número de genes fuera del cromosoma 6p incluyendo el de IL-23R, el de IL-1 y el del receptor tipo inmunoglobulina de las células asesinas ²¹

Se han realizado estudios para identificar cuáles genes se asocian más con psoriasis y cuáles se asocian más con artritis psoriásica. Se demostró que el gen HLA-C y el gen IL-23R estaban asociados más intensamente a la psoriasis sola, mientras que el de IL-12B se asocia con artritis psoriásica ^{21, 37} Otro GWAS más pequeño identificó un locus nuevo para artritis psoriásica, el 4q27, en el que se encuentran los genes de IL-2 y de IL-21 ²¹

Otro locus de susceptibilidad para la artritis psoriasisica se encuentra en el cromosoma 19q13.4 (genes KIR). Los genes KIR activadores, KIR2DS1 y KIR2DS2, han sido asociados a artritis psoriásica particularmente en ausencia de ligandos HLA para los KIR inhibitorios correspondientes (KIR2DL1 y KIR2DL2/3). Aún más allá, se ha demostrado que la susceptibilidad a la psoriasis puede estar determinada por el balance global entre los genotipos KIR-HLA activadores e inhibidores.²⁴

Las variaciones en el número de copias (CNV) incluyen las deleciones, inserciones, duplicaciones y las variaciones complejas en múltiples sitios. Las CNV en las regiones genómicas que tienen genes sensitivos a dosis pueden causar o predisponer al desarrollo de determinadas enfermedades. Varios estudios recientes han reportado una asociación entre las CNV y las enfermedades autoinmunes en humanos como el lupus, la psoriasis, la enfermedad de Crohn, artritis reumatoide y diabetes tipo 1.³⁸ Se ha demostrado asociación de la psoriasis con un número más elevado de copias genómicas para los genes de la beta-defensina en el cromosoma 8 y con deleciones de los miembros LCE3B y LCE3C del grupo de genes de la envoltura cornificada tardía (LCE) en 1q21.²¹ La deleción de LCE3B y LCE3C podría explicar el desarrollo de la psoriasis como consecuencia de una respuesta reparadora alterada luego de una disrupción de la barrera cutánea. A pesar de esto, en un estudio realizado con alemanes, se demostró que la deleción de los genes de LCE3C y LCE3B no contribuye a un aumento de susceptibilidad a artritis psoriásica, por lo

que los genes LCE podrían ser marcadores genéticos específicos de afección cutánea, y no articular, en psoriasis ³⁹ Un estudio realizado en Asturias, España demostró también que la homocigocidad para la delección de LCE3C y de LCE3B contribuye al riesgo de desarrollar psoriasis crónica en placas sin aumentar el riesgo de artritis psoriásica. Esto demuestra que la psoriasis en placas y la artritis psoriásica, a pesar de estar relacionadas, no son producidas por los mismos determinantes genéticos ⁴⁰

2.2. FACTORES INMUNOLÓGICOS:

2.2.1. EL SISTEMA INMUNE CUTÁNEO:

Antes de iniciar el estudio de la fisiopatología de la psoriasis es importante comprender un aspecto de la piel que para muchos era desconocido hasta hace algunos años su función inmunológica. Para todos es claro que una de las funciones principales de la piel es protegernos de las agresiones del medio externo, sin embargo, hasta hace algunas décadas se pensaba que la piel protegía al organismo actuando exclusivamente como una barrera física. En la actualidad sabemos que la piel realiza muchas funciones inmunológicas que colectivamente se conocen como el sistema inmune cutáneo ⁴¹

Las principales células del sistema inmune cutáneo son las células dendríticas (CD), los linfocitos, los queratinocitos, las células asesinas naturales (NK) y los macrófagos. Los queratinocitos, que hasta hace algunos años eran considerados exclusivamente células estructurales, tienen un papel importante en la respuesta inmune de la piel. Los

queratinocitos pueden secretar diversos tipos de citoquinas de manera constitutiva o bajo estimulación. Estimulos físicos, químicos o patogénicos pueden estimular a los queratinocitos a producir citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β) y el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), resultando en su autoactivación para producir otras citoquinas y quimiocinas inflamatorias y, además, péptidos antimicrobianos que actúan como parte de la respuesta inmune innata. Adicionalmente los queratinocitos pueden reclutar y activar otras células en la piel, incluyendo a las células dendríticas cutáneas, favoreciendo su maduración y migración hacia los ganglios linfáticos para activar la respuesta inmune adaptativa ⁴¹

La piel normal contiene una gran variedad de linfocitos T (LT) de memoria y CD (actúan como células presentadoras de antígenos) que son capaces de instaurar una respuesta inmune ante un estímulo antigénico. En la piel normal existen varios tipos de CD que fundamentalmente se encuentran inmaduras: las células de Langerhans de la epidermis y las CD dérmicas CD11c⁺. Las CD dérmicas CD11c⁺ realizan su función de vigilancia a nivel dérmico, mientras que las células de Langerhans la realizan a nivel epidérmico. Cuando las células de Langerhans capturan un antígeno en la epidermis, sufren cambios importantes que las transforman en CD maduras ⁴². Las CD maduras expresan en su superficie moléculas que les permiten activar a los LT vírgenes, tales como CD80, CD86, CD40 e ICAM-1. Las CD maduras abandonan la piel a través de los vasos linfáticos para

dirigirse a los ganglios linfáticos donde activan a los LT vírgenes. Para lograr esto, debe producirse una interacción de estimulación y una de co-estimulación. La señal de estimulación se da por la interacción de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC clase I ó clase II) de la CD que presentan el antígeno con el receptor del LT (TCR). La co-estimulación es una señal independiente de antígenos que se da por la interacción de las moléculas CD80 y CD86 de la célula dendrítica con la molécula CD28 del LT. Otras señales de co-estimulación se producen cuando interaccionan ICAM-1 de la célula dendrítica con LFA-1 del LT, LFA-3 de la célula dendrítica con CD2 del LT y CD40 de la célula dendrítica con el ligando de CD40 del LT. Una vez ocurrida la co-estimulación, los LT vírgenes se activan y expresan CD2, IL-2 y el receptor de IL-2 (IL-2R). Estas moléculas son responsables de la proliferación y transformación de los LT vírgenes en LT de memoria CD4+ ó CD8+. Hasta éste momento los LT activados han permanecido en los ganglios linfáticos, sin embargo, éstos deben llegar a la piel en algún momento. Esto lo hacen mediante la expresión de una proteína de superficie llamada antígeno asociado a los linfocitos cutáneos (LCA) que es una molécula de adhesión al endotelio vascular. Los linfocitos se adhieren al endotelio y salen de los vasos para infiltrar la piel donde se convierten en los maestros de la respuesta inmune, produciendo múltiples citoquinas y reclutando otros tipos de células.¹⁴

2.2.2. LA RED DE CITOCINAS DE LA PSORIASIS:

Hasta hace poco más de una década, se pensó que la psoriasis era un desorden primario de los queratinocitos caracterizado por la formación aberrante de éstas células asociada a inflamación secundaria. Ésta concepción ha sido superada y, en la actualidad, se sabe que la psoriasis es primariamente un desorden inflamatorio inducido y mantenido por los linfocitos que infiltran la piel asociado a una proliferación secundaria de los queratinocitos ⁴⁵ Sin embargo, los linfocitos por sí solos no pueden explicar toda la fisiopatología de la enfermedad, por lo que es más apropiado decir que la psoriasis es el producto de una interacción anormal entre un trio de células el queratinocito, la CD y el LT ⁴⁴

La gran mayoría de las células mononucleares que infiltran la piel psoriásica son linfocitos T (LT) De hecho, el grado de infiltración de la piel por los LT es impresionante Se estima que un paciente con un 20% de superficie corporal afectado tiene 8 mil millones de linfocitos circulantes en sangre, pero tiene aproximadamente 20 mil millones de linfocitos localizados en las placas de psoriasis de su piel ⁴⁵ Es importante señalar que estos linfocitos no se encuentran distribuidos uniformemente en la piel Los LT epidérmicos son primordialmente CD8 +, mientras que los LT dérmicos son principalmente CD4 + ⁴⁵⁻⁴⁶ En ambas poblaciones, predominan las células CD45RO+, es decir, las células de memoria Inicialmente se pensaba que los LT CD4+ eran los responsables de la respuesta inmune que llevaba a la psoriasis, mientras que los LT CD8+ tenían un rol supresor En la actualidad se

sabe que los LT CD8+ tienen un rol prominente e inclusive independiente en la patogénesis de la psoriasis. En las lesiones también hay presencia de células T-NK.⁴⁷ Es conocido que en la piel normal no inflamada el número de linfocitos T suele ser bajo, sin embargo, se piensa que en la psoriasis (al igual que en la respuesta inmune normal de la piel que fue descrita antes) las CD activadas migran al ganglio linfático donde activan a los linfocitos T que posteriormente migran a la piel. Recientemente se ha descrito que un grupo de citoquinas llamadas citoquinas organizadoras linfoides (COL), que normalmente sólo están presentes en los órganos linfoides principales, están presentes en las lesiones de psoriasis. La presencia de las COL en la piel permite lograr la organización de las CD y LT necesaria para la activación de los linfocitos directamente en la piel (sin tener que ir al ganglio linfático), perpetuando la actividad de la enfermedad.^{42,45}

En las lesiones psoriásicas también hay una presencia importante de células dendríticas (CD). El número de células de Langerhans (CD inmaduras localizadas en la epidermis) suele ser normal, sin embargo, el número de CD dérmicas inmaduras (CD11c+) y de CD maduras (CD83+) está marcadamente elevado. Es frecuente encontrar CD maduras en la epidermis y dermis de la piel psoriásica, sin embargo, es bastante raro encontrarlas en la piel normal. Sólo las CD maduras pueden activar a los linfocitos T y lo hacen a través de la producción de IL-12 y de IL-23.⁴⁵ Las CD maduras también expresan la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS) y producen TNF- α (mantiene la activación de la CD).⁴²

Como se ha dicho antes, en la psoriasis predominan las CD maduras con capacidad de activar a los LT, sin embargo, en la actualidad no está claro cuáles son los antígenos que provocan la activación de estas células en la psoriasis. Las CD pueden ser activadas por ligandos peligrosos externos (lipopolisacáridos, proteoglicanos, etc.) a través de los receptores Toll-like (TLR), por ligandos peligrosos endógenos (proteínas de shock térmico), por el TNF- α o el CD40 ligando derivados de las células T activadas^{42, 44}

Además, en la piel psoriásica se ha encontrado otro grupo de CD llamadas CD plasmocitoides que son potentes productoras de IFN- α ⁴⁵. El IFN- α aumenta la expresión del CXCR3 en las células T favoreciendo que éstas migren y se vuelvan residentes de la piel (homing). Los LT psoriásicos tienen una sensibilidad aumentada por el IFN- α ⁴⁸. El IFN- α , un miembro de la familia de interferones tipo I, participa en la generación y función de las células NK, los linfocitos T y B⁴⁹.

Adicionalmente, las CD maduras producen IL-12 e IL-23⁴⁵. La IL-12 es un heterodímero formado por las subunidades p40 y p35 que actúa en la célula a través del "transductor de la señal y activador de la transcripción de tipo 4" (STAT-4). La IL-12 es un mediador esencial para la diferenciación de los LT vírgenes hacia LT de fenotipo 1, es decir que los LT CD4+ y los LT CD8+ se diferencian hacia un fenotipo Th1 y Tc1 respectivamente^{7, 37, 50-52}. Esta respuesta Th1 favorece la migración de los linfocitos hacia la piel a través de la inducción de la expresión del antígeno de los linfocitos cutáneos

(CLA) ⁵² Es ampliamente conocido que el fenotipo 1 se caracteriza por la secreción de IL-2, INF- γ y TNF- α que son citoquinas fuertemente asociadas a la psoriasis ⁴⁷

La IL-23 es un heterodímero formado por las subunidades p40 y p19, es decir que comparte la subunidad p40 con la IL-12. La IL-23 actúa en la célula a través de un heterodímero de STAT-3 y STAT-4. A diferencia de la IL-12, la IL-23 induce primordialmente la proliferación y producción de IFN- γ por parte de los Linfocitos Th1 de memoria y no de los LT vírgenes ^{44, 50}. Por otra parte, la IL-23 estimula a los linfocitos Th17, un tipo de linfocitos que hasta hace algunos años era desconocido y que se diferencia a partir de los LT vírgenes gracias a la influencia de la IL-6 y del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) ⁵³. Los LTh 17 estimulados producen IL-17 (IL-17A e IL-17F) e IL-22 ⁵⁴. Además, la IL-23 estimula la producción de IL-19 y de IL-24. La IL-17 ha sido relacionada estrechamente con el cuadro inflamatorio característico de la psoriasis. La IL-17 estimula la producción de TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, entre otros mediadores de la inflamación ⁷. La IL-17A y la IL-17F favorecen el reclutamiento de neutrófilos hacia la piel mediante la estimulación de los queratinocitos para producir IL-8, mientras que la IL-17A estimula a las células epiteliales a producir un péptido antimicrobiano llamado β -defensina 2 (protegiendo contra infecciones) ^{54, 55}. La evidencia crecientemente demuestra que las citoquinas cuya síntesis es inducida por la IL-23 y la IL-17, especialmente la IL-22, tienen un papel esencial en la producción de la inflamación y los cambios cutáneos observados en los

pacientes con psoriasis ⁵⁶ La IL-22 es una citoquina fuertemente asociada al desarrollo de acantosis en los pacientes con psoriasis, además también estimula a los queratinocitos a producir péptidos antimicrobianos (psoriasin, calgranulin A, calgranulin B, β -defensina 2 y β -defensina 3) ^{41 35} Se cree que la IL-19 y la IL-24 (también estimuladas por IL-23) actúan sobre el queratinocito en cooperación con el TNF- α para inducir hiperplasia epidérmica y alteración de la diferenciación del queratinocito ⁵⁵

Como hemos explicado antes, los niveles de TNF- α y de IFN- γ (dos citoquinas Th1) se encuentran marcadamente elevados en la psoriasis. El IFN- γ activa el “transductor de la señal y activador de la transcripción de tipo 1” (STAT-1) aumentando la transcripción de una gran cantidad de genes relacionados con el sistema inmune. Entre estos genes está el de la sintasa inducible del óxido nítrico (iNOS), provocando un aumento en los niveles de óxido nítrico y resultando en la vasodilatación capilar observada en la enfermedad. También estimula la síntesis de las quimioquinas MIG, I-TAC e IP-10 que atraen a los LT CD8⁺ a la epidermis. Además aumenta la síntesis de IL-8 (también lo hace la IL-17), una citoquina quimiotáctica para los neutrófilos, resultando en la acumulación de neutrófilos en la piel que se observa en la enfermedad. También incrementa la síntesis de ICAM-1 y LFA-1 favoreciendo la migración de leucocitos a la piel ⁴⁵.

⁵³ Por otro mecanismo, el IFN- γ producido por los LT induce la expresión aberrante de HLA-DR en los queratinocitos. Esto, además de la inducción de la maduración de las células dendríticas, podría

explicar la razón por la cual la psoriasis empeora con las infecciones bacterianas. La presencia de superantígenos bacterianos (Estafilococos, estreptococos, entre otros) provoca que los queratinocitos HLA-DR⁺ activen potentemente y policlonalmente a los LT CD4⁺ a través de la presentación del antígeno. Además, los superantígenos inducen a los queratinocitos HLA-DR⁺ a producir TNF- α inclusive en ausencia de LT⁴⁷

El TNF- α favorece la maduración y activación de las células dendríticas cutáneas cerrando el círculo vicioso que perpetúa la enfermedad. También aumenta la expresión de moléculas de adhesión por las células endoteliales y los queratinocitos favoreciendo la infiltración celular de la piel y la proliferación de los queratinocitos⁵⁷

Además el TNF- α , mediante la interacción con el factor nuclear kappa B (NF κ B), aumenta la síntesis de citoquinas inflamatorias. De esta manera, el TNF- α y el IFN- γ actúan como moléculas correguladoras de la síntesis de múltiples moléculas inflamatorias en la psoriasis favoreciendo la quimiotaxis y activación de leucocitos, la angiogénesis y aumento de la permeabilidad vascular y la hiperproliferación de los queratinocitos observada en la psoriasis⁵⁸

2.3. FACTORES AMBIENTALES:

Un grupo de factores ambientales han sido relacionados con el desarrollo de psoriasis. Los factores de riesgo incluyen la faringitis estreptocócica (con la psoriasis guttata), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

(VIH), trauma, tabaquismo, eventos estresantes y obesidad. Los pacientes con HLA-Cw*0602 tienen mayor incidencia de brotes inducidos por infecciones por estreptococos y de fenómeno de Koebner.²¹ En un estudio Sueco se demostró que, independientemente del tipo clínico o fenotipo de psoriasis, la prevalencia de cultivos positivos para estreptococos a partir de hisopados faríngeos fue el doble en los pacientes con psoriasis que tenían el alelo HLA-Cw*0602 con respecto a aquellos que no lo tenían. Esto hallazgo sugiere que entre los pacientes con psoriasis que tienen el alelo HLA-Cw*0602, los estreptococos pueden contribuir al inicio o exacerbación del proceso inflamatorio independientemente del fenotipo de la enfermedad.⁵⁹

La artritis psoriásica ha sido relacionada con la vacunación para la rubeola, con lesiones suficientemente intensas como para requerir atención médica, con úlceras orales recurrentes, con fracturas que han requerido admisión al hospital y con la infección por VIH. El fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis y se observa una relación dosis-respuesta. El tiempo para el desarrollo de artritis psoriásica disminuye cuando se fuma antes del inicio de la psoriasis, sin embargo, aumenta cuando se fuma luego de que la psoriasis se ha iniciado. Los polimorfismos en el gen de la IL-13 podrían ser los responsables de esta relación. Los alelos menores rs1800925*T, rs20541*A y rs848*A están asociados con protección para la artritis psoriásica, sin embargo, el tabaquismo parece eliminar este efecto protector.²¹

3. RELACIÓN CON LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

3.1. LA PSORIASIS: COMORBILIDADES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

El componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea, sin embargo, evidencia reciente sugiere que en realidad la psoriasis es una enfermedad sistémica. La evidencia indica que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular ⁵ McDonald y Calabresi hace 3 décadas fueron los primeros en identificar un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes hospitalizados para el tratamiento de psoriasis grave. Un estudio realizado con 753 pacientes con psoriasis de una clínica universitaria en los Estados Unidos reveló que el 73% de los pacientes tenía comorbilidades siendo los diagnósticos más frecuentes la hipertensión, dislipidemia, diabetes y cardiopatía coronaria ⁶. Un estudio en Alemania demostró que la asociación entre la psoriasis, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 es clara. El síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y su mecanismo generador fundamental es la insulinoresistencia. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citoquina que está asociada a la psoriasis, induce insulinoresistencia por diversos mecanismos por lo que podría ser una de las citocinas responsables del aumento del riesgo de padecer síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular que experimentan los pacientes con psoriasis ⁷.

