



**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**

**Efecto de fármacos biológicos (anti-TNF, anti IL-12 e IL-23) sobre la placa de ateroma en pacientes con psoriasis del ISSSTE CMN "20 de Noviembre"**

Trabajo de investigación que presenta:

**Dra. Melva Ramos Rivas**

Para obtener el diploma de postgrado en:

**Dermatología**

Asesores de tesis:

Dra. Sagrario Hierro Orozco

Dra. Lucía Achell Nava

Dr. Víctor Jaimes Hernández

Número de registro de protocolo: 161.2014  
México, D.F 2014





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.

<b>Índice:</b>	<b>Página</b>
<b>Marco teórico</b>	3
<b>Problema de investigación</b>	12
<b>Justificación</b>	12
<b>Hipótesis</b>	14
<b>Objetivos</b>	14
<b>Metodología:</b>	
- Tamaño de la muestra	15
- Unidades de observación	17
- Grupo control	17
- Criterios de inclusión	17
- Criterios de exclusión	18
- Criterios de eliminación	18
- Variables y unidades de medida	19
- Fuentes, métodos y procedimientos de recolección de información	22
- Procesamiento y presentación de la información	23
- Consideraciones éticas y de bioseguridad	23
- Recursos humanos, materiales y financieros	25
<b>Resultados</b>	28
<b>Discusión</b>	33
<b>Conclusiones</b>	35
<b>Bibliografía</b>	37

## **Marco teórico:**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por inmunidad que afecta 1-3% de la población general, con dos picos de mayor incidencia, el primero entre los 20 y 30 años de edad (psoriasis tipo I) y el segundo entre los 50 y 60 años de edad (psoriasis tipo II), con un 75% de los casos alrededor de los cuarenta años.<sup>1</sup> La forma más frecuente de presentación es la psoriasis vulgar, caracterizándose por placas cutáneas eritematosas y escamosas, ocasionalmente pruriginosas o dolorosas. Es desencadenada y se mantiene por la acción de distintos mediadores de la inflamación, con la participación tanto de la inmunidad innata como adaptativa; particularmente, de los linfocitos T CD8+ intraepidérmicos tipo 1 y los linfocitos T CD4+ dermo/epidérmicos tipo 17 y 22,<sup>2-4</sup> que secretan diversas citocinas que incluyen: interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y diversas interleucinas (IL) como la IL-1, IL-2, IL-6, IL-17 e IL-22, responsables de los cambios inflamatorios e hiperplasia epidérmica.<sup>5</sup>

La introducción de las terapias biológicas en el tratamiento de la psoriasis ha supuesto un avance muy importante permitiendo no sólo nuevas opciones para el tratamiento a corto y largo plazo, sino la posibilidad de dar a los pacientes una mejor calidad de vida con una mejoría clínica mayor del 75%. Los agentes biológicos actúan

bloqueando la interacción del TNF (infliximab, adalimumab y etanercept) y las interleucinas IL-12 y 23 (ustekinumab) con los receptores de la superficie celular, impidiendo la activación de los linfocitos T y en consecuencia, el proceso inflamatorio. La eficacia de los agentes biológicos ha sido demostrada en numerosos ensayos clínicos que han evaluado la respuesta del paciente principalmente en los primeros meses del tratamiento.

Hasta hace pocos años, la psoriasis era considerada como una enfermedad exclusivamente cutánea; tan sólo se admitía la artropatía psoriásica como posible complicación o asociación. Recientemente, se ha venido considerando como un proceso inflamatorio sistémico con posible asociación (comorbilidades) a otras enfermedades circulatorias, articulares, metabólicas, etc; entendiéndose por comorbilidades a las diversas manifestaciones patológicas secundarias de la enfermedad primaria que se expresan en uno o varios órganos y cuyo tiempo de aparición es variable, pero cuya repercusión puede incluso ser superior a la de la enfermedad “índice”.<sup>6</sup>

Un gran número de estudios tanto retrospectivos como de cohorte han reportado que existe un aumento en la prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, incluyendo infarto agudo al miocardio (IAM), enfermedad vascular cerebral (EVC) y enfermedad

vascular periférica, en pacientes con psoriasis.<sup>7, 8, 9</sup> Incluso se han llevado a cabo ya, algunas revisiones sistemáticas que confirman las afirmaciones anteriores.<sup>10</sup> Las tablas de Framingham permiten estimar el riesgo de IAM o muerte por causa coronaria en el transcurso de 10 años. Factores de riesgo incluyen edad, sexo, colesterol de baja densidad (LDL), colesterol de alta densidad (HDL), presión arterial, diabetes y tabaquismo. Según la puntuación de Framingham, se identifican 3 categorías de riesgo: bajo (riesgo de IAM < al 10%), intermedio (10 al 20%) y alto (> 20%). El riesgo cardiovascular estimado para los pacientes con psoriasis moderada-grave (*Psoriasis Area Severity Index* -PASI- > 10), basado en la escala de Framingham, de desarrollar un primer evento cardiovascular mayor (IAM o EVC) es del 5.63% a 5 años y 11.2% a 10 años.<sup>11, 12</sup>

Se cree que tanto factores de riesgo cardiometabólico asociados, como el estilo de vida, el consumo de medicamentos proaterogénicos y la existencia de un proceso inflamatorio sistémico crónico en la psoriasis pueden contribuir de forma conjunta en incrementar el riesgo cardiovascular, mencionado.<sup>7</sup>

Diversos estudios han mostrado que la prevalencia de obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>) en pacientes con psoriasis de moderada a severa es significativamente más alta que en pacientes controles,<sup>7, 13, 14,15</sup> con una tasa de hipertensión sistémica reportada al doble en los

pacientes psoriásicos con respecto a los controles, así como niveles significativamente más altos de colesterol total, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, con evidencia de este perfil dislipidémico previo al inicio de la psoriasis en sí.<sup>7,16</sup> Adicionalmente, la proporción de pacientes diabéticos ha demostrado ser significativamente más alta en pacientes con psoriasis que en controles, con una mayor asociación observada en mujeres que hombres.<sup>7</sup>

