



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"  
SUBDIRECCIÓN DE DERMATOLOGÍA**

**"COMPARACIÓN DE LAS VARIABLES PRODROMICAS ASOCIADAS A LA  
ENFERMEDAD DE PARKINSON EN SUJETOS CON PSORIASIS Y SUJETOS  
SIN PSORIASIS"**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. JUAN OSWALDO COLMENERO MERCADO**

**ASESOR (ES): DRA. LORENA LAMMOGLIA ORDIALES Y DR. OSCAR ARIAS  
CARRIÓN**

**CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2018.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



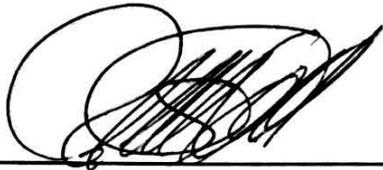
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

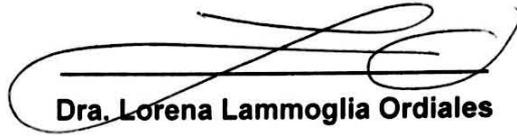
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Este trabajo de tesis con No. 49-16-2017, realizado por el alumno Juan Oswaldo Colmenero Mercado, se presenta en forma con visto bueno por los tutores principales de la Tesis Dra. Lorena Lammoglia Ordiales y Dr. Oscar Arias Carrión, con fecha de julio de 2017 para su impresión final.



---

**Dr. Pablo Maravilla Campillo**  
**Subdirector de Investigación**  
**Biomédica**



---

**Dra. Lorena Lammoglia Ordiales**  
**Investigador principal**



---

**Dr. Oscar Arias Carrión**  
**Investigador principal**

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en el servicio de Dermatología en conjunto con la Unidad de Trastornos del Movimiento, bajo la dirección de los Dres. Lorena Lammoglia Ordiales y Oscar Arias Carrión.

**HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

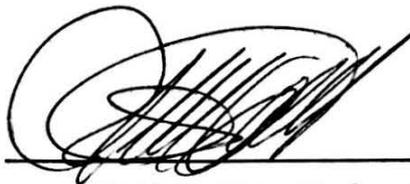
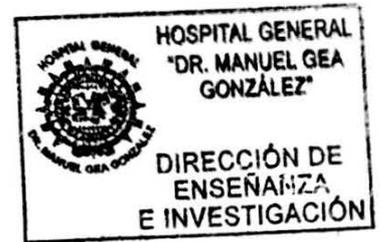
**AUTORIZACIONES**



Dr. Hector Manuel Prado Calleros

Director de enseñanza

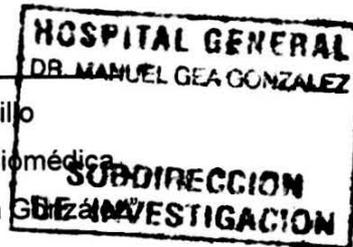
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Pablo Maravilla Campillo

Subdirección de Investigación Biomédica

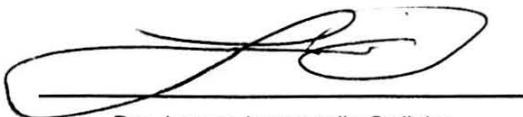
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. Maria Teresa Hojyo Tomoka

Jefe del servicio de Dermatología

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. Lorena Lammoglia Ordiales

Investigador principal

Médico Adscrito al departamento de Dermatología

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dr. Oscar Arias Carrión

Investigador principal

Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

# ÍNDICE

Dedicatoria/Agradecimientos

Resumen / Abstract

Introducción

Materiales y métodos

Análisis estadístico

Resultados

Discusión

Conclusiones

Referencias

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, que siempre me ha abierto las puertas en todo lo que me he propuesto

A mi mamá, de la cual he recibido apoyo y amor incondicional en todo momento y he llegado hasta donde estoy gracias a ella.

A mi familia (Octavio, Marisol), por todo su apoyo.

A Leo, quien es parte clave en mi vida y me transmite positividad y alegría.

A Lore, quien ha demostrado ser una verdadera maestra y guía en mi camino por la residencia.

# COMPARACIÓN DE VARIABLES PRODRÓMICAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN SUJETOS CON PSORIASIS Y SUJETOS SIN PSORIASIS

Colmenero-Mercado JO<sup>1</sup>, Lammoglia-Ordiales L<sup>2</sup>, Arias-Carrión O<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Médico residente de 3º año de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>2</sup>Médico adscrito del departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>3</sup>Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

**INTRODUCCIÓN:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta piel principalmente. En estudios previos se ha establecido una asociación clara entre padecer psoriasis y un riesgo incrementado de desarrollar parkinsonismo y/o enfermedad de Parkinson. La fase prodrómica de la enfermedad de Parkinson antecede a las manifestaciones motoras clásicas de la misma y su importancia radica en el posible empleo de fármacos neuroprotectores que puedan modificar la historia natural de la enfermedad.

**OBJETIVO:** Caracterizar y comparar la frecuencia de las diversas variables prodrómicas asociadas a la enfermedad de Parkinson en sujetos con psoriasis y sujetos sin psoriasis.

