

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**NIVELES SÉRICOS DE FACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN  
PACIENTES CON PSORIASIS Y SU VARIACIÓN CON  
RESPECTO A LA ADMINISTRACIÓN DE BIOLÓGICOS  
(ADALIMUMAB Y ETANERCEPT)**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. LINDA ALEJANDRA OROZCO MALDONADO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:  
DERMATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
DR. VICTOR JAIMES HERNÁNDEZ  
DRA. LUCÍA ACHELL NAVA**

**NO. REGISTRO DE PROTOCOLO  
214-2010**



**ISSSTE**

**2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dra. Aura A. Erazo Valle Solís**

---

**Dra. Sagrario Hierro Orozco**

---

**Dr. Víctor Jaimes Hernández**

---

**Dra. Lucía Achell Nava**

---

**Dra. Linda Alejandra Orozco Maldonado**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>27</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>57</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>63</b>

## RESUMEN

**Introducción:** Psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que afecta al 2% de la población mundial, patología en la que se observan alteraciones en la diferenciación y crecimiento epidérmico así como infiltrado inflamatorio mononuclear, se ha visto en la actualidad que los linfocitos T juegan un rol importante en la patogénesis el cual ha sido demostrado con los antipsoriásicos tradicionales como ciclosporina, metotrexate y esteroides. Existe además sobreexpresión de citocinas proinflamatorias producidas por Th1 y una relativa disminución en la producción de Th2, lo que lleva a un aumento en TNF, INT  $\gamma$ , IL 6, IL 8, IL12 e IL17.

Hoy en día se sabe que el factor de necrosis tumoral (TNF) es uno de los principales orquestadores de la respuesta inflamatoria, incrementando la proliferación del queratinocito, induciendo el factor de crecimiento vascular endotelial y favorece la producción de E-selectina, prostaglandinas y leucotrienos así como incremento de la proliferación de queratinocitos lo que favorece la formación de placas eritematoescamosas.

**Objetivo:** Determinar la variación de los niveles séricos de factor de necrosis tumoral antes y después de 16 semanas en pacientes que recibirán tratamiento con biológicos (etanercept y adalimumab) administrado por su dermatólogo en cualquier consultorio del Servicio de Dermatología del Centro Médico “20 de Noviembre” ISSSTE; en pacientes con psoriasis de moderada a severa. Comparar los cambios a nivel séricos de interleucinas IL2, IL6, IL8 y triglicéridos.

**Material y métodos:** Se realizó una corte prospectiva. La unidad de análisis fueron pacientes con diagnóstico de Psoriasis de moderada a severa (CIE 10. L40). Con tratamiento con Biológicos (etanercept y adalimumab). Se midieron el PASI, factor de necrosis tumoral sérico, interleucina 2, 6 y 8 perfil de lípidos y colesterol antes y después de recibir tratamiento con biológicos, el horizonte temporal del estudio fue 16 semanas de tratamiento. Se incluyeron pacientes desde diciembre 2010 a mayo 2011. El tamaño de muestra fueron 21 pacientes, con un muestreo no probabilístico. El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS v17. Se solicitó consentimiento informado para cada paciente.

**Resultados:** Se estudiaron a 21 pacientes con en el diagnóstico de de psoriasis y tratamiento con biológicos. De ellos el 57.1% fueron masculinos y 42.9% femeninos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre sexos. La media de edad de los pacientes fue de 56.86 años. El 61.9% de los pacientes fueron tratados con Adalimumab y el 38.1% con Etanercept. La media del TNF sérico basal, fue de 165.2 pg/mL, con una mediana de 162 pg/mL, con un rango de 12.3 a 546 pg/mL. Después de 16 semanas de tratamiento con adalimumab y aetarcept se encontró una reducción del valor medio de los triglicéridos del 4.4%, el colesterol se redujo en un 7.4%, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron en un 3.5%, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyeron en un 2.3%, la interleucina 2 se redujo en un 18.9%, la interleucina 6 tuvo una disminución del 0.3% y la interleucina 8 aumento su valor medio en un 8.4%. El valor del TNF sérico presento una disminución del 13.0% después de 16 semanas de tratamiento. PASI mejoró después del tratamiento con un cambio estadísticamente significativo, donde todos los pacientes alcanzaron su PASI 50 al final del estudio. Los pacientes que registraron una disminución en la interleucina 2, también tuvieron una reducción en el TNF sérico; así como también las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se asociaron con una disminución con el TNF sérico.

**Conclusiones:** Los niveles séricos de factor de necrosis tumoral en pacientes con psoriasis de moderada a severa en tratamiento con adalimumab y etanercept no disminuyen de forma significativa después de 16 semanas de tratamiento, sin embargo todos muestran mejoría clínica de forma significativa.

Es necesario seguir estudiando estas líneas de tratamiento ya que la investigación sugiere que la mejoría de los pacientes no es exclusiva de los medicamentos anti TNF y que los niveles séricos no dependen únicamente de la enfermedad cutánea.

# INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad de la piel, las semimucosas y uñas, que también puede comprometer las articulaciones, de características inflamatorias y de evolución crónica. Se considera que tiene una patogenia inmune y la influencia de múltiples factores ambientales pueden desencadenar ó agravar la evolución de la misma.

La prevalencia de la psoriasis en la población de origen europeo es entre el 2% al 3%. En otros grupos étnicos, es variable, siendo excepcional entre los indígenas del continente americano, en Estados Unidos y Canadá se han notificado prevalencias más altas de hasta 4,6-4,7% respectivamente, contrastando con la prevalencia de afroamericanos, africanos y asiáticos, que es de 0,4-0,7%. En los noruegos la frecuencia es de 0.6%. La artritis psoriásica de da en el 5-30% de los pacientes con afección cutánea<sup>1</sup>.

Puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual, se han notificado dos picos de edad para su inicio a los 20-30 años y segundo a los 50-60 años. No existen estadísticas locales referidas a incidencia y prevalencia de la enfermedad en nuestro país<sup>2</sup>.

## Historia

Esta dermatosis ya se conocía en la antigüedad pero estaba mal identificada y se describía con diversas denominaciones: lepra (en la biblia), impétigo (Celso). En 129-99 a.C Galeno utilizó por primera vez la palabra “psoriasis” (del griego psora, prurito), para una erupción pruriginosa del escroto y párpados. Más tarde, Hipócrates y su escuela (460-377 a.C) proporcionaron una descripción objetiva y meticulosa clasificando la psoriasis dentro de las erupciones escamosas<sup>3</sup>. La confusión entre psoriasis y lepra continuó durante siglos. Muchos pacientes con psoriasis diagnosticados como hanseniasis, recibieron el mismo tratamiento, se

les aisló de su comunidad, la iglesia los declaró muertos oficialmente y en 1313, Felipe de Fair ordenó, incluso, que fueran quemados en la hoguera. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX que la psoriasis se reconoció como una entidad distinta a la lepra por Robert Willam en 1809 y Hebra en 1841 dio una descripción exacta de la enfermedad en la que explica diversos aspectos clínicos e histológicos. En 1879, Heinrich Koebner señaló la aparición de placas psoriásicas en la piel no afectada desde el punto de vista clínico en pacientes con la enfermedad, posterior a un traumatismo. En 1963 Van Scott y Ekel demostraron el estado hiperproliferativo de los queratinocitos en la lesión. Quizá el tratamiento más antiguo para la psoriasis haya sido la exposición a la luz solar. Incluso en tiempos prebíblicos, se apreció que la “lepra” también mejoraba con la exposición al sol. Hasta hace poco, los nuevos tratamientos para la psoriasis se basaban en observaciones empíricas. Durante la segunda mitad de siglo XIX, la brea, la crisarobina, el pirogalol y las inyecciones intramusculares de azufre eran tratamientos aceptados. En la primera mitad del siglo XX, se introdujeron la irradiación, la radiación artificial con rayos UV, el ácido salicílico, las inyecciones de extractos de corteza adrenal, inyecciones intramusculares de leche y el arsénico. Durante la segunda mitad del siglo XX, se abandonó la mayoría de éstos tratamientos, con la excepción del ácido salicílico, la brea y la radiación UV. Después se desarrolló fototerapia y se introdujeron nuevos tratamientos, como los corticoesteroides tópicos, el metotrexato, retinoides sistémicos y tópicos, la ciclosporina y los análogos de vitamina D3. Actualmente con el conocimiento y mejor entendimiento fisiopatológico de la enfermedad se han desarrollado los medicamentos biológicos, o biomoduladores, como clase terapéutica, tienen potencial para cumplir con criterios de eficacia, seguridad (si se cumple con los protocolos de seguimiento), tratamiento a largo plazo y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Representan, además, una aplicación clínica de la comprensión de la inmunopatogenia de la psoriasis. El primer grupo es el de los biomoduladores que apuntan a las células T patogénicas, que incluye los medicamentos alefacept y efalizumab. En el segundo grupo se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral, como son etanercept, infliximab y

adalimumab. Finalmente, el tercer grupo lo conforman los bloqueadores de las interleucinas 12 y 23, actualmente representado únicamente por el ustekinumab.

### Fisiopatogenia y genética

Desde el punto de vista genético, se diferencian dos tipos distintos de psoriasis:

- **Psoriasis tipo I:** comienzo antes de los 40 años, incidencia de afección familiar y fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad.
- **Psoriasis tipo II:** comienzo posterior a los 40 años, casos aislados o menor prevalencia familiar y menor correlación con antígenos de histocompatibilidad.

El principal gen implicado en la psoriasis se encuentra en el cromosoma 6p21, y ha sido designado PSORS I; de hecho, la región fundamental es un intervalo de 300 kb alrededor del final del centrómero del MHC de clase I. Otros locus genéticos asociados son: PSORS 2 en el cromosoma 17 q, PSORS 3 en 4q, PSORS 4 en el brazo largo de cromosoma 1, PSORS 5 en el cromosoma 3q, PSORS 6 y 7 en los brazos cortos de 19 y 1 respectivamente. Y se ha demostrado que en el brazo largo del cromosoma 16 está ligado a psoriasis y enfermedad de Crohn.

### **Factores inmunológicos**

En los últimos años la causa autoinmune de la psoriasis ha ganado importancia, pues existen evidencias de que los linfocitos T y los queratinocitos desempeñan una función importante<sup>4</sup>.

Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales se han estudiado las moléculas que se encuentran en la superficie de la membrana celular de los linfocitos T y se han identificado múltiples moléculas conocidas como cluster de diferenciación (CD) o antígenos de diferenciación leucocitarios, lo que ha

posibilitado caracterizar los componentes de la dermis y el infiltrado inflamatorio epidérmico de las lesiones psoriáticas.

Existen evidencias de que la psoriasis es una enfermedad mediada por células T:

1. Los agentes contra la psoriasis efectivos, según se ha demostrado, suprimen la respuesta de las células T y de las células presentadoras de antígenos<sup>5</sup>.
2. Las drogas inmunosupresoras como la ciclosporina, cuyo mecanismo de acción primaria es una inhibición selectiva de la secreción de citocinas por las células T, que expresan el CD4 y limpian de manera efectiva las lesiones de psoriasis.
3. Los anticuerpos monoclonales anti CD4 son efectivos agentes antipsoriáticos, al igual que los anti CD3.
4. Los clones de células T, obtenidos de placas de psoriasis, pueden promover la proliferación de queratinocitos *in vitro*.

Los mecanismos inmunes participan en la patogénesis de la psoriasis, básicamente con la formación de anticuerpos contra el estrato córneo, cuyo antígeno permanecen anérgicos en un inicio; posteriormente se activa por la acción hidrolítica de las enzimas de los neutrófilos, los cuales llegarían al lugar de iniciación de la lesión, por la noxa iniciadora. Estos elementos sugieren que ésta es una enfermedad antígeno dependiente. Ciertos auto o aloantígenos atraen las células presentadoras de antígenos (CPA): macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans CD1a y así comienza la cascada de fenómenos inmunológicos, que dan lugar al cuadro clínico de esta enfermedad. Las CPA tienen la capacidad de reconocer las sustancias extrañas al organismo, porque expresan en su superficie el HLA de clase II. Ya dentro de las CPA, los antígenos quedan dentro de una vesícula fagocítica o fagosoma, y expuestos a los lisosomas de los CPA que se unen y forman la vesícula digestiva o fagolisosoma. Los lisosomas comienzan a verter sus enzimas proteolíticas y lipasas, logrando destruir ciertos antígenos. Algunas partículas antigénicas no destruidas son

liberadas al exterior, quedan fijadas a la membrana plasmática de la CPA, en forma de antígenos de superficie.

