



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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

**“Cuantificación y determinación del linaje celular de micropartículas en pacientes con
psoriasis del H.R.L.A.L.M. comparada con sujetos sanos.”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE PRESENTA:
DRA. PAOLA DENISE ELIZALDE HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DERMATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR

Asesores:

DRA. AURORA DE LA PEÑA DIAZ
DRA. MIRTHALA FLORES GARCÍA
DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
DRA. HELENA VIDAURRI DE LA CRUZ

Número de registro del protocolo:
023.2017

2017

CD.MX.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE ÁVILA FEMATT
DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE ENSEÑANZA
JEFA DE INVESTIGACIÓN

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE DERMATOLOGÍA

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR
ASESOR DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta manifestaciones cutáneas y sistémicas, sobre todo aquellas relacionadas con la presencia de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. Las micropartículas son derivados de la membrana celular de múltiples células que se liberan en el proceso de apoptosis y que se relacionan con eventos inflamatorios. Se ha establecido la relación entre las micropartículas y eventos cardiovasculares, pero son pocos los estudios que han determinado esta relación en pacientes con psoriasis.

MÉTODOS: Se realizó un estudio piloto, observacional, transversal, comparativo y prolectivo. Se incluyeron 8 pacientes con psoriasis (**Grupo A:** 4 pacientes con psoriasis sin tratamiento, **Grupo B:** 4 pacientes con psoriasis con tratamiento biológico anti TNF, **Grupo C:** 8 sujetos sanos de banco de sangre sin enfermedades crónicas degenerativas o inflamatorias crónicas). Se obtuvo muestra de sangre de todos los pacientes y se procesaron en la siguiente hora para obtener valores séricos de variables de síndrome metabólico y se procesaron las muestras para la obtención de micropartículas y determinar el linaje celular para CD41b, CD62E, CD142, CD87 con técnica de citometría de flujo.

RESULTADOS: El tipo de psoriasis que predominó fue psoriasis vulgar en 6 pacientes, 2 con psoriasis en gotas. Existió entre el grupo A y grupo B una diferencia estadísticamente significativa para PASI $p < 0.025$; BSA $p < 0.025$; y DLQI $p < 0.05$. En cuanto a los marcadores de linaje celular, hubo diferencias significativas entre los 3 grupos (A, B y C) para todos los marcadores CD41b ($p < 0.05$), CD62E ($p < 0.05$), CD142 ($p = 0.008$), CD87 ($p = 0.04$). Los valores de PCR fueron menores en el grupo B comparado con el grupo A ($p = 0.029$) pero no hubo diferencias entre estos dos grupos respecto a los valores del volumen plaquetario medio; en cambio entre el grupo A y B comparado con el grupo C, los valores de VPM disminuyeron con una $p = 0.001$. Se realizó una regresión logística en la que se tomó como variable dependiente CD142 y se encontró relación directa con los valores de PASI $p = 0.005$; DLQI $p = 0.018$ y BSA $p = 0.005$.

CONCLUSIONES: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica. Se ha demostrado su relación con manifestaciones relacionadas con el síndrome metabólico, inflamación sistémica y afección endotelial que se relaciona con eventos cardiovasculares. Los pacientes con psoriasis, dentro de su curso evolutivo, pueden desarrollar síndrome metabólico y con ello incrementar eventos trombóticos. *Los pacientes estudiados presentan marcadores de inflamación endotelial (CD62E), de activación plaquetaria (CD41b), de eventos trombóticos subclínicos (CD87, CD142). Que si bien, no se manifiestan como eventos trombóticos de grandes vasos, si traducen eventos subclínicos intravasculares.* Se propone la medición de volumen plaquetario medio como marcador de inflamación sistémica y trombosis subclínica en este grupo de pacientes, independiente del uso de PCR.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Psoriasis is a chronic inflammatory disease presenting cutaneous and systemic manifestations, especially those related to the presence of metabolic syndrome and cardiovascular risk. Microparticles are derived from the cell membrane of multiple cells that are released in the process of apoptosis and are related to inflammatory events. The relationship between microparticles and cardiovascular events has been established, but few studies have determined this relationship in patients with psoriasis.