**RESULTADOS:** un total de 21 sujetos (12 sujetos con psoriasis y 9 sujetos sin psoriasis). La frecuencia de hiposmia en sujetos con psoriasis fue de 25% en comparación con 11.1% en sujetos sin psoriasis. La frecuencia de trastorno conductual del sueño MOR (movimientos oculares rápidos) fue de 25% en comparación con 11.1% en sujetos sin psoriasis. La frecuencia de constipación en sujetos con psoriasis fue de 0% en comparación con 11.1% en sujetos sin psoriasis. La frecuencia de hipotensión ortostática fue de 16.7% en sujetos con psoriasis en comparación con 22.2% en sujetos sin psoriasis. La frecuencia de alteraciones en la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) fue de 100% en sujetos con psoriasis en comparación con 77.8% en sujetos sin psoriasis. El nivel promedio de prolactina sérica fue mayor en los sujetos con psoriasis en comparación con los sujetos sin psoriasis (9.8 ng/dL vs 7.8 ng/dL). Por último, la probabilidad en general de desarrollar enfermedad de Parkinson en base a la presencia o no de signos y síntomas prodrómicos fue de 24.4% en sujetos con psoriasis en comparación con 7.8% en sujetos sin psoriasis.

**CONCLUSIONES:** este estudio muestra una tendencia de asociación entre la psoriasis y el desarrollo de pródromos de la enfermedad de Parkinson, sin embargo no se encontró significación estadística entre las variables.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, enfermedad de Parkinson, fase prodrómica

# COMPARISON OF PRODROMIC VARIABLES ASSOCIATED WITH PARKINSON'S DISEASE IN SUBJECTS WITH PSORIASIS AND SUBJECTS WITHOUT PSORIASIS

Colmenero-Mercado JO<sup>1</sup>, Lammoglia-Ordiales L<sup>2</sup>, Arias-Carrión O<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Médico residente de 3º año de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>2</sup>Médico adscrito del departamento de Dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

<sup>3</sup>Jefe de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

**INTRODUCTION:** Psoriasis is a chronic inflammatory disease that mainly affects skin. Previous studies have established a clear association between psoriasis and an increased risk of developing parkinsonism and / or Parkinson's disease. The prodromal phase of Parkinson's disease predates the classic motor manifestations and its importance lies in the possible use of neuroprotective drugs that can modify the natural history of the disease.

**OBJECTIVE:** To characterize and compare the frequency of the various prodromal variables associated with Parkinson's disease in subjects with psoriasis and subjects without psoriasis.

**RESULTS:** A total of 21 subjects (12 subjects with psoriasis and 9 subjects without psoriasis). The frequency of hyposmia in subjects with psoriasis was 25% compared to 11.1% in subjects without psoriasis. The frequency of REM sleep behavior disorder (RBD) was 25% compared to 11.1% in subjects without psoriasis. The frequency of constipation in subjects with psoriasis was 0% compared with 11.1% in subjects without psoriasis. The frequency of orthostatic hypotension was 16.7% in subjects with psoriasis compared with 22.2% in subjects without psoriasis. The frequency of alterations on the UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) scale was 100% in subjects with psoriasis compared to 77.8% in subjects without psoriasis. The mean serum prolactin level was higher in subjects with psoriasis compared to subjects without psoriasis (9.8 ng / dL vs. 7.8 ng / dL). Finally, the overall probability of developing Parkinson's disease based on the presence or absence of prodromal signs and symptoms was 24.4% in subjects with psoriasis compared with 7.8% in subjects without psoriasis.

**CONCLUSIONS:** This study shows a trend of association between psoriasis and the development of prodromes of Parkinson 's disease, but no statistical significance was found among the variables.

**KEYWORDS:** psoriasis, Parkinson's disease, prodromal phase

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente la piel y anexos cutáneos, se manifiesta principalmente por aparición de placas eritemato-escamosas sobretodo en superficies extensoras del cuerpo. Se ha estimado una prevalencia mundial de 2-4% en la población adulta<sup>1</sup>. En México representa el 2% de la consulta dermatológica, afecta a hombres y mujeres con predominio entre la segunda y cuarta década de la vida<sup>2-5</sup>. En cuanto a la fisiopatología es una enfermedad con base inmuno-genética y se caracteriza por hiperproliferación de los queratinocitos en respuesta a numerosos mecanismos inmunológicos con involucro de linfocitos T, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y genéticos como la participación del HLA-Cw6 en el 90% de los pacientes con psoriasis de aparición temprana<sup>6-8</sup>.

La psoriasis es bien conocida por presentar alta prevalencia de otras comorbilidades, especialmente síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares<sup>9-11</sup>. La inflamación crónica, en donde participa el estrés oxidativo y diversas citosinas inflamatorias, se cree que juegan un papel importante para este incremento de riesgo<sup>12</sup>

A lo largo de los años se ha demostrado relación de la psoriasis con otras comorbilidades diversas (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal crónica, cáncer de piel y órganos solidos etc)<sup>13</sup>. Recientemente se han hecho estudios que comprueban el riesgo incrementado de desarrollar parkinsonismo y/o enfermedad de Parkinson propiamente dicha, en pacientes con psoriasis.