Las principales comorbilidades que se suelen asociar a la psoriasis se pueden agrupar de la siguiente forma.

- a. Enfermedades que se relacionan con el cuadro inflamatorio característico de la psoriasis: esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico que está asociado con diabetes y resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión, obesidad abdominal y predisposición a la trombosis ⁶
- b. Enfermedades que se relacionan con la activación persistente de los linfocitos T en la piel: linfoma cutáneo de células T ⁶
- c. Enfermedades relacionadas con la alteración de la calidad de vida: ansiedad, depresión, tabaquismo, alcoholismo ⁶
- d. Enfermedades relacionadas con el tratamiento: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, dislipidemia y cáncer cutáneo ⁶

Un estudio realizado con la base de datos de los seguros nacionales de salud de Alemania reveló que ciertas enfermedades son más prevalentes en los pacientes con psoriasis que en la población general. Para esto calcularon la razón de prevalencias entre ambos grupos (RP). Las principales comorbilidades asociadas a psoriasis fueron artritis reumatoide (RP 3.84), síndrome metabólico (RP 2.86), enfermedad de Crohn (RP 2.06), diabetes mellitus (RP 2.02), colitis ulcerosa (RP 1.91), enfermedad cardíaca isquémica (RP 1.87), hiperlipidemia (RP 1.75), hipertensión arterial (RP 1.73), obesidad (RP 1.72), entre otras ⁶⁰

Otro estudio realizado en Corea con 197 pacientes con psoriasis y 401 controles reveló una prevalencia mayor de síndrome metabólico (17.8%, $p = 0.021$), enfermedad cardiovascular (4.6%, $p = 0.044$), hipertensión arterial (32.5%, $p = 0.000$) e hiperlipidemia (22.3%, $p = 0.025$) en los pacientes con

psoriasis con respecto a los controles. Es por esto que una porción importante de los pacientes coreanos con psoriasis requiere de cambios en el estilo de vida y terapia medicamentosa para reducir su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.⁶¹

En un estudio poblacional de Reino Unido con 127 mil pacientes con psoriasis se observó una mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo en los pacientes con psoriasis con respecto a la población general.⁶ Aparentemente el riesgo cardiovascular aumenta en los pacientes con psoriasis más difusa. En un estudio de cohortes europeo de pacientes con psoriasis, la prevalencia de comorbilidades asociadas con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, falla cardíaca) era mayor en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles. Se ha reportado que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es 50% mayor en pacientes hospitalizados por psoriasis comparado con las tasas esperadas.¹⁰

Un trabajo realizado en Italia con pacientes con artritis psoriásica reveló que estos pacientes tienen disfunción endotelial, un marcador temprano de aterosclerosis sub-clínica, y un mayor espesor intima-media en sus carótidas.⁶² Una investigación realizada en Turquía analizó la vulnerabilidad a la aterosclerosis de los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica mediante la determinación de la velocidad de onda de pulso (VOP) carótido-femoral. La VOP es un indicador de las propiedades viscoelásticas de los vasos sanguíneos. En esta investigación, los valores de VOP, presión arterial sistólica y presión arterial diastólica fueron significativamente mayores en los pacientes con psoriasis ($p = 0.036$, $p < 0.001$ y $p = 0.005$ respectivamente) y

en los pacientes con artritis psoriásica ($p = 0.014$, $p = 0.031$ y $p = 0.001$ respectivamente) con respecto a los controles⁶³ Además, la psoriasis ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de calcificación de las arterias coronarias e infarto del miocardio sobretodo en pacientes jóvenes con enfermedad severa⁷

Un estudio de casos y controles realizado en Israel con 12502 pacientes mayores de 20 años con psoriasis y 24285 controles reveló que la prevalencia de hipertensión arterial era significativamente mayor en los pacientes con psoriasis (38.8% vs 29.1%, $p < 0.001$) Esta asociación se mantenía inclusive luego de controlar para variables como edad, sexo, hábito de fumar, obesidad, diabetes, uso de anti-inflamatorios no esteroideos y uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2⁶⁴

La prevalencia de obesidad en pacientes con psoriasis fue aproximadamente el doble de la prevalencia en la población general (34% vs 18%, $p < 0.001$) según los datos del estudio de la iniciativa de psoriasis de Utah Un estudio de casos y controles con 560 pacientes con psoriasis de reciente diagnóstico y con 690 controles reveló que la prevalencia de psoriasis era aproximadamente el doble en individuos con índice de masa corporal de 30 o más en comparación con los individuos con índice de masa corporal de menos de 26 Otro estudio realizado en mujeres suecas con psoriasis reveló una prevalencia mayor de obesidad en estas pacientes con respecto a la población general ($p < 0.001$)⁶⁵

La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes con psoriasis que en la población general⁷ El síndrome metabólico, conocido también como el síndrome de la insulinoresistencia, es una constelación de

alteraciones metabólicas que son factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular. Entre estos factores están la dislipidemia aterogénica (aumento de ácidos grasos libres, triglicéridos elevados, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad), obesidad central, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa (diabetes mellitus tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glicemia en ayunas) e hipertensión. Las alteraciones observadas en el síndrome metabólico pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina que está presente en estos pacientes ¹¹

3.2. LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA:

La insulina es una hormona peptídica, hidrosoluble, por lo que requiere de un receptor de membrana y una vía de transducción de señales para poder ejercer su efecto en la célula blanco. La insulina, a través de varias vías de señalización, ejerce múltiples acciones en las células blanco teniendo efectos sobre el metabolismo, crecimiento y diferenciación celular ⁶⁶

La vía de señalización inicia cuando la insulina se une a las subunidades extracelulares alfa del receptor de insulina (RI) provocando la activación de su actividad tirosina cinasa intrínseca y llevando a la auto-fosforilación de sus subunidades beta. Los RI activados fosforilan una gran variedad de sustratos como los sustratos del receptor de insulina (IRS 1-4), Gab-1, Cbl, APS, isoformas Shc y miembros de la familia de proteínas reguladoras de la señal (SIRP) ^{66 67}. La mayoría de las respuestas a la insulina que se relacionan con el metabolismo de los carbohidratos son mediadas por IRS1 o IRS2. Las proteínas IRS no tienen actividad catalítica pero tienen múltiples dominios

para interacción y motivos para fosforilación. Las proteínas IRS se caracterizan por la presencia de un dominio amino-terminal de homología a pleckstrin (PH) adyacente a un dominio de unión a fosfo-tirosina (PTB) y seguido por una cola carboxi-terminal de longitud variable que contiene múltiples sitios para la fosforilación de tirosinas y serinas. Los dominios PH y PTB son los que interaccionan con el RI. Los motivos de la cola carboxi-terminal del IRS son fosforilados por el RI activado e interactúan con moléculas adaptadoras y enzimas.⁶⁸ La unión de los IRS a la subunidad reguladora de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) a través de los dominios tipo 2 de homología a Src (SH2) provoca la activación de la PI3K. La PI3K activada fosforila fosfolípidos de membrana y el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en la posición 3'.⁶⁷ El fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP3) atrae serinas cinasas hacia la membrana plasmática. Entre ellas están las cinasas dependientes de fosfatidilinositol (PDK1 y PDK2) y por lo menos tres isoformas de la proteína cinasa B (PKB o Akt). Durante esta co-localización a nivel de la membrana plasmática, las PDK fosforilan y activan a la PKB.⁶⁸ También activan las proteínas cinasas C λ y ζ (PKC λ/ζ).⁶⁷ La PKB activada fosforila múltiples sustratos como BAD que es importante para la supervivencia celular, como la glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK3 β) que es importante en la regulación del crecimiento y la síntesis de glucógeno, y como FOXO1 que controla la expresión génica.⁶⁸ La PKB también fosforila su sustrato de 160 kDa (AS160), que estimula la translocación mediada por insulina de GLUT-4 desde vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática. Las PKC λ/ζ también participan en la translocación de GLUT-4 dependiente de insulina.⁶⁷

El RI también puede ser desfosforilado e inactivado por tirosina fosfatasaas protéicas (PTP) que son una familia de proteínas que ejerce efectos negativos sobre la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa. La fosfatasa PTEN, una fosfatasa lipídica, también actúa como un modulador negativo sobre la vía de señalización de la insulina debido a que antagoniza la vía de la PI3K mediante la desfosforilación del PIP3 y su transformación en PIP2. Por esto, la acción fisiológica de la insulina es regulada por un balance entre fosforilaciones y desfosforilaciones ⁶⁷

3.3 LA PSORIASIS, EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α) Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

La psoriasis es un desorden inflamatorio inducido y mantenido por los linfocitos que infiltran la piel provocando una proliferación secundaria excesiva de los queratinocitos ⁴³. Sin embargo, los linfocitos por sí solos no pueden explicar toda la fisiopatología de la enfermedad, por lo que es más apropiado decir que la psoriasis es el producto de una interacción anormal entre un trío de células: el queratinocito, la CD y el LT ⁴⁴. Una gran cantidad de citocinas se encuentran elevadas en los pacientes con psoriasis. Un estudio turco realizado con 30 pacientes con psoriasis y 23 controles reveló que las concentraciones séricas de TNF- α , interferón gamma (IFN- γ), interleucina 6 (IL-6), IL-8, IL-12, IL-17 e IL-18 son significativamente mayores en los pacientes con psoriasis activa que en los controles. Además reveló que las concentraciones de IFN- γ , IL-12, IL-17 e IL-18 se relacionan con la severidad del cuadro cutáneo ⁶⁹.

La obesidad es un estado inflamatorio de bajo grado en el que, al igual que en la psoriasis, hay elevación de las concentraciones de TNF- α y de IL-6. En la obesidad, las concentraciones de TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva (PCR) aumentan de acuerdo al aumento del índice de masa corporal (IMC) ⁷⁰. Esto podría explicar por qué la psoriasis aparece con más frecuencia en los pacientes obesos. El descenso de peso, al reducir las concentraciones de las citocinas proinflamatorias, reduce la severidad de la psoriasis. Se ha reportado la resolución de casos de psoriasis severa, inclusive sin medicamentos, luego de que los pacientes se han sometido a cirugía bariátrica ⁶⁵.

Como hemos mencionado, la psoriasis está asociada a aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La enfermedad aterosclerótica es el punto central para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis comparte aspectos patogénicos con la psoriasis debido a que la actividad inmunológica y las citocinas proinflamatorias juegan un papel prominente en ambas enfermedades. De hecho, en ambas condiciones hay importante activación de la respuesta inmune Th1 con producción de citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-2, entre otras ⁷¹.

El TNF- α es una citoquina proinflamatoria que está importantemente elevada en pacientes con psoriasis, en pacientes con enfermedades reumáticas y en pacientes obesos estando todos en mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular que en la población general ^{12, 72}. El TNF- α es un importante mediador de enfermedades cardiovasculares como el daño por isquemia-reperfusión, la falla cardíaca crónica y la aterosclerosis. Esta citocina altera la capacidad del endotelio de inducir vasodilatación (disfunción endotelial) porque aumenta el estrés

oxidativo (generación de anión superóxido) y disminuye la liberación de óxido nítrico (NO) ⁷⁵ El TNF- α puede estimular la secreción del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) por el tejido adiposo. El PAI-1 es un inhibidor de la fibrinólisis que está asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico. Las concentraciones elevadas de PAI-1 contribuyen al desarrollo de un estado protrombótico que puede promover la aterogénesis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular ⁷⁴

La evidencia más reciente señala que los estados inflamatorios crónicos como los que se ven en enfermedades como la psoriasis y las enfermedades reumáticas están asociados con un aumento en la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Diversos factores patogénicos han sido asociados con la resistencia a la insulina, entre los que destaca el TNF- α ^{12, 75}

El TNF- α ejerce sus efectos al ligarse a uno de sus dos receptores en la membrana plasmática: el receptor 1 (TNF-R1) o el receptor 2 (TNF-R2). La mayoría de los efectos biológicos del TNF son mediados por el TNF-R1, que puede iniciar vías de señalización que lleven a la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), al inicio de las cascadas de las MAPK o a la muerte celular programada. La diversidad de vías de señalización que el receptor logra activar se consiguen mediante el reclutamiento de distintas proteínas adaptadoras a su porción citoplásmica. La vía de señalización comienza cuando el dominio de muerte asociado al TNF-R (TRADD), el factor asociado al TNF-R (TRAF)2 y la proteína de interacción con el receptor (RIP)1 son reclutados hacia el TNF-R para formar el complejo I. Este complejo I señala

a través de la activación del NF- κ B y a través de la activación de dos MAPK la p38 y la cinasa del amino terminal de c-Jun (JNK) El complejo NF- κ B está compuesto por un heterodímero p65/p50 que está unido al inhibidor de κ B (I κ B α) La señalización para activar el NF- κ B involucra la activación de la cinasa del inhibidor de κ B (IKK) que está formada por tres subunidades dos catalíticas (IKK α , IKK β) y una reguladora (IKK γ o NEMO) Una vez que IKK es activada, la subunidad IKK β fosforila a I κ B α provocando su ubiquitinación y subsecuente degradación por el proteasoma. Esto permite que el complejo p65/p50 se transloque al nucleo donde activa la transcripción de los genes que responden al NF- κ B Además, como se ha mencionado antes, el TNF-R1 puede activar la cascada de las MAPK. En esta vía, el TNF-R1 activa a un miembro de la familia de las MAP3K que a su vez activa a las cinasas de MAPK (MKK), específicamente a MKK3/6 y a MKK4/7 (miembros de la familia MAP2K), que son las responsables de activar a p38 y a JNK respectivamente ⁷⁶

La exposición de las células al TNF- α provoca que el TNF-R1 haga una fosforilación inhibitoria de los residuos de serina de los IRS-1 favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina. De la misma forma, la activación de las vías de IKK β /NF- κ B y de JNK favorece el desarrollo de resistencia a la insulina ⁷⁷ Al igual que el TNF-R1 activado, la JNK-1 genera resistencia a la insulina mediante la fosforilación de un residuo de serina en el IRS-1 ⁷⁸ El residuo de serina que es fosforilado (Ser³⁰⁷ en el IRS-1 de ratas y Ser³¹² en el IRS-1 humano) se encuentra muy cercano al dominio PTB del IRS-1 La fosforilación de este residuo de serina altera la función del dominio PTB del IRS-1 por lo que se rompe la interacción del IRS-1 con el dominio catalítico

del RI ⁷⁹ De esta manera, se inhibe la estimulación mediada por insulina de la PI3K, de la PKB (Akt) y del sustrato 160 de la Akt (AS160) Al inhibir la activación de AS160, no se estimula la translocación del GLUT-4 a la membrana y se reduce la captación de glucosa. Así queda bloqueada la vía de señalización de la insulina generando resistencia a la misma en tejidos como el músculo esquelético ⁸⁰⁻⁸¹

La resistencia a la insulina es el punto clave para el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular La resistencia a la insulina contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico al generar hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria. Esto favorece el desarrollo de obesidad, de esteatosis hepática, de dislipidemia y de enfermedad aterosclerótica. Eventualmente, debido al agotamiento de las células β del páncreas, la hiperinsulinemia compensatoria no puede seguir manteniéndose provocando que se instaure la diabetes mellitus tipo 2 ⁸²

La psoriasis se asocia también con aumento de las concentraciones de homocisteína y con un perfil lipídico aterogénico aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular ¹⁰ Los niveles elevados de homocisteína en el plasma favorecen la aterosclerosis y la trombosis vascular por su efecto sobre la coagulación y las células endoteliales En un estudio con 40 pacientes con psoriasis y 30 controles se identificó una elevación de la homocisteína plasmática que se correlacionaba directamente con el PASI ⁶

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Es una dermatosis bilateral con tendencia a la simetría Predomina en cuero cabelludo, salientes óseas como codos y rodillas, región sacra y caras de

extensión de extremidades. Ocasionalmente afecta ombligo, palmas, plantas, genitales y pliegues de flexión (invertida). Las lesiones pueden ser únicas o generalizadas (eritrodermia psoriásica) ^{4, 83}

Las lesiones son placas eritematoescamosas de bordes netos, de tamaño, número y forma variables, cubiertas por escamas blancas o blanco-grisáceas, secas, laminares, estratificadas, poco adherentes ^{4, 83}.