Como bien es conocido, la obesidad visceral, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina, están directamente relacionadas a la presencia de síndrome metabólico.<sup>7,17</sup> Al ser una serie de cambios en el metabolismo que se manifiestan de forma conjunta, el síndrome metabólico confiere un riesgo proinflamatorio y protrombótico elevado. La definición más aceptada del síndrome metabólico es la emitida por el consenso ATP III (3er Panel de Tratamiento de Adultos), que lo refiere como la presencia de por lo menos 3 de las siguientes condiciones: obesidad abdominal (circunferencia de cintura >102 cm en hombres, o >88 cm en mujeres); triglicéridos séricos >150 mg/dl (1.7 mmol/l), o bajo tratamiento; colesterol HDL <40 mg/dl (1 mmol/l) en hombres, o <50 mg/dl (1.3 mmol/l) en mujeres, o bajo tratamiento; presión arterial sistémica >130/85 mmHg o en tratamiento; y glucosa de ayuno >110 mg/dL o bajo tratamiento.<sup>17</sup>

Diversos estudios han reportado también una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, en relación a grupos controles.<sup>7</sup>

El hígado graso no relacionado con alcoholismo es la manifestación a nivel hepático del síndrome metabólico. Se caracteriza por una amplia gama de manifestaciones de enfermedad hepática que van desde esteatosis pura, esteatohepatitis, hasta cirrosis, en ausencia de un consumo significativo de alcohol (2-3 copas o menos al día) y otras causas comunes de esteatohepatitis (hepatitis virales, medicamentos) que pudieran adjudicarse como etiología responsable. La prevalencia de hígado graso no relacionado al alcoholismo se ha estimado alrededor del 20-30% en la población general en diversos países; la frecuencia en pacientes con psoriasis crónica es remarcablemente mayor que en sujetos controles sin psoriasis (47% vs. 28%;  $p < 0.0001$ ), pareados por edad, género e IMC.<sup>18,19</sup> Adicionalmente, el hígado graso no relacionado al alcoholismo está directamente relacionado con la severidad de la psoriasis.

De acuerdo a los hallazgos previamente descritos, se ha especulado que la sobreproducción de citocinas y otros factores proinflamatorios en pacientes con psoriasis contribuye al desarrollo

de resistencia a la insulina, y de forma secundaria evolucionan a padecer enfermedad hepática grasa no relacionada al alcoholismo.<sup>18</sup>

Similar a la psoriasis, el síndrome metabólico se caracteriza por el aumento en la actividad inmunológica de células TH1, lo que plantea la hipótesis de que la psoriasis y el síndrome metabólico podrían asociarse al compartir vías inflamatorias en común. Por ejemplo, se ha observado que los niveles circulantes de factor de necrosis tumoral alfa así como su producción in vitro, se encuentran elevados en pacientes con componentes del síndrome metabólico como obesidad y resistencia a la insulina, al igual que sucede en pacientes con psoriasis.<sup>1,20</sup> Ante esta situación, es posible que la asociación de estas patologías se explique mediante la disregulación de la vía inflamatoria mediada por células TH1, compartida por ambas entidades.<sup>1</sup>

La estrecha relación entre psoriasis y obesidad, por su parte, se explica mediante las complejas actividades del tejido adiposo. De hecho, el tejido adiposo se considera actualmente como un órgano endócrino activo que secreta múltiples productos, incluyendo hormonas derivadas de adipocitos, adipocinas y una gran variedad de citotinas proinflamatorias, como IL-6 y TNF- $\alpha$ . La acumulación progresiva de macrófagos en este tejido, puede además, conducir al

aumento en la expresión de moléculas inflamatorias, contribuyendo de manera importante a perpetuar un estado proinflamatorio.<sup>21</sup>

Hoy en día, más allá de reconocer que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria e infarto agudo de miocardio, con un mayor riesgo demostrado en los pacientes con psoriasis moderada y/o grave para desarrollar cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular que la población general,<sup>16</sup> se ha empleado el término de marcha psoriásica para definir la progresión de las alteraciones mediadas por diversas citocinas, que además de los cambios cutáneos favorecen el desarrollo de otras alteraciones como artritis psoriásica (AP), la progresión en la resistencia a la insulina, dislipidemia e hígado graso no asociado al alcoholismo.<sup>22</sup>

Asimismo se ha observado que la psoriasis grave constituye un factor de riesgo independiente (después de ajustar edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia) de mortalidad cardiovascular (HR 1.57; IC 95% 1.26-1.96)<sup>23</sup>. El RR resulta mayor en pacientes jóvenes: para los de 40 años es de 2.69 (IC 95% 1.45-4.99) y de 1.92 (IC 95% 1.41-2.62) para los de 60<sup>24</sup>.

Se han publicado datos de un estudio retrospectivo en una cohorte de 11.475 pacientes con psoriasis o artritis psoriásica en California.