METHODS: A pilot, observational, cross - sectional, comparative and prolective study was conducted. **Group A:** 4 patients with psoriasis without treatment **Group B:** 4 patients with psoriasis treated with anti-TNF, **Group C:** 8 healthy subjects from blood banks without chronic degenerative or inflammatory chronic diseases. Blood samples from all patients were processed in the next hour to obtain serum values of metabolic syndrome variables, in the same way to obtain microparticles and determine the cell lineage for CD41b, CD62E, CD142, CD87 with cytometry technique flow.

RESULTS: The psoriasis that predominated was psoriasis vulgaris in 6 patients, 2 with psoriasis in drops. There was a statistically significant difference between group A and group B for PASI $p = <0.025$; BSA $p = <0.025$; And DLQI $p = <0.05$. As for the cell line markers, there were significant differences between the 3 groups (A, B and C) for all markers CD41b ($p = <0.05$), CD62E ($p = <0.05$), CD142 ($p = 0.008$), CD87 ($p = 0.04$). PCR values were lower in group B compared to group A ($p = 0.029$) but there were no differences between these two groups respect to mean platelet volume values; Whereas between groups A and B compared to group C, the values of MPV decreased with $p = 0.001$. A logistic regression was performed in which the dependent variable CD142 was taken and a direct relationship was found with the values of PASI $p = 0.005$; DLQI $p = 0.018$ and BSA $p = 0.005$.

CONCLUSIONS: Psoriasis is a systemic inflammatory disease. It has been demonstrated its relation with metabolic syndrome, systemic inflammation and endothelial affection that is related to cardiovascular events. Patients with psoriasis, within their evolutionary course, may develop metabolic syndrome and thereby increase thrombotic events. The patients studied had markers of endothelial inflammation (CD62E), platelet activation (CD41b), subclinical thrombotic events (CD87, CD142). Although they do not manifest themselves as thrombotic events of large vessels, but they might be subclinical intravascular events. Measurement of mean platelet volume as a marker of systemic inflammation and subclinical thrombosis in this group of patients, independent of the use of CRP, is proposed

AGRADECIMIENTOS

“The long and winding road...”
The Beatles.

Un pasito más en el camino; agradezco a Dios por permitirme salir de la psicosis sin fármacos ☺ y por las grandes personas que ha puesto siempre en mi camino.

Siempre en mi corazón con la mejor imagen y el mejor consejo, los amo siempre: Chayito, Aris, Toñita y Paco.

Gracias a mis padres; Paco y Angie. Pilares en mi vida, lo que más admiro y mi modelo a seguir, gracias por estar ahí en los momentos difíciles y por ser siempre parte de mis triunfos. A mis hermanos, los mejores amigos de la vida, GRACIAS.
Por tu apoyo incondicional, por buscar una alternativa al mal humor y la desesperación, te mereces una escultura por aguantarme, mil gracias Catch.

A mis maestras:

Por permitirme aprender de ellos, por tolerar rebeldía, la personalidad *millennial* y la lluvia de ideas que de repente se disparan en esta mente inquieta:

La *Dra. Guevara* por permitirme estar en la subespecialidad que siempre soñé.

La *Dra. Estrada* por su inmenso apoyo en momentos complicados, por confiar en mí y no soltarme.

La *Dra. Barrón* que a base de risas y buenas tardes revisando pacientes olvidamos un poco el estrés.

Gracias a las 3, me llevo varios tomos de enseñanza en dermatología y otros veinte en aprendizaje de vida.

A la *Dra. Aurora de la Peña* y la *Dra. Mirthala Flores*, por confiar en esta nueva idea de tesis, por su paciencia y por colaborar siempre con el aprendizaje y mi gusto por la investigación, al *Dr. José Juan Lozano* y la *Dra. Beat Calderón* por ser base en esta serie de preguntas sobre el universo y el deseo de investigarlos.

A mis compañeras Maya, Tan y Marianita por hacer llevadera la especialidad con mil risas y dislexias ☺, a mis hermanitas: Nath y Bety, por ser un “mueganito” protector, ¡las quiero!

A nuestros pacientes, por permitirnos ayudarlos y aprender de ellos.