Esto tiene relación con la respuesta inmune innata a través de la producción de péptidos antimicrobianos (PAMPs), los cuales residen en las células de la defensa primaria de la piel. Las  $\beta$ -defensinas y las catelicidinas son dos familias de PAMPs que protegen la piel a través de distintas vías: actividad directa antimicrobiana contra los patógenos e iniciación de la respuesta proinflamatoria. Los múltiples roles de PAMPs dio lugar a su nombre alternativo “alarminas” siendo la desregulación y disfunción un factor central en la patogénesis de la psoriasis y de otras enfermedades cutáneas. Por ejemplo los altos números de copias genómicas de  $\beta$ -defensinas se correlaciona con el riesgo incrementado de desarrollar psoriasis. A niveles moleculares los péptidos catelicidinas LL37 convierten su propio DNA en un estimulador potente de la casacada autoinflamatoria en la piel psoriática y desencadena la respuesta del interferon  $\alpha$ . La expresión de  $\beta$ -defensinas y catelicidinas en la piel son reguladas por distintas citocinas incluso por la vitamina D3. Incluso se puede agregar que se están desarrollando terapias que tiene como blanco el control de  $\beta$ -defensinas, catelicidinas y otros PAMPs lo cual podrías proporcionar nuevos enfoques en el manejo de enfermedades infecciosas e inflamatorias de la piel<sup>6</sup>.

Las células de Langerhans son macrófagos derivados de la médula ósea que expresan antígenos y receptores de superficie. Estas son capaces de presentar antígenos a las células T sensibilizadas y de participar en la estimulación alogénica de las células T<sup>7</sup>.

En pacientes con psoriasis fue demostrado un nivel elevado de IL-2 e INF- $\alpha$ , citocinas secretadas por las células de Langerhans como respuesta a la inducción de los linfocitos T. Estos resultados sugieren el gran potencial autoestimulador de las células de Langerhans y la importante contribución inmunológica de este tipo celular en el sitio de lesión psoriática<sup>8</sup>.

En la piel enferma de pacientes con psoriasis el INF- $\alpha$  linfocitario estimula la proliferación de los queratinocitos, aspecto esencial en la patogenia de la enfermedad. Los linfocitos Th1 son los que predominan en las lesiones y liberan citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL) 6 y 8, interferón  $\alpha$  y el factor estimulador de colonia granulocito-macrófago (GM-CSF)<sup>9</sup>.

El TNF- $\alpha$ , a su vez, estimula la síntesis de numerosas citocinas proinflamatorias, incluyendo IL 6, 8 y GM-CSF; favorece la activación de los linfocitos T, por parte de las células de Langerhans; induce la síntesis de moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) en las células endoteliales y en queratinocitos, lo cual favorece la llegada de células inflamatorias a la piel; promueve la proliferación de queratinocitos, estimulándolos para producir el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y causar angiogénesis.

Existen otras evidencias que apoyan la importancia de los linfocitos T y de otras células inmunocompetentes en la patogénesis de la psoriasis, pero todavía es incierto; sin embargo, se sabe que el queratinocito desempeña una función inicial en su propia hiperproliferación. Los queratinocitos epidérmicos participan también en la respuesta localizada, y tal vez sistémica de las células T, sintetizan y secretan una sustancia de peso molecular de 15 000 con actividad IL-1, la cual estimula la producción de los timocitos. Esta misma sustancia promueve la activación de la IL-2 por los linfocitos Th-1. De las células T, las más importantes, los CD4 (cooperadores), inducen la producción de citocinas, tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), factor estimulador de granulocitos (G-CSF), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que son los que atraen los monocitos y neutrófilos a la epidermis, contribuyendo así a la formación de elementos microscópicos como son las micropústulas espongiiformes de Kogoj y los

microabscesos de Munro. Además, libera las interleucinas (IL): IL-1, 2, 4, 5, IL-6,7 y la IL-8.

La mayoría de los autores plantean que las placas activas de psoriasis tienen un flujo intraepidérmico de células T activadas CD4+ y la relación CD4+ / CD8+ (supresores o citotóxicos) es mayor que la observada en sangre periférica, además, el número absoluto de los linfocitos T y CD4+ en sangre periférica de los pacientes con psoriasis es menor que en los sujetos normales. Esto se correlaciona con la extensión de la enfermedad y puede ser el resultado de un “secuestro cutáneo”, pues los linfocitos T de los pacientes tienen la capacidad de emigrar hacia la piel durante los estadios iniciales y de actividad de las placas de la enfermedad, con predominio de los linfocitos T y CD4. Durante la resolución de la placa, predominan activados los linfocitos CD8.

Otros estudios realizados que apoyan el factor inmunológico han encontrado alteraciones en la inmunidad humoral, incluyendo aumento en los niveles séricos de inmunoglobulinas IgA, IgE, IgG, factores anti IgG, inmunocomplejos circulantes. Anticuerpos de tipo IgG, contra el estrato córneo, se detectan en el suero humano normal, pero sin fijarse a la piel; sin embargo, es capaz de unirse tanto *in vivo* como *in vitro* con la escama psoriática.

Por tanto, se deduce que los determinantes antigénicos del estrato córneo normalmente están escondidos y que en la psoriasis se vuelven disponibles, se unen a los anticuerpos, activan el complemento y originan factores quimiotácticos, responsables de la migración leucocitaria epidérmica. Como muchas otras entidades de base inmunogenética, solo una pequeña parte de los individuos con predisposición llegan a padecer la enfermedad, pues es necesaria la presencia de otras condiciones para su desarrollo, tales como los factores desencadenantes o de riesgo.

La acción de los factores medioambientales en los psoriáticos se encuentra mediada por la interacción conjunta de los sistemas neuroendocrino, inmunitario o directamente por la epidermis. Los siguientes se han comprobado o se supone afectan el curso de la enfermedad con mayor frecuencia: traumatismos (fenómenos de Koebner), infecciones generales, fármacos, tensiones emocionales, alcohol y tabaquismo.

### **Factores infecciosos**

En la psoriasis como enfermedad multifactorial influyen múltiples factores interrelacionados como los genéticos y los infecciosos. El factor infeccioso es el desencadenante más conocido. La asociación entre una infección por estreptococos beta hemolíticos del grupo A es significativa en individuos que presentan un primer brote de psoriasis gutata. El proceso por el cual la infección por este germen, es capaz de desencadenar brotes de la psoriasis es explicado por diversas teorías.

Las toxinas de estas bacterias son capaces de estimular al linfocito T y unirse a su receptor (TCR) que actúan como superantígenos, sin necesidad de ser procesados por las CPA. Un superantígeno tiene la propiedad de activar de 1 a 10 % de las células T periféricas. Esto constituye un orden de magnitud mayor aún que en el antígeno convencional más potente. En otras bibliografías se analiza la homología existente entre una subunidad-14 de la queratina humana (50ka) y la proteína M-6, presente en la superficie del estreptococo beta hemolítico del grupo A, con propiedades altamente antigénicas, lo que explica que las células T activadas induzcan, en los queratinocitos de los individuos con predisposición genética, a la proliferación ya tratada y desencadenar psoriasis<sup>10</sup>.

Se plantea además que la predisposición genética, dada el HLA-CW6, permite la expresión de determinantes reconocidos por las células T como epítopes específicos para el citado tipo de estreptococo. Otro hallazgo que apoya la causa infecciosa es la presencia de niveles elevados de anticuerpos antienterobacterias

en pacientes con artritis psoriática. Algunos gérmenes que pueden actuar como factores desencadenantes son: virus de la inmunodeficiencia humana, *Staphylococcus aureus* y candidiasis<sup>11</sup>.

### **Factores psicológicos**

Diferentes estudios, así como los antecedentes recogidos de las historias clínicas de los pacientes con psoriasis, sugieren que el estrés emocional puede ser un factor desencadenante y se ha comprobado que un alto porcentaje de estos presentan trastornos de la personalidad y síntomas psiquiátricos variados. Está demostrado que el estrés emocional exacerba la enfermedad. Otros autores plantean la hipótesis de que como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales se libera extraneuralmente, en la piel, un neuropéptido sensitivo (sustancia P), la cual actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Al fijarse a los mastocitos induce a su degranulación, con la liberación de mediadores inflamatorios. De esta forma podría iniciarse el complejo fenómeno inflamatorio-proliferativo que se denomina psoriasis.

Por lo que se infiere que hay que considerar éste punto principalmente en la terapéutica, por ejemplo Sevilla examinó 132 pacientes con psoriasis a quienes se les agregó al tratamiento antralina y se les dio seguimiento por 3 años. Cincuenta y un pacientes (38%) recordaron incidentes estresantes específicamente un mes antes asociados a exacerbación de la psoriasis, por lo que concluyen que el periodo de incubación de incidentes específicos de estrés que exacerbaron el cuadro era entre dos y un mes<sup>12</sup>.

En un estudio subsecuente de Al'Abadie y cols estudiaron 113 pacientes con psoriasis y determinaron que el tiempo de incubación de un evento estresante a la aparición de psoriasis fue significativamente mayor al que reportaron los autores anteriores, el cual alcanzaba hasta 6 meses<sup>13</sup>.

## **Factores físicos**

En estos pacientes, en los sitios de trauma, se reproducen las lesiones específicas de la enfermedad (fenómeno isomórfico de Koebner). Las hipótesis que tratan de explicar este fenómeno plantean que al ocurrir el daño cutáneo se liberan 4 citocinas: factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF) y el factor de crecimiento transformante-alfa (TGF- $\alpha$ ) por los queratinocitos, factor de crecimiento nervioso (NGF) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT $\alpha$ )<sup>14</sup>.

El rol del factor de crecimiento nervioso en el fenómeno de Koebner y piel con psoriasis es la llave que inicia la cascada de eventos patológicos –proliferación de queratinocitos, angiogénesis, y activación de los linfocitos T-. Raychaudhuri, Jiang y colaboradores examinaron la cinética de la expresión del NFG en la proliferación de los queratinocitos y migración de linfocitos T en la epidermis en el fenómeno de Koebner inducido en pacientes con psoriasis en placas; mostrando que existe una marcada sobrerregulación de NGF 24 hrs después del traumatismo, alcanzando los niveles máximos en la segunda semana.

Los mismos autores, notaron aumento en la regulación de factor de necrosis tumoral alpha en las lesiones. Bajo el mismo tenor reportes previos han mostrado incremento en IL 1 y sólo se sospechaba de la contribución de NGF.

Al factor de fibroblastos básico (bFGF) también se le ha atribuido un rol importante en el fenómeno de Koebner en la psoriasis. Esta sustancia es producida por los queratinocitos y células endoteliales y es almacenada en la membrana basal y la matriz extracelular para ayudar a reproducir a los mismos que los producen. Un reemplazo de bFGF por estimulación física, como rascado, quemaduras, podría ser la explicación de la koenerización en enfermedades como la psoriasis.

El PDGF induce la producción de IL-6 y de la proteína 1 quimioatrayente monocitaria (MCP-1), la cual estimula la quimiotaxis de monocitos y formación de macrófagos. La IL-6 estimula la proliferación de los queratinocitos. Por su parte, el TGF- $\alpha$  induce activación de la fosfolipasa C, la cual aumenta el diacilglicerol, aumentando así el calcio intracelular y activando la proteincinasas, cuya función es estimular la producción de los queratinocitos y de citocinas.

Otros factores de riesgo o desencadenantes de la exacerbación de la psoriasis son: ciertos hábitos tóxicos, factores endocrinos, climatológicos y determinados fármacos.

En cuanto al alcohol y al cigarro, existe una vasta evidencia de la relación entre el consumo excesivo de alcohol y psoriasis<sup>15,16,17</sup>. La cantidad consumida y el tipo de bebida son los factores más asociados con el desarrollo o la exacerbación de la psoriasis. En un estudio prospectivo reciente se dio seguimiento a 82,868 mujeres durante 14 años, mostró que más de 3 bebidas alcohólicas a la semana era un factor de riesgo significativo que está asociado a aparición de un nuevo cuadro de psoriasis. Además el mismo estudio encontró que la cerveza no-light parece ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de psoriasis en mujeres.