Los resultados de este estudio sugieren que el tratamiento con fármacos anti-TNF se asocia con una reducción significativa (del 44%) en la incidencia de infarto de miocardio en comparación con la de los pacientes con psoriasis leve, sometidos a tratamiento tópico. En el análisis multivariante se identificaron como factores protectores el tratamiento con inhibidores del TNF, el sexo femenino, la edad igual o inferior a 65 años y el tratamiento con estatinas, mientras que se asociaban con un mayor riesgo de infarto la presencia de diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensión y artritis psoriásica.<sup>12</sup>

En un estudio transversal de 32 pacientes con psoriasis severa se evaluó la prevalencia de enfermedad arterial coronaria empleando tomografía computada espiral midiendo la calcificación coronaria. Los pacientes con psoriasis severa tuvieron una prevalencia de enfermedad arterial del 59% en comparación con 28% del grupo control, así como una mayor severidad de enfermedad coronaria basada en una mayor calcificación arterial. La disfunción endotelial es el paso crítico en el proceso de aterogénesis, frecuentemente documentada por la medición del grosor y rigidez arterial. La rigidez arterial se ha encontrado elevada en pacientes con psoriasis, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular. En otro estudio transversal, se encontró que la velocidad de onda del pulso femoral carotídeo era significativamente más alta en pacientes con psoriasis que en controles. La diferencia resultó significativa aún

después del ajuste para edad, género, hábitos tabáquicos, hipertensión e IMC, en relación directa a los años del padecimiento.<sup>22</sup>

Por otra parte, diversos reportes en la literatura médica demuestran una mejor correlación entre el tamaño de la placa de ateroma y el riesgo de sufrir infarto agudo al miocardio, que la medición que en años pasados se utilizaba en la mayoría de estudios, con el índice de grosor íntima-media carotídeo (OR 1.35; 95%CI 1.1–1.82,  $p = 0.04$ ), ya que se ha observado que tanto la edad del paciente como la presencia de hipertensión son los mayores predictores de este valor, sin que necesariamente reflejen relación con el proceso aterosclerótico.<sup>25</sup> Siendo bien conocido que el ultrasonido es una técnica de imagen usuario-dependiente, hoy en día son otras las técnicas en imagen las que se consideran más confiables para obtener medidas precisas en cuanto a placa de ateroma se refiere.<sup>26</sup> Con respecto a la resonancia magnética, que hoy en día se considera como una de las mejores técnicas de imagen, adicional a su alto costo, en resonadores menores a 3 teslas, aún posee el inconveniente de ser sensible a artefactos como la presencia de calcificación en las placas de ateroma, que ocasionan “ruido” al estudio, impidiendo su medición fidedigna. Por su parte, la angiotomografía, ha demostrado la capacidad de medir la placa de ateroma con precisión y sin poseer los inconvenientes previamente mencionados para el ultrasonido y la resonancia magnética.

**Definición del problema:**

Demostrar el efecto de los medicamentos biológicos (anti-TNF, anti IL-12 e IL-23) en la placa de ateroma a nivel carotídeo en pacientes con psoriasis tratados en el CMN “20 de noviembre”, mediante mediciones comparativas realizadas por angiotomografía previo al inicio y a las 12 semanas de instituido el tratamiento.

**Justificación:**

La psoriasis es una enfermedad que afecta a individuos de todas las edades, con una incidencia pico en adultos de edad media (tercera década de la vida) y un segundo pico en adultos entre 50 y 60 años. La mayor parte de los pacientes padecen una enfermedad limitada (afección aproximada del 2% de la superficie corporal total), sin embargo aproximadamente un 20-30% de la población tiene un involucro cutáneo mucho más extenso. A pesar de que la psoriasis por sí misma tiene una baja mortalidad, el impacto resulta considerable en la calidad de vida, con una significativa morbilidad tanto física como psicológica:

Aún en los pacientes con una enfermedad sin compromiso de gran extensión cutánea, al ser percibida por algunos de ellos como una enfermedad “deformante” del aspecto normal de la piel, influye de modo importante en cómo se ven a sí mismos y son vistos por los demás, afectando de forma secundaria el desempeño de estos pacientes en el ámbito laboral. Un estudio realizado en 1998 por la *National Psoriasis Foundation* concluye que hasta el 20 % de los

pacientes con psoriasis y afección emocional han experimentado ideas suicidas.

Más importante aún, en los últimos años se ha demostrado mediante varios estudios, el aumento en diversas comorbilidades cardiovasculares que padecen los pacientes con psoriasis (p.e infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral) y los pueden llevar a un desenlace fatal a edades todavía productivas; por lo tanto, el tratamiento óptimo para la psoriasis debería controlar no solamente la gravedad de las lesiones cutáneas, sino también disminuir la aparición de las comorbilidades asociadas, reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y ser capaz de mejorar la calidad de vida del paciente.

Si la psoriasis grave o la inflamación asociada a la misma conllevan un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular independiente de los factores de riesgo tradicionales, el adecuado control terapéutico de la enfermedad contribuiría a reducir la morbimortalidad cardiovascular con fármacos orientados a disminuir el estado proinflamatorio como los antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y los inhibidores de IL-12 e IL-23.

En este protocolo se pretende demostrar que al tener un papel importante en la disminución del estado inflamatorio sistémico en la psoriasis, el uso de este tipo de fármacos biológicos disminuye el tamaño de la placa de ateroma en pacientes psoriásicos con esta comorbilidad cardiovascular.

**Hipótesis:**

El uso de fármacos biológicos (anti- TNF y anti- IL-12 e IL-23) disminuye el tamaño de la placa de ateroma en pacientes psoriásicos con esta comorbilidad cardiovascular.

**Hipótesis nula:**

El uso de fármacos biológicos (anti- TNF y anti IL-12 e IL-23) no disminuye el tamaño de la placa de ateroma en pacientes psoriásicos con esta comorbilidad cardiovascular.

**Objetivo general:**

Conocer el efecto de los fármacos biológicos (anti- TNF, anti- IL-12 e IL-23) en la placa de ateroma a nivel carotídeo en pacientes con psoriasis.

**Objetivos específicos:**

1. Evaluar la modificación del tamaño en la placa de ateroma a nivel carotídeo medida por angiotomografía en pacientes psoriásicos que inicien manejo con fármacos biológicos (anti- TNF, anti IL-12 e IL-23) VS grupo control con manejo exclusivamente tópico a base de queratolíticos durante el

primer semestre del 2014 (fecha de aprobación del protocolo) a junio 2014 en el servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre.

a) Medición basal previa al inicio del tratamiento

b) Medición comparativa a las 12 semanas de inicio del tratamiento

2. Determinar si existe relación entre la mejoría clínica de la psoriasis (PASI) y la modificación en la placa de ateroma.