Rodeando a las placas se observa un tenue halo claro halo anémico de Woronoff. Al raspar suavemente las placas con una cureta, se desprenden escamas blanquecinas “como si se raspara una vela” (signo de la bujía), y cuando se ha eliminado toda la escama queda una superficie rosada brillante (membrana de Dunkan-Bulkley), continuando el raspado aparecen pequeños puntos hemorrágicos (signo del rocío hemorrágico Auspitz). Estos tres signos clásicos son de valor diagnóstico ^{4 83}

En cuero cabelludo las placas sobrepasan el límite de implantación pudiendo adoptar forma de casquete, sin afectar la cara.

En un alto porcentaje de pacientes se afectan las uñas, las cuales presentan en su superficie unas depresiones puntiformes o “pits” (signo del dedal), hiperqueratosis subungueal, onicolisis y leuconiquia ^{4, 83}

La evolución es crónica por brotes, puede que el brote persista en forma estable por mucho tiempo o recidivar con gran frecuencia. Hay casos de brotes cortos, autolimitados pudiendo incluso no volver a repetirse. Cada brote es relativamente monomorfo, mostrando la mayoría de las lesiones un mismo patrón morfológico ^{4,}

⁸³

Las siguientes son las principales formas clínicas de psoriasis

- A Psoriasis punctata o gutata o en gotas elementos pequeños puntiformes Es la de mejor pronóstico ^{1b} Aparece en edades prepuberales o en adultos jóvenes, es de comienzo agudo, las lesiones son abundantes y diseminadas, apareciendo después de una faringitis o amigdalitis aguda, son autolimitadas remitiendo en semanas o en pocos meses En muchos casos el brote no se repite, aunque en otros marca el comienzo de una psoriasis crónica que evoluciona ya sin dependencia focal ⁸³
- B Psoriasis en placas: es la forma más común, las placas son circulares o de contornos irregulares En las piernas suelen ser más extensas y tenaces ².
- C Psoriasis gyrata lesiones anulares que delimitan en su centro áreas de piel sana ²
- D Psoriasis rupioide placas muy crónicas cubiertas con una gruesa escama grisácea ²
- E Psoriasis artropática a las lesiones cutáneas se agregan trastornos articulares (reumatismo psoriásico) ⁸⁴, siendo las articulaciones más afectadas las interfalángicas distales de manos y pies ² y las de columna vertebral (espondiloartritis) ⁸³ Es relativamente parecida a la artritis reumatoide, diferenciándose de la misma en su predilección por los hombres, la afectación interfalángica distal de los dedos, su asimetría, su tendencia deformante y su seronegatividad Casi siempre se asocia a lesiones ungueales Hay inflamación, dolor articular y posteriormente anquilosis, rigidez y deformidad permanentes ²
- F Eritrodermia psoriasisica afecta de manera generalizada y difusa a toda la superficie cutánea. Hay dos variantes la primitiva, crónica, verdadera psoriasis universal y la eritrodermia psoriásica secundaria, que es la

diseminación de una psoriasis preexistente, frecuentemente consecuencia de tratamientos generales o locales inadecuados ^{83, 84} Cursa con prurito intenso, gran afectación del estado general, fiebre de 39-40 °C

G Psoriasis pustulosa brote de pústulas asépticas (por exacerbación de los microabscesos de Munro y Sabouraud) ⁸⁴ de localización preferentemente palmoplantar ⁸³, aunque hay formas generalizadas ⁸⁴

Hay dos modalidades la psoriasis pustulosa verdadera (tipo Von Zumbusch) y la secundaria La psoriasis pustulosa verdadera (tipo Von Zumbusch), que evoluciona en brotes bien limitados, recidivantes, a veces hay antecedentes de psoriasis El brote se acompaña de fiebre, artralgias, leucocitosis, aumento de la velocidad de sedimentación, hipocalcemia. El pronóstico es grave con un elevado índice de mortalidad a mediano y largo plazo ⁸³

La psoriasis pustulosa secundaria se presenta en la reactivación de una psoriasis por tratamientos agresivos, y aunque puede tener afectación general, es de mejor pronóstico, y pasado el brote vuelve a evolucionar en la forma clásica ⁸³

5. HISTOPATOLOGÍA

La lesión de psoriasis afecta a epidermis y a dermis En la epidermis se observa acantosis con papilomatosis, paraqueratosis, microabscesos de Munro-Sabouraud En la dermis se observa alargamiento de las papilas acercándose a la superficie de la piel, con dilatación, tortuosidad y congestión de sus capilares. Hay infiltrados predominantemente de mononucleares ² e infiltrados linfocitarios perivasculares

83

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace por la clínica, por el raspado metódico y se confirma con la biopsia de la lesión ^{4, 83-84}

Entre los diagnósticos diferenciales podemos mencionar secundarismo sífilítico, parapsoriasis, pitiriasis rosada, pitiriasis rubra pilar, liquen plano, premicosis, micosis fungoide, erupciones por fármacos, tiña de la cabeza, dermatitis seborréica, dermatitis de la zona del pañal, tofos gotosos, síndrome de Fissinger-Leroy-Reiter, entropiasia de Queyrat, artritis reumatoide, espondiloartritis anquilosante ²

7. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO:

En general, se ve influida por factores hormonales (desaparición durante los embarazos, inicio con la menarquia o con el climaterio), infecciones focales e incluso tensión nerviosa. Frecuentemente empeora con el SIDA

Son de peor pronóstico las psoriasis extensas y estables, las de comienzo en edades jóvenes o las que tienen notable carga familiar, también las psoriasis artropática y más aun la de Von Zumbusch, por el riesgo de la mortalidad ⁸³

8. TERAPÉUTICA.

Con un tratamiento adaptado a cada caso y a cada momento evolutivo del mismo se consiguen remisiones importantes aunque de duración difícil de predecir. Hay que aclararle al paciente su problema y decirle que ningún tratamiento evita la recidiva.

Se debe tener presente que la psoriasis en brote es una dermatosis irritable, desarrollando fácilmente fenómenos de intolerancia o de rebote y empeorando si se le trata inadecuadamente

Los tratamientos tópicos son fundamentales⁸³, y deben usarse de manera primaria en las formas localizadas con afección del 20-25% de superficie corporal² La psicoterapia de apoyo es útil y de ser necesario, se administrarán sedantes y antidepresivos²

En los casos extensos y graves se recurre a tratamientos de rotación, con uso secuencial de rayos ultravioleta B (UVB), metotrexato, terapia con psoralenos en combinación con rayos ultravioleta A (PUVA), acitretina, y se retorna al primero²

Hay que tratar los factores desencadenantes o de empeoramiento focos sépticos, trastornos metabólicos, etilismo, estrés, etc

Entre los tratamientos tópicos podemos mencionar

- Reductores breas vegetales, alquitrán, etc^{2,4 83-84}
- Queratolíticos vaselina salicilada sola o combinada con reductores^{2,4, 83-84}
- Antralina interfiere con síntesis de ADN por lo que inhibe el crecimiento celular^{2,4 83-84}
- Análogos de la vitamina D₃ Calcipotriol (calcipotrieno) se obtiene buen resultado en formas localizadas El tacalcitol es una nueva molécula que está dando mejores resultados²
- Corticoides de media y baja potencia, son útiles en formas localizadas

- Métodos de terapéutica física exposición a la luz ultravioleta o simplemente al sol ⁸³

Entre los tratamientos generales podemos mencionar

- Citostáticos disminuyen proliferación celular acelerada. Entre ellos podemos mencionar a la ametopterina (metotrexato®) que está indicada en psoriasis extensas, eritrodermia psoriásica, psoriasis pustulosa de Von Zumbusch y psoriasis pustulosas recalcitrantes También se utiliza la ciclosporina A ^{4, 83}
- Retinoides aromáticos etretinato, acitretina, isotretinoína. Se usan en psoriasis eritrodérmica y pustulosa ⁸³
- Terapia biológica es una nueva opción terapéutica que modifica la actividad de los linfocitos T y citoquinas responsables de la naturaleza inflamatoria de la enfermedad Los principales agentes biológicos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la psoriasis son Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Ustekinumab, el Alefacept, entre otros El Infliximab y el Etanercept son inhibidores del factor de necrosis tumoral El Alefacept modula la función e induce apoptosis selectiva de células T CD2+ de memoria. Estos agentes biológicos son caros y los dos primeros han sido relacionados con carcinomas epidermoides y reactivación de la tuberculosis La actividad de éstos agentes biológicos probablemente dependa del polimorfismo genético y varía de persona a persona ²

CAPÍTULO III

ASPECTOS METODOLÓGICOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Analítico, correlacional, aleatorizado, abierto

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

a) Área y lugar del estudio:

El estudio será realizado con los pacientes que acuden al Servicio de Dermatología del CHDr AAM de la Caja de Seguro Social de la República de Panamá y corresponde al área de Dermatología e Inmunología.

b) Universo y muestra:

El universo del Grupo A esta constituido por todos los pacientes con psoriasis y el universo del grupo B por todos los pacientes sin psoriasis que se atienden en la consulta externa de Dermatología del Complejo Hospitalario Dr Arnulfo Arias Madrid, de la Caja de Seguro Social de la República de Panamá, durante diciembre de 2010, que cumplan con los criterios de inclusión y que no cumplan con los criterios de exclusión

Debido a que la prevalencia de pacientes con psoriasis e insulinoresistencia es desconocida en nuestro país y a lo costoso de la medición de las concentraciones séricas del TNF- α , se estudiara una muestra de 30 pacientes (Grupo A)

Como se ha dicho antes, la concentración serica normal de TNF- α en la población panameña sin psoriasis es desconocida. Es por esto que se medirá la concentración de esta citoquina en un grupo de pacientes que acudió a la consulta externa de Dermatología por cualquier otro motivo distinto a la psoriasis (Grupo B) Se utilizará una proporción de un paciente sin psoriasis por cada 3 pacientes con psoriasis a los que se les midan las concentraciones de la citocina. Es decir, si se consiguen 30 pacientes con psoriasis, se trabajara también con 10 pacientes sin psoriasis

c) Sujetos de estudio:

Se incluira en el estudio a 30 pacientes con psoriasis que se atiendan en la Consulta Externa de Dermatología y que cumplan con los criterios de inclusión y que no cumplan con los criterios de exclusión (Grupo A) También, para trazar la curva normal de las concentraciones de TNF- α en los pacientes sin psoriasis, se trabajará con un número de pacientes sin psoriasis igual a un tercio del número total de pacientes con psoriasis que se logren estudiar (Grupo B)

d) Criterios de inclusión:

- Grupo A Con Psoriasis
 - Pacientes que sean atendidos en la consulta externa de Dermatología del CHM Dr A.A M, que tengan diagnóstico de psoriasis confirmado por biopsia, cuyas lesiones dermatológicas todavía esten presentes, que deseen

participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado

- Grupo B Sin psoriasis
 - Pacientes que sean atendidos en la consulta externa de Dermatología del C H M Dr A. A M, que no tengan diagnóstico de psoriasis, que deseen participar en el estudio y que firmen el consentimiento informado

e) **Criterios de exclusión:** válidos para ambos grupos

- Pacientes que no deseen participar en el estudio y que no firmen el consentimiento informado
- Pacientes con diagnóstico previo de artritis psoriásica, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, acromegalia, gigantismo, adenoma hipofisario, insuficiencia pancreática
- Pacientes en tratamiento con insulina y/o fármacos anti-diabéticos orales
- Pacientes que hayan usado corticoides tópicos y/o calcipotriol tópico en las dos semanas anteriores al ingreso al estudio
- Pacientes que hayan recibido medicación sistémica para el tratamiento de la psoriasis (metotrexate, ciclosporina, acitretin, corticoides sistémicos, psoralenos combinados con radiación ultravioleta) en el mes anterior al ingreso al estudio

- Pacientes que hayan recibido tratamiento biológico para la psoriasis (etanercept, adalimumab, alefacept, ustekinumab, entre otros)

f) **Criterios de eliminación** válidos para ambos grupos

- Pacientes que revoquen su consentimiento y deseen ser excluidos del estudio
- Pacientes que no hayan cumplido con el ayuno de 12 horas para la extracción de la muestra sanguínea.
- Pacientes en los que se descubra que no han dicho la verdad sobre sus antecedentes patológicos o sobre la utilización de terapia tópica y/o sistémica restringida

g) Variables:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Indicador	Categorías	Definición operacional
Sexo	Sexo es la diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer, del macho y de la hembra.	Sexo registrado en la cedula de identificación personal	Masculino Femenino No especificado	Sexo del paciente que va a ser atendido que puede ser masculino, femenino o no especificado y que aparece registrado en la cédula de identificación personal
Edad	Edad es el tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad registrada en el cupo de atención de la consulta externa.	0-9 años, 10-19 años, 20-29 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años, 80 y más años	Edad en años del paciente que va a ser atendido que aparece registrada en el cupo de atención en la consulta externa
Edad de aparición de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de psoriasis	Edad al momento del diagnóstico	0-9 años, 10-19 años 20-29 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años, 80 y más años	Edad en años que tenía el paciente cuando se le hizo el diagnóstico como aparece registrada en su historia clínica

Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la actualidad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de psoriasis		Tiempo en años transcurrido desde el diagnóstico de psoriasis hasta la actualidad como aparece registrado en su historia clínica
Procedencia	Es el punto de partida de una persona ó el origen de la misma	Provincia o comarca indígena de origen	Bocas del Toro, Chiriquí, Veraguas, Coclé, Herrera, Los Santos, Colón, Panama, Darién, Ngobe-Bugle, Kuna Yala, Kuna de Madugandí, Kuna de Wargandí, Emberá-Wounaan	Provincia de residencia habitual del paciente que participa en el estudio
Peso	Fuerza con la que la Tierra atrae a un cuerpo	Peso en kilogramos	Menos de 50 kg, 50-69 kg, 70-89 kg, 90-109 kg, 110 kg o más	Valor medido en kilogramos que revela la balanza cuando hay un paciente parado sobre su zona de medida
Talla	Estatura o altura de las personas	Estatura en metros	Menos de 1 50 m, 1 50-1 59 m, 1 60-1 69 m, 1 70-1 79 m, 1 80-1 89 m, 1 90 m o más	Valor medido en metros que revela el tallímetro de la balanza cuando hay un paciente parado sobre su zona de medida.

Índice de masa corporal	Medida de asociación que relaciona el peso con la talla de una persona	Índice de masa corporal calculado	Bajo peso <18.5 Normal 18.5-24.99 Sobrepeso 25-29.99 Obesidad tipo I 30-34.99 Obesidad tipo II 35-39.99 Obesidad tipo II ≥40	Índice calculado al dividir el peso medido en kilogramos entre la estatura medida en metros ⁸⁵
Severidad clínica de la psoriasis	Grado de afección clínica del paciente por la psoriasis	Índice de severidad y área de la psoriasis (PASI)	Psoriasis leve <10 Psoriasis moderada 10 a 20 Psoriasis severa mayor de 20	Grado de compromiso clínico del paciente por la psoriasis determinado mediante el cálculo del puntaje del índice de severidad y área de la psoriasis (PASI) El PASI puede tener valores que oscilan entre 0 y 72 ⁸⁶
Glicemia en ayunas	Concentración de glucosa en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer	Glicemia en ayunas	Normal (Menor de 5.6 mmol/L) Hiperglicemia (≥5.6 mmol/L)	Concentración de glucosa en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer por 12 horas medida por el investigador en mmol/L

Insulinemia sérica en ayunas	Concentración de insulina en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer	Insulinemia en ayunas	Hiperinsulinemia (mayor de 23 μ U/ml) No Hiperinsulinemia (0-23 μ U/ml)	Concentración de insulina en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer por 12 horas medida por el investigador en μ U/ml
Resistencia a la insulina	Disminución de la respuesta biológica a la actividad de la insulina	Índice HOMA (Homeostasis model assessment)	Resistencia a la insulina ≥ 2.6 No Resistencia a la insulina < 2.6	Grado de resistencia a la insulina determinado mediante el cálculo del índice HOMA (Homeostasis model assessment) Se considera que hay insulinoresistencia cuando hay un HOMA ≥ 2.6 ⁹⁰
Concentración de TNF- α en sangre en ayunas	Concentración de factor de necrosis tumoral alfa en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer	Concentración de TNF- α en sangre en ayunas	Menos de 31.25 pg/ml 31.25 pg/ml o más	Concentración de TNF- α en la sangre de una persona que se ha abstenido de comer por 12 horas medida por el investigador en pg/ml

3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

a) Métodos de recolección de datos:

El principal método utilizado será el registro de los valores obtenidos de la medición de las concentraciones séricas de glucosa, insulina y TNF- α . Además se registrará la información obtenida de los documentos del paciente (sexo, edad), del interrogatorio (edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución) y del examen físico del paciente (peso, talla, severidad clínica)

b) Instrumentos de recolección de datos:

Se utilizará una hoja de registro electrónica creada en el Programa Informático Epi Info versión 3.4.3 en donde aparecerán todas las variables a investigar con sus respectivas categorías. Se utilizará una computadora portátil para llevar al hospital y registrar la información.

c) Procedimientos para la recolección de la información:

Se recopilará la información correspondiente a cada una de las variables mediante el registro, en una hoja de registro electrónica creada en el Programa Informático Epi Info versión 3.4.3, de los valores obtenidos de la medición de las concentraciones séricas de glucosa, insulina y TNF- α tanto en los pacientes del grupo A como en los del grupo B. Además se registrará la información obtenida de los documentos del paciente (sexo, edad), de la historia clínica, del interrogatorio (edad al momento del diagnóstico, tiempo de evolución) y del examen físico del paciente (peso, talla, severidad clínica)

En la Consulta Externa de Dermatología se registrará el sexo y la edad del paciente al verificar esta información en la cédula de identidad personal y en el cupo de atención médica respectivamente. Mediante la evaluación de la historia clínica y el interrogatorio, se determinará la edad al momento del diagnóstico de psoriasis y el tiempo de evolución. Durante el examen físico del paciente se determinará el peso en kilogramos en la báscula y la talla en metros con el tallímetro.