De forma similar en hombres el exceso de consumo de alcohol (niveles mayores a 100g/día) se ha asociado con desarrollo e incremento de la actividad de psoriasis; así como el consumo excesivo de alcohol en pacientes con psoriasis está asociado a falta de respuesta a tratamiento e influencia en la distribución de la dermatosis siendo la topografía acral la afectada predominantemente en dorso de manos y dedos al igual que en pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana, lo que relaciona o da luz a pensar en que el alcohol induce inmunosupresión y ésta última el desarrollo de psoriasis.

## **Factores medicamentosos**

Algunos medicamentos pueden exacerbar o precipitar la psoriasis. Entre los más reconocidos se encuentran: fármacos o agentes bloqueadores beta adrenérgicos que modifican el sistema de nucleótidos cíclicos (propranolol, atenolol y timolol), drogas sintéticas antimaláricas que en nuestro país la más usada es la cloroquina la cual es capaz de desencadenar, una forma exfoliativa generalizada. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Litio el cual actúa sobre todo como agente desencadenante; tetraciclinas e interferón entre otros.

A continuación, debido a la importancia que el factor de necrosis tumoral juega en la fisiopatogenia de la enfermedad se describe de forma breve la estructura, función y receptores de ésta citocina.

### Factor de necrosis tumoral

El nombre de esta citocina deriva de su identificación original como factor sérico que producía la necrosis de los tumores. En los fagocitos mononucleares, el TNF se sintetiza en forma de proteína de membrana no glucosilada de tipo II con un extremo amino terminal intracelular y un gran extremo carboxiterminal extracelular. El TNF de membrana se expresa en forma de homotrímero y es capaz de unirse a su receptor tipo II.

La forma membranaria se escinde por una metaloproteinasa asociada a membrana, liberando un polipéptido de 17 KD. Tres de estas cadenas polipeptídicas se polimerizan para formar la proteína del TNF circulante. El TNF secretado adopta una forma piramidal y cada un lado de la pirámide está formado por una subunidad. Los sitios de unión al receptor están en la base de la pirámide, lo que permite la unión simultánea de la citocina a tres moléculas receptoras.

Hay dos receptores de TNF distintos de tamaños moleculares de 55 kD (receptor de TNF tipo I (TNF-RI) y de 75 kD (TNF-RII). Las afinidades del TNF por sus

receptores son anormalmente bajas para una citocina, con  $K_d$  de aproximadamente  $1 \times 10^{-9}$  M para la unión al TNF-RI y de aproximadamente  $5 \times 10^{-10}$  M para la unión al TNF-RII. Ambos receptores del TNF están presentes en la mayoría de los tipos celulares. Los receptores del TNF son miembros de una extensa familia de proteínas, muchas de las cuales participan en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Estos receptores están en forma de trímeros en la membrana plasmática, incluso antes de la unión del TNF. La unión de citocinas a otros miembros de la familia del receptor TNF, como TNF-RI, TNF-RII y CD40, da lugar al reclutamiento de proteínas, llamadas factores asociados al receptor TNF (TRAF), hasta los dominios citoplasmáticos de los receptores. Los TRAF activan factores de transcripción, sobretodo el factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) y la proteína de activación-1 (AP-1). La unión de citocinas a otros miembros de la familia, como TNF-RI, produce el reclutamiento de una proteína adaptadora que activa las caspasas y desencadena la apoptosis. Por tanto, diferentes miembros de la familia del receptor del TNF pueden inducir la expresión génica y a muerte celular, y algunos pueden hacer ambas cosas.

El TNF induce a las células endoteliales vasculares a que expresen moléculas de adhesión que hacen que la superficie endotelial sea adhesiva para los leucocitos, inicialmente para los neutrófilos y posteriormente para los monocitos y linfocitos. Las más importantes de estas moléculas de adhesión son la selectinas y los ligandos de las integrinas leucocíticas. El TNF estimula a las células endoteliales de los macrófagos para que secreten quimiocinas que aumentan la afinidad de las integrinas de los leucocitos por sus ligandos e inducen quimiotaxis y el reclutamiento de los leucocitos.

Las acciones del TNF sobre el endotelio y los leucocitos son críticas para las respuestas inflamatorias locales frente a los microorganismos. También el TNF actúa sobre los hepatocitos para aumentar la síntesis de algunas proteínas séricas las cuales constituyen la respuesta de fase aguda frente a estímulos inflamatorios. Cuando se sintetizan grandes cantidades de TNF, con concentraciones séricas

que llegan hasta  $10^{-7}$  M o más, se inhibe la contractilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular; en el presente estudio los niveles observados son mucho menores pero suficientes para producir cambios en la diferenciación de los queratinocitos.

El TNF produce trombosis intravascular, principalmente como consecuencia de la pérdida de propiedades anticoagulantes normales del endotelio. El TNF estimula la expresión por las células endoteliales del factor tisular, un potente activador de la coagulación, e inhibe la expresión de la trombomodulina, un inhibidor de la coagulación. Las alteraciones endoteliales empeoran por la activación de los neutrófilos, lo que produce la oclusión vascular por estas células. La capacidad de ésta citocina de producir la necrosis de los tumores se debe a la trombosis de los vasos sanguíneos del tumor. Las concentraciones circulantes elevadas de TNF producen alteraciones metabólicas graves<sup>18</sup>. Sin embargo en la psoriasis como ya se describió anteriormente el impacto del efecto de ésta es a nivel de epidermis.

En las siguientes líneas se mencionará de forma concisa el mecanismo de acción, farmacocinética, farmacodinamia y forma de presentación de los medicamentos biológicos anti TNF, para así comprender el nivel de interacción de los biológicos con el TNF en pacientes con psoriasis de moderada a severa.

### **Etanercept**

Etanercept (Enbrel®, Wyeth) es una proteína humana dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (RTNF2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana, y producida por tecnología de ADN recombinante en un sistema de células de ovario de hámster chino (CHO). Etanercept se une, a diferencia de infliximab y adalimumab, no sólo al TNF $\alpha$ , sino también a la linfotóxina- $\alpha$  (TNF- $\beta$ ). Se cree que etanercept se une sólo a los trímeros de TNF solubles y unidos a la membrana, pero no a los monómeros ni a los dímeros, no activa el complemento y

probablemente no produce citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos.

Cuando se administra por vía subcutánea, la biodisponibilidad de etanercept es de un 76 %, y la semivida de unas 70 horas tras una administración única y unas 100 horas en tratamiento de mantenimiento <sup>19</sup>.

Etanercept está aprobado en el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la artritis idiopática juvenil poliarticular, la artropatía psoriásica y «el tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA» <sup>20</sup>.

Se presenta en forma de jeringas precargadas de 25 y 50 mg y viales con 25 mg de polvo liofilizado, en cajas de cuatro envases. La dosis recomendada para el tratamiento de la psoriasis es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces a la semana durante un período máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con etanercept debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un período máximo de 24 semanas. El tratamiento se debe retirar en los pacientes en quienes no se observe respuesta después de 12 semanas. Si está indicada la repetición del tratamiento con etanercept deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

## **Adalimumab**

Adalimumab (Humira®, Abbott) es el primer anticuerpo IgG1 anti-TNF de naturaleza humana, producido en células genéticamente modificadas. Cada

molécula de adalimumab se puede unir hasta a dos trímeros de TNF, y un solo trímero de TNF puede unirse hasta a tres moléculas de adalimumab. La biodisponibilidad estimada de adalimumab tras una dosis única de 40 mg por vía subcutánea es del 64 %, y la semivida aproximada es de dos semanas (rango, 10-20 días). Metotrexato reduce el aclaramiento de adalimumab tras dosis única o múltiple en un 29 y un 44 %, respectivamente. <sup>21</sup>.

Adalimumab está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide (asociado o no a metotrexato), artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y «psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA» <sup>22</sup>.

Se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada (40 mg); cada envase contiene dos. La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis moderada a grave es inicialmente de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial. La administración se lleva a cabo por el propio paciente. La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en sujetos que no hayan respondido en este período de tiempo.

Es importante mencionar la asociación entre obesidad y psoriasis, ya que en revisiones actuales se ha descrito que los pacientes obesos tiene producción elevada de citocinas proinflamatorias en comparación con pacientes sanos.

### Psoriasis e inflamación

Recientemente se ha demostrado que los pacientes con psoriasis presentan mayor prevalencia de ciertas alteraciones metabólicas consideradas como factores de riesgo cardiovascular.

La primera asociación entre obesidad y psoriasis nace de estudios epidemiológicos europeos. En 1986 un estudio escandinavo reveló mayor prevalencia de obesidad en mujeres psoriásicas que en el resto de las mujeres. Más tarde Herrón fortaleció dicha asociación, al constatar mayor riesgo de desarrollar obesidad en su cohorte de 500 pacientes con psoriasis que en el resto de la población del estado de Utah (34vs.18%;  $p<0,001$ ), siendo ambas poblaciones ajustadas por el IMC que presenta del diagnóstico de psoriasis. Así, el desarrollo de obesidad se plantea como una consecuencia de la psoriasis más que un factor de riesgo de esta. Además, el estudio de Neimann demostró que el riesgo de presentar obesidad es aún mayor en pacientes con psoriasis severa (*Odds ratio* [OR] =1,8) que en pacientes con obesidad moderada (OR=1,3)<sup>23</sup>.

Algunos agentes biológicos inmunomoduladores como alefacept, etarnecept y ustekinumab presentan una eficacia disminuida en pacientes obesos, mientras que otros como infliximab, cuya dosis debe ajustarse por IMC, mantiene su eficacia.

La fisiopatología de la psoriasis y de la obesidad presentan vías de inflamación y citocinas en común. Estudios clínicos contribuyen a plantear que la pérdida de peso tendría un efecto terapéutico adicional en los tratamientos convencionales en pacientes obesos con psoriasis, especialmente en aquellos con enfermedad moderada a severa. En un estudio realizado en Croacia, con 82 pacientes con psoriasis vulgar de 10 años de evolución y con tratamientos tópicos habituales, 40 de ellos recibieron alimentación hospitalaria común, mientras que 42 recibieron una dieta hipocalórica. Después de 4 semanas el grupo con restricción calórica mostró una mejoría clínica estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas en relación con el grupo control<sup>24</sup>. En otro estudio con 61 pacientes obesos con psoriasis moderada y severa, en tratamiento con dosis bajas de ciclosporina, la respuesta al fármaco fue considerablemente mejor en el grupo intervenido con dieta hipocalórica (restricción de 500kcal/día) que en el grupo control sin restricción calórica.

Actualmente la obesidad se considera como una patología inflamatoria crónica de bajo grado, caracterizada por una elevación de los niveles plasmáticos de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina 6 y proteínas de fase aguda tales como la proteína C reactiva.<sup>25</sup>. Esta condición asociada a la obesidad se explica por la actividad inflamatoria propia de los adipocitos. El tejido adiposo, clásicamente considerado como un reservorio de energía, es capaz de comunicarse con el resto del organismo mediante la secreción de adipoquinas, moléculas con actividad proinflamatoria, trombótica y vasoactiva. Dentro de las adipoquinas destaca el TNF- $\alpha$ , inhibidor del activador del plasminógeno1, IL-6 y leptina. También se observa una disminución de la adiponectina, citocina con actividad antiinflamatoria.

En respuesta a estas señales los macrófagos son atraídos hacia el tejido adiposo. Una vez infiltrados entre los adipocitos los macrófagos maduros perpetúan la secreción de citocinas llevando a una inflamación primaria local. Posteriormente, las citocinas desencadenan la producción de proteínas inflamatorias en el hígado y conducen hacia la inflamación sistémica de bajo grado observada en la obesidad. Por otra parte, las citocinas incrementan la lipólisis, es decir, el tejido adiposo libera constantemente ácidos grasos libres hacia la circulación periférica. Los ácidos grasos libres se han considerado un importante eslabón entre la inflamación crónica y la actividad del tejido adiposo, ya que estos son capaces de aumentar el estrés oxidativo y, por lo tanto, el ambiente inflamatorio y la actividad vascular<sup>26</sup>.