## **Metodología**

Tamaño de la muestra:

De acuerdo a la definición de población finita empleada para aquellas compuestas por menos de 100,000 sujetos, y con una población promedio anual de 9180 pacientes vistos en la consulta de Dermatología del CMN “20 de Noviembre”, según los registros de los últimos años, teniendo en cuenta una prevalencia estimada a nivel mundial del 2% de la patología a estudiar (psoriasis), con las bibliografías que previamente lo sustentan, se realiza el cálculo de la muestra empleando la fórmula para poblaciones finitas, con una población inicial de 183.6, redondeada a 184 pacientes (correspondiente a 2% de 9180).

$$n = \frac{N}{1 + \frac{e^2(N-1)}{z^2pq}}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra a conocer

N = tamaño conocido de población

e = 0.05 para no tener un error muestrario > 5%

z = 1.96 para obtener un nivel de confianza del 95%

p = proporción esperada (50% para maximizar tamaño muestral)

q = 1-p

$$n = 184 / [1 + (0.4575/0.9604)] = 184 / 1.47636401 = 124.6$$

De estos 124.6 pacientes con psoriasis, se estima que entre 20-30% corresponderán a severidad moderada a grave del padecimiento (según datos reportados en literatura internacional), con lo que podrían ser candidatos a manejo con terapia sistémica biológica (fármacos anti –TNF, anti IL-12 e IL-23), por lo que la muestra se reduce a 24.8 pacientes, que divididos en tres subgrupos a investigar para cada uno de los tres distintos fármacos biológicos manejados, nos da una muestra de ocho pacientes por asignar a cada uno, para obtener subgrupos con el mismo número de pacientes, más un más un número igual al total de la muestra (24) para el grupo control.

Unidades de observación:

Pacientes con psoriasis tratados en el servicio de Dermatología del ISSSTE CMN “20 de noviembre” durante el primer semestre de 2014 (fecha de aprobación del protocolo) a junio 2014, con PASI > 10 y que cumplieran criterios para manejo con fármacos biológicos.

Grupo control:

Pacientes del ISSSTE CMN “20 de noviembre” con diagnóstico de psoriasis y que iniciaron manejo no biológico por parte del servicio de Dermatología, exclusivamente a base de queratolíticos tópicos, pareados con los casos en cuanto a número.

Criterios de inclusión:

Pacientes adultos (>18 años de edad) con diagnóstico de psoriasis con un PASI >10 valorados durante el primer semestre de 2014 (fecha de aprobación del protocolo) y junio 2014 por el servicio de dermatología del ISSSTE CMN “20 de noviembre” y que aceptaron participar en el estudio.

#### Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con antecedente de hepatitis B o alguna infección severa activa
- Pacientes con enfermedades desmielinizantes
- Pacientes con alteración de la función renal (filtración glomerular < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)
- Pacientes que se conocieran alérgicos al medio de contraste (yodo).
- Pacientes dislipidémicos que se encontraran ya en tratamiento con algún fármaco para dicha condición.

#### Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cumplieran con seguimiento estricto del tratamiento durante los primeros 3 meses o requirieran suspenderlo por alguna causa (inmunizaciones con virus vivos, cirugía mayor, diagnóstico de neoplasia maligna durante la realización del protocolo, etc)
- Pacientes que desearan abandonar el estudio
- Pacientes sin evidencia de placa de ateroma posterior a la realización de angiotomografía basal.

- Pacientes que presentaran efectos adversos al empleo del fármaco biológico empleado, que los obligara a suspender su uso durante el tiempo de realización del estudio.
- Pacientes que fallecieran durante el tiempo de seguimiento.

Variables y unidades de medida:

- Edad
  - Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el inicio del estudio
  - Definición operacional: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del paciente, obtenido mediante interrogatorio (número entero).
  - Tipo de variable: cuantitativa discreta
  - Unidad de medición: años
- Género
  - Definición conceptual: se considera femenino o masculino de acuerdo a las características fenotípicas del individuo
  - Definición operacional: hombre (masculino) o mujer (femenino)
  - Tipo de variable: cualitativa nominal
  - Unidad de medición: masculino o femenino
- Peso:

- Definición conceptual: fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por la acción del campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo
- Definición y operacional: numérico con entero y dos valores decimales
- Tipo de variable: cuantitativa continua
- Unidad de medición: kilogramo
- Talla:
  - Definición conceptual: distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación
  - Definición operacional: numérico con entero y dos valores decimales
  - Tipo de variable: cuantitativa continua
  - Unidad de medición: metro
- Índice de masa corporal (IMC):
  - Definición conceptual: indicador de la relación entre peso y talla utilizado para identificar sobrepeso y obesidad según la OMS:
    - Normal: 18.5-24.99
    - Sobrepeso: 25-29.99
    - Obesidad grado I: 30-34.99
    - Obesidad grado II: 35-39.99
    - Obesidad grado III:  $\geq 40$

- Definición operacional: numérico con entero y dos valores decimales
- Tipo de variable: cuantitativa continua
- Unidad de medición:  $\text{kg/m}^2$
- Diagnóstico:
  - Definición conceptual y operacional: proceso patológico que tras el estudio pertinente, se considera la causa de ingreso del paciente a este protocolo de investigación.
  - Tipo de variable: cualitativa nominal
  - Unidad de medición: no aplica
- Tiempo de evolución
  - Definición conceptual: periodo transcurrido desde que el paciente notó la primera lesión cutánea hasta el inicio del protocolo.
  - Definición operacional: valores numéricos enteros
  - Tipo de variable: cuantitativa discreta
  - Unidad de medición: años, meses
- PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
  - Definición conceptual y operacional: herramienta empleada para calificar la severidad clínica de la psoriasis, valorando el grosor, eritema y escama de las lesiones, así como el área corporal afectada.