Con el valor de peso y la talla se calculará el índice de masa corporal usando la siguiente fórmula ⁸⁵

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m}^2\text{)}}$$

También durante el examen físico se determinará la severidad clínica de la psoriasis mediante el cálculo del puntaje del PASI. El PASI se calculará determinando la severidad clínica de las placas de psoriasis usando tres parámetros (eritema, grosor y descamación) según el área corporal (cabeza, miembros superiores, tronco, miembros inferiores). El grado de severidad de cada parámetro, se asignará usando una escala numérica con los siguientes valores: cero cuando no está presente el parámetro, uno cuando la afección sea leve, dos cuando sea moderada, tres cuando sea severa y cuatro cuando sea muy severa. Luego de asignarle un puntaje a cada parámetro, se sumarán los valores de los mismos en cada área corporal y se obtendrán los valores sub-totales 1 para cada área.

Posteriormente, el sub-total 1 de cada área se multiplicará por la fracción de la superficie corporal que representa cada área el puntaje de la cabeza se multiplicará por 0.1, el de los miembros superiores por 0.2, el del tronco por 0.3 y el de las extremidades inferiores por 0.4 De esta manera se obtendrán los puntajes sub-totales 2 para cada área. A continuación, se multiplicará el puntaje sub-total 2 de cada área por un puntaje que se otorga según el porcentaje del área que esté cubierto por las placas de psoriasis El puntaje se asigna así: cero cuando no hay placas en el área, uno cuando esté comprometida del 1 al 9 % de la superficie del área, dos cuando esté comprometida del 10 al 29 % de la superficie del área, tres cuando esté comprometida del 30 al 49 % de la superficie del área, cuatro cuando esté comprometida del 50 al 69 % de la superficie del área, cinco cuando esté comprometida del 70 al 89 % de la superficie del área y seis cuando esté comprometida del 90 al 100 % de la superficie del área. De esta forma, se obtendrá el valor de los sub-totales 3 para cada área. El PASI se obtendrá al sumar los valores de los sub-totales 3 de las cuatro áreas evaluadas Se considera que los pacientes con PASI menor a 10 tienen psoriasis leve, los que tienen PASI de 10 a 20 tienen psoriasis moderada y los que tienen PASI mayor a 20 tienen psoriasis severa.⁸⁰

Para hacer las mediciones se extraerán 10 ml de sangre al paciente bajo técnica aséptica. Esta sangre será colocada en un tubo sin anticoagulante (tubo de química) En el laboratorio, por centrifugación a 3500 revoluciones por minuto, se separará el suero con el que trabajaremos Es importante destacar que, para evitar variaciones, todas las

muestras serán procesadas simultáneamente en las tres pruebas que se van a realizar

Las concentraciones séricas de glucosa se medirán utilizando el kit Gluco-quant glucosa/hexoquinasa de cobas® (Roche) en un analizador Roche/Hitachi. Esta es una prueba enzimática *in vitro* para la determinación cuantitativa, por radiación ultravioleta, de la concentración de glucosa en sangre y en otros líquidos corporales. En la prueba ocurren dos reacciones: en primer lugar, la glucosa de la muestra es transformada en glucosa-6-fosfato por la hexoquinasa y en segundo lugar, la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa oxida la glucosa-6-fosfato en presencia de NADP⁺ para producir gluconato-6-fosfato, NADPH y un protón. Como en la prueba no se oxidan otros hidratos de carbono, la formación de NADPH es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra. El NADPH puede medirse fotométricamente. El límite mínimo de detección de la prueba es de una concentración de 2 mg/dl. La concentración de glucosa se convertirá a mmol/L.⁸⁷

Para hacer la medición experimental de las concentraciones séricas de insulina, se utilizará el kit Insulin 12017547 122 de cobas® (Roche) en un analizador Elecsys 1010. Esta es una prueba inmunológica *in vitro* para la determinación cuantitativa de la concentración de insulina en suero y plasma humano. Se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con una técnica de sándwich que se realiza en 18 minutos. En la primera incubación, la insulina de 20 µL de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-insulina y un anticuerpo monoclonal específico anti-insulina marcado con quelato de rutenio

forman un complejo sándwich. En la segunda incubación, después de incorporar micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Luego, cuando la mezcla de la reacción es trasladada a la célula de lectura, el magnetismo fija temporalmente las micropartículas a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados son eliminados posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva maestra incluida en el código de barras del reactivo. El intervalo de detección de la prueba es de 0.200 a 1000 $\mu\text{U/ml}$ ⁸⁸

La medición experimental de las concentraciones séricas de TNF- α se realizará utilizando el kit ELISA SEK10602 de SinoBiological Inc, un kit de sándwich para la medición de las concentraciones séricas de TNF- α humano. Este kit utiliza un anticuerpo monoclonal específico para TNF- α que recubre cada pocillo del plato. Los estándares y las muestras son adicionados a los pocillos y toda molécula de TNF- α que esté presente se une al anticuerpo inmovilizado. Los pozos son lavados y un anticuerpo policlonal biotinilado anti-TNF- α de conejo es adicionado. De esta manera, se produce un sándwich de anticuerpo-antígeno-anticuerpo. Para producir color en proporción a la cantidad de TNF- α presente en la muestra, se agrega estreptavidina-HRP (peroxidasa de rábano picante) y

sustrato TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) Las absorbancias de cada micropozo se miden a 450 nm en un lector de ELISA ⁸⁹

Para la medición de las concentraciones de TNF- α mediante ELISA, se utilizan los siguientes reactivos y soluciones

- Anticuerpo de captura. 0.4 mg/ml de anticuerpo monoclonal anti-TNF- α de ratón. Se debe diluir a una concentración de 4.0 μ g/mL en solución de carbonato de sodio (CBS) antes de recubrir los pocillos.
- Anticuerpo de detección. 0.8 mg/ml de anticuerpo policlonal biotinilado anti-TNF- α de conejo. Antes de utilizarse, se debe diluir a una concentración de 2.0 μ g/ml en el amortiguador de dilución del anticuerpo de detección.
- Estándar. Cada vial contiene 33 ng de TNF- α recombinante. Se debe reconstituir el polvo con amortiguador de dilución de anticuerpo de detección. Luego de la reconstitución, se debe almacenar a temperaturas entre -20 °C y -70 °C en un congelador. Se debe hacer una curva estándar de 6 puntos utilizando un factor de dilución de 2 en dilución seriada con amortiguador de dilución de muestra. Además, se debe hacer un estándar alto de 1000 pg/ml.
- Estreptavidina-HRP. 50 μ l de estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante. Antes de usarse, se debe hacer una dilución de 1:2000 en el amortiguador de dilución de detección de anticuerpos.

- CBS 0.05 M de carbonato de sodio/bicarbonato de sodio, pH 9.6, filtrado 0.2 μ m.
- TBS 25 mM Tris, ajustarlo a pH = 7.4 con ácido clorhídrico
- Amortiguador de lavado (pH 7.2-7.4) 0.05 % Tween20 en TBS
- Amortiguador de bloqueo Albúmina de suero bovino (BSA) al 2% en amortiguador de lavado
- Amortiguador de dilución de muestra. BSA al 0.1 % en amortiguador de lavado, pH 7.2-7.4, filtrado 0.2 μ m
- Amortiguador de dilución de detección de anticuerpos BSA al 0.5% en amortiguador de lavado, pH 7.2-7.4, filtrado 0.2 μ m
- Solución de sustrato preparada. debe estar fresca para mejorar los resultados 10 mg/ml de TMB en dimetil-sulfóxido (DMSO)
- Amortiguador de dilución de sustrato Na_2HPO_4 0.05 M y ácido cítrico 0.025 M, ajustar a pH 5.5
- Solución de sustrato para trabajo para cada plato se debe diluir 250 μ L de solución de sustrato preparada en 25 ml de amortiguador y luego añadir 80 μ L de peróxido de hidrógeno al 0.75% y mezclar cuidadosamente
- Solución de parada ácido sulfúrico 2 Normal

A continuación se detallarán cuidadosamente los pasos para la realización del ELISA

- Preparación del plato

- a) Se diluye el anticuerpo de captura en CBS
Inmediatamente se procede a recubrir un microplato con 96 pocillos al agregarle 100 microlitros del anticuerpo de captura a cada pocillo. Se sella el plato y se incuba toda la noche a 4 °C
 - b) Se aspira cada pozo y luego se lava con al menos 300 microlitros del amortiguador de lavado, repitiendo el proceso dos veces para un total de tres lavados. La completa remoción del líquido de cada paso es esencial para un buen desempeño. Luego del último lavado, se debe remover cualquier remanente del amortiguador de lavado mediante la inversión del plato sobre papel toalla limpio
 - c) Se bloquean los platos mediante la adición de 300 microlitros del amortiguador de bloqueo a cada pozo. Se debe incubar a temperatura ambiente por al menos 1 hora.
 - d) Luego se repite el paso de aspiración y lavado como en el punto b. Sólo ahora los platos se encuentran listos para la adición de la muestra
- Procedimiento del ensayo
 - a) Agregar 100 microlitros por pocillo de la muestra o del estándar en amortiguador de dilución de muestra. Sellar el plato e incubar por 2 horas a temperatura ambiente

- b) Repetir el paso de aspiración y lavado (punto b de la preparación del plato)
 - c) Añadir 100 microlitros de anticuerpo de detección, diluido en el amortiguador de dilución de anticuerpos, a cada pocillo. Sellar el plato e incubar por 1 hora a temperatura ambiente
 - d) Repetir el paso de aspiración y lavado (punto b de la preparación del plato)
 - e) Agregar 100 microlitros de estreptavidina-HRP a cada pocillo. Incubar por 1 hora a temperatura ambiente
 - f) Repetir el paso de aspiración y lavado (punto b de la preparación del plato)
 - g) Añadir 200 microlitros de solución de sustrato a cada pocillo. Incubar por 20 minutos a temperatura ambiente. Se debe evitar la colocación del plato en la luz directa.
 - h) Agregar 50 microlitros de solución de parada a cada pocillo. Darle golpes suaves al plato para asegurar el mezclado
 - i) Medir la densidad óptica de cada pocillo inmediatamente, usando un lector de microplatos configurado a 450 nm
- Cálculo de los resultados
 - a) Se debe calcular la absorbancia media para cada par de estándares, controles y muestras. Se debe sustraer de cada uno la absorbancia promedio de los estándares cero

- b) Construir una curva de estándares al unir la absorbancia media para cada estándar en el eje de la “y” con la concentración en el eje de la “x” y trazar la curva que mejor se forme entre los puntos de la gráfica.
- c) Para determinar la concentración de los desconocidos, se debe encontrar el valor de la absorbancia media en el eje de la “y” y trazar una línea horizontal desde allí hasta la curva de los estándares. En el punto de intersección, se debe trazar una línea vertical hasta el eje de las “x” y leer la concentración. Si las muestras han sido diluidas, la concentración leída en la curva del estándar debe ser multiplicada por el factor de dilución.
- d) La extrapolación, también se puede hacer con programas computarizados.⁸⁹

Con los valores de glicemia e insulinemia se procederá a calcular el índice HOMA con la siguiente fórmula.⁹⁰

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Insulina en ayunas } (\mu\text{U/ml}) * \text{Glicemia en ayunas (mmol/L)}}{22.5}$$

Si el HOMA es mayor o igual a 2.6, se considera que el paciente tiene resistencia a la insulina.

Con los valores del PASI, del índice HOMA y de la concentración de TNF- α , se calculará el coeficiente de correlación de Pearson mediante el uso de la siguiente fórmula ⁹¹

$$r = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X * \sigma_Y}$$

Se interpreta de la siguiente manera

- $r = 1$ existe una correlación positiva perfecta o dependencia total de las variables de manera positiva llamada relación directa, es decir, cuando una variable aumenta, la otra también lo hace en una proporción constante
- $0 < r < 1$ existe una correlación positiva entre ambas variables
- $r = 0$ no existe relación lineal entre las variables pero esto no indica que sean independientes. Podría haber una correlación no lineal
- $-1 < r < 0$ existe una correlación negativa entre ambas variables
- $r = -1$ existe una correlación negativa perfecta o dependencia total entre las variables de manera negativa llamada relación inversa, es decir, cuando una variable aumenta, la otra disminuye en una proporción constante

El Índice Kappa de Cohen se utiliza para determinar el grado de correlación que existe entre las variables cualitativas ⁹² El índice se calcula con la siguiente fórmula

$$K = \frac{\text{Pr}(a) - \text{Pr}(e)}{1 - \text{Pr}(e)}$$

Donde Pr(a) es el acuerdo relativo observado entre los jueces y Pr(e) es la probabilidad hipotética de acuerdo que ocurriría por el azar. Si el valor de kappa es igual a 1 existe acuerdo total entre los jueces, mientras que si el único acuerdo que existiera entre los jueces fuera el debido al azar, el valor de kappa será igual o menor que 1.

Existen varias escalas para interpretar el valor del Índice Kappa. Entre ellas se encuentra la propuesta por Landis y Koch ⁹³

Valor de Kappa	Fuerza del acuerdo
< 0.20	Pobre
0.21-0.40	Débil
0.41-0.60	Moderado
0.61-0.80	Bueno
0.81-1.00	Muy bueno

4. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Ningún paciente será obligado a participar en el estudio sin su consentimiento. Se respetará el derecho a la confidencialidad de los pacientes. Se les explicará el propósito del estudio, el procedimiento para la realización del mismo y que no se afectará su tratamiento si se niegan a participar. Se le solicitará al paciente que firme un consentimiento informado para participar (ver anexos). El paciente será beneficiado en este estudio al obtener gratuitamente los resultados de todas las pruebas que se realicen. Esto facilitará el manejo de su enfermedad por parte de su médico tratante.

5. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS DATOS:

Se utilizará el programa Epi Info versión 3.4.3 para analizar los datos recogidos y obtener los siguientes resultados:

- a) Porcentaje de pacientes según sexo
- b) Porcentaje de pacientes según grupo étnico
- c) Porcentaje de pacientes según edad de aparición de la enfermedad
- d) Porcentaje de pacientes según tiempo de evolución de la enfermedad
- e) Porcentaje de pacientes según peso
- f) Porcentaje de pacientes según talla
- g) Porcentaje de pacientes según índice de masa corporal
- h) Porcentaje de pacientes según severidad clínica de la psoriasis
- i) Porcentaje de pacientes según valores de glicemia en ayunas
- j) Porcentaje de pacientes según valores de insulínemia sérica en ayunas
- k) Porcentaje de pacientes según valores de índice HOMA
- l) Porcentaje de pacientes según concentraciones de TNF- α

- m) Grado de correlación según el coeficiente de correlación de Pearson y Kappa de Cohen.

6. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS:

La información final obtenida de la investigación será presentada en tablas o gráficas de pastel. A continuación se utilizará un ejemplo hipotético:

Tabla 1

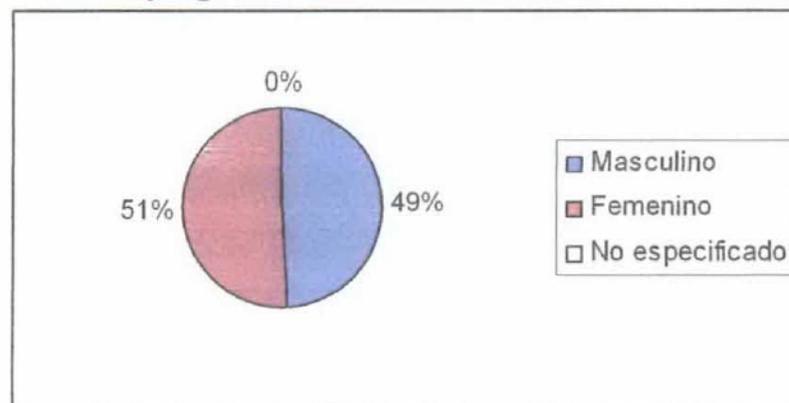
Distribución por sexo de los pacientes con psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2010.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	49	49%
Femenino	51	51%
No especificado	0	0%
Total	100	100 %

Fuente: Cédula de identidad personal del paciente. 2010.

Gráfica 1

Distribución por sexo de los pacientes con psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2010.



Fuente: Cédula de identidad personal del paciente. 2010.

7. ORGANIZACIÓN:

- a) **Recursos humanos:** sólo hay un investigador en éste estudio que se dedicará a realizar todas las actividades de investigación y al registro, tabulación y análisis de datos
- b) **Recursos materiales:** se utilizarán diversos insumos materiales. Entre estos podemos mencionar insumos para realizar las pruebas de medición de concentración sérica de glucosa, insulina y TNF- α , balanza con escala para medir, dos resmas de hojas 8¹/₂ X 11 pulgadas, una cámara digital, una computadora portátil y servicios de impresión y empastado
- c) **Presupuesto y recursos financieros:** el estudio será financiado por el investigador y la Caja de Seguro Social. El total calculado incluye el costo de insumos que ya posee el investigador o que ya posee la Caja de Seguro Social, por lo que al sustraer el costo de los mismos se obtiene el total que realmente es requerido

Recursos	Propiedad del Investigador ó de la C.S.S. ó del MINSA	Costos (en dólares)
Recurso humano investigador	No cobrará	300 /mes X 4 meses = 1200
Costo de insumos para prueba de glicemia	SI	0.25 x 30 = 7.50
Costo de insumos para prueba	SI	3.16 x 30 = 94.80

de insulinemia		
Costo de insumos para prueba de medición de concentraciones séricas de TNF- α .	NO	600
Balanza con escala para tallar	SI	600
Páginas, Impresiones, Empastado	NO	150
Computadora portátil	SI	1000
Cámara digital	SÍ	450
Total	-----	4102,3
Total realmente requerido	-----	750

d) Cronograma: el trabajo de investigación se realizará entre noviembre de 2010 y febrero de 2011 (Ver anexos)

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta investigación se desea correlacionar la severidad clínica, las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa y el grado de insulinorresistencia en pacientes con psoriasis que se atendieron en la Consulta Externa de Dermatología del CHDi A A M Durante diciembre de 2010 solo se incluyeron 23 pacientes con psoriasis que cumplieron con los criterios de inclusión y que no cumplieron con los criterios de exclusión o de eliminación Además, se estudiaron 8 personas que cumplieran con los mismos criterios de selección que los pacientes incluidos excepto que no tenían psoriasis (relación 3 1) Se determinó el sexo, la edad, la edad de aparición de la enfermedad, el tiempo de evolución, la procedencia del paciente, el peso, la talla, el índice de masa corporal y el PASI Además, con las muestras sanguíneas extraídas, se determinó glicemia, insulinemia y concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa. Con los valores de glicemia e insulinemia se calculó el índice HOMA para determinar el grado de resistencia a la insulina de los pacientes Luego se procedió a hacer el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson para determinar si existía correlación entre la severidad clínica de la psoriasis (PASI) y la resistencia a la insulina o si había correlación entre cada una de las anteriores y las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa.