Se realizó un meta-análisis en 2016 por Ungprasert y cols donde se incluyeron alrededor de 184 estudios, de los cuales todos revelaban un riesgo incrementado (38%) de enfermedad de Parkinson entre los pacientes con psoriasis comprado con sujetos sin psoriasis, aunque no en todos fue estadísticamente significativo<sup>14</sup>.

Por otra parte, Sheu y cols realizaron un estudio en el 2013 que incluyo una cohorte retrospectiva de aproximadamente 4885 pacientes con psoriasis comparado contra una cohorte de pacientes controles, se les dio seguimiento de 5

años en búsqueda de los pacientes que desarrollaron parkinsonismo, encontrando un riesgo final de parkinsonismo de 1.74 en los sujetos con psoriasis.

A pesar de esto, el porque los pacientes con psoriasis presentan mayor riesgo de parkinsonismo y/o enfermedad de Parkinson, resulta poco clara. Se han establecido algunas explicaciones, como: la asociación de obesidad con psoriasis<sup>16</sup> y a su vez el índice de masa corporal elevado ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para enfermedad de Parkinson<sup>17</sup>.

Otra teoría, es relacionada a la inflamación crónica que presentan los pacientes con psoriasis. Se ha demostrado que la inflamación crónica puede inducir activación de la microglia, resultando en liberación de radicales libres de oxígeno que causa daño neural<sup>15,18,19</sup>. Esta neuro-toxicidad es particularmente importante en el desarrollo de enfermedad de Parkinson, ya que la *sustancia nigra pars compacta* (principal región afectada en EP), contiene la mayor densidad de células de microglia comparado con otros sitios cerebrales<sup>20</sup>

Por otra parte, la enfermedad de Parkinson (EP) es un síndrome que se caracteriza por la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia nigra pars compacta* (SNpc)<sup>21</sup>. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad se clasifican como motoras (bradicinesia, temblor, rigidez e inestabilidad postural) y no motoras (hiposmia, trastorno conductual del sueño MOR (movimientos oculares rápidos), depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, entre otras<sup>22,23</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad es clínico y se establece bajo los criterios del banco de cerebros de la sociedad británica de la enfermedad de Parkinson (UKPDS por sus siglas en ingles). Como primer paso se establece si presenta síndrome parkinsoniano, caracterizado por bradicinesia más rigidez muscular o temblor en reposo de 4-6 Hz o inestabilidad postural y como segundo y tercer paso, la evaluación de criterios de exclusión para EP y criterios que apoyen el diagnóstico de EP, respectivamente<sup>24</sup>.

La EP presenta cuatro estadios: fase de riesgo, enfermedad preclínica, enfermedad prodrómica y enfermedad clínica. La fase prodrómica incluye degeneración dopaminérgica y consiste en una serie de signos y síntomas y marcadores que caracterizan el periodo pródromico de la enfermedad<sup>25</sup>, los marcadores más estudiados y con mejor evidencia son:

1. Trastorno conductual del sueño MOR (movimientos oculares rápidos): parasomnias caracterizadas por pérdida de atonía muscular en el sueño MOR, los sujetos se mueven durante esta fase. Se ha estimado una prevalencia en la población general de 1.15% <sup>26</sup> y su aparición puede ser suficiente para diagnosticar la fase prodrómica de la enfermedad de Parkinson<sup>27</sup>
2. Disfunción olfatoria: es uno de los síntomas más tempranos y prevalentes en EP<sup>28</sup>. La hiposmia como factor de riesgo para EP presenta un OR de 3.94<sup>29</sup>.
3. Disfunción motora sutil: Los síntomas motores no inician de manera súbita en la EP. Cambios sutiles y mínimos pueden precederla. Se utiliza la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) para su evaluación, valores por arriba de 0 en la parte motora (parte III) se ha asociado a un riesgo relativo para desarrollar parkinson de 5.7 y aumenta hasta 16.5 con valores por encima de 4<sup>29</sup>
4. Disfunción autonómica: la constipación puede preceder la EP por un aumento de alfa sinucleína en el sistema nervioso entérico<sup>30</sup> y confiere un riesgo de 2 a 3 veces de desarrollar EP<sup>31,32</sup>, pero al tener una alta prevalencia en la población en general (20%), la convierte en un marcador poco específico. Por otro lado, la hipotensión ortostática confiere un riesgo para EP de 2 a 3 veces más.

En cuanto a la prolactina, su secreción se ve inhibida por la dopamina y en estudios con animales con EP han mostrado niveles séricos elevados de esta hormona<sup>33,34</sup>.

La mayor cantidad de marcadores indica mayor riesgo para desarrollar EP y es la fase con mejores resultados para el diagnóstico temprano de la EP.

Los posibles mecanismos autoinmunes en la enfermedad de Parkinson<sup>35</sup> y la asociación de psoriasis con otras enfermedades neurológicas (ej. Esclerosis múltiple)<sup>36</sup> y autoinmunes (ej. Penfigoide ampolloso)<sup>37</sup> han llevado a la búsqueda intencional de parkinsonismo y/o EP en sujetos con psoriasis.