- Definición operacional: mayor a 10 para el grupo a investigar y menor a 10 para el grupo control.
- Tipo de variable: cuantitativa discreta
- Unidad de medición: no aplica
- Tamaño de la placa de ateroma
  - Definición conceptual: dimensiones o medidas de un objeto
  - Definición operacional: valor numérico entero
  - Tipo de variable: Cuantitativa discrete
  - Unidad de medición: milímetros

Fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de información:

- 1) Recolección de datos del paciente:  
Se realizó mediante el llenado de una hoja de datos
- 2) Medición de severidad de psoriasis:  
Se realizó según el índice de PASI cuantificado en el paciente al inicio del protocolo y a las 12 semanas
- 3) Medición de placa de ateroma:  
Evaluando las imágenes obtenidas mediante el tomógrafo multicorte Phillips Brilliance 190P

### Procesamiento y presentación de la información:

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, transversal, de tipo ensayo clínico aleatorizado. La aleatorización de los pacientes se realizó mediante asignación aleatoria simple empleando una tabla de números aleatorios. El registro de los valores de las variables se realizó mediante herramientas de recolección de datos. Posteriormente se llevó a cabo la captura de información en una base de datos de Excel y se realizó el procesamiento de los mismos mediante el programa estadístico SPSS. Mediante estadística descriptiva se evaluaron las variables referidas, graficando, analizando y comparando cada una de ellas. Se realizaron también cálculos correspondientes a medidas de frecuencia y medidas de asociación.

### Consideraciones éticas:

Los participantes en el estudio fueron informados sobre el objetivo, justificación, beneficios y riesgos del mismo, así como la utilidad y carácter voluntario de su participación, asegurándose la privacidad y confidencialidad en el manejo de los datos obtenidos.

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios básicos de investigación en humanos de la Organización Mundial de la Salud y Reglamentos Generales de Salud en materia de

investigación para la salud y deberá cumplir con la aprobación del Comité de Ética en Investigación previo a su realización.

Los pacientes con hallazgo de placa de ateroma posterior a la realización del estudio, tanto en el grupo a investigar como en el brazo del grupo control, se refirieron para manejo de la misma con el especialista correspondiente.

Consideraciones de bioseguridad:

Los participantes en el estudio fueron informados tanto por parte del investigador principal como por parte del personal del área de Imagenología del CMN 20 de Noviembre de los riesgos y medidas de bioseguridad requeridas para la realización de la angiotomografía, estudio que no pudo llevarse a cabo sin previa firma de Consentimiento Informado que se otorga por parte del servicio de Imagen. Dentro de los principales riesgos a considerar se encontraron los derivados al empleo de medio de contraste, en los que se incluyeron la posibilidad de presentar falla renal aguda, así como cualquier tipo de reacción alérgica al medio de contraste, desde un simple exantema cutáneo hasta choque anafiláctico. En caso de presentarse alguna complicación derivada de los riesgos inherentes al procedimiento, los investigadores involucrados nos comprometimos a proporcionar el manejo adecuado para resolver dichas complicaciones.

Recursos humanos:

Investigador Principal:

Dra. Sagrario Hierro Orozco

Jefa del Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre

Actividad: Revisión del protocolo; supervisión del reclutamiento de  
pacientes, recolección de datos, interpretación y análisis de  
resultados; revisión y evaluación del informe final.

Número de horas por semana: 2

Investigadores Responsables:

Dra. Melva Ramos Rivas

Residente de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre

Actividad: Reclutamiento de pacientes, recolección y captura de  
datos, análisis de resultados y elaboración de informe final.

Número de horas por semana: 10

Dr. Victor Jaimes Hernández

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología del Centro Médico  
Nacional 20 de Noviembre

Dra. Lucía Achell Nava

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología del Centro Médico  
Nacional 20 de Noviembre

Actividad: Revisión del protocolo; supervisión del reclutamiento de  
pacientes, recolección de datos, interpretación y análisis de  
resultados; revisión y evaluación del informe final.

Número de horas por semana: 2

Dr. Mario Lemus Velázquez

Actividad: medición del grosor de placa de ateroma e interpretación  
del estudio de angiotomografía carotídea.

Trabajo operativo:

Técnico radiólogo en turno del servicio de Imagenología del  
CMN 20 de noviembre

Actividad: realización de estudio de angiotomografía.

Recursos materiales:

Expedientes físicos y electrónicos.

Agujas

Jeringas

Equipo de venoclisis

Torundas

Guantes

Cloruro de benzalconio al 1%

Material de contraste IV hidrosoluble marca optiray

Equipo de tomografía: Tomógrafo Phillips de 64 cortes Brilliance

190P

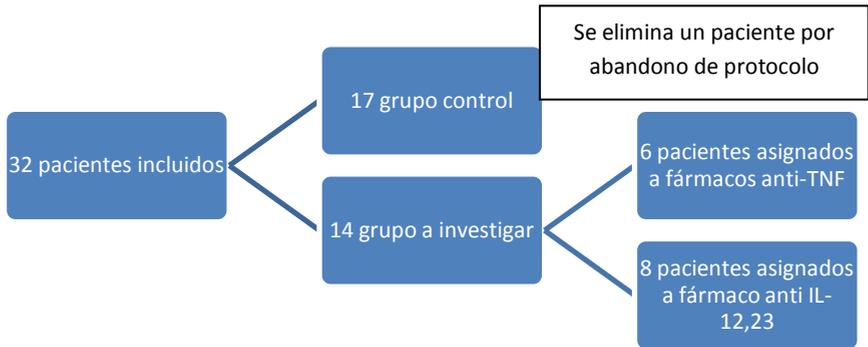
Papel blanco para captura de datos

Bolígrafos

Equipo de cómputo para elaboración de protocolo y análisis estadístico

No se requirieron recursos financieros.