Cabe destacar que el tejido adiposo de predominio central se asocia a mayor cantidad de grasa visceral, comparado con la distribución periférica de esta. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos, liberando mayor cantidad de citocinas y ácidos grasos, por lo que se esperaría encontrar un ambiente más inflamatorio aún en los pacientes con obesidad abdominal. Los alimentos también se han visto involucrados en la inflamación. Aljada mostró que la ingesta de un menú de comida rápida (900kcal: rico en grasas y carbohidratos

simples) era capaz de producir un aumento de parámetros inflamatorios, como PCR, en los pacientes. Este efecto estaría mediado por la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB) presente en los leucocitos, cuya actividad transcripcional determina la liberación de radicales libres de oxígeno y citocinas con actividad inflamatoria<sup>27</sup>. Este mismo efecto se observa al realizar una infusión intravenosa de triglicéridos en sujetos sanos.

El estado inflamatorio asociado con la obesidad ha sido propuesto como nexo entre diversas condiciones patológicas que suelen coexistir, estado conocido como «síndrome metabólico»<sup>28</sup>. El efecto de las citocinas sobre la sensibilidad insulínica a nivel hepático y muscular ha sido ampliamente estudiado; a diferencia de la psoriasis, que su asociación con la obesidad durante las últimas décadas se ha demostrado a nivel clínico<sup>29</sup>, sin un estudio extenso de todos los mecanismos moleculares implicados en dicha asociación. Sin embargo, ambas enfermedades son patologías inflamatorias, con un sustrato fisiopatológico común, tal como vías de inflamación y un exceso de citocinas. Desde este punto de vista parece razonable plantear que una disminución en la ingesta energética, y la consecuente pérdida de peso, podrían contribuir de manera positiva a disminuir el estado proinflamatorio y mejorar la evolución de estos pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

En el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, se cuenta con tratamientos de vanguardia para psoriasis de moderada a severa los cuales se unen específicamente al factor de necrosis tumoral neutralizando su función.

Mediante los resultados obtenidos analizaremos la variación de los niveles séricos en ambos grupos (adalimumab & etanercept)\*, a las 16 semanas de tratamiento y así mismo una valoración sobre la evolución clínica del padecimiento. \*medicamentos que existen en el cuadro básico del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Se pretende encontrar una relación directa entre la disminución de niveles séricos de TNF y el grado de psoriasis, así como una disminución en otros parámetros clínicos como lípidos séricos. Esperando obtener datos que confirmen el factor protector que brinda la terapia biológica tanto en el padecimiento dermatológico como en enfermedad sistémica.

Se llevará a cabo esta investigación debido a que existe en la literatura varios estudios aleatorizados controlados acerca del tratamiento biológicos para psoriasis, pero ninguno en pacientes de nuestra población.

## **HIPÓTESIS**

Debido al mecanismo de acción de los medicamentos biológicos utilizados en ésta investigación, se espera que los niveles séricos de factor de necrosis tumoral disminuyan después del tratamiento con etanercept y adalimumab.

La severidad de la psoriasis disminuirá después de 16 semanas de tratamiento con biológicos, así como el nivel de lípidos séricos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, comparativo y abierto, cuyo objetivo principal es comparar los niveles de TNF sérico previos al tratamiento con biológicos anti-TNF, con los valores del TNF sérico después de 16 semanas de administrado el tratamiento.

Se incluyeron a 21 pacientes con psoriasis de moderada a severa del Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE que durante su consulta habitual, cumplieron con criterios de inclusión para iniciar tratamiento con adalimumab y etanercept.

Se les designó al azar el tratamiento biológico, administrándoseles a dosis convencionales, previa firma de consentimiento informado; el cual fue autorizado por el comité de ética del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE.

Se evaluó el PASI (Psoriasis Area and Severity Index) basal y se solicitaron perfil de lípidos, TNF, interleucina 2,6, 8 antes y después de seis semanas, la muestra de interleucinas y TNF fueron procesadas en Inmulite 1000 utilizando metodología quimioluminiscencia con 100 microlitros de sangre periférica, procesador que se encuentra en el sector de hormonas del laboratorio central del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con psoriasis de moderada a severa es decir que cuenten con PASI\* mayor de 10.
- Edad mayor o igual a 15 años.
- Pacientes que cuenten con carta de consentimiento informado firmado.

- Riesgo elevado de toxicidad por drogas
- Imposibilidad de recibir terapias sistémicas clásicas
- No responden a terapias sistémicas
- Presentar enfermedad severa inestable, con compromiso vital (psoriasis pustulosa o eritrodérmica)

\*PASI evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación de las lesiones psoriásicas con relación al porcentaje del área topográfica comprometida, con la siguiente fórmula:

$$PASI = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I la correspondiente a la infiltración o grosor, y D la correspondiente a la descamación en cada zona, y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo nalgas, respectivamente.

Donde: leve corresponde a menor de 10, moderado de 10 a 15 y severo de 15 a 30.

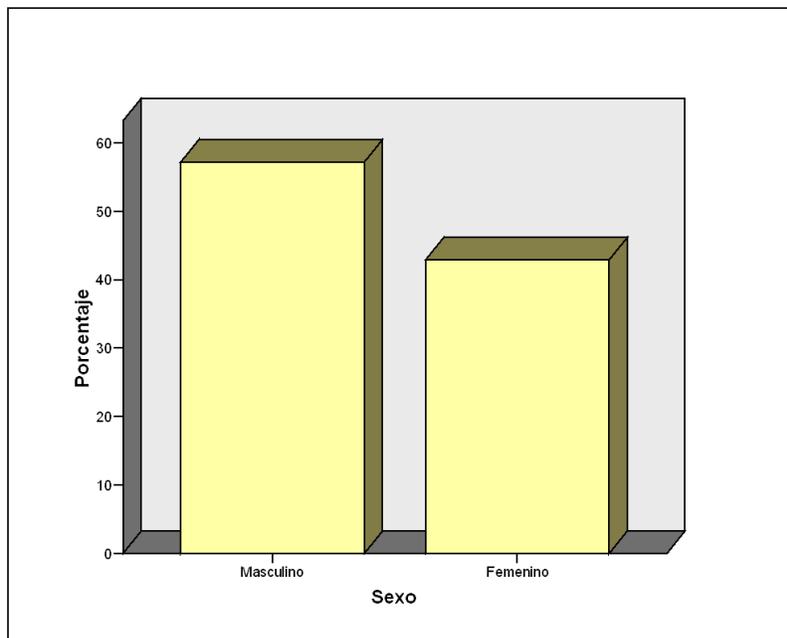
Los resultados se evaluaron con estadística descriptiva como son media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes para el análisis de variables demográficas. Medidas de tendencia central y análisis bivariado utilizando tablas 2X2 y como medida de asociación la Razón de momios.

Para el análisis de correlación se empleó t student y ANOVA.

## RESULTADOS

Durante el periodo de observación, se estudiaron a 21 pacientes con en el diagnóstico de de psoriasis y tratamiento con biológicos. De ellos el 57.1% fueron masculinos y 42.9% femeninos, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre sexos.

**Gráfica 1. Distribución porcentual por sexo de pacientes con psoriasis.**



La media de edad de los pacientes fue de 56.86 años, con un rango de 35 a 77 años y una desviación estándar de 11.95 años, (Tabla 1).

**Tabla 1. Medidas de resumen para la Edad de pacientes con Psoriasis.**

N	Validos	21
	Perdidos	0
Media		56.86
Mediana		61.00
Desviación Estándar		11.959
Mínimo		35
Máximo		77

El 61.9% de los pacientes fueron tratados con Adalimumab y el 38.1% con Etanercept (Tabla 2)

**Tabla 2. Frecuencia y porcentaje del tratamiento recibido en pacientes con psoriasis.**

Tratamiento con Biológicos	Frecuencia	Porcentaje Válido
Adalimumab	13	61.9
Etanercept	8	38.1
Total	21	100.0

El índice de actividad e intensidad de la psoriasis basal (PASI), se muestra en la tabla 3, en la cual se observa que todos los pacientes tienen un valor por arriba de 10, los puntajes variaron entre 12 a 15, con una media de 12.67.

**Tabla 3. Frecuencia y Porcentaje del PASI Basal.**

<b>Valor PASI</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje Válido</b>
12	15	71.4
14	4	19.0
15	2	9.5
Total	21	100.0

La media del TNF sérico basal, fue de 165.2 pg/mL, con una mediana de 162 pg/mL, con un rango de 12.3 a 546 pg/mL.

**Tabla 4. Medidas de tendencia central y dispersión de la medición sérica Basal en pacientes con Psoriasis.**

	<b>Triglicéridos</b>	<b>Colesterol Total</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>	<b>IL2</b>	<b>IL6</b>	<b>IL8</b>	<b>TNF Sérico</b>
<b>Media</b>	186.5	186.2	39.7	120.1	308.8	5.5	7.6	165.2
<b>Mediana</b>	190	181	38	112	197	5	6	162
<b>Desv. Est.</b>	61.5	35.3	10.0	56.6	284.3	3.2	4.4	125.1
<b>Mínimo</b>	105	99	21	51	45	2	2	12.3
<b>Máximo</b>	327	284	60	267	978	14	22	546

Después de 16 semanas de tratamiento con biológicos se midieron las mismas variables encontrando una reducción del valor medio de los triglicéridos del 4.4%, el colesterol se redujo en un 7.4%, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron en un 3.5%, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) disminuyeron en un 2.3%, la interleucina 2 se redujo en un 18.9%, la interleucina 6 tuvo una disminución del 0.3% y la interleucina 8 aumento su valor medio en un 8.4%. El valor del TNF Sérico presento una disminución del 13.0% después de 16 semanas de tratamiento.

**Tabla 5. Medidas de tendencia central y dispersión de la medición sérica después de 16 semanas de tratamiento con biológicos en pacientes con Psoriasis.**

	<b>Triglicéridos</b>	<b>Colesterol Total</b>	<b>HDL</b>	<b>LDL</b>	<b>IL2</b>	<b>IL6</b>	<b>IL8</b>	<b>TNF Sérico</b>
<b>Media</b>	178.2	172.5	41.0	117.3	250.4	5.4	8.3	143.7
<b>Mediana</b>	162	180	40	111	197	5	8	116
<b>Desv. Est.</b>	53.9	43.3	6.3	41.5	255.1	3.1	5.2	110.9
<b>Mínimo</b>	100	100	28	55	4	2	2	9.8
<b>Máximo</b>	295	256	53	201	956	13.5	22	456
<b>Diferencia % del valor basal</b>	-4.4	-7.4	+3.5	-2.3	-18.9	-0.3	+8.4	-13.0

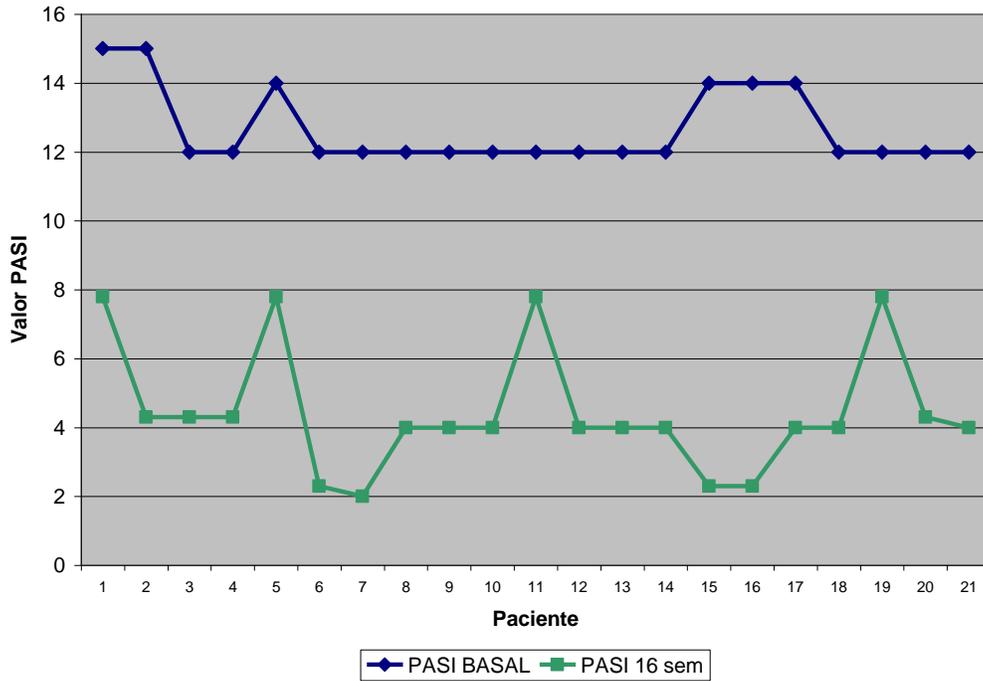
El valor del PASI después de las 16 semanas de tratamiento, se muestra en la tabla 6, donde se observa que todos los pacientes disminuyeron su valor por debajo de 10, una media de 4.4 con un rango de 2 a 8.