Actualmente no existe un estudio que evalué los signos, síntomas y marcadores que se pueden presentar durante la fase prodrómica de la enfermedad de Parkinson en sujetos con psoriasis y en base al riesgo incrementado de parkinsonismo y/o enfermedad de Parkinson en dichos sujetos, representan una población ideal para su estudio.

El objetivo de este estudio es caracterizar las diversas variables prodrómicas de la enfermedad de Parkinson en sujetos con Psoriasis en comparación con sujetos sin Psoriasis y así determinar y comparar la frecuencia de las mismas (hiposmia, trastorno conductual del sueño MOR, capacidad motora, hipotensión ortostática, constipación, niveles de prolactina) entre ambos grupos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y transversal, en el cual se incluyeron dos grupos. El primer grupo incluyó pacientes con psoriasis de cualquier presentación clínica que acudieron a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, por primera vez o subsecuentes. El segundo grupo incluyó mismo número de pacientes sin psoriasis, que acudieron a la consulta externa de dicho servicio, los sujetos se parearon por edad y sexo, en relación 1:1.

Los criterios de inclusión para los pacientes con psoriasis incluyeron: tener diagnóstico de psoriasis activa de cualquier presentación clínica (placas, gotas, invertida, eriodérmica, pustulosa, psoriasis artrítica), edad mayor o igual a 18 años, no haber sido diagnosticado con EP de acuerdo a los criterios del banco de cerebros de la UKPDS, en caso de las mujeres, no estar embarazadas, en puerperio o lactando.

Los criterios de inclusión para pacientes sin psoriasis incluyeron: ser voluntario, no tener diagnóstico de psoriasis ni EP, edad mayor o igual a 18 años, en caso de las mujeres, no estar embarazadas, en puerperio o lactando.

Para ambos grupos los criterios de exclusión fueron: tener diagnóstico de cualquier enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo por cualquier causa (evaluada con puntuación menor a 24 en la prueba Mini mental) y tener diagnóstico de epilepsia. Todos los pacientes incluidos aceptaron participar bajo previa firma de consentimiento informado.

Para el grupo de pacientes con psoriasis, se realizó una evaluación completa de la dermatosis presentada en el momento del estudio. Se recolectaron datos del tiempo de evolución de padecer psoriasis, presentación clínica de la enfermedad (placas, pustulosa, gotas etc.), grado de actividad de la enfermedad (leve, moderada, grave) en base a la escala PASI (Psoriasis Activity Severity Index), tratamientos tópicos y/o sistémicos recibidos en ese momento. Para ambos grupos, se realizó toma de muestra sanguínea periférica por personal médico capacitado para cuantificación de prolactina sérica, se evaluó presencia o no de constipación realizando interrogatorio sobre la frecuencia de defecación, definiendo constipación como presencia o no de defecación con una frecuencia de 1 cada dos días o requerimiento de medicamentos laxantes una vez por semana, se evaluó la presencia o no de hipotensión ortostática realizando toma de tensión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) por personal médico capacitado, cuando el paciente estaba en decúbito y al pasar a bipedestación de manera súbita, definiendo presencia de hipotensión ortostática o no con la reducción de 20

mmHg en la TAS o 10 mmHg en la TAD del sujeto al pasar de una posición en decúbito a bipedestación, se evaluó presencia o no de hiposmia, realizando pruebas psicofísicas por un neurólogo capacitado, definiendo hiposmia como capacidad olfatoria disminuida que puede involucrar umbral, identificación o discriminación olfativa, se evaluó la presencia o no de trastorno conductual del sueño MOR realizando interrogatorio por mismo neurólogo, definiendo trastorno conductual del sueño MOR como conductas motoras o verbales anormales durante la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos y por último se evaluó la capacidad motora de los sujetos de estudio por mismo neurólogo, mediante la obtención de puntaje obtenido en la escala unificada de síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Al final se calculo la probabilidad de síndrome prodrómico de la enfermedad de Parkinson para cada sujeto de estudio.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó el programa estadístico STATA versión 13.0. Para las variables continuas se describieron con medias y desviación estándar y para su comparación se utilizó prueba T de Student o ANOVA en caso de dos o más grupos. La variables nominales se describieron con frecuencias y porcentajes y para su comparación se utilizó prueba de Chi cuadrada. Para estimar la asociación entre el tiempo de evolución de la psoriasis y el riesgo de presentar enfermedad de Parkinson se utilizó la prueba de correlación de Pearson. Para conocer la normalidad de las variables se usó la prueba de Shapiro Wilk. Se determinó un valor de alfa de 0.05 para todas las pruebas.