## Resultados:

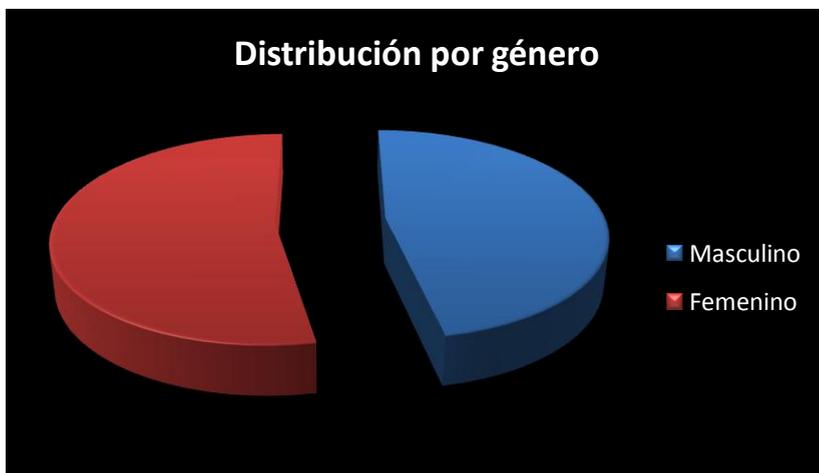


Se incluyeron pacientes con psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa y psoriasis palmoplantar, con un tiempo de evolución en años entre 1-35 y un promedio de 12.7 años.

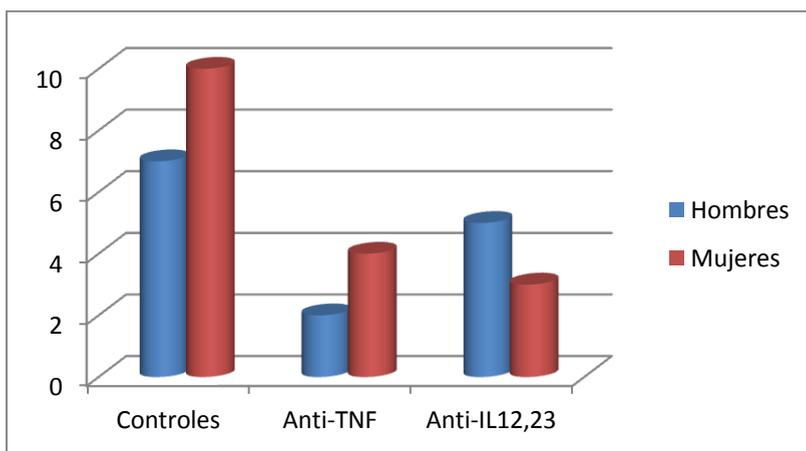
La edad de los pacientes incluidos fue entre 39 y 78 años de edad, de los cuales 15 pacientes (47%) correspondieron a varones y 17 (53%) a mujeres.

El PASI inicial de los pacientes estudiados fluctuó entre 10 y 32.7.

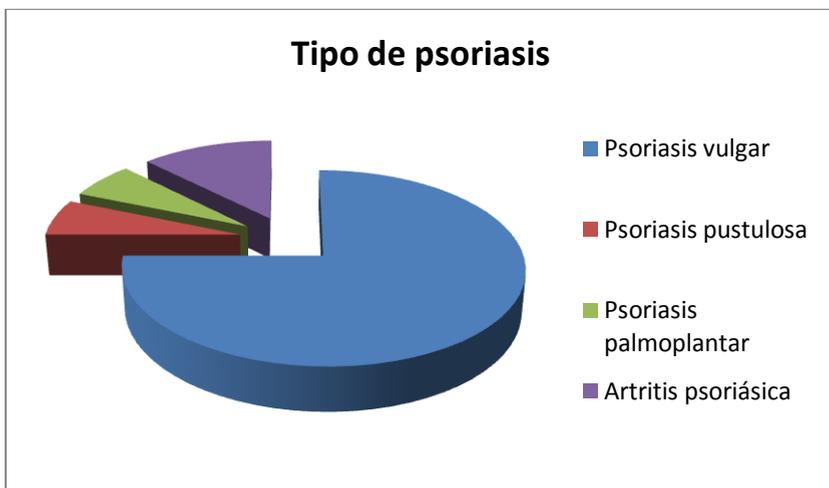
Un paciente del grupo control se eliminó ya que se rehusó a repetir estudio de imagen una vez concluida la primera fase del estudio, argumentando sensación de malestar general y calor intenso durante la realización del mismo.



Gráfica 1: Distribución de pacientes por género



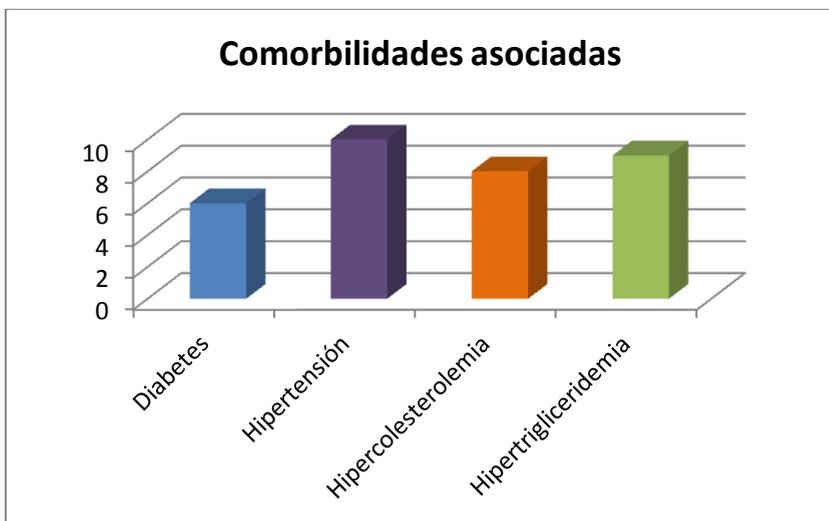
Gráfica 2: Distribución de pacientes por género de acuerdo a grupo experimental