4.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR SEXO:

Se examinaron 23 pacientes con psoriasis y 8 pacientes sin psoriasis. A continuación se muestran las distribuciones por sexo (Tabla I, Gráfica 1)

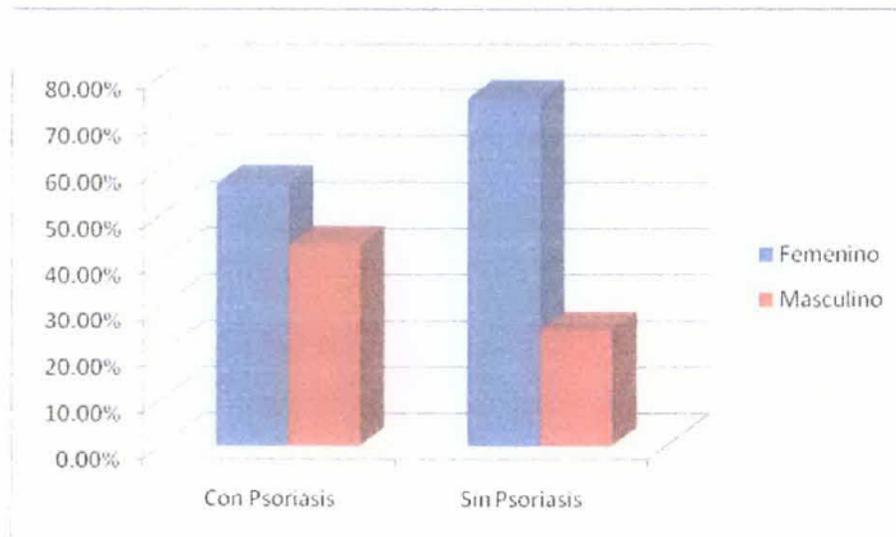
TABLA I
DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE
CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS
CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE
INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Sexo	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Femenino	13	56.52%	6	75.00%
Masculino	10	43.48%	2	25.00%
No especificado	0	0.00%	0	0.00%
Total	23	100%	8	100%

Fuente: Estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 1

Distribución por sexo de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

El 56.52% de los pacientes con psoriasis era del sexo femenino, mientras que el 75% de los pacientes sin psoriasis era del sexo femenino.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de pacientes de cada sexo en cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cualitativas. Como había menos de 5 varones en el grupo B, se utilizó el test exacto de Fischer y se obtuvo un valor de $p = 0.3132$. No existía diferencia estadísticamente significativa entre la cantidad de pacientes de cada sexo de ambos grupos.

4.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR EDAD:

La media de edad para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 45 años, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 34 años (Tabla II, Gráfica 2)

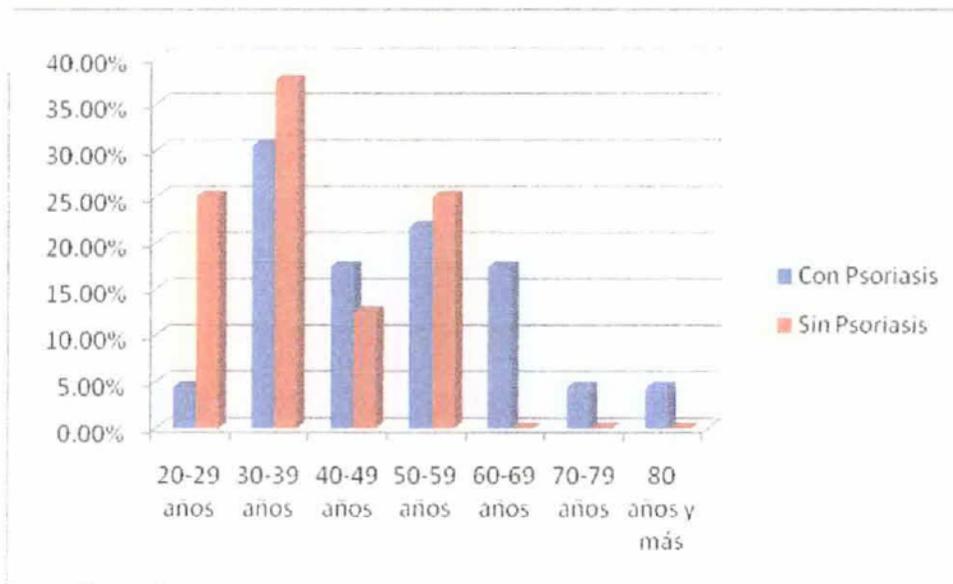
TABLA II
DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE
CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS
CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE
INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Sexo	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
0-9 años	0	0 00%	0	0 00%
10-19 años	0	0 00%	0	0 00%
20-29 años	1	4 35%	2	25 00%
30-39 años	7	30 43%	3	37 50%
40-49 años	4	17 39%	1	12 50%
50-59 años	5	21 74%	2	25 00%
60-69 años	4	17 39%	0	0 00%
70-79 años	1	4 35%	0	0 00%
80 años y más	1	4 35%	0	0 00%
Total	23	100 00%	8	100 00%

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr A.A.M 2011

Gráfica 2

Distribución por edad de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de las edades de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. Se utilizó la prueba t de student y se obtuvo un valor de 2.1062. El valor de p fue 0.0440. Esta diferencia sí era estadísticamente significativa, siendo el grupo de pacientes con psoriasis, en promedio, 11 años mayor que el grupo de pacientes sin psoriasis.

4.3 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR EDAD DE APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD:

La edad promedio de aparición de la psoriasis era 40 años (Tabla III, Gráfica 3)

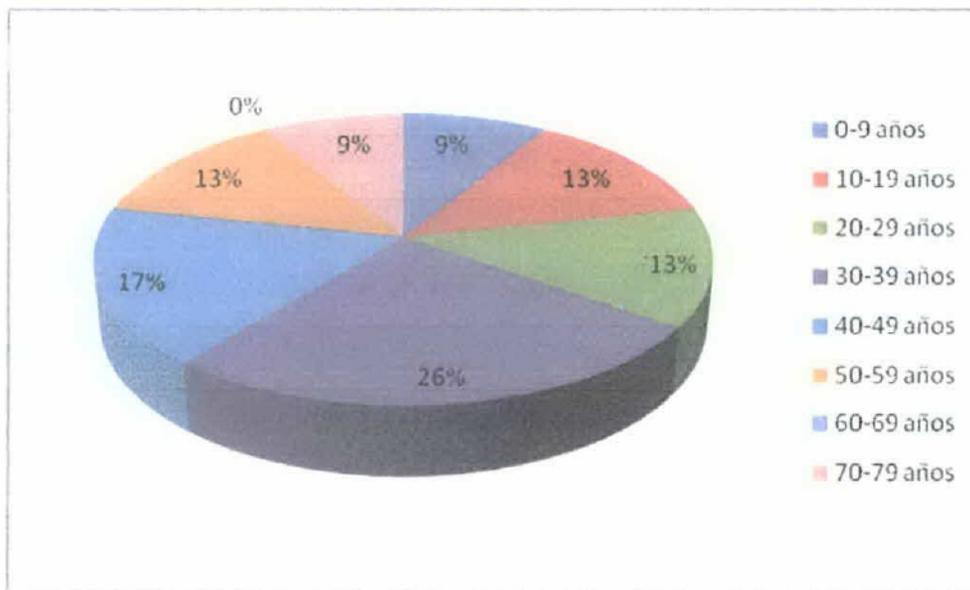
TABLA III
DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE APARICIÓN DE LA PSORIASIS EN LOS
PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD
CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE
INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Edad de aparición	Frecuencias absolutas	Porcentaje
0-9 años	2	8.70%
10-19 años	3	13.04%
20-29 años	3	13.04%
30-39 años	6	26.09%
40-49 años	4	17.39%
50-59 años	3	13.04%
60-69 años	0	0.00%
70-79 años	2	8.70%
80 años y mas	0	0.00%
Total	23	100.00%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 3

Distribución por edad de aparición de la psoriasis en los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

4.4 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD:

El tiempo de evolución promedio de la enfermedad era de 10 años (Tabla IV, Gráfica 4)

TABLA IV

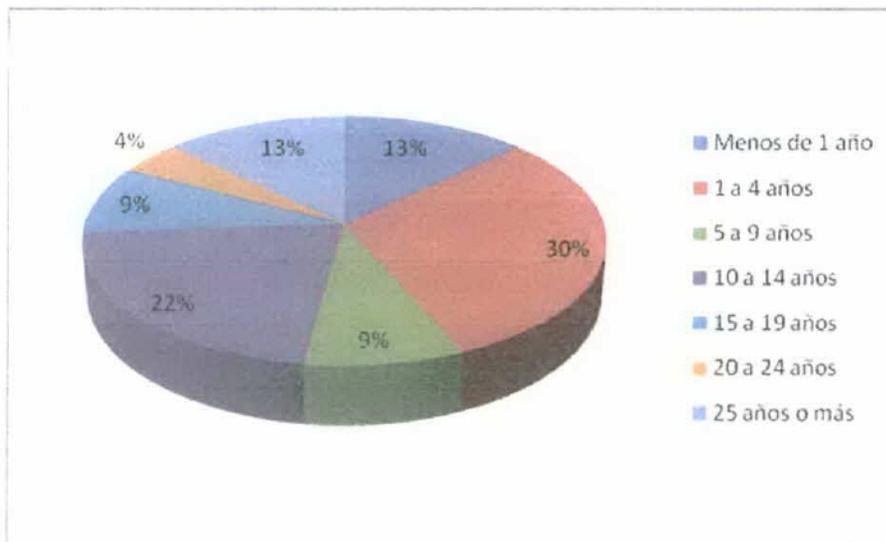
DISTRIBUCIÓN POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA PSORIASIS EN LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Edad de aparición	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Menos de 1 año	3	13 04%
1 a 4 años	7	30 43%
5 a 9 años	2	8 70%
10 a 14 años	5	21 74%
15 a 19 años	2	8 70%
20 a 24 años	1	4 35%
25 años o más	3	13 04%
Total	23	100 00%

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlacion entre la severidad clinica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulnorresistencia. Consulta Externa de Dermatologia. C H.Dr A A.M. 2011

Gráfica 4

Distribución por tiempo de evolución de la psoriasis en los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

4.5 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR PROVINCIA DE PROCEDENCIA:

El 95.65 % de los pacientes provenían de la Provincia de Panamá

(Tabla V, Gráfica 5)

TABLA V

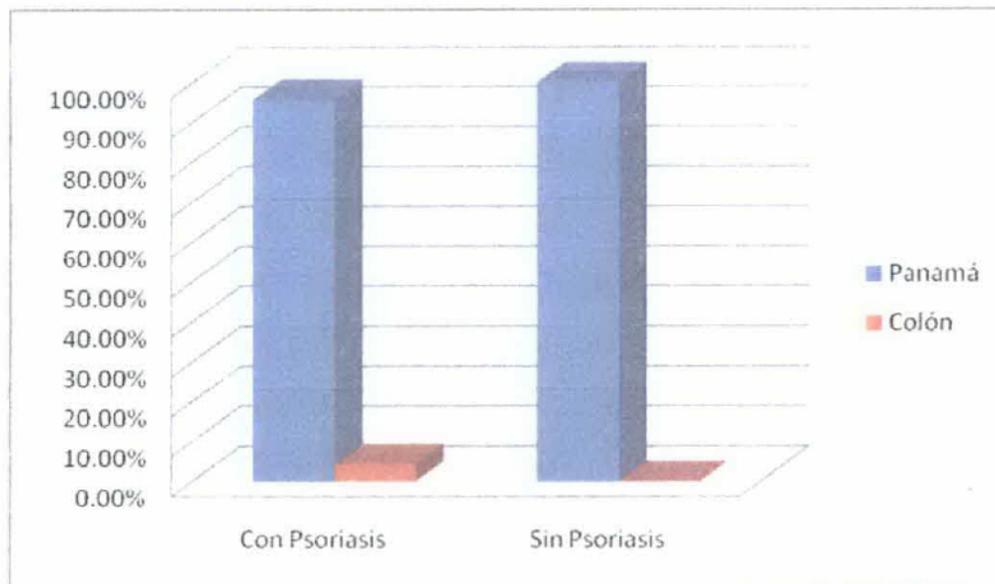
DISTRIBUCIÓN POR PROVINCIA DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.D.R.A.A.M. 2011.

Provincia	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Panamá	22	95.65%	8	100.00%
Colón	1	4.35%	0	0.00%
Total	23	100%	8	100%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.D.R.A.A.M. 2011

Gráfica 5

Distribución por provincia de procedencia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

4.6 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR PESO:

La media de peso para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 78.60 kg, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 71.04 kg (Tabla VI, Figura 6)

Tabla VI

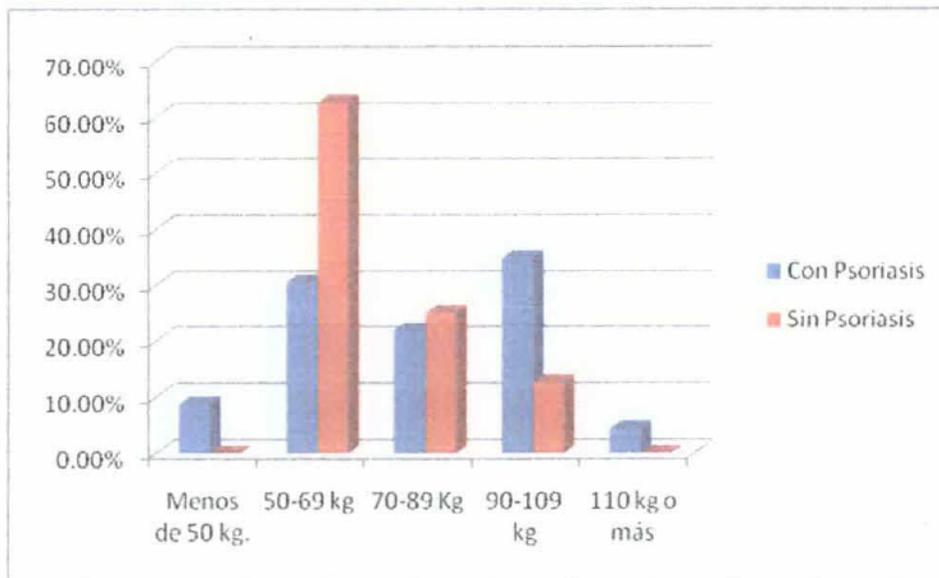
DISTRIBUCIÓN POR PESO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Peso	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Menos de 50 kg	2	8.70%	0	0.00%
50-69 kg	7	30.43%	5	62.50%
70-89 Kg	5	21.74%	2	25.00%
90-109 kg	8	34.78%	1	12.50%
110 kg o más	1	4.35%	0	0.00%
Total	23	100.00%	8	100.00%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulmorresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 6

Distribución por peso de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de los pesos de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. Se utilizó la prueba t de student y se obtuvo un valor de 0.9516. El valor de p fue 0.3491. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

4.7 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR TALLA:

La media de talla para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 1 622 m, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 1 620 m (Tabla VII, Gráfica 7)

TABLA VII

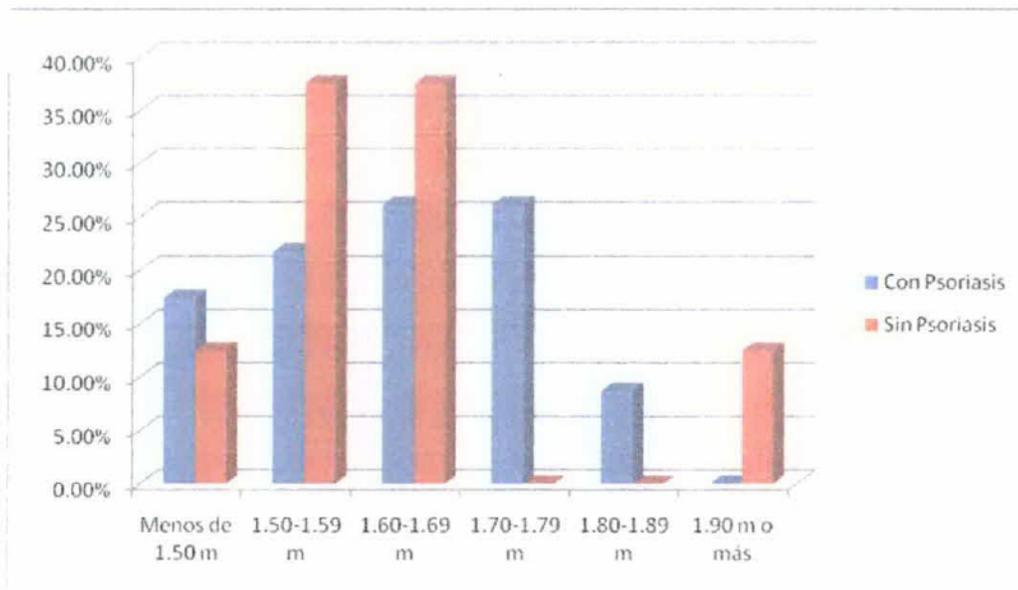
DISTRIBUCIÓN POR TALLA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Talla	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Menos de 1 50 m	4	17 39%	1	12 50%
1 50-1 59 m	5	21 74%	3	37 50%
1 60-1 69 m	6	26 09%	3	37 50%
1 70-1 79 m	6	26 09%	0	0 00%
1 80-1 89 m	2	8 70%	0	0 00%
1 90 m o mas	0	0 00%	1	12 50%
Total	23	100 00%	8	100 00%