## RESULTADOS

**Tabla 1. Características de los sujetos y presencia de síntomas de riesgo de acuerdo a la presencia de psoriasis**

	Psoriasis		No psoriasis		Valor P
	No.	%	No.	%	
Sexo					
	Masculino	8 66.7	6 66.7	1.000*	
	Femenino	4 33.3	3 33.3	1.000*	
Edad (media, ds♦)		51.1 8.4	48.5 10.9	0.556**	
Variables prodrómicas					
	Hiposmia	3 25.0	1 11.1	0.422*	
	Trastorno conductual del sueño MOR	3 25.0	1 11.1	0.422*	
	Constipación	0	1 11.1	0.429*	
	Hipotensión ortostática	2 16.7	2 22.2	0.748*	
	UPDRS• (>3)	12 100	7 77.8	0.086*	
Niveles de prolactina ng/mL (media, ds♦)		9.8 7.2	7.8 2.7	0.439**	
Riesgo de Enfermedad de Parkinson (media, ds♦)		24.4 35.1	7.8 19.6	0.219**	

\* Prueba de Chi cuadrada

\*\* Prueba de T de Student

• Unifed Parkinson's Disease Rating Scale

♦ Desviación estándar

En total se incluyeron 24 pacientes, 12 pacientes con psoriasis y 12 pacientes sin psoriasis. Se excluyeron 3 pacientes con psoriasis por presentar alteraciones neurológicas al momento de la evaluación.

El 66.6% de los participantes fueron de sexo masculino y la media de edad para los pacientes con psoriasis fue de 51 ±8.4 años mientras que para los pacientes sin psoriasis fue de 48 años ±10.9, sin tener diferencias estadísticamente significativas. En cuanto a la presencia o no de variables prodrómicas, observamos que los pacientes con psoriasis tuvieron una mayor frecuencia de hiposmia (25% vs 11% p 0.422), trastorno conductual del sueño MOR (25% vs 11% p 0.422) escala UPDRS >3 puntos (100% vs 77.8% p 0.086) y una menor frecuencia de hipotensión ortostática (16.7% vs 22.2% p 0.748) y 0% de frecuencia de constipación. De la misma manera, los niveles de prolactina fueron más altos en los pacientes con psoriasis (9.8 v 7.8; p 0.439) sin ser estadísticamente significativos. En cuanto al riesgo de enfermedad de Parkinson, encontramos que el promedio de la probabilidad es mayor en los pacientes con psoriasis (24.4% ±35.1 de probabilidad de presentar Enfermedad de Parkinson) con respecto a los controles (7.8% ±19.6 de probabilidad de presentar Enfermedad de Parkinson), sin haber diferencias significativas entre los grupos (p 0.219)

**Tabla 2. Características de los pacientes con psoriasis**

	n	%
Clínica		
Placas	11	91.7
Gotas	1	8.3
Psoriasis artrítica		
No	12	100
PASI*		
Leve	7	58.3
Moderado	1	8.3
Grave	4	33.3
Tiempo de evolución en años (media, ds**)	6.2	8.65
Tratamiento tópico		
Crema blanca	4	33.3
Crema Negra	4	33.3
Análogos de vitamina D	8	66.7
Esteroides	8	66.7
Ninguno	1	8.3
Tratamiento sistémico		
Metotrexate	4	33.3
Ninguno	8	66.7

\*Psoriasis activity-severity index

\*\* Desviación estándar

En cuanto las características clínicas de los pacientes con psoriasis, encontramos que la mayoría de los pacientes (91.7%) tuvo una presentación clínica de placas, mientras que sólo un caso se presentó como gotas. En cuanto la presencia de psoriasis artrítica, observamos que no estuvo presente en ninguno de los pacientes y el índice de actividad-gravedad de psoriasis (PASI) tuvo una mayor proporción de casos leves (58.3%) seguido de casos graves (33.3%) y moderados (8.3%). La media del tiempo de evolución de la psoriasis fue de 6.2 años. En cuanto a los tratamientos tópicos, observamos que los más comúnmente utilizados fueron los análogos de vitamina D (66.7%) y los esteroides (66.7%) seguidos de las cremas tanto blanca (33.3%) como negra (33.3%) y sólo una tercera parte de los pacientes recibió tratamiento con metotrexate.

**Tabla 3. Características clínicas y presencia de síntomas prodrómicos en los pacientes con psoriasis**

		Presente		Ausente		Valor P*
		n	%	n	%	
Hiposmia						
Clínica						
	Placa	3	100	8	88.9	0.546
	Gotas	0		1	11.1	0.546
PASI•						
	Leve	2	66.7	5	55.6	0.735
	Moderado	1	33.3	0		0.070
	Severo	0		4	44.4	0.157
Tiempo de evolución (media, ds♦)		4.3	3.2	6.8	9.9	0.929**
Trastorno conductual del sueño MOR❖						
Clínica						
	Placa	3	100	8	88.9	0.546
	Gotas	0		1	11.11	0.546
PASI•						
	Leve	1	33.3	6	66.7	0.310
	Moderado	0		1	1.11	0.546
	Severo	2	66.7	2	22.2	0.157
Tiempo de evolución (media, ds♦)		13.7	14.4	3.7	4.9	0.083**
Hipotensión ortostática						
Clínica						
	Placa	2	100	9	90	0.640
	Gotas	0		1	10	0.640
PASI•						
	Leve	0		7	70	0.067
	Moderado	1	50.0	0	0	0.02
	Severo	1	50.0	3	30	0.584
Tiempo de evolución (media, ds♦)		2.2	1.1	7	9.3	0.505**
UPDRS+ >3 puntos						
Clínica						
	Placa	11	91.7	0		-
	Gotas	1	8.3	0		-
PASI•						
	Leve	7	58.3	0		-
	Moderado	1	8.3	0		-
	Severo	4	33.3	0		-
Tiempo de evolución (media, ds♦)		6.2	8.6	0		-