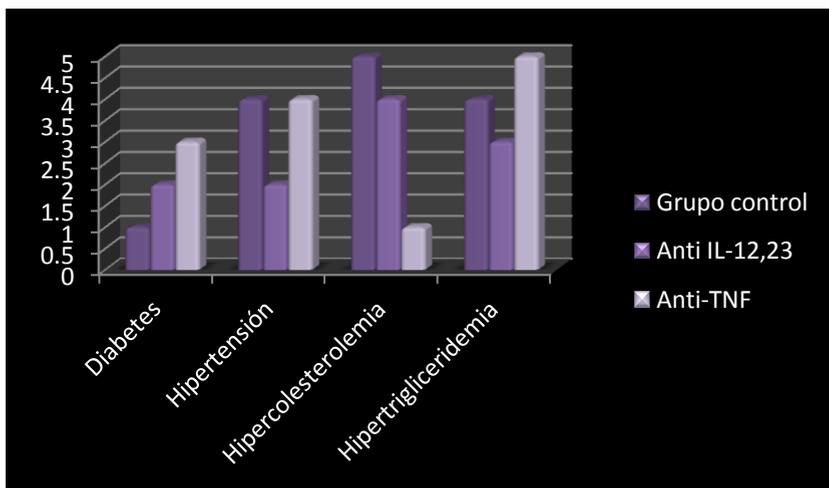
Gráfica 3: Distribución de pacientes según tipo clínico de psoriasis



Gráfica 4: Clasificación de pacientes según índice de masa corporal

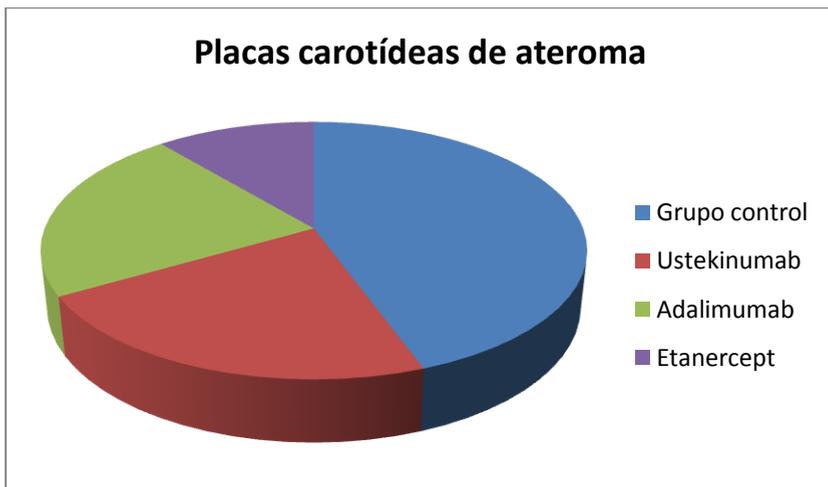


Gráfica 5: Comorbilidades asociadas en los pacientes estudiados



Gráfica 6: Comorbilidades asociadas de acuerdo al grupo de investigación perteneciente

De los 32 pacientes estudiados, 9 pacientes resultaron positivos para el estudio de imagen con hallazgos de placas de ateroma a nivel carotídeo, correspondiendo al 28% de la población estudiada.



Gráfica 7: Relación en cuanto al hallazgo de placas de ateroma carotídeas por grupo

De los 9 pacientes con placas de ateroma carotídeas, en tres de ellos se encontraron afectadas tanto carótida izquierda como derecha, y en cinco de ellos se encontró más de una placa por lo menos en alguna de las arterias carótidas.

Los tamaños de las placas carotídeas oscilaron entre menos de 1mm y hasta 4 mm de diámetro.

Se detectó disminución de la placa carotídea en dos de los pacientes tratados con adalimumab y uno de los pacientes tratado con etanercept, ninguno de los tratados con ustekinumab ni del grupo control mostraron mejoría con respecto a disminución en el tamaño de placa de ateroma a las 12 semanas de la medición inicial.

## **Discusión:**

Del total de pacientes analizados, se encontró que el 28% de ellos presentaron placa de ateroma a nivel carotídeo, dato muy cercano a lo que refiere la literatura internacional, en la que se reportan hallazgos en aproximadamente el 30% de la población con psoriasis de moderada a grave.

En cuanto a la distribución por género, se encontró placa de ateroma tanto en pacientes varones (55%) como en mujeres (44%) y la edad de los pacientes con estos hallazgos fluctuó entre 58 y 73 años de edad.

El 77% de los pacientes con placa padecían psoriasis vulgar, con un tiempo de evolución que iba entre 5 y 20 años, y el 22% restante correspondió a pacientes con artritis psoriásica; sin dejar de destacar que la mayor parte del grupo investigado correspondió a pacientes con psoriasis vulgar, y que del grupo de artritis psoriásica en particular, el 50% (dos de cuatro pacientes) se encontraron con placa de ateroma carotídea.

De los pacientes con placa de ateroma a nivel carotídeo, todos tuvieron un IMC > 25, es decir, encontrándose con sobrepeso u obesidad. Adicionalmente, el 33% de ellos fueron diabéticos y una tercera parte también hipertensos. Llama la atención que ninguno de los pacientes con placa de ateroma se encontró con hipertrigliceridemia, pero sí se encontraron dos de ellos con hipercolesterolemia. Ninguno de los factores anteriormente mencionados se relacionó con el tamaño o número de placas de ateroma encontradas.

El menor PASI de los pacientes con placa de ateroma fue de 10.6, y el mayor se calculó en 31.6, resaltando en este rubro la relación en cuanto al tamaño y número de placas encontradas con el mayor PASI que el paciente presentaba.

La reducción de la placa de ateroma pudo constatarse en el 60% de los pacientes del grupo investigado, todos ellos tratados con fármacos anti-TNF, y en ninguno de los pacientes con anti-IL 12, IL-23 de los que resultaron positivos para el estudio. Como era de esperarse, los pacientes del grupo control, no mostraron reducción de la placa de ateroma encontrada con el tratamiento tópico empleado.