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 7

Distribución por talla de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de las tallas de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. Se utilizó la prueba t de student y se obtuvo un valor de 0.0412. El valor de $p = 0.9674$. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

4.8 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR ÍNDICE DE MASA CORPORAL:

La media de índice de masa corporal para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 29.69, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 26.90. Ambos promedios se encuentran dentro de la categoría de sobrepeso (Tabla VIII, Gráfica 8)

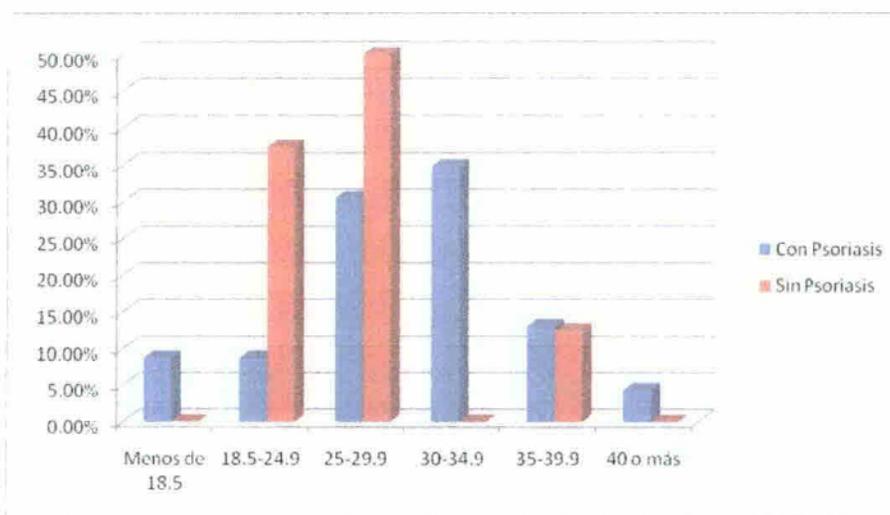
TABLA VIII
DISTRIBUCIÓN POR IMC DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Talla	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Menos de 18.5	2	8.70%	0	0.00%
18.5-24.9	2	8.70%	3	37.50%
25-29.9	7	30.43%	4	50.00%
30-34.9	8	34.78%	0	0.00%
35-39.9	3	13.04%	1	12.50%
40 o mas	1	4.35%	0	0.00%
Total	23	100.00%	8	100.00%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 8

Distribución por IMC de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de los índices de masa corporal de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. El valor de t fue de 1.2306 obteniéndose una p de 0.2284. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

Estos resultados contrastan con los publicados por Setty AR, et al en el 2007, que siguió a 78626 mujeres por 14 años. Este estudio reveló que el riesgo de padecer psoriasis era 40% mayor en los pacientes con sobrepeso, 48% mayor en los pacientes obesos tipo I y 169% mayor en los pacientes con obesidad tipo 2 cuando eran comparados con personas de peso normal. Los datos de nuestro estudio también contrastan con los obtenidos en otras investigaciones, como la de la iniciativa de psoriasis de Utah, que revela que la prevalencia de obesidad en pacientes con psoriasis fue aproximadamente el doble de la prevalencia en la población general (34% vs 18%, $p < 0.001$). Naldi y colaboradores publicaron en el 2005 un estudio de casos y controles, con 560 pacientes con psoriasis de reciente diagnóstico y con 690 controles, que reveló que la prevalencia de psoriasis era aproximadamente el doble en individuos con índice de masa corporal de 30 o más en comparación con los individuos con índice de masa corporal de menos de 26.⁹⁴ Otro estudio realizado en mujeres suecas con psoriasis reveló una prevalencia mayor de obesidad en estas pacientes con respecto a la población general ($p < 0.001$).⁶⁵

4.9 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS (PASI):

El valor promedio del PASI de los pacientes fue 9.9 (Tabla IX, Gráfica 9)

TABLA IX

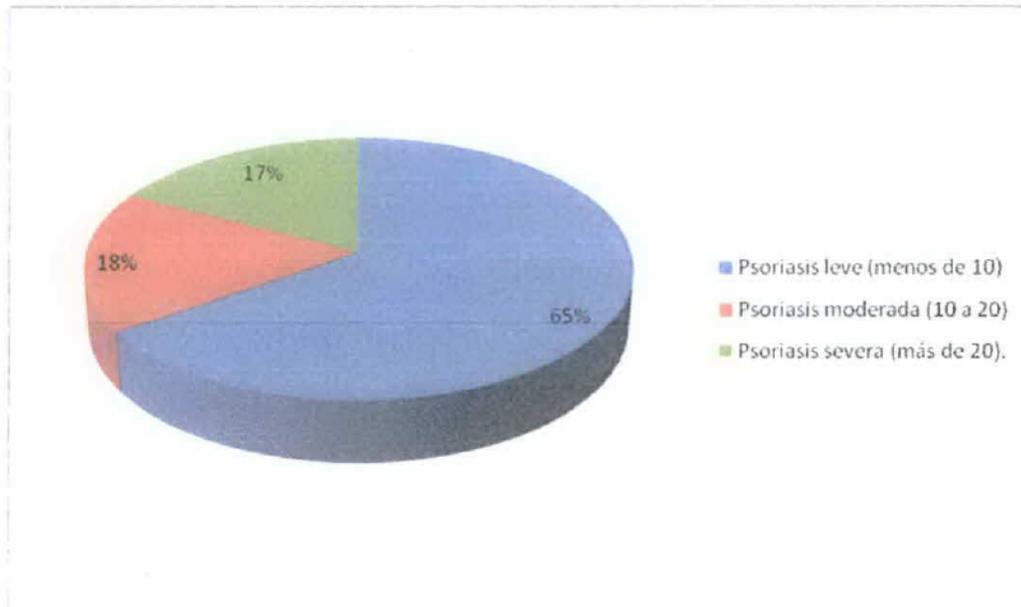
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LA SEVERIDAD CLÍNICA (PASI) DE LA PSORIASIS. ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

PASI	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Psoriasis leve (menos de 10)	15	65.22%
Psoriasis moderada (10 a 20)	4	17.39%
Psoriasis severa (mas de 20)	4	17.39%
Total	23	100.00%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 9

Distribución de los pacientes según la severidad clínica (PASI) de la psoriasis. Estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

4.10 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS VALORES DE GLICEMIA:

La media de la glicemia para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 4.43 mmol/L, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 3.51 mmol/L (Tabla X, Gráfica 10)

Tabla X

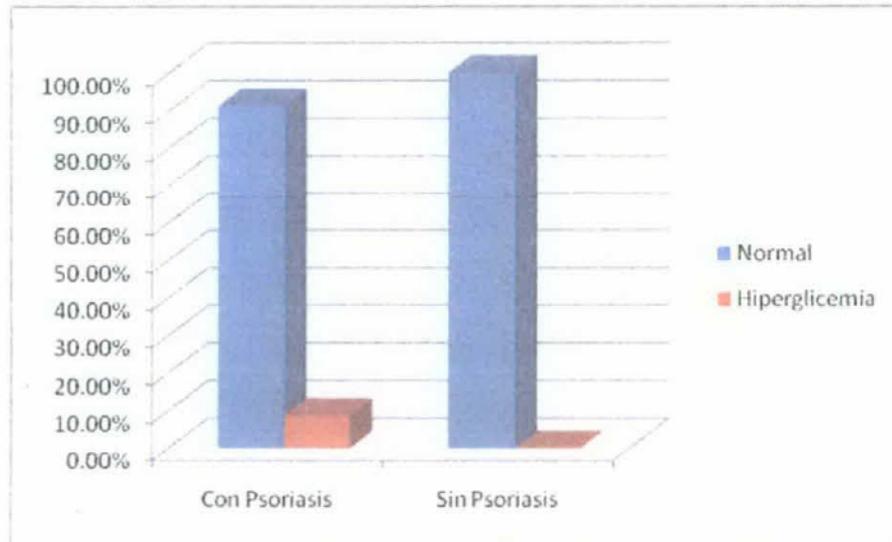
DISTRIBUCIÓN DE LA GLICEMIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Glicemia	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Normal (≤ 5.6 mmol/L)	21	91.30%	8	100.00%
Hiperglicemia (≥ 5.6 mmol/L)	2	8.70%	0	0.00%
Total	23	100.00%	8	100.00%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011

Gráfica 10

Distribución de la glicemia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de las glicemias de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. El valor de t fue de 1.4206 obteniéndose una $p = 0.1661$. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

El hecho de que no hubiera diferencias significativas entre las concentraciones medias de glucosa en sangre entre los pacientes con psoriasis y los pacientes control de nuestro estudio podría explicarse, al menos en parte, por el hecho de que el 65.22% de los pacientes estudiados tenía psoriasis leve. La mayor parte de la información disponible en la literatura revela que el riesgo cardiovascular aumenta en los pacientes con psoriasis más difusa. En un estudio de cohortes europeo de pacientes con psoriasis, la prevalencia de comorbilidades asociadas con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, falla cardíaca) era mayor en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles.¹⁰

4.11 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LOS VALORES DE INSULINEMIA:

La media de la insulinemia para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 9 11 $\mu\text{U/ml}$, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 12 33 $\mu\text{U/ml}$ (Tabla XI, Gráfica 11)

TABLA XI

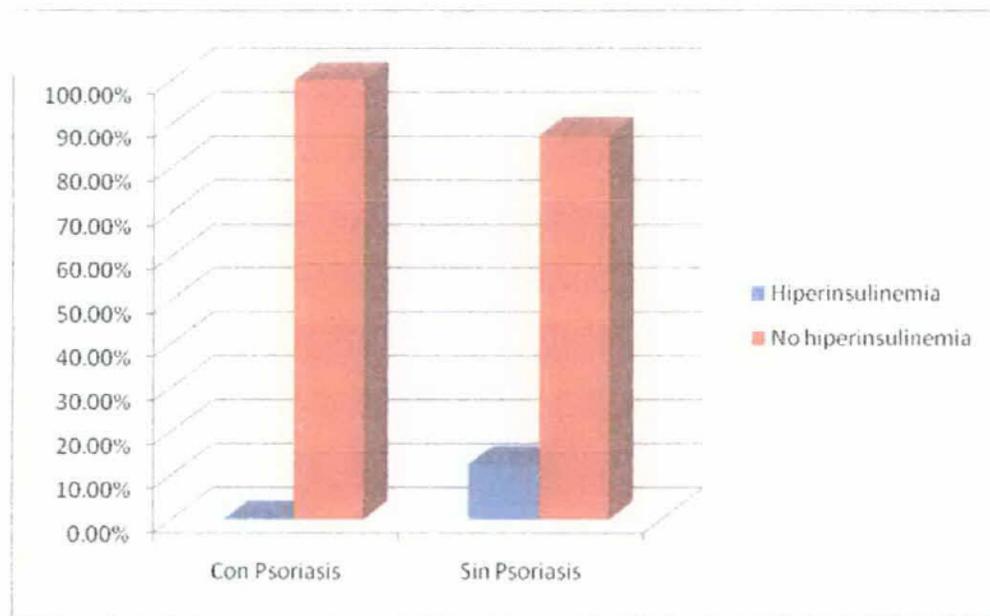
DISTRIBUCIÓN DE LA INSULINEMIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

Insulinemia	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Hiperinsulinemia ($\geq 23 \mu\text{U/ml}$)	0	0 00%	1	12 50%
No hiperinsulinemia (0-23 $\mu\text{U/ml}$)	23	100 00%	7	87 50%
Total	23	100 00%	8	100 00%

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr A.A.M. 2011

Gráfica 11

Distribución de la Insulinemia de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología, C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media de las insulinemia de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. El valor de t fue de 1.2228 obteniéndose una $p = 0.2313$. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

Un estudio realizado con la base de datos de los seguros nacionales de salud de Alemania reveló que el riesgo para desarrollar diabetes mellitus fue 102% mayor en los pacientes con psoriasis que en la población general ⁶⁰. Esto contrasta con los resultados de nuestro estudio en el que no hubo diferencia significativa entre las concentraciones séricas de insulina del grupo de pacientes con psoriasis con respecto a las del grupo de pacientes sin psoriasis. De la misma forma que con la glicemia, esto podría ser explicado por el alto porcentaje de pacientes con psoriasis leve que fueron estudiados (65.22% del total).

4.12 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL GRADO DE RESISTENCIA A LA INSULINA (HOMA):

La media del índice HOMA para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 2.01, mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 1.89 (Tabla XII, Gráfica 12)

TABLA XII

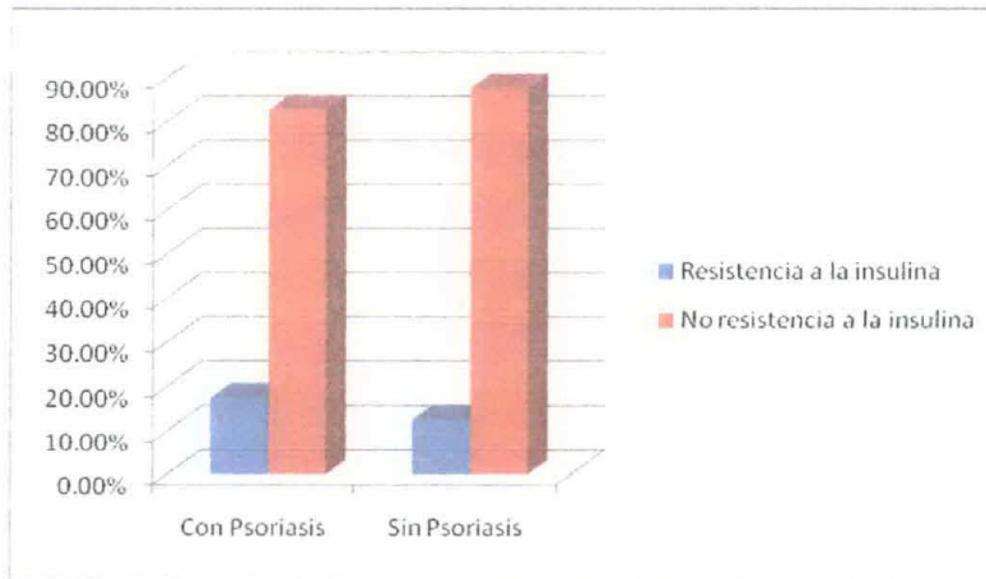
DISTRIBUCIÓN DEL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA (HOMA) DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

HOMA	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Resistencia a la insulina (≥ 2.6)	4	17.39%	1	12.50%
No resistencia a la insulina (< 2.6)	19	82.61%	7	87.50%
Total	23	100%	8	100%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr A.A.M. 2011

Gráfica 12

Distribución del grado de insulinoresistencia (HOMA) de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Para determinar si había una diferencia estadísticamente significativa entre la media del índice HOMA de cada grupo, se debía utilizar una prueba de significancia estadística para variables cuantitativas. El valor de t fue de 0.1556 obteniéndose una $p = 0.8774$. Esta diferencia no era estadísticamente significativa.

La evidencia más reciente señala que los estados inflamatorios crónicos como los que se ven en enfermedades como la psoriasis y las enfermedades reumáticas están asociados con un aumento en la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular^{12, 75}. A pesar de esto, en nuestro estudio no se ha encontrado diferencia entre el grado de insulmorresistencia de los pacientes con psoriasis y el de los pacientes sin psoriasis. Una vez más, la explicación más lógica para esta situación es que casi dos tercios de los pacientes de este estudio tenían un puntaje de PASI menor a 10.

4.13 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TNF- α :

El 100% de los pacientes con psoriasis y sin psoriasis tenía concentraciones séricas de TNF- α por debajo de 31 25 pg/ml No existía diferencia entre las concentraciones séricas de TNF- α de ambos grupos (Tabla XIII, Gráfica 13)

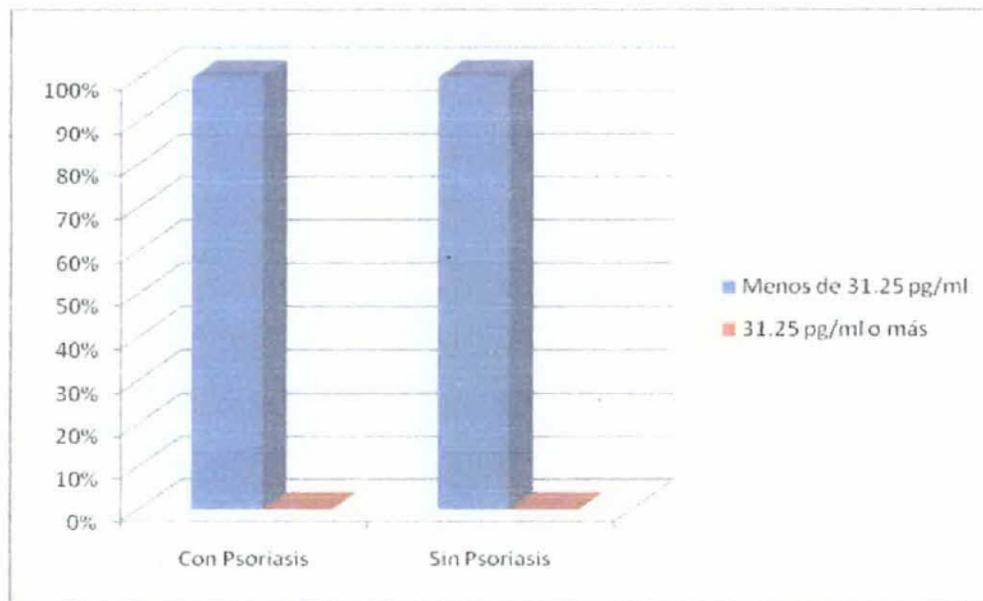
Tabla XIII
DISTRIBUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE TNF-A DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.