		Constipación			
Clínica	Placa	0	11	91.7	-
	Gotas	0	1	8.3	-
PASI•	Leve	0	7	58.3	-
	Moderado	0	1	8.3	-
	Severo	0	4	33.3	-
Tiempo de evolución (media, ds♦)		0	6.2	8.6	-

\*Prueba de Chi cuadrada

\*\*Prueba de T de Student

•Psoriasis activity-severity index

♦Desviación estándar

❖Movimientos oculares rápidos

‡Unifed Parkinson's Disease Rating Scale

En cuanto a la presencia o ausencia de variables prodrómicas de acuerdo a las características de la psoriasis en los pacientes con psoriasis. La hiposmia, estuvo presente en 25% de los pacientes con psoriasis (tabla 1), de éstos, observamos que sólo se presentó en los casos de psoriasis en placa (p 0.546), fue más frecuente en los pacientes con PASI leve (66.7% p 0.735) respecto al moderado (33.3%) y al severo (0%) y que la media de tiempo de evolución para aquellos que presentan hiposmia fue de  $4.3 \pm 3.2$  (p 0.929). El trastorno conductual del sueño MOR se presentó en el 25% de los casos de psoriasis (tabla 1) observamos nuevamente que solo se presenta en aquellos con clínica de placas (p 0.546), y es más frecuente en los pacientes con PASI severo (66.7% p 0.157) con respecto a los de PASI moderado (0%) y leve (33.3%), el tiempo medio de evolución para los que presentan este síntoma fue de  $13.7 \pm 14.4$  años (p 0.086).

La hipotensión ortostática se presentó en el 16.7% de los pacientes con psoriasis, solo se presentó en pacientes con clínica de placa (p 0.640), y fue igual de frecuente en los pacientes con PASI moderado y severo (50% p 0.02 p 0.584) sin presentarse en los pacientes con PASI leve. El tiempo promedio de evolución en aquellos que presentaron este síntoma fue de  $2.2 \pm 1.1$  años (p 0.505).

El UPDRS anormal estuvo presente en todos los casos de psoriasis y la constipación no se presentó en ningún caso de psoriasis.

**Tabla 4. Riesgo de enfermedad de Parkinson en pacientes con psoriasis**

		media	ds♦	Valor P
Clínica	Placa	26.6	36.0	0.341*
	Gotas	0.6	-	
PASI•	Leve	15.5	35.2	0.300**
	Moderado	60	-	
	Severo	31.1	37.1	
Tiempo de evolución (R <sup>2</sup> , valor p)		0.51		0.095***

\*Prueba T de Student

\*\*ANOVA

\*\*\*Correlación de Pearson.

♦Desviación estándar

•Psoriasis activity-severity index

La probabilidad de riesgo de enfermedad de Parkinson calculada de acuerdo al *likelihood ratio* de cada paciente con respecto a las características de la psoriasis en los pacientes con psoriasis. Observamos que la probabilidad de enfermedad de Parkinson es mayor en los pacientes con clínica de placas (26.6%) con respecto a la clínica de gotas (0.6%), sin embargo, solo hay un paciente con clínica de gotas (p0.341). De la misma manera observamos que en el paciente con PASI moderado la probabilidad de riesgo de enfermedad de Parkinson es mayor (60%) con respecto a los pacientes con PASI severo (31.1%) y leve (15.5%), sin embargo, solo hay un caso con PASI moderado hasta el momento, sin tener diferencias estadísticamente significativas (p 0.300). Se realizó correlación de Pearson para estimar la asociación entre el tiempo de evolución y el aumento en la probabilidad de riesgo de Enfermedad de Parkinson y encontramos que, aunque no es estadísticamente significativa (p 0.095), existe una correlación moderada de (0.51).

## DISCUSIÓN

La enfermedad prodrómica de Parkinson se refiere al estadio donde se presentan los síntomas o signos tempranos de la neurodegeneración presentada en la enfermedad de Parkinson, sin que el cuadro clínico motor clásico se haya presentado aún. Los criterios de esta fase fueron desarrollados para la búsqueda de terapias neuroprotectoras o modificadoras de la enfermedad. Los criterios se basan en la probabilidad de que la enfermedad prodrómica esté presente y tienen hasta >80% de certeza<sup>27</sup>.

En cuanto a la asociación de hiposmia y psoriasis, estuvo presente en un 25%, siendo más frecuente en los pacientes con actividad leve de la enfermedad (66.7%) lo cual contrasta con estudios previos en donde se asoció mayor gravedad de psoriasis con mayor disfunción olfatoria<sup>38</sup>, sin embargo la frecuencia de hiposmia en pacientes con psoriasis fue mayor con respecto a los sujetos sin psoriasis (11%).