**Tabla 6. Frecuencia y Porcentaje del PASI a las 16 semanas de tratamiento.**

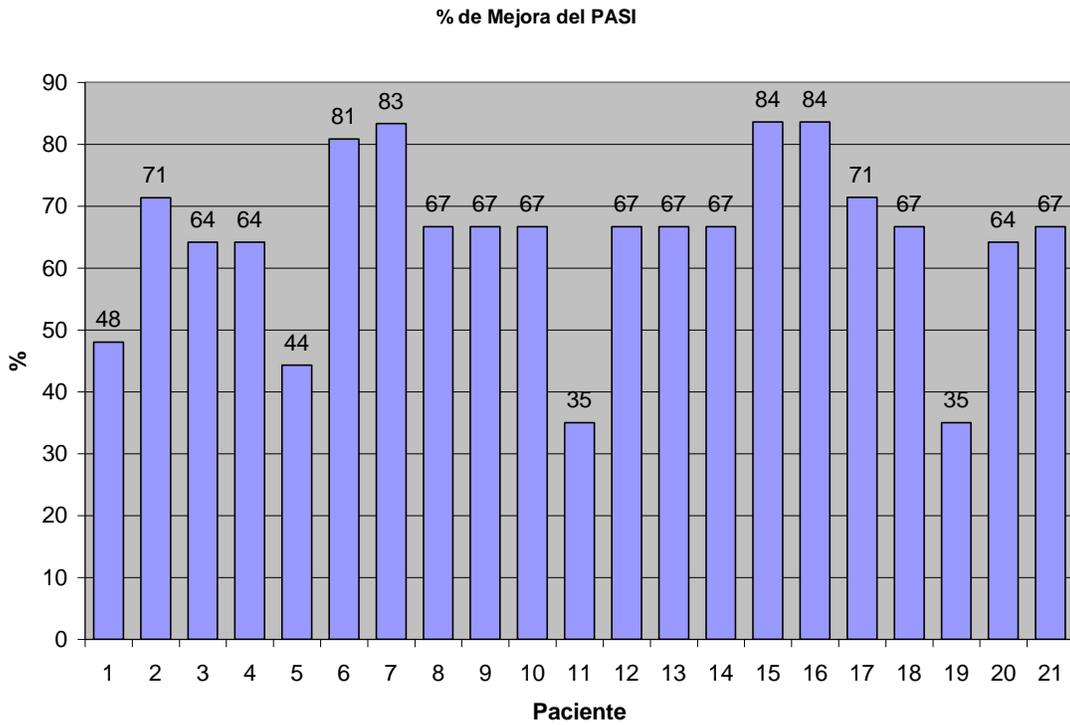
<b>Valor PASI</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje Válido</b>
2	1	4.8
2	3	14.3
4	9	42.9
4	4	19.0
8	4	19.0
Total	21	100.0

El valor del PASI antes y después de las 16 semanas de tratamiento por paciente se observa en la gráfica 2, la mejoría evaluada como la reducción del valor del PASI, se observa en la Gráfica 3.

**Gráfica 2. Valor del PASI antes y después del Tratamiento de 16 Semanas**

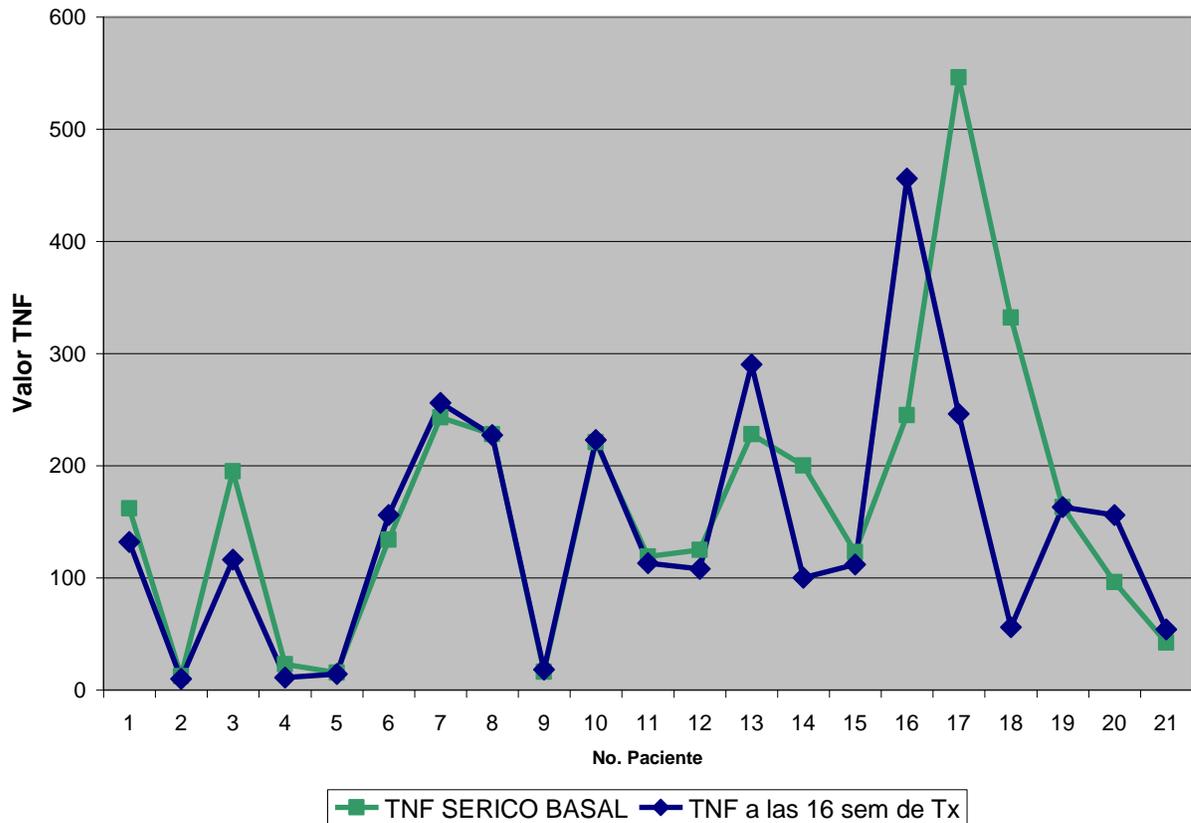


**Gráfica 3. Porcentaje de reducción del PASI después del Tratamiento de 16 Semanas**



El cambio del TNF por paciente, se observa la gráfica 4. Donde se observa que el 61.1% de los pacientes tuvieron una reducción del valor basal.

**Gráfica 4. Valor del TNF antes y después del Tratamiento de 16 Semanas**



Recodificando las variables numéricas a nominales, tomando en cuenta si existió reducción de la variable, antes y después del tratamiento, se obtuvo la tabla 7, donde se presenta la frecuencia y el porcentaje de pacientes en los cuales se redujo el valor de las variables después del tratamiento.

**Tabla 7. Efectividad del tratamiento en pacientes con Psoriasis después de 16 semanas de tratamiento.**

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia %</b>		
Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento	si	11	52.38
	no	10	47.62
Reducción de los Triglicéridos después del tx	si	11	52.38
	no	10	47.62
Reducción de los colesterol después del tx	si	12	57.14
	no	9	42.86
Reducción de las HDL después del tx	si	6	28.57
	no	15	71.43
Reducción de las LDL después del tx	si	12	57.14
	no	9	42.86
Reducción de IL2 después del tx	si	14	66.67
	no	7	33.33
Reducción de IL6 después del tx	si	11	52.38
	no	10	47.62
Reducción de IL8 después del tx	si	11	52.38
	no	10	47.62

Se realizó una prueba de hipótesis para valor los cambios entre las medias antes y después del tratamiento, para ello se utilizó la prueba t para diferencia de medias pareadas, encontrando una diferencia significativa para el PASI, es decir, el PASI mejoró después del tratamiento con un cambio estadísticamente significativo, sin

embargo este cambio las demás variables no resultaron con cambio estadísticamente significativo. Los resultados se muestran en la tabla 8.

Variables	Tabla 8. Prueba t para diferencias de medias Pareados					
	Media	Desv. Std.	IC 95%		Valor t	Significancia
			Inferior	Superior		
PASI BASAL - PASI 16 sem	8.224	1.969	7.328	9.120	19.140	0.000
Triglicéridos basal - Triglicéridos a las 16 semanas de Tx	8.286	59.281	-18.699	35.270	0.641	0.529
Colesterol Total basal - Colesterol Total a las 16 semanas de Tx	13.714	45.523	-7.007	34.436	1.381	0.183
HDL basal - HDL a las 16 semanas de Tx	-1.381	9.795	-5.840	3.078	-0.646	0.526
LDL basal - LDL a las 16 semanas de Tx	2.762	48.202	-19.179	24.703	0.263	0.796
IL2 basal - IL2 a las 16 semanas de Tx	58.381	185.713	-26.155	142.917	1.441	0.165
IL6 basal - IL6 a las 16 semanas de Tx	0.014	2.970	-1.338	1.366	0.022	0.983
IL8 basal - IL8 a las 16 semanas de TX	-0.641	4.056	-2.488	1.205	-0.725	0.477
TNF Sérico - TNF Sérico a las 16 semanas de tratamiento	21.505	106.530	-26.987	69.997	0.925	0.366

Utilizando el valor de la media basal para las variables de estudio, se realizó una prueba de hipótesis para valor los cambios entre las medias antes y después del tratamiento, para ello se utilizo la prueba t para diferencia de medias, encontrando un diferencia significativa para el PASI, es decir, el PASI mejoró después del tratamiento con un cambio estadísticamente significativo, de la misma forma que la prueba anterior los cambios no fueron estadísticamente significativo. Para las demás variables Los resultados se muestran en la tabla 8.

### Prueba t para diferencias de medias antes y después del tratamiento

Variable	Valor t	G.L.	Significancia	Diferencia de Medias	IC 95%	
					Inferior	Superior
Triglicéridos a las 16 semanas de Tx	-0.707	20	0.488	-8.310	-32.838	16.219
Colesterol Total a las 16 semanas de Tx	-1.452	20	0.162	-13.724	-33.437	5.990
HDL a las 16 semanas de Tx	0.980	20	0.339	1.348	-1.522	4.217
LDL a las 16 semanas de Tx	-0.306	20	0.763	-2.767	-21.649	16.116
IL2 a las 16 semanas de Tx	-1.049	20	0.306	-58.419	-	174.536 57.698
IL6 a las 16 semanas de Tx	-0.092	20	0.928	-0.062	-1.470	1.346
IL8 a las 16 semanas de TX	0.606	20	0.552	0.686	-1.676	3.047
TNF Sérico a las 16 semanas de tratamiento	-0.890	20	0.384	-21.543	-72.011	28.925
PASI 16 sem	-20.649	20	0.000	-8.227	-9.058	-7.396

Se realizó un análisis bivariado para valorar si el tipo de medicamento se asocia con la reducción del TNF sérico a las 16 semanas de tratamiento, sin encontrar asociación estadísticamente significativa entre los medicamentos.

**Tabla 9. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \***  
**Tratamiento por tipo de Tratamiento**

	TRATAMIENTO		Total
	adalimumab	etarnecept	
Reducción del TNF si después de 16 no semanas de tratamiento	6	5	11
	7	3	10
Total	13	8	21

**Mediad de Asociación Razón de Momios**

	Valor	IC,95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio for Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento (si / no)	.514	.085	3.109

Tomando en cuenta como variable dependiente, la reducción del TNF sérico después de 16 semanas de tratamiento, se realizó un análisis bivariado con la finalidad de buscar asociación con la reducción de los niveles séricos de las demás variables, (tablas 10 a 16), donde se observa de los pacientes que registraron una disminución en la Interleucina 2, también tuvieron una reducción en el TNF sérico. Las lipoproteínas de Baja densidad (LDL), se asociaron con una disminución con el TNF sérico.