TNF- α	Con Psoriasis		Sin Psoriasis	
	Frecuencias absolutas	Porcentaje	Frecuencias absolutas	Porcentaje
Menos de 31 25	23	100%	8	100%
31 25 o mas	0	0	0	0
Total	23	100%	8	100%

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlacion entre la severidad clinica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatologia C.H.Dr A A.M. 2011

Gráfica 13

Distribución de las concentraciones de TNF- α de los pacientes del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. C.H.Dr.A.A.M. 2011.



Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr.A.A.M. 2011.

Los valores de TNF- α varían sustancialmente en la literatura disponible. La población general suele tener concentraciones séricas por debajo de 31.25 pg/ml. Arican et al, al estudiar 23 pacientes sanos, encontraron un valor promedio de TNF- α 11.2 ± 7.31 pg/ml.⁹⁵ Elías et al, exponen en su estudio que los voluntarios sanos suelen tener entre 1.2 y 15.3 pg/ml.⁹⁶ Por otra parte, Rønnema et al, encontraron que la concentración promedio de TNF- α en gemelos no obesos era de 34.2 pg/ml (ng/L).⁹⁷ Como podemos observar, existe una variabilidad importante de los valores TNF- α en la población sana. Es por esto que Rojas R, consideró como normales todas las concentraciones por debajo de 120 pg/ml en su trabajo de investigación.⁹⁸

Como se ha mencionado antes, la psoriasis está asociada a aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La enfermedad aterosclerótica es el punto central para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis comparte aspectos patogénicos con la psoriasis debido a que la actividad inmunológica y las citocinas proinflamatorias juegan un papel prominente en ambas enfermedades. De hecho, en ambas condiciones hay importante activación de la respuesta inmune Th1 con producción de citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-2, entre otras.⁷¹ Además, la aterosclerosis y las enfermedades reumatológicas no son las únicas que tienen valores elevados de TNF- α en sangre. Las concentraciones séricas de TNF- α también se encuentran elevadas en otros cuadros inflamatorios como la lesión de la vía biliar. En un estudio se encontró que la concentración de TNF- α en estos pacientes se elevó enormemente a un promedio de 43.8901 ± 2.8808 ng/ml.⁹⁹ En nuestro trabajo, en contraste con los trabajos antes mencionados, las concentraciones séricas de TNF- α , tanto de pacientes como de controles, se encontraron dentro del rango de valores considerado como normal. Esto podría ser atribuido a la misma razón que

consideramos fue la que provocó que no existiera diferencia significativa entre el grado de resistencia a la insulina de los pacientes con psoriasis con respecto a los pacientes sin psoriasis. El 65.22% de los pacientes del estudio tenía psoriasis leve, y al ser este un cuadro inflamatorio de bajo grado, las concentraciones de TNF- α no se encontraban significativamente elevadas con respecto a la población general. El hecho de que la mayoría de los pacientes con psoriasis de este estudio no tuvieran insulinoresistencia da más credibilidad al hecho de que sus concentraciones séricas de TNF- α se encontraran dentro de límites normales.

4.14 GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA (PASI) Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA, LA GLICEMIA Y LA INSULINEMIA:

Para determinar el grado de correlación entre variables cuantitativas se debe calcular el coeficiente de correlación de Pearson (Tabla XIV, Gráfica 14)

Tabla XIV

DISTRIBUCIÓN DEL PASI, GLICEMIA, INSULINEMIA Y HOMA DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.D.R.A.A.M. 2011.

PASI	Glicemia (mmol/L)	Insulinemia (μU/ml)	HOMA
1 2	2 89	10 24	1 32
20 1	3 72	1 72	0 28
3 3	4 33	5 54	1 07
0 4	3 33	4 74	0 7
6 9	4 22	4 21	0 79
5 5	3 78	5 4	0 9
7 3	3 5	14 38	2 24
1 2	3 72	7 05	1 16
18 8	7 94	16 63	5 87
0 3	3 17	11 33	1 6
19 9	3 67	3 87	0 63
6 6	4 11	12 43	2 27
12 5	4 22	18 28	3 43
12 8	3 78	13 4	2 25
20 3	5	13 15	2 92
1 7	11 22	19 4	9 67
4 8	4 39	12 35	2 41
24 1	3	3 28	0 44
4 4	4 94	5 93	1 3
36 7	4 67	6 06	1 26
7 2	4	4 92	0 87
4 3	4 44	9 57	1 88
7 1	3 89	5 75	0 99

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología C.H.Dr A.A.M. 2011

- **Grado de correlación entre el PASI (Severidad de la psoriasis) y el índice HOMA (Resistencia a la Insulina):**

$$r = 0.1$$

$$\text{Estadístico } F = 0.1588, p = 0.6945$$

A pesar de que el coeficiente de Pearson revela una muy leve correlación positiva, observamos que esta no es significativa. Por esto decimos que no existe correlación lineal entre el PASI y el HOMA.

- **Grado de correlación entre el PASI (Severidad de la psoriasis) y la glicemia:**

$$r = 0$$

$$\text{Estadístico } F = 0, p = 0.99898$$

No existe correlación lineal entre el PASI y la glicemia.

- **Grado de correlación entre el PASI (Severidad de la psoriasis) y la insulinemia:**

$$r = 0.14$$

$$\text{Estadístico } F = 0.4617, p = 0.5046$$

A pesar de que el coeficiente de Pearson revela una leve correlación positiva, observamos que esta no es significativa. Por esto decimos que no existe correlación lineal entre el PASI y la insulinemia.

En este estudio no se encontró correlación entre la severidad de la psoriasis y el grado de resistencia a la insulina de los pacientes con psoriasis. Tampoco se encontró correlación entre la severidad de la psoriasis y la insulinemia o la glicemia. A pesar de que la mayoría de los estudios señala que la psoriasis, la obesidad y otras enfermedades inflamatorias se asocian a aumento de las concentraciones séricas de TNF- α y a resistencia a la insulina, nuestro estudio, al igual que el de Rönnema et al, no han confirmado esta asociación.^{12, 75} En ese estudio, trabajando con grupos de gemelos obesos y no obesos, no se encontró relación entre las concentraciones de TNF- α y el grado de resistencia a la insulina.⁹⁷

4.15 GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α :

En nuestro estudio no existió correlación entre la presencia de psoriasis y las concentraciones de TNF- α (Tabla XV, Gráfica 15)

TABLA XV

CONCORDANCIA ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LAS CONCENTRACIONES DE TNF- DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011. H.S.T. 2009.

Concentraciones de TNF- α	31 25 pg/ml o mas	Menor de 31 25 pg/ml	Total
Diagnostico de Psoriasis			
Pacientes con psoriasis	0	23	23
Pacientes sin psoriasis	0	8	8
Total	0	31	31

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlacion entre la severidad clinica, las concentraciones de TNF- α y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. C.H.Dr A A.M. 2011

El grado de correlación se determinó mediante el cálculo del índice Kappa de Cohen El índice de Kappa se calcula como ha sido señalado en la metodología. Para efectos prácticos ese cálculo se realizó, mediante el programa Epidat 3 1, utilizando los datos de la tabla XV

Índice Kappa = 0 = POBRE.

Z = 0; p = 1.00.

La correlación entre las dos variables es pobre, pero no significativa.

La totalidad de los pacientes con psoriasis y de los que no sufrían de psoriasis, tenían concentraciones séricas de TNF- α por debajo de 31.25 pg/ml. Algo similar ocurrió en el estudio de Rönnemaa T, et al en el que, a pesar de que los pacientes obesos tenían concentraciones mayores de TNF- α que los pacientes no obesos (44.1 pg/ml vs, 34.2 pg/ml), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.⁹⁷

4 16 GRADO DE CORRELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LA INSULINORRESISTENCIA.

El grado de correlacion se determinó mediante el cálculo del índice Kappa de Cohen (Tabla XVI, Gráfica 16)

TABLA XVI

CONCORDANCIA ENTRE LA PRESENCIA DE PSORIASIS Y LA INSULINORRESISTENCIA DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS CONCENTRACIONES DE TNF- α Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA. C.H.DR.A.A.M. 2011.. H.S.T. 2009.

Resistencia a la insulina \ Diagnostico de Psoriasis	Resistencia a la insulina	No Resistencia a la insulina	Total
Pacientes con psoriasis	4	19	23
Pacientes sin psoriasis	1	7	8
Total	5	26	31

Fuente Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlacion entre la severidad clinica, las concentraciones de TNF- α v el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatologia. C.H.Dr A.A.M. 2011

Índice Kappa = 0 0282 = POBRE.

Z = 0.3240; p = 0.7459.

La correlación entre las dos variables es pobre, pero no significativa.

Con anterioridad habíamos analizado si en los pacientes de este estudio una mayor severidad de la psoriasis se asociaba a mayor resistencia a la insulina. En este caso, analizamos si el diagnóstico de psoriasis se asocia a mayor resistencia a la insulina en estos pacientes con respecto a los que no tienen psoriasis. Tampoco pudimos encontrar relación entre la presencia o no de psoriasis en los pacientes de este estudio y el grado de resistencia a la insulina.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1.CONCLUSIONES:

- La mayoría de los pacientes participantes del estudio eran del sexo femenino y se encontraban en el grupo etario de 30-39 años. Casi la totalidad de los participantes del estudio residía en la provincia de Panamá.
- La edad promedio de aparición de la psoriasis era 40 años y el tiempo de evolución promedio de la enfermedad era de 10 años.
- No existía diferencia significativa entre las medias de peso y talla del grupo de pacientes con psoriasis con respecto al grupo de pacientes sin psoriasis.
- Más de la mitad de los pacientes con psoriasis de este estudio era obeso, sin embargo, no había diferencia significativa entre la media de índice de masa corporal de este grupo con respecto al grupo de pacientes sin psoriasis.
- La mayoría de los pacientes estudiados tenía psoriasis leve.
- Los valores promedio de glicemia e insulinemia se encontraban dentro de rangos normales. No existía diferencia significativa entre los mismos.
- Los valores promedio del índice HOMA se encontraban por debajo del límite que marca el inicio de la resistencia a la insulina.
- Las concentraciones séricas de TNF- α , tanto de pacientes como de controles, se encontraron dentro del rango de valores considerado como normal.
- No se ha encontrado diferencia entre el grado de insulinoresistencia de los pacientes con psoriasis y el de los pacientes sin psoriasis.

- No existe correlación entre el diagnóstico de psoriasis y la presencia de resistencia a la insulina o entre el diagnóstico de psoriasis y la elevación de las concentraciones de TNF- α por encima de 31.25 pg/ml

5.2.RECOMENDACIONES

- Crear campañas de educación para los pacientes con psoriasis sobre la importancia del control de su peso, mediante alimentación sana y ejercicio, como medida de prevención de la enfermedad cardiovascular
- Realizar estudios similares en Panamá con pacientes con psoriasis moderada y severa y con pacientes con artritis psoriásica para determinar si en estos grupos específicos existe una elevación mayor de las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa o un mayor grado de resistencia a la insulina.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kuek A, Hazleman B, Östör A Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy a medical revolution. *Postgrad Med J* 2007, 83 251-60
- 2 Arenas R. Atlas de Dermatología. Tercera edición México 2004 p 491-99
- 3 García Pérez A Dermatología clínica quinta edición Salamanca, España. 1997 p 229, 238, 275-8, 280-1, 406, 541, 579
- 4 Mazzini M Dermatología clínica Segunda edición Buenos Aires, Argentina 1985 p 120, 152, 395, 497, 504, 506-7
- 5 Traub M, Marshall K. Psoriasis – Pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment *Alternative Medicine Review* 2007, 12 319-30
- 6 Puig-Sanz L La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifilogr* 2007, 98 396-402
- 7 Kourosch AS, Miner A, Menter A Psoriasis as the marker of underlying systemic disease *Skin Therapy Lett* 2009, 13 1-5
- 8 Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis a clinical study from Pakistan *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009, 75 36-40
- 9 Colombo GL, Altomare GF, Peris K, Martini P, Quarta G, Congedo M, et al Moderate and severe plaque psoriasis cost-of-illness study in Italy *Ther Clin Risk Manag* 2008, 4 559-68
- 10 Kaplan M Cardiometabolic risk in psoriasis differential effects of biologic agents *Vasc Health Risk Manag* 2008, 4 1229-35
- 11 Sidiropoulos P, Karvounaris S, Boumpas D Metabolic syndrome in rheumatic diseases epidemiology, pathophysiology and clinical implications *Arthritis Res Ther* 2008, 10 207
- 12 Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic síndrome and type 2 diabetes *Chin Med J* 2007, 120 1918-24
- 13 Nograles KE, Brasington RD, Bowcock AM New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009, 5(2) 83-91

- 14 MacDonald A, Burden A D Psoriasis advances in pathophysiology and Management Postgrad Med J 2007, 83 690-7
- 15 Passeron T, Bahadoran P, Lacour JP, Ortonne JP Psoriasis Clinical cutaneous aspects Presse Med 1999 Jun 26,28(23) 1246-50
- 16 Delgado M, Quincha M, Méndez M Valoración de la calidad de vida, mediante la aplicación del Test SF-36V2 en pacientes de la Fundación de Psoriasis de la ciudad de Quito Dermatología Peruana 2003, 13 (3)
- 17 Sa S, Valdez P, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptative immunity in psoriasis The Journal of Immunology 2007, 178 2229-40
- 18 Honeyman J Fisiopatología de la psoriasis Rev Chilena Dermatol 2003 19 (4) 282-93
- 19 Honeyman J Aspectos fisiopatológicos de la psoriasis En Sánchez Millán L (Ed) Psoriasis Actualidades Médicas Santiago, Chile, 1999, pp 21-96
- 20 Wilson CL, Dean D, Lane EB, Dawber RP, Leigh IM Keratinocyte differentiation in psoriatic scalp morphology and expression of epithelial keratins Br J Dermatol 1994 Aug,131(2) 191-200
- 21 Chandran V Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis Indian J Dermatol 2010, 55(2) 151-4
- 22 Rahman P, Elder JT Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis Ann Rheum Dis 2005, 64 1137-1139
- 23 Pietrzak A, Zalewska A, Chodorowska G, Nockowski P, Michalak-Stoma A, Osemlak P, et al Genes and structure of selected cytokines involved in pathogenesis of psoriasis Folia Histochem Cytobiol 2008, 46(1) 12 (11-21)
- 24 Duffin KC, Chandran V, Gladman DD, Krueger GG, Elder JT, Rahman P Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis update and future direction (GRAPPA 2007) J Rheumatol 2008, 35(7) 1449-53
- 25 Kere J Mapping and identifying genes for asthma and psoriasis Phil Trans R Soc B 2005, 360 1551-61
- 26 Danik JS, Paré G, Chasman DI, Zee RYL, Kwiatkowski DJ, Parker A, et al Novel loci, including those related to Crohn disease, psoriasis, and inflammation,

- identified in a genome-wide association study of fibrinogen in 17686 women The women's genome health study *Circ Cardiovasc Genet* 2009 Apr,2(2) 134-41
- 27 Hüffmeier U, Lascorz J, Becker T, Schürmeier-Horst F, Magener A, Ekici AB, et al Characterisation of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1 *J Med Genet* 2009 Nov,46(11) 736-44
- 28 Feng BJ, Sun LD, Soltani-Arabshahi R, Bowcock AM, Nair RP, Stuart P, et al Multiple loci within the major histocompatibility complex confer risk of psoriasis *PLoS Genet* 2009 Aug,5(8) e1000606
- 29 Einarsdottir E, Koskinen LLE, Dukes E, Kanu K, Suomela S, Lappalainen M, et al IL23R in the swedish, finnish, hungarian and italian populations association with ibd and psoriasis, and linkage to celiac disease *BMC Medical Genetics* 2009, 10 8
- 30 Filer C, Ho P, Smith RL, Griffiths C, Young HS, Worthington J, et al Investigation of association of the IL12B and IL23R genes with psoriatic arthritis *Arthritis and Rheumatism* 2008, 58(12) 3705-9
- 31 Blauvelt A T-Helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis *J Invest Dermatol* 2008 May,128(5) 1064-7
- 32 Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al Genomewide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways *Nat Genet* 2009 Feb,41(2) 199-204
- 33 Elder JT Genome-wide association scan yields new insights into the immunopathogenesis of psoriasis *Genes Immun* 2009 Apr,10(3) 201-9
- 34 Duffin KC, Krueger GG Genetic variations in cytokines and cytokine receptors associated with psoriasis found by genome-wide association *J Invest Dermatol* 2009 Apr, 129(4) 827-33
- 35 Ronpirin C, Tencomnao T, Wongpiyabovorn J Association between the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and late-onset psoriasis in a Thai population *Genetics and Molecular Research* 2010, 9 (1) 208-14
- 36 Li Y, Liao W, Chang M, Schrodit SJ, Bui N, Catanese JJ, et al Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes ADAM33, CDKAL1, and PTPN22 *Journal of Investigative Dermatology* 2009, 129 629-34