Por otra parte, el trastorno conductual del sueño MOR se presentó con una frecuencia de 25% en los casos de psoriasis en comparación con 11% de los sujetos sin psoriasis, se presentó más en pacientes con psoriasis grave (66.7%). Sin embargo, a pesar de que los trastornos del sueño en pacientes con psoriasis son comunes, siendo el insomnio el más predominante<sup>39,40</sup>, hasta la actualidad no existen estudios que asocien el trastorno conductual del sueño MOR con psoriasis.

En cuanto a la asociación de las variables de disfunción autonómica, ningún sujeto con psoriasis presentó constipación, pero debido a la alta prevalencia de constipación en la población general (20%), la hace una variable poco específica para calcular riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson<sup>27</sup>. El 16.7% de sujetos con psoriasis presentaron hipotensión ortostática, encontrando mayor frecuencia de esta última en los sujetos sin psoriasis (22.2%), sin embargo el presentar hipotensión ortostática en estudios previos confiere un riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson de 2 a 3 veces más. No existen estudios previos de evaluación de disfunción autonómica en pacientes con psoriasis<sup>31</sup>.

En cuanto a la evaluación motora medida por la escala UPDRS, se encontró frecuencia elevada en ambos grupos, siendo más frecuente en el grupo de sujetos con psoriasis (100% vs 77.8%). En estudios previos se ha demostrado que valores mayores a 4 puntos en la escala UPDRS confiere un riesgo de 16.5 veces más de desarrollar enfermedad de Parkinson<sup>29</sup>. No se cuentan con estudios previos que evalúen la función motora en pacientes con psoriasis.

En cuanto los niveles de prolactina, se ha demostrado que aumenta la producción de citosinas que favorecen la respuesta de linfocitos Th, estimula el IFN-gamma y promueve la angiogénesis, aumentando el tamaño y gravedad de las lesiones de psoriasis<sup>41</sup>, así como una disminución significativa en el nivel de prolactina en los pacientes con psoriasis después del tratamiento sistémico<sup>42</sup>. En nuestro estudio, en general los niveles de prolactina fueron más elevados en el grupo de sujetos con psoriasis (9.8 ng/dL vs 7.8 ng/dL), sin embargo los niveles de prolactina se mantuvieron dentro de los rangos normales de acuerdo a los estándares de nuestro laboratorio.

Por último, en cuanto a la asociación del riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson de acuerdo a la presentación clínica, gravedad y tiempo de evolución de la psoriasis, se encontró que la variedad clínica de placas tiene mayor probabilidad de enfermedad de Parkinson (26.6%), pero no es concluyente ya que solo se presentó un paciente con otra variedad clínica (gotas), de la misma manera se observó que los pacientes con PASI moderado presentan mayor probabilidad de enfermedad de Parkinson (60%) así como una correlación moderada ( $R^2$  0.51) entre el tiempo de evolución de la psoriasis y la probabilidad de desarrollar enfermedad de Parkinson, que aunque no fue estadísticamente significativa se puede inferir que a mayor tiempo de evolución de la psoriasis, mayor riesgo de probabilidad de desarrollar enfermedad de Parkinson.

En cuanto a las limitantes del estudio, destaca el tamaño pequeño de la muestra y que la muestra no presenta realmente todas las variedades de psoriasis en cuanto clínica e índice de actividad-gravedad, ya que la mayoría de nuestros sujetos presentó la variedad de placas con índice de gravedad leve. Así como también el número total de sujetos sin psoriasis es menor a los sujetos con psoriasis por exclusión de sujetos durante el estudio. También cabe señalar que no se tomaron en cuenta otros factores de riesgo asociados a la presentación de pródromos de enfermedad de Parkinson, como ocupación, tabaquismo, historia familiar, trastornos psiquiátricos (depresión) entre otros.