## **Conclusiones:**

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que en los últimos años ha sido reconocida con una asociación significativa y aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, que se presume mediada por citocinas proinflamatorias, encontrándose frecuentemente elevadas en distintos estudios realizados en estos pacientes.

Diversos estudios publicados han sugerido que, a diferencia de los pacientes sometidos a tratamientos tópicos, el manejo de la psoriasis en forma sistémica (metotrexate, fármacos anti-TNF, entre otros), se asocia con una reducción significativa en las comorbilidades cardiovasculares anteriormente mencionadas al disminuir el estado proinflamatorio, no solo a nivel cutáneo. Este efecto se ha observado sobre todo en tratamientos con un tiempo mayor a un año sin suspensión del fármaco.

Etanercept ha sido relacionado en distintos estudios con la reducción de marcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva e interleucina 6. En este trabajo, además se vio la reducción de la placa de ateroma carotídeo en uno de los dos pacientes con dicho tratamiento.

En cuanto al adalimumab respecta, se ha publicado tanto la disminución de proteína C reactiva como la mejoría en la respuesta vasodilatadora a nivel endotelial, a pesar de que no haya modificación en el grosor íntima-media a nivel carotídeo. En nuestro estudio, también pudo corroborarse la disminución en el grosor de la placa de ateroma en el 50% de los pacientes manejados con dicho fármaco.

Ustekinumab, por su parte, al ser el más nuevo de los tres biológicos empleados en este estudio, cuenta solamente con escasos artículos publicados que refieren de igual manera disminución de los niveles de proteína C reactiva y mejoría del riesgo cardiovascular. En el caso del presente trabajo, no se encontró regresión de la placa de ateroma en ninguno de los dos pacientes que la presentaron y fueron tratados con este fármaco.

Adicionalmente a lo ya mencionado, la hipertensión arterial y la severidad de la psoriasis (PASI) fueron los dos factores asociados a la presencia de placas de ateroma encontrados en este estudio, ambos ya previamente descritos en algunos artículos científicos.

El escaso número de pacientes, así como el diseño transversal de esta investigación, sin haber sometido a evaluación a los pacientes después de un año de iniciado el tratamiento biológico, son las principales limitantes del trabajo, quedando como un área factible para ampliar esta investigación.

No obstante, dada la evidencia científica al día de hoy publicada, así como los resultados positivos obtenidos en nuestro caso, consideramos que en pacientes con psoriasis de grave a moderada, el tratamiento sistémico y no solo tópico de la enfermedad es preferible.

## **Bibliografía:**

1. Neimann A, Shin D, Wang X, et al. **Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis.** *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35
2. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. **Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells.** *J Invest Dermatol* 2008;128: 1207-11.
3. Albanesi C, Scarponi C, Cavani A, et al. **Interleukin-17 is produced by both Th1 and Th2 lymphocytes, and modulates interferon-gamma- and interleukin-4-induced activation of human keratinocytes.** *J Invest Dermatol* 2000; 115: 81-7.
4. Ma HL, Liang S, Li J, 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.
5. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. **Pathogenesis and therapy of psoriasis.** *Nature* 2007; 445: 866-73
6. Moreno J, Jiménez R, Galán M. **Comorbilidades en psoriasis.** *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101 (Supl 1): 55-61
7. Loo S, Yeung K, Ho K, et al. **Cardiovascular comorbidities in psoriasis.** *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2010; 18: 72-81
8. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. **Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis.** *JAMA* 2006;296:1735-41.

9. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. **The risk of stroke in patients with psoriasis.** *J Invest Dermatol* 2009;129:2411-8.
10. Patel R, Shelling M, Prodanovich S, et al. **Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature.** *J Gen Intern Med.* 2011; 26: 1036-49
11. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, et al. **Usefulness of the Framingham risk score in patients with chronic psoriasis.** *Am J Cardiol* 2010; 106(12): 1754-7
12. Puig L. **Cardiovascular risk and psoriasis: the role of biologic therapy.** *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103(10): 853-62
13. Enquobahrie D, Smith N, Bis J, et al. **Cholesterol ester transfer protein, interleukin-8, peroxisome proliferator activator receptor alpha, and Toll-like receptor 4 genetic variations and risk of incident nonfatal myocardial infarction and ischemic stroke.** *Am J Cardiol* 2008; 101: 1683-8.
14. Prey S, Paul C, Bronsard V, et al. **Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 23-30.
15. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng B, et al. **Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis.** *Arch Dermatol* 2010; 146: 721-6.

16. González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. **Psoriasis: una enfermedad cutánea relacionada con riesgo cardiovascular elevado.** *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 595-98
17. National Institute of Health. **Third report of the national Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** Executive Summary. Bethesda, MD: National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2001. (NIH publ no 01-3670).
18. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. **Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis.** *J Hepatol* 2009;51:758-64.
19. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. **Prevalence, characteristics and severity of non alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis.** *J Hepatol* 2009; 51: 778-86
20. Nijsten T, Wakkee M. **Complexity of the Association Between Psoriasis and Comorbidities.** *J Invest Dermatol* 2009; 129(7): 1601-3
21. Davidovici B, Sattar N, Jorg P, et al. **Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions.** *J Invest Dermatol* 2010;130:1785-96

22. Gisondi P, Girolomoni G. **Cardiometabolic Comorbidities and the Approach to Patients with Psoriasis.** *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100: Supl. 2:14-21
23. Mehta N, Azfar R, Shin D, et al. **Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database.** *Eur Heart J.* 2010; 31: 1000-6.
24. Brauchli Y, Jick S, Miret M, et al. **Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis.** *Br J Dermatol.* 2009; 160: 1048-56
25. Inaba Y, Chen J, Bergmann S. **Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis.** *Atherosclerosis* 2012; 220 (1): 128-33
26. Migrino R, Bowers M, Harmann L, et al. **Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness.** *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 37