**Tabla 10. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de Triglicéridos después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción si de los no Triglicéridos después del tx	7	4	11
	4	6	10
Total	11	10	21

**Medida de Asociación Razón de Momios**

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Superior
Odds Ratio for Reducción de los Trigliceridos después del tx (si / no)	2.625	.450	15.310

**Tabla 11. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de Colesterol después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		
	si	no	Total
Reducción de los si colesterol después no del tx	7	5	12
	4	5	9
Total	11	10	21

### Medida de Asociación Razón de Momios

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Valor
Odds Ratio for Reducción de los colesterol después del tx (si / no)	1.750	.306	10.022

**Tabla 12. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reduccion de las HDL después de 16 semanas de tratamiento.**

Count

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción de las HDL después del tx	3	3	6
	8	7	15
Total	11	10	21

## Mediad de Asociación Razón de Momios

	IC 95%		
	Valor	Inferior	Valor
Odds Ratio for Reducción de las HDL después del tx (si / no)	.875	.132	5.819

**Tabla 13. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de las LDL después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción de las si	9	3	12
LDL después del no	2	7	9
tx			
Total	11	10	21

## Medida de Asociación Razón de Momios

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Valor
Odds Ratio for Reducción de las LDL después del tx (si / no)	10.500	1.360	81.053

**Tabla 14. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de las IL2 después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción de si IL2 después no del tx	11	3	14
	0	7	7
Total	11	10	21

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Valor
For cohort Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento = no	.214	.079	.584
N of Valid Cases	21		

**Tabla 15. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de las IL6 después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción de si IL6 después no del tx	5	6	11
	6	4	10
Total	11	10	21

## Medida de Asociación Razón de Momios

	Valor	IC 95%	
		Inferior	Valor
Odds Ratio for Reducción de IL6 después del tx (si / no)	.556	.098	3.148

**Tabla 16. Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento \* y Reducción de las IL8 después de 16 semanas de tratamiento.**

	Reducción del TNF después de 16 semanas de tratamiento		Total
	si	no	Total
Reducción de si IL8 después no del tx	6	5	11
	5	5	10
Total	11	10	21

## Medida de Asociación Razón de Momios

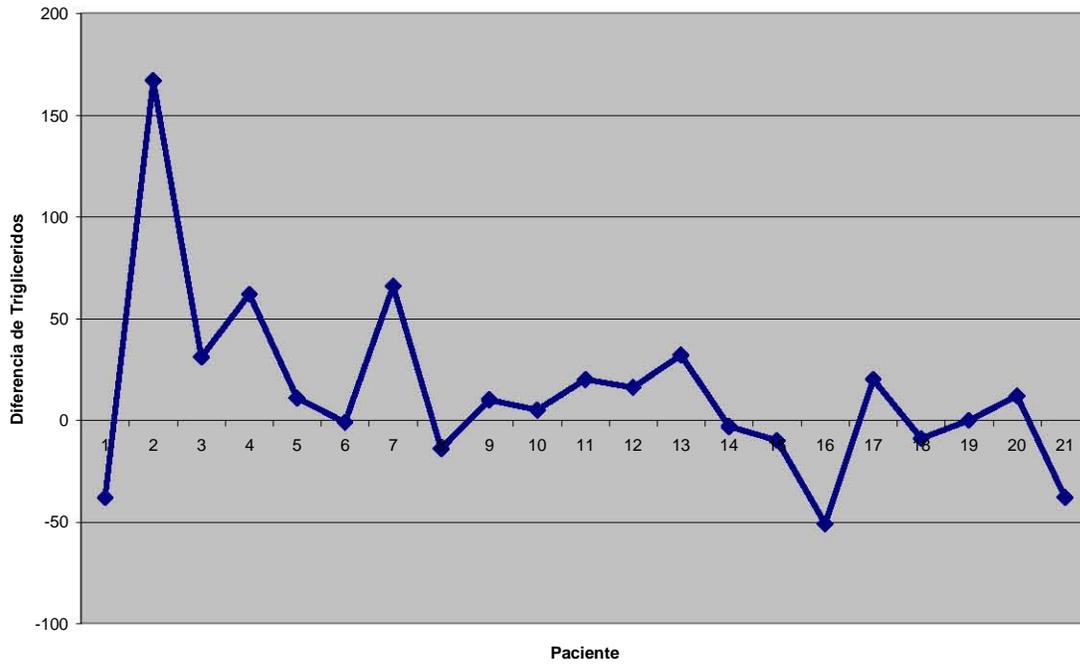
	IC 95%		
	Valor	Inferior	Valor
Odds Ratio for Reducción de IL8 después del tx (si / no)	1.200	.216	6.676

A continuación se presenta la diferencia entre los valores basales y después del tratamiento de las variables de estudio. Donde se puede apreciar que existió una reducción en las medias de las Lipoproteínas de Alta densidad y en la Interleucina 8.

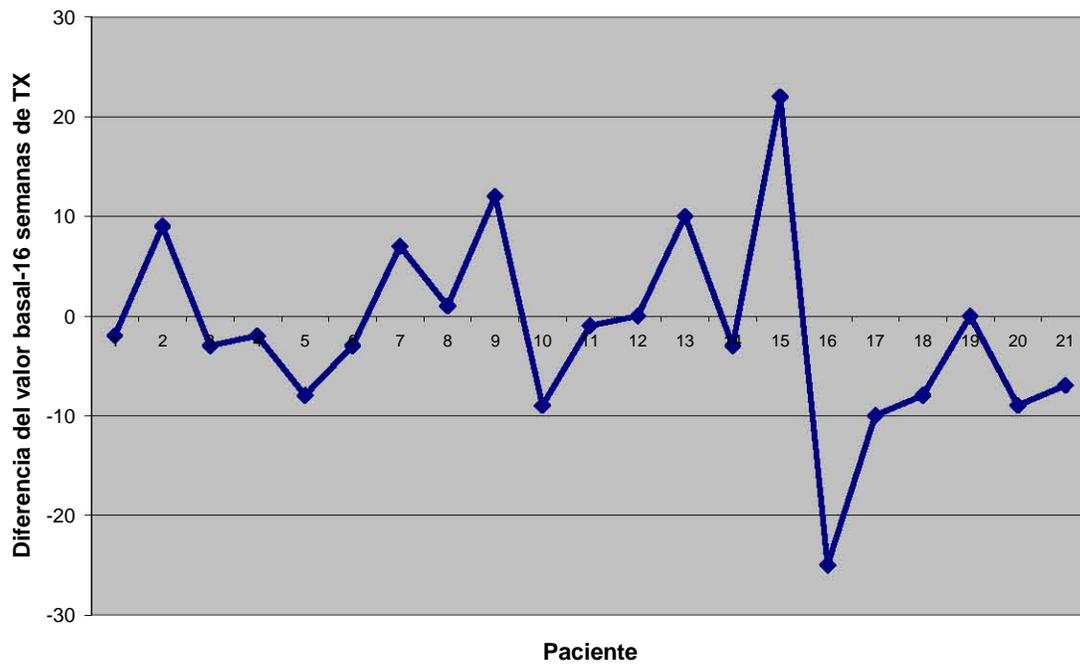
## Diferencia entre los valores basales y después del tratamiento

	Diferencia de Triglicéridos	Diferencia de colesterol total	Diferencia de HDL	Diferencia LDL	Diferencia de IL2	Diferencia de IL6	Diferencia de IL8
<b>N</b>	21	21	21	21	21	21	21
Media de Diferencia	8.2857	13.7143	-1.3810	2.7619	58.3810	.0143	-.6414
Desviación Estándar	59.28081	45.52268	9.79529	48.20156	185.7133	2.97023	4.0557
Mínimo	-127.00	-51.00	-25.00	-104.00	-228.00	-10.00	-12.40
Máximo	128.00	167.00	22.00	79.00	747.00	4.00	5.00