En conclusión, este es el primer estudio realizado en pacientes mexicanos con psoriasis que evalúa la frecuencia de síntomas y signos característicos de la fase prodrómica de la enfermedad de Parkinson encontrando una mayor frecuencia de todas las variables prodrómicas asociadas a la enfermedad de Parkinson y por lo tanto mayor probabilidad de desarrollar esta enfermedad neurodegenerativa en general, en comparación con los sujetos sin psoriasis, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, tal vez debido al tamaño de la muestra. A pesar de esto, nuestro estudio muestra una tendencia de asociación entre la psoriasis y la enfermedad de Parkinson consistente con los resultados encontrados en la literatura.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Christophers E. Psoriasis – Epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26:314–20
2. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatology. 3a ed. New York: Mosby; 2013.
3. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México, DF: McGraw Hill, Interamericana; 2013.
4. Schon MP, Boehncke WH (2005). Psoriasis. N Engl J Med, 352(18):1899–912.
5. Koo J (1996). Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. Dermatol Clin, 14(3):485–96.
6. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R (2015). Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Mol Immunol, 64(2):313–23.
7. Puig L, Julia A, Marsal S (2014). The pathogenesis and genetics of psoriasis. Actas Dermosifiliogr, 105(6):535–45.
8. Lin X, Huang T (2015). Co-signaling molecules in psoriasis pathogenesis: implications for targeted therapy. Hum Immunol, 76(2–3):95–101.
9. Kokpol C, Aekplakorn W, Rajatanavin N. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in South-East Asian psoriatic patients: A case-control study. J Dermatol. 2014;41:898–902. [\[PubMed\]](#)
10. Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S, Suksaranjit P. Psoriasis and risk of venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. QJM. 2014;107:793–7. [\[PubMed\]](#)
11. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. J Dermatolog Treat. 2015:1–6. Epub ahead of print. [\[PubMed\]](#)
12. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. Arthritis Rheum. 2005;52:722–32
13. keshita J, Grewal S, Langan S, Metha N. Psoriasis and comorbid diseases, epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017, 76(3): 377-390
14. Ungprasert P, Srivali N, Kittanamongkolchai W (2016). Risk of Parkinson's Disease Among Patients with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. Indian J Dermatol, 61(2):152–6.
15. Sheu JJ, Wang KH, Lin HC, Huang CC. Psoriasis is associated with an increased risk of parkinsonism: A population-based 5-year follow-up study. J Am Acad Dermatol. 2013;68:992–9. Correia B,
16. Torres T. Obesity: A key component of psoriasis. Acta Biomed. 2015;86:121–9.
17. Hu G, Jousilahti P, Nissinen A, Antikainen R, Kivipelto M, Tuomilehto J. Body mass index and the risk of Parkinson disease. Neurology. 2006;67:1955–9
18. Hunot S, Dugas N, Faucheux B, Hartmann A, Tardieu M, Debré P, et al. FcepsilonRII/CD23 is expressed in Parkinson's disease and induces, *in vitro*, production of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha in glial cells. J Neurosci. 1999;19:3440–7.
19. Beal MF. Experimental models of Parkinson's disease. Nat Rev Neurosci. 2001;2:325–34.
20. Lawson LJ, Perry VH, Dri P, Gordon S. Heterogeneity in the distribution and morphology of microglia in the normal adult mouse brain. Neuroscience. 1990;39:151–70.
21. Doty RL (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. Neurobiol Dis, 46(3):527–52.
22. Kalia L V., Lang AE (2015). Parkinson's disease. Lancet,386(9996):896–912.
23. Ferrer I (2011). Neuropathology and neurochemistry of nonmotor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsons Dis,2011:708404.
24. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of

- idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,55(3):181–4.
25. Fearnley JM, Lees a J (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 (5):2283–301.
  26. Kang S-H, Yoon I-Y, Lee SD, Han JW, Kim TH, Kim KW (2013). REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. *Sleep*, 36(8):1147–52.
  27. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al (2015). MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 30:1600–11.
  28. Landis BN, Burkhard PR (2008). Phantosias and Parkinson disease. *Arch Neurol*, 65(9):1237–9.
  29. Berg D, Marek K, Ross GW, Poewe W (2012). Defining at-risk populations for Parkinson's disease: lessons from ongoing studies. *Mov Disord*, 27(5):656–65.
  30. Luk KC, Kehm V, Carroll J, Zhang B, Brien PO, Trojanowski JQ, et al (2012). Pathological a-synuclein transmission initiates Parkinson-like neurodegeneration in nontransgenic mice. *Science*. 338:949–54.
  31. Gibbons CH, Freeman R (2015). Clinical implications of delayed orthostatic hypotension: A 10-year follow-up study. *Neurology*, 85(16):1362–7.
  32. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: A case-control study. *Lancet Neurol*, 14(1):57–64.
  33. Engler H, Doenlen R, Riether C, Engler A, Niemi MB, Besedovsky HO, et al (2009). Time-dependent alterations of peripheral immune parameters after nigrostriatal dopamine depletion in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Behav Immun*, 23(4):518–26.
  34. Di Paolo T, Bedard P, Daigle M, Boucher R (1986). Long-term effects of MPTP on central and peripheral catecholamine and indoleamine concentrations in monkeys. *Brain Res*, 379(2):286–93.
  35. Ogi M, Harada M, Narabayashi H, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T (1996). Interleukin (IL)-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor-alpha levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 211(1):13–6.
  36. Zivadinov R, Raj B, Ramanathan M, Teter B, Durfee J, Dwyer MG, et al (2016). Autoimmune comorbidities are associated with brain injury in multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*,37(6):1010–6.
  37. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al (2011). Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*, 165(3):593–9.
  38. Aydın E, Tekeli H, Karabacak E, Altunay İK, Aydın C, Çerman AA, et al (2016). Olfactory functions in patients with psoriasis vulgaris: correlations with the severity of the disease. *Arch Dermatol Res*, 308(6):409–14.
  39. Chiu H-Y, Hsieh C-F, Chiang Y-T, Tsai Y-W, Huang W-F, Li C-Y, et al (2016). Concomitant Sleep Disorders Significantly Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Psoriasis. 11(1):e0146462. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745869>
  40. Henry AL, Kyle SD, Bhandari S, Chisholm A, Griffiths CEM, Bundy C (2016). Measurement, Classification and Evaluation of Sleep Disturbance in Psoriasis: A Systematic Review, 11(6):1–18.
  41. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI (2016). The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris, 89(1):11–8.
  42. Rathika S, Rajappa M, Chandrashekar L, Munisamy M, Thappa DM (2104). Effect of treatment on prolactin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Chim Acta*, 429:212–4.