- 37 Nair RP, Ding J, Duffin KC, Helms C, Voorhees JJ, Krueger GG, et al Psoriasis bench to bedside – genetics meets immunology Arch Dermatol 2009 Apr,145(4) 462-4
- 38 Schaschl H, Aitman TJ, Vyse TJ Copy number variation in the human genome and its implication in autoimmunity Clinical and Experimental Immunology 2009, 156 12-16
- 39 Huffmeier U, Estvill X, Riveira-Munoz E, Traupe H, Wendler J, Lohmann J, et al Deletion of LCE3C and LCE3B genes at PSORS4 does not contribute to susceptibility to psoriatic arthritis in german patients Ann Rheum Dis 2010 May,69(5) 876-8
- 40 Coto E, Santos-Juarez J, Coto-Segura P, Díaz M, Soto J, Queiro R, et al Mutation analysis of the LCE3B/LCE3C genes in psoriasis BMC Medical Genetics 2010, 11 45
- 41 Piskin G, Sylva-Steenland R, Bos J, Teunissen M In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes and psoriasis lesions enhanced expression in psoriatic skin The Journal of Immunology 2006, 176 1908-15
- 42 Jarwala S The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis Arch Dermatol Res 2007, 299 359-66
- 43 Schleyer V, Landthaler M, Szeimies R-M Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis J Eur Acad Dermatol Venereol 2004, 19 1-20
- 44 Nestle F, Conrad C The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis J Invest Dermatol 2004, 123 xiv-xv
- 45 Krueger J G, Bowcock A psoriasis pathophysiology current concepts of pathogenesis Ann Rheum Dis 2005, 64 30-6
- 46 Langewouters AM, van Erp PE, de Jong EM, van de kerkhof PC Lymphocyte subsets in peripheral blood of patients with moderate-to-severe versus mild plaque psoriasis Arch Dermatol Res 2008, 300 107-13
- 47 Fife D, Waller J, Jeffes E, Koo J Unraveling the paradoxes of HIV-associated psoriasis a review of T-cell subsets and cytokine profiles Dermatol Online J 2007, 13 1-15
- 48 de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions Arch Dermatol 2007, 143 223-31

- 49 Yao Y, Richman L, Morehouse C, de los Reyes M, Higgs B, Boutrin A, et al Type I interferon potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS ONE* 2008, 3 e2737
- 50 Toichi E, Torres G, McCormick T, Chang T, Mascelli M, Kauffman C, et al An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis *J Immunol* 2006, 177 4917-26
- 51 Kauffman C, Aria N, Toichi E, McCormick T, Cooper K, Gottlieb A, et al A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis *J Invest Dermatol* 2004, 123 1037-44
- 52 Bartlett BL, Moody MN, Tyring SK. IL-12/IL-23 inhibitors the advantages and disadvantages of this novel approach for the treatment of psoriasis *Skin Therapy Lett* 2008, 13(8) 1-4
- 53 Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis like skin inflammation *J Clin Invest* 2008, 118 597-607
- 54 Zaba L, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Farías M, Fuentes-Duculan J, et al Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses *J Exp Med* 2007, 204 3183-94
- 55 Chan J, Blumenschein W, Murphy E, Diveu C, Wickowski M, Abbondanzo S, et al IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis *J Exp Med* 2006, 203 2577-87
- 56 Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J, et al Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial *Arch Dermatol* 2008, 144 (2) 200-7
- 57 Alwawi E, Mehlis S, Gordon K. Treating psoriasis with adalimumab *Ther Clin Risk Manag* 2008, 4(2) 345-51
- 58 Veale DJ, Ritchlin C, Fitzgerald O Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis *Ann Rheum Dis* 2005, 64 26-9

- 59 Mallbris L, Wolk K, Sánchez F, Ståhle M HLA-Cw*0602 associates with a twofold higher prevalence of positive streptococcal throat swab at the onset of psoriasis a case control study *BMC Dermatol* 2009 May 29,9 5
- 60 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis analysis of health insurance data in Germany *Acta Derm Venereol* 2010, 90 147-51
- 61 Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients *Ann Dermatol* 2010, 22 300-6
- 62 Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Lorenzin M, Puato M, et al [Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis a case- control study Preliminary data] *Reumatismo* 2009, 61 298-305
- 63 Soy M, Yıldız M, Sevkı Uyanık M, Karaca N, Gufer G, Piskin S Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement *Rev Esp Cardiol* 2009, 62 96-9
- 64 Cohen AD, Weitzman D, Dreiherr J Psoriasis and hypertension a case-control study *Acta Derm Venereol* 2010, 90 23-6
- 65 Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in women Nurses' health study II *Arch Intern Med* 2007, 167 1670-5
- 66 Mukherjee S, Maatra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome *Indian J Med Res* 2010, 131 743-60
- 67 Choi K, Kim YB Molecular mechanism of insulin resistance in obesity and type 2 diabetes *Korean J Intern Med* 2010 Jun,25(2) 119-29
- 68 Lee YH, White MF Insulin receptor substrate proteins and diabetes *Arch Pharm Res* 2004, 27 361-70
- 69 Arıcan O, Aral M, Sasmaz S, Cıragıl P Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients with active psoriasis and correlation with disease severity *Mediators Inflamm* 2005, 5 273-9
- 70 Duarte GV, Follador I, Cavalleiro CMA, Silva TS, Oliveira MFSP [Psoriasis and obesity literature review and recommendations for management] *An Bras Dermatol* 2010, 85 355-60

- 71 Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease *Int J Med Sci* 2010, 7 284-9
- 72 Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis *Ann Rheum Dis* 2005, 64 765-6
- 73 Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM Tumor necrosis factor- α induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome *Circ Res* 2006, 99 69-77
- 74 Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. TNF- α , but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor expression in human subcutaneous adipose tissue *J Appl Physiol* 2005, 98 2019-23
- 75 Gwozdziwiczová S, Lichnovská R, Ben Yahia R, Chlup R, Hřebíček J TNF- α in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome *Biomed Papers* 2005, 149 109-17
- 76 Wullaert A, van Loo G, Heyninx K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- κ B effects on liver homeostasis and beyond *Endocr Rev* 2007, 28 365-86
- 77 Tilg H, Moschen AR Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance *Mol Med* 2008, 14 222-31
- 78 Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC Adipokines and insulin resistance *Mol Med* 2008, 14 741-51
- 79 Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF Phosphorylation of Ser³⁰⁷ in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action *J Biol Chem* 2002 Jan 11, 277(2) 1531-7
- 80 Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation *Diabetes* 2005 Oct, 54(10) 2939-45
- 81 Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- α and impaired insulin signaling persist in obese

- women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes*. 2008; 57: 606-13.
82. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007; 87: 507-20.
 83. García Pérez A. *Dermatología clínica*. quinta edición. Salamanca, España. 1997. p. 229, 238, 275-8, 280-1, 406, 541, 579.
 84. Gatti C, Cabrera H. *Dermatología de Gatti – Cardama*. Décimosegunda edición. Buenos Aires, Argentina 2003. p. 68, 72, 245, 247.
 85. Kweitel, S. (2007). IMC: Herramienta poco útil para determinar el peso útil de un deportista. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* vol. 7 (28) pp. 274-289
[Http://cdeporte.rediris.es/revista/revista28/artIMC18.htm](http://cdeporte.rediris.es/revista/revista28/artIMC18.htm)
 86. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii65-8; discussion ii69-73.
 87. GLUC3 Glucose HK. Cobas ®. 2008-12, V 5 Español. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/cobas/01_reactivos_cobas/4404483190.pdf
 88. Insulin. Cobas ®. 2009-05, V 9 Español. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/electsys/09_diabetes/12017547122.pdf
 89. Human TNFa ELISA kit (TNF-alpha/TNFSF2). Número de catálogo: SEK10602. Sino Biological Inc. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: <http://www.sinobiological.com/PDF/SEK10602.pdf>
 90. Afsar B, Sezer S, Elsurur R, Ozdemir FN. Is HOMA index a predictor of nocturnal nondipping in hypertensives with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus? *Blood Press Monit*. 2007 Jun;12(3):133-9.
 91. Lesson 17: Pearson's Correlation Coefficient. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: <http://faculty.uncfsu.edu/dwallace/lesson%2017.pdf>
 92. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.
 93. Altman D. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, 1991.

94. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul;125(1):61-7.
95. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273-9.
96. Elias AN, Nanda VS, Pandian R. Serum TNF-alpha in psoriasis after treatment with propylthiouracil, an antithyroid thioureydene. *BMC Dermatol*. 2004 Apr 30;4:4.
97. Rönnemaa T, Pulkki K, Kaprio J. Serum soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 is elevated in obesity but is not related to insulin sensitivity: a study in identical twins discordant for obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2728-32.
98. Rojas R. Valor predictivo del factor de necrosis tumoral alfa para corioamnionitis en pacientes con RPM en embarazo pretérmino. Barquisimeto, 2007, 60 páginas. Trabajo de Grado (Especialista en Obstetricia y Ginecología). Universidad Centrooccidental Lisandro Alvarado. Decanato de Medicina. Disponible en el Catálogo de la Biblioteca de Medicina Dr. Argimiro Bracamonte (BM-UCLA) en URL:http://bibmed.ucla.edu/ve/cgi-win/be_alex.exe?Acceso=T070000065002.0&Nombrebd=BM-UCLA&Destacar=embarazo
99. Miranda-Díaz AG, Hermosillo-Sandoval JM, Huerta-Rosas G, López-Guillén GG, Cardona Muñoz EG, García-Iglesias T, et al. [Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels among patients suffering a bile duct injury during cholecystectomy]. *Rev Med Chil*. 2010 Oct;138(10):1259-63.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

**CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTOR DE NECROSIS
TUMORAL ALFA Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA EN
PACIENTES CON PSORIASIS. C.H.DR.A.A.M. DICIEMBRE, 2010.**

Nombre del investigador *Dr Jose Manuel Rios Yuil*

Nombre del paciente _____

CIP _____

Dirección y teléfono _____

Yo _____, *mayor de edad, con cedula de identificación personal, declaro que acepto participar en el estudio de investigación "Correlación entre la severidad clínica las concentraciones séricas de factor de necrosis tumoral alfa y el grado de insulinoresistencia en pacientes con psoriasis C H Dr.A.A.M Diciembre, 2010", a cargo del Dr Jose Manuel Rios Yuil He sido informado de que se trata el estudio, así como de sus posibles resultados, consecuencias y confidencialidad Mi participación es completamente voluntaria y se me ha explicado que en caso de negarme a participar o retirarme del mismo, no se afectara mi atención como paciente o de mi familiar*

Nombre _____ *Investigador* _____ *Testigo* _____

Firma _____ *firma* _____ *firma* _____

Cédula _____ *cédula* _____ *Cédula* _____

Tel _____ *Relación con el informante* _____

EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

RIESGO DEL PROCEDIMIENTO: Bajo.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO Y BIOSEGURIDAD:

Se le extraerán 10 ml de sangre con materiales estériles y se medirán las concentraciones de glucosa, insulina y factor de necrosis tumoral alfa. Como en toda extracción de sangre, el paciente puede desarrollar equimosis o flebitis en el sitio de extracción. Se medirá su peso y su talla en el consultorio.

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en los aspectos legales vigentes en Panama a la fecha, en relación a investigación y a la ley 68 de noviembre 2003, de derechos del enfermo. Se respetará el derecho a la información y a la confidencialidad del paciente sobre el estudio a realizar, así como a los aspectos éticos y de respeto a la dignidad humana “

***CORRELACIÓN ENTRE LA SEVERIDAD CLÍNICA, LAS
CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL
ALFA Y EL GRADO DE INSULINORRESISTENCIA EN PACIENTES CON
PSORIASIS C.H.DR.A A.M. DICIEMBRE, 2010***

***HOJA DE REGISTRO DE DATOS DE PACIENTES
(FRAGMENTO)***

File Edit Options Help

Sexo

- Masculino
- Femenino
- No especificado

Edad

- 0-9 años
- 10-19 años
- 20-29 años
- 30-39 años
- 40-49 años
- 50-59 años
- 60-69 años
- 70-79 años
- 80 y más años

FOTOGRAFÍAS



PSORIASIS DEL CUERO CABELLUDO



PSORIASIS EN PLACAS



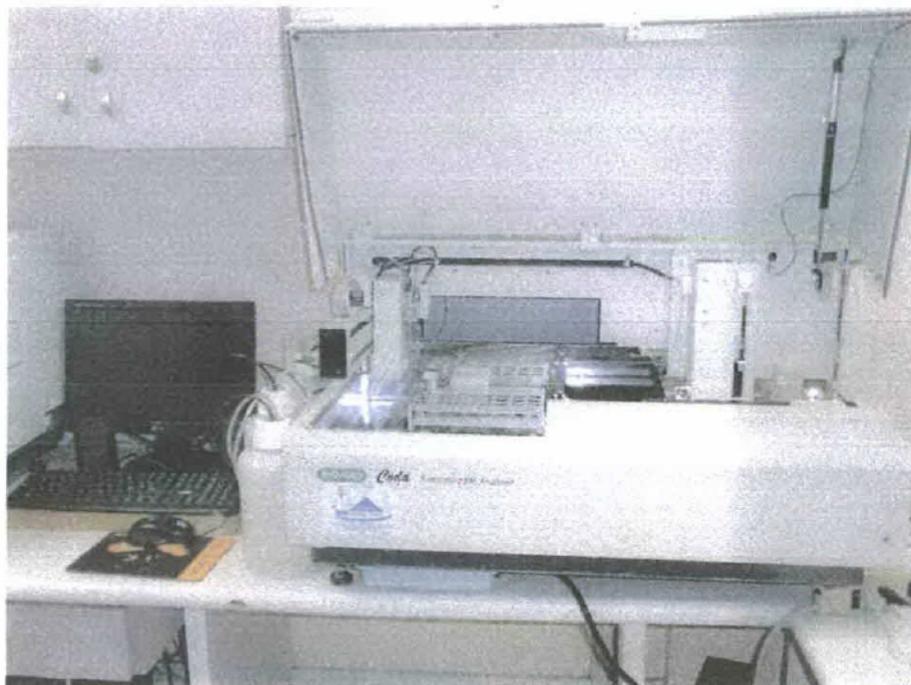
PSORIASIS EN PLACAS EN LAS PIERNAS



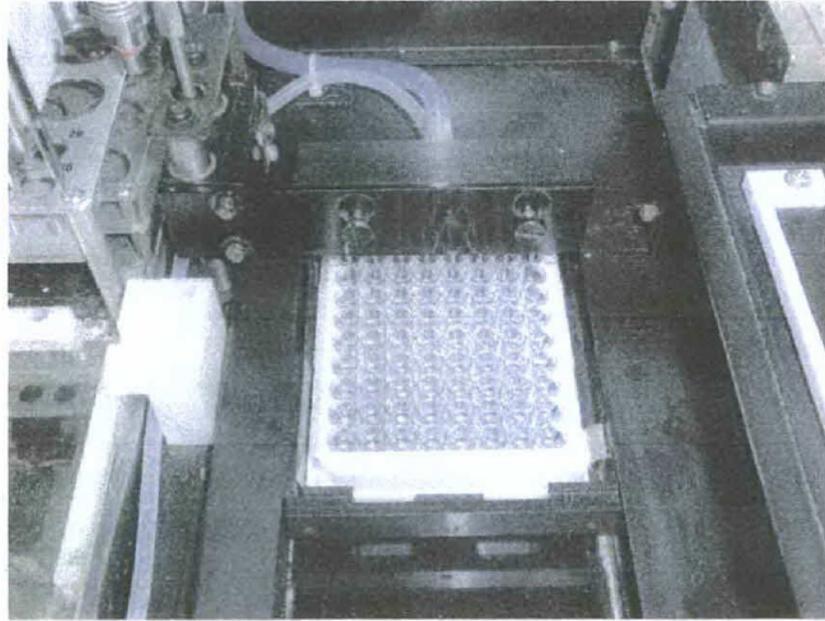
BALANZA ANALÍTICA



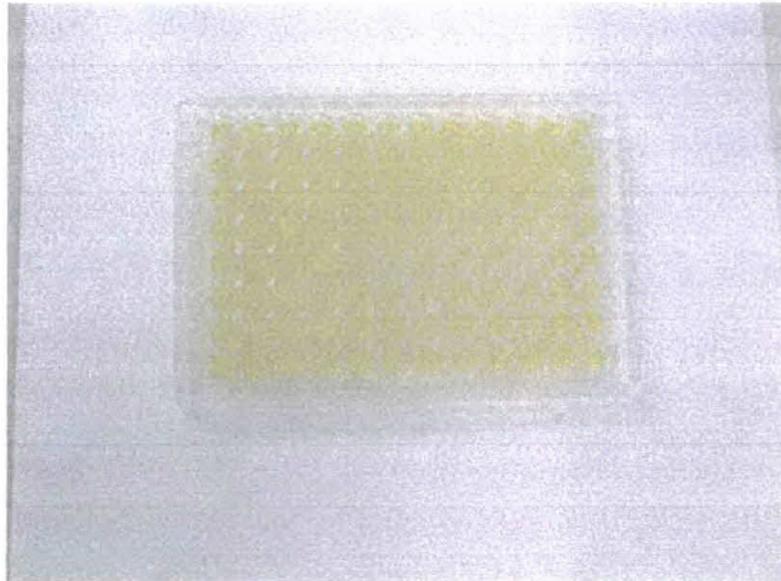
FILTRANDO EL AMORTIGUADOR DE BLOQUEO.



ANALIZADOR AUTOMATIZADO DE EIA.



LAVADO DE LOS POCILLOS DEL PLATO



PLATO DE ELISA

CRONOGRAMA