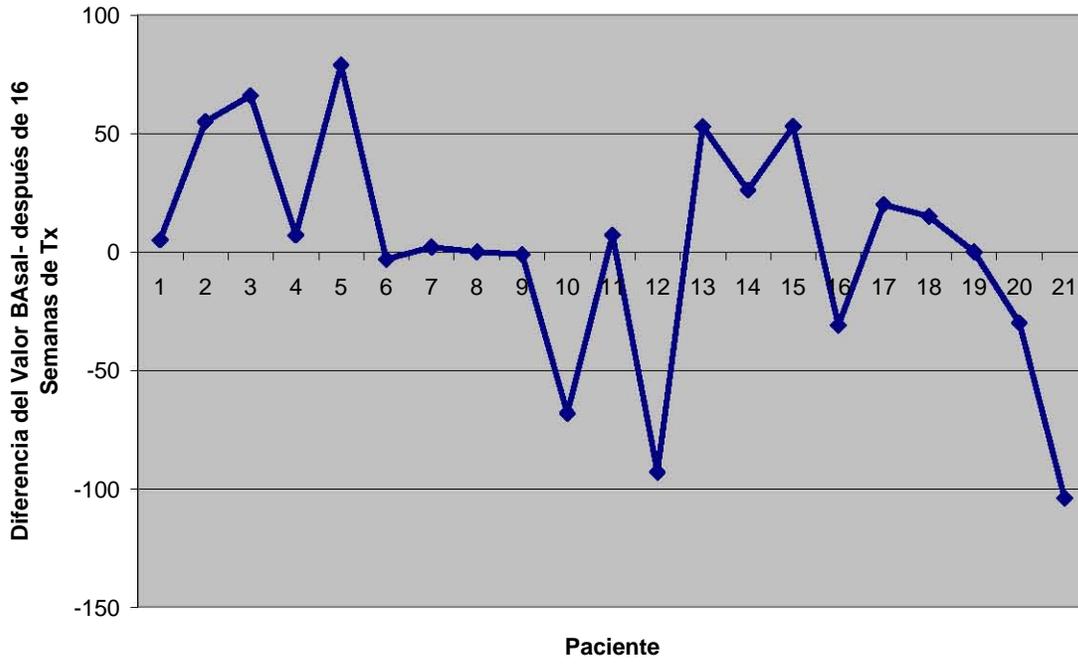
Diferencia Triglicéridos



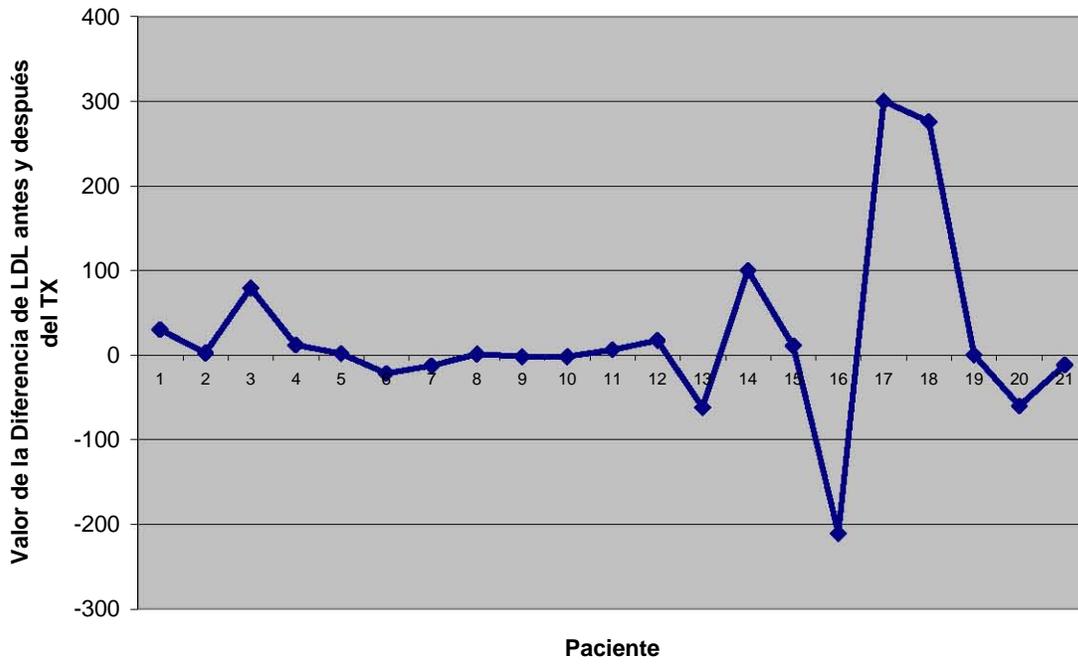
Diferencia Colesterol Total



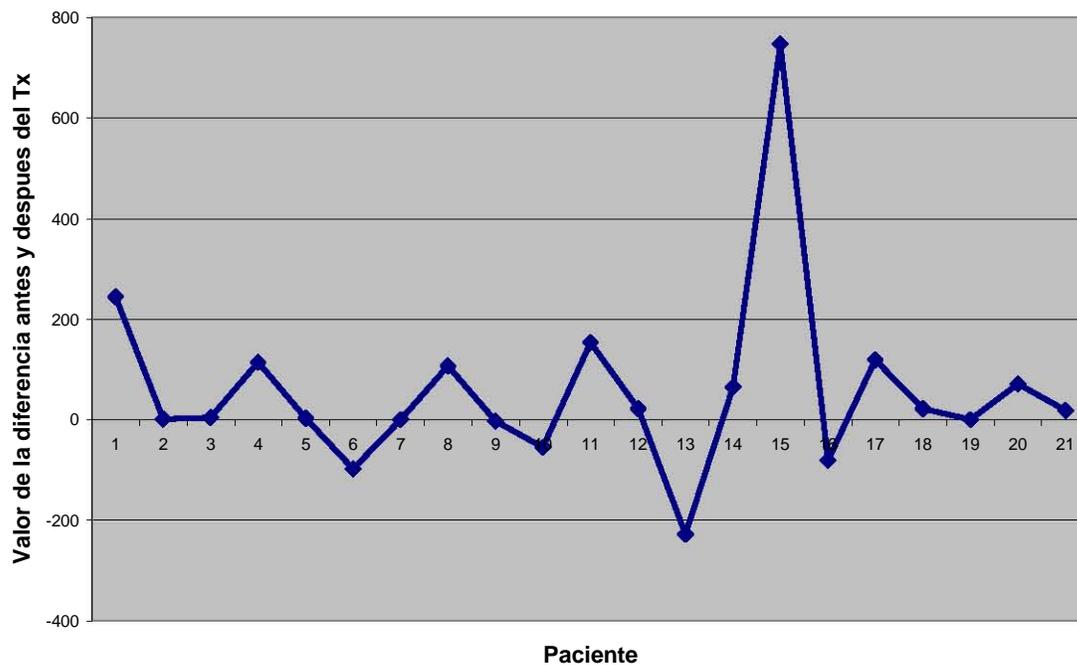
Diferencia HDL



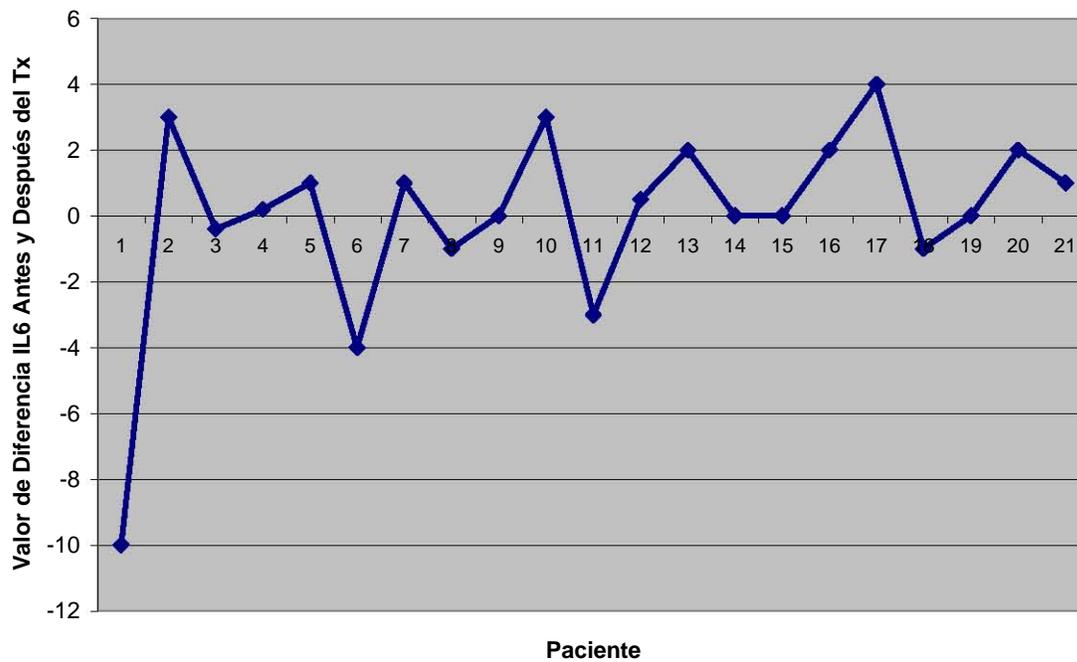
Diferencia LDL

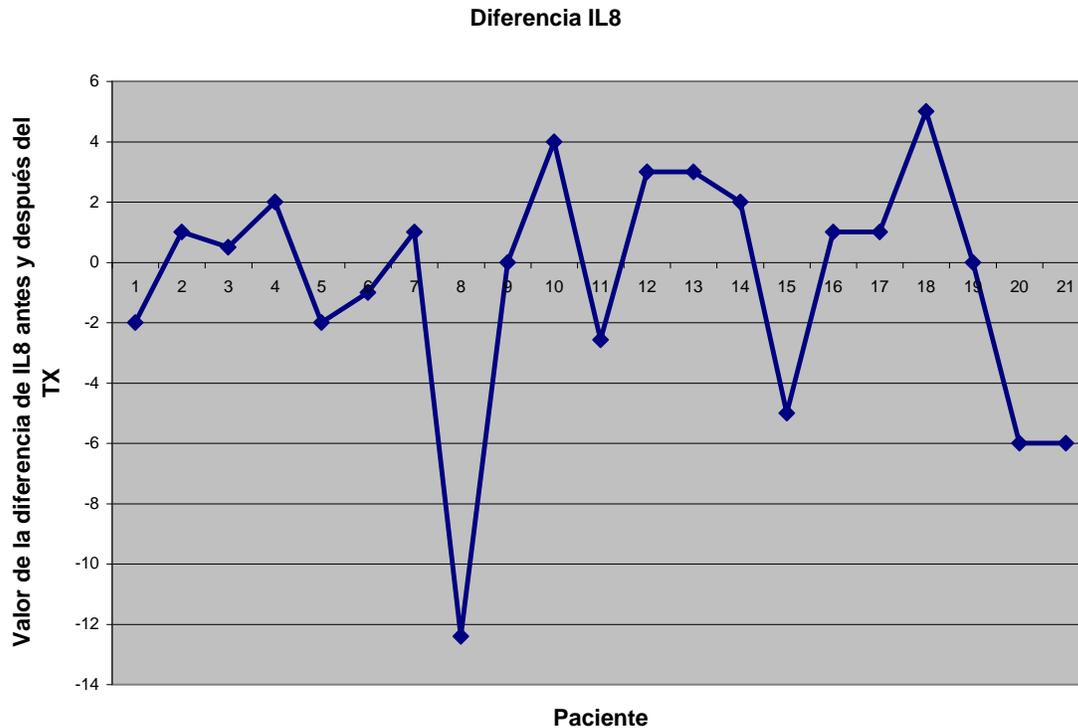


Diferencia IL2



Diferencia IL6





Para explicar el cambio del PASI antes y después del tratamiento se realizó un modelo de regresión lineal multivariado, utilizando como variable dependiente la diferencia del PASI después del tratamiento (PASI Basal-PASI después del tratamiento). Y como variables independientes la Edad del paciente, el valor del PASI basal, la diferencia del valor de triglicéridos antes y después del tratamiento (Triglicéridos antes del tratamiento – Triglicéridos después del tratamiento), la diferencia de la Interleucina 6, y la diferencia de las Lipoproteínas de Baja Densidad.

Con este modelo se puede explicar un 57% del cambio del PASI, con una significancia estadística de  $p= 0.016$ .

## Modelo de Regresión

Model	R	R cuadrada	R ajustada	Error Std.
1	.756(a)	.572	.430	1.487

a Predictores: (Constant), Diferencia LDL, Diferencia de IL6, Diferencia de Trigliceridos, EDAD, PASI BASAL

## ANOVA(b)

Modelo		Suma de Cuadros	G.L.	Media cuadrática	F	Sig. Valor p
1	Regresión	44.372	5	8.874	4.014	.016(a)
	Residuos	33.166	15	2.211		
	Total	77.538	20			

a Predictores: (Constant), Diferencia LDL, Diferencia de IL6, Diferencia de Trigliceridos, EDAD, PASI BASAL

b Variable Dependiente: Diferencia del PASI después de 16 semanas de tratamiento

## Coeficientes

		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes Estandarizados		
Modelo		B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1	(Constante)	-10.462	5.543		-1.888	.079
	EDAD	.081	.031	.493	2.577	.021
	PASI BASAL	1.119	.360	.631	3.106	.007
	Diferencia de Triglicéridos	-.009	.006	-.271	-1.516	.150
	Diferencia de IL6	.246	.116	.371	2.124	.051
	Diferencia LDL	-.013	.008	-.315	-1.612	.128

a Variable Dependiente: Diferencia del PASI después de 16 semanas de tratamiento

Este modelo predice el valor del PASI después de 16 semanas de tratamiento bajo la siguiente ecuación:

Valor de PASI a las 16 Semanas de Tratamiento= (-10.462)+ ((-0.013) \*Diferencia LDL) + ((0.246)\*Diferencia de IL6) + ((-0.009)\*Diferencia de Triglicéridos) + ((0.081)\*EDAD) + ((1.119)\*PASI BASAL).

Este modelo utiliza variables posteriores por lo que no permite predecir, antes del tratamiento el valor del PASI después del mismo, por lo que se realizó un segundo modelo de regresión lineal múltiple utilizando variables a priori, es decir, que incluyeran valores basales. Este modelo tiene una correlación del 29%, es sencillo y puede a ser de mayor utilidad ya que utiliza variables usuales de medición, como la edad y el valor del colesterol total sérico. El modelo es estadísticamente significativo con un valor de  $p = 0.042$ .

### Modelo de Regresión

Model	R	R cuadrada	R ajustada	Error Std.
1	.544(a)	.296	.218	1.615

a Predictors: (Constant), Colesterol Total basal, EDAD

### ANOVA(b)

Modelo		Suma de Cuadrados	G.L.	Media cuadrada	F	Sig.
1	Regresión	19.737	2	9.869	3.785	.042(a)
	Residual	46.934	18	2.607		
	Total	66.671	20			

a Predictors: (Constant), Colesterol Total basal, EDAD b Dependent Variable: PASI 16 semanas.

## Coeficientes

Modelo	Coeficientes		Coeficientes Estandarizados		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.
1 (Constant)	5.718	2.580		2.216	.040
EDAD	-.071	.030	-.464	-2.346	.031
Colesterol Total basal	.015	.010	.286	1.447	.165

a Variable Dependiente: PASI 16 sem

La ecuación del modelo se presenta continuación:

Valor de PASI a las 16 Semanas de Tratamiento= (5.718)+ ((-0.464) \*EDAD) + ((0.286)\*Colesterol Sérico). El modelo predice el 29% de los casos.

## DISCUSIÓN

Existen publicaciones de estudios clínicos que sugieren que las citocinas, desencadenadas por la actividad de linfocitos T, inician y mantienen el proceso de las lesiones en psoriasis estimulando la proliferación del queratinocito<sup>30, 31</sup>.

Por medio de este trabajo observamos el comportamiento de algunas citocinas así como de lípidos en sangre, de pacientes con psoriasis de moderada a severa pertenecientes al servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE en México; antes y después de 16 semanas de tratamiento con anti TNF.

Se sabe que la psoriasis está asociada a la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, producidas por linfocitos Th1 y una relativa expresión baja de respuesta Th2. El TNF $\alpha$  e IFN $\delta$  son dos citocinas con un rol predominante en la patogénesis de la enfermedad, éstas inducen a la IL6 e IL8. IL-6 mediada por la activación de linfocitos T estimula la proliferación de los queratinocitos(32), y en el comienzo de la inflamación aguda, orquesta ésta respuesta; así mismo las cantidades elevadas de IL8 han sido detectadas en lesiones de psoriasis (33), por lo que varios estudios la han implicado en la fisiopatogenia de la enfermedad como un potente quimioatrayente de neutrófilos y en la degranulación de los mismos por un mecanismo indirecto; es decir como un incitante de la proliferación de los queratinocitos y por otro lado como los neutrófilos se encuentran en la epidermis, la IL8 contribuyen al eritema<sup>34</sup>.

Jacob, Nassiri y cols muestran en un estudio realizado en 2003 que los niveles de factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , en lesiones de placas psoriáticas se encuentran elevados mientras que en suero son normales; incluso en pacientes con eritrodermia<sup>35</sup>. Al contrario de lo que reportan recientemente Abdel Hamid y Aly<sup>36</sup> en el 2010 donde el TNF sérico estaba significativamente elevado en pacientes egipcios con psoriasis.

En nuestra investigación los datos arrojan aumento de citocinas proinflamatorias en suero de los pacientes con psoriasis de moderada a severa, observándose una media de TNF $\alpha$  165.2 pg/ml, IL2 308.8 pg/ml e IL6 5.5 pg/ml.

Posterior a 16 semanas de tratamiento con anti TNF las interleucinas disminuyeron ligeramente en suero siendo sólo significativa estadísticamente para IL8 con una diferencia porcentual de 8.9 del valor basal; a diferencia de lo que presentan los autores Arican y Aral en pacientes turcos<sup>37</sup>. La disminución de TNF  $\alpha$ , fue en el 61.1% de los pacientes, en un porcentaje 52.38% y ésta se encuentra asociada a la disminución de las lipoproteínas de baja densidad y de la IL2.

Otra citocina que se ha demostrado que es fuertemente inducida por TNF  $\alpha$  en los queratinocitos de pacientes con psoriasis es la IL17C perteneciente a la familia de las IL17<sup>38</sup>. Esta familia está formada por seis elementos que va de IL17A a la F. Se conoce bien el mecanismo molecular envuelto en la regulación de IL17 A y F sin embargo la expresión genética de IL17 C no está bien establecida.

Existen varios estudios donde se ha visto que la expresión ectópica de IL17B e IL17C por linfocitos T CD4+ induce artritis y que la administración intranasal de adenovirus expresa IL17C resultando neutrofilia y expresión de genes proinflamatorios en el pulmón; lo cual sugiere que IL17C juega un papel importante en procesos inflamatorios de la piel como psoriasis.

Johansen y Usher en el 2009 demostraron una expresión alta de RNAm de IL17C, así como expresión de su proteína en piel de pacientes con psoriasis y posterior a cuatro días de la aplicación de tratamiento anti TNF observan una disminución estadísticamente significativa de RNAm de IL17C, comprobado con histopatología y correlacionándose con mejoría clínica.

Sin embargo se sabe que los queratinocitos son capaces de producir IL17C en respuesta a TNF  $\alpha$  a través de p38 MAPK así como por el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) ya que se ha visto que juega un papel pivote en la respuesta inmune e inflamatoria a través de la regulación de genes proinflamatorios, citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento.

El factor NF- $\kappa$ B es un dímero formado por miembros de la familia de proteínas Rel, el cual es estimulado por varias células agonistas como IL 1 $\beta$ , y TNF $\alpha$ , resultando la fosforilación y activación de cinasas posteriormente la poliubiquitinación y una subsecuente degradación en la subunidad 26S del proteosoma.

La desregulación de la señalización de la vía de NF-  $\kappa$ B, se ha demostrado que está ligada a numerosas enfermedades inflamatorias incluyendo la psoriasis y que incluso pueden ser concomitantes de ésta, pero el mecanismo implicado en la regulación de IL17C y el por qué está aumentada la expresión en pacientes con psoriasis aún es incierto y es por eso que es una potencial blanco en el tratamiento de psoriasis<sup>39</sup>.

En el presente trabajo no se midió IL17 sin embargo se observa que la disminución de TNF está relacionada con la disminución de IL2 así como con las lipoproteínas de baja densidad.

No hubo diferencia tampoco entre los dos grupos de medicamentos, sin embargo la muestra es pequeña por lo que sería de mucha utilidad seguir realizando estudios donde se comparen estos dos grupos de anti TNF $\alpha$  y así poder aseverar que la diferencia en el mecanismo de acción entre ambos grupos tiene alguna influencia sobre su efecto.

No se discute la disminución del PASI ya que ésta fue estadísticamente significativa después de la semana 16 de tratamiento; donde en promedio todos

los pacientes alcanzaron su PASI 50 al término del estudio. Se observó también que esta disminución está relacionada en un 50% con la disminución de las lipoproteínas de baja densidad y con la IL6. Es decir, la mejoría clínica no puede ser explicada al 100% por la aplicación de los biológicos. Por lo se deja la línea de investigación abierta para los factores raciales, genéticos así como comorbilidades asociadas.

## CONCLUSIONES

La psoriasis vulgar es una enfermedad cutánea inflamatoria, de curso habitualmente crónico, que afecta a un 1-2 % de la población en los países occidentales industrializados, y produce una reducción marcada de la calidad de vida así como repercusión significativa en el ámbito emocional, sexual y económico de los pacientes.

Histológicamente, psoriasis está caracterizada por una marcada hiperproliferación de los queratinocitos, infiltrado inflamatorio linfocitario y neutrofílico así como dilatación y proliferación vascular. El primer cambio está caracterizado por infiltrado inflamatorio mononuclear en la dermis superficial con mínimos cambios en la epidermis. Todo esto secundario a los efectos de las citocinas circulatorias las cuales en la última década han sido estudiadas a profundidad por el rol importante que juegan en la fisiopatogenia de la enfermedad.

Se sabe que las citocinas son pequeñas proteínas altamente activas biológicamente las cuales regulan en crecimiento, función y diferenciación de las células y ayudan a gobernar la respuesta inmune e inflamatoria. Los queratinocitos secretan un número de citocinas y quimiocinas que pueden activar o suprimir la respuesta inmune, esto depende del factor estimulante, el cual puede ser local o sistémico. De cualquier forma el mecanismo preciso que envuelve a la psoriasis hasta la fecha sigue siendo poco clara.

El presente estudio coincide con reportes publicados en la literatura mundial sobre el incremento de algunas citocinas como INT  $\delta$ <sup>40, 41</sup> TNF $\alpha$ <sup>42 43</sup>, IL6<sup>44</sup>, IL8<sup>45</sup>, IL18<sup>46</sup>, en el suero de pacientes con psoriasis comparado con controles de pacientes sanos.

De la misma forma se obtiene resultados similares a los reportados en estudios anglosajones donde se demuestra la mejoría clínica posterior a la aplicación de 16 semanas con adalimumab y etanercept sin embargo no coinciden en la disminución de niveles séricos de TNF.

Lo anterior podría tener varias explicaciones desde la conformación espacial del factor de necrosis tumoral tanto en membrana como de forma libre, así como sus receptores; hasta la situación poligenética y racial de la respuesta a ciertos medicamentos.

Así mismo sería conveniente medir TNF en placas psoriásicas para determinar el comportamiento de éste en piel y valorar su eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
2. Kruger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS. The impact of psoriasis on quality life. Results of a 1998 National Psoriasis Foundation Patient-Membership Survey. *Arch Dermatol.*2001;137:280-4.
3. Bechet PE. Psoriasis, a brief historical review. *Arch Dermatol Venereol.* 1936;33:327-34.
4. Kanduce DP, Krueger JG. Patogenia de la psoriasis. Conceptos actuales. *Clin Dermatol* 1996; 4:787-99.
5. Koo J, Lee E, BS,a Chai Sue Lee, Lebwohl M. Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 613-22.
6. Schaubert J, Gallo R. The role of host defense peptides in the development and pathogenesis of psoriasis. *Adv Psor Inflamm Ski Dis.* 2009;1(1):1-5.
7. Zivkovic D. Psoriasis-a dermatological enigma. *Acta Med Croat* 1998; 52(4-5):199-202.
8. Honeyman J. Aspectos fisiopatológicos de la psoriasis. En: Sánchez L. *Psoriasis. Actualidades Médicas,* 1999; 21-96.
9. Guilhou J. Immunopathogenesis of psoriasis: new and old concept. *Dermatology* 1998; 197(4):310-2.

10. Nickoloff B. Creation of psoriatic plaques: the ultimate tumor suppressor pathway. A new model for an ancient T-cell-mediated skin disease. *J Cutan Pathol* 2001; 28:57-64.
11. Rasmussen JE. The relationship between infection with group a beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 151-4.
12. Seville RH. Psoriasis and stress. *Br J Dermatol* 97(3):297-302 (1977 Sep).
13. Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 130(2):199-203.
14. Raychaudhuri SP, Jiang WY, Raychaudhuri SK. Revisiting the Koebner phenomenon: role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am J Pathol* 2008;172:961-71.
15. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 43(1 Pt 1):1-16 (2000 Jul).
16. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 25(2):107-10 (2000 Mar).
17. Shelling ML, Kirsner RS. Failure to counsel patients with psoriasis to decrease alcohol consumption (and smoking). *Arch Dermatol* 146(12):1370 (2010 Dec).
18. Abbas A, Litchman A, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. Elsevier Saunders, 6ª edición. Pp 273-296.

19. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008;26:486-502.
20. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1627-32.
21. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34 5 Suppl 1:12-8.
22. Menter A, Tying SK, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106-15.
23. Neimann A, Shin D, Wang X, Margolis D, Troxel A, Gelfand M. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829—35.
24. Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V, Adam-Perl M. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol*. 2003;27 Suppl 1:41.
25. Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17:953—66.
26. Scherer P. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55:1537—45.
27. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanim H, Aljada A, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52:2882—7.

28. Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Abdo T, Tripathy D, Chaudhuri A, et al. Increase in intranuclear nuclear factor kappa B and decrease in inhibitor kappa B in mononuclear cells after a mixed meal: evidence for a proinflammatory effect. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:682—90.
29. Rana J, Nieuwdorp M, Jukema J, Kastelein J. Cardiovascular metabolic syndrome - an interplay of, obesity, inflammation, diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:218—32.
30. Varghese B et al. Study of serum cytokine profile in psoriasis and the effect of treatment. *ICD 2009; Book of Abstracts.* 461.
31. Jain S, Kaur I R, Das S, Bhattacharya SN, Singh A. T helper 1 to T helper 2 shift in cytokine expression: an autoregulatory process in superantigen-associated psoriasis progression? *J Med Microbiol* 2009; 58: 180–184.
32. Sehgal PB. Interleukin-6: molecular pathophysiology. *J Invest Dermatol.* 1990;94(suppl 6):2S–6S.
33. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002;13(4-5):357–368.
34. Aronson PJ. A review of the role of neutrophils in psoriasis and related disorders. *Dermatol Online J* 2008; 14(7).
35. Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2003; 12(5): 309–313.

36. Abdel H, Aly D, Saad E. Serum levels of interleukin-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  and c-interferon in Egyptian psoriatic patients and correlation with disease severity. *J Dermatol.* 2011; 38: 442–446
37. Arican O, Aral M, Sasmaz S. **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;5 (2005) 273–279
38. Johansen, C., Usher, P. A., Kjellerup, R. B., Lundsgaard, D., Iversen, L., and Kragballe, K. *Br. J. Dermatol.* 2009; **160**, 319-324
39. Johansen, C., Vinter, H., Soegaard-Madsen, L., Olsen, L. R., Steiniche, T., Iversen, L., and Kragballe, K. *Br. J. Dermatol.* 2010 **163**, 1194-1204
40. Szegedi A, Aleksza M, Gonda A, et al. Elevated rate of Thelper1 (T(H)1) lymphocytes and serum IFN- $\gamma$  levels in psoriatic patients. *Immunol Lett.* 2003;86(3):277–280.
41. Gomi T, Shiohara T, Munakata T, Imanishi K, Nagashima M. Interleukin 1 $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ , and interferon  $\gamma$  in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127(6):827–830.
42. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, Murata M, Shimizu M. Role of increased production of monocytes TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci.* 1997;14(2):145–153
43. Okubo Y, Koga M. Peripheral blood monocytes in psoriatic patients overproduce cytokines. *J Dermatol Sci.* 1998;17(3):223–232.