¿Y por qué no? Resiliencia, costó mucho trabajo... pero sigues sonriendo. Un sueño más y lo que siempre quise ser. Dedicadísima para mí:

Dra. Paola Denise Elizalde Hernández
Dermatología

Esta tesis forma parte del proyecto FIMICOR 047/2014, del programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica (PAPIIT), UNAM

INDICE

PORTADA	1
1. ANTECEDENTES	8
1.1 Psoriasis como enfermedad inflamatoria y su relación con el riesgo cardiovascular	8
1.2 Definición de micropartículas	9
1.3 Relación del linaje celular de las micropartículas y riesgo cardiovascular	10
2. JUSTIFICACIÓN	13
3. HIPOTESIS	14
HIPOTESIS ALTERNA:	14
4. OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	16
TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	16
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	16
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	16
6. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA	17
7. MATERIAL Y MÉTODOS	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
8. RESULTADOS	22
ANÁLISIS DE MICROPARTICULAS EN IMÁGENES DE CITOMETRÍA DE FLUJO	25
9. DISCUSIÓN	38
10. CONCLUSIÓN	43
ANEXO 1	44
ANEXO 2	45
ANEXO 3	46
ANEXO 4	47
ANEXO 5	48
11. BIBLIOGRAFÍA	49

1. ANTECEDENTES

1.1 PSORIASIS COMO ENFERMEDAD INFLAMATORIA Y SU RELACIÓN CON EL RIESGO

CARDIOVASCULAR.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y crónica de la piel, con una prevalencia de 1.5 a 2% de la población¹. Su etiología es multifactorial y se caracteriza por afectar de manera predominante en la piel cabelluda así como zonas de extensión de extremidades y salientes óseas, como codos, rodillas y región sacra caracterizada por placas eritematovioláceas infiltradas y con escama gruesa, yesosa y adherente. De acuerdo a su topografía se clasifica en: psoriasis de piel cabelluda, facial, de la zona del pañal, de las uñas, palmoplantar, invertida, de glánde y prepucio, universal; de acuerdo a la morfología, se clasifica en: psoriasis en gotas, placas, anular, *Gyrata*, numular, ostrácea, circinada, lineal, rupioide, folicular y eritrodérmica².

La gravedad de la psoriasis se clasifica de acuerdo a varios parámetros y escalas, los más utilizados son *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), *Body surface area* (BSA) y *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) entre otros, de modo que tendremos psoriasis leve, moderada y grave de acuerdo a su puntaje. La "regla de los 10" establece que un valor de PASI mayor de 10 puntos, BSA mayor de 10% de superficie corporal afectada y DLQI mayor a 10 puntos, establece psoriasis moderada a grave y es indicación de tratamiento sistémico ó biológico³.

Las alteraciones sistémicas se presentan con frecuencia de hasta 40% en los pacientes con psoriasis⁴ y se ha observado asociación con obesidad, dislipidemia, diabetes, inflamación vascular se desarrollan durante la evolución de la enfermedad, en consecuencia, los eventos cardiovasculares se relacionan con la disminución de esperanza de vida de los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico respecto a la población general.^{2, 5}

La enfermedad aterogénica sugiere que la inflamación no solo está en piel sino que tiene un sustento sistémico. Se han realizado investigaciones que describen las células implicadas en el proceso inflamatorio de la psoriasis^{30,33,32}. Las micropartículas se relacionan con el proceso de inflamación en otras enfermedades y ha sido poco estudiado el papel que desempeñan en la asociación de psoriasis y el síndrome metabólico. La naturaleza de las micropartículas se ha identificado mediante citometría de flujo y muestran marcadores positivos para CD31 que suele encontrarse en células endoteliales, plaquetas y monocitos; CD41 que es un análogo del receptor de glicoproteína IIb IIIa de plaquetas; y otros como P selectina que es una molécula de adhesión de plaquetas y endotelio para células inflamatorias en el proceso de "rodamiento", que corresponde a CD62P⁶.

Algunos artículos de investigación reportan que las micropartículas están presentes en psoriasis con y sin síndrome metabólico y que disminuyen dependiendo del tratamiento: tanto tópico como

sistémico, en el tratamiento tópico como el calcipotriol y el sistémico como el metotrexato⁶ o biológicos anti TNF⁷ donde se encontró disminución de las micropartículas posterior al tratamiento, estadísticamente significativa.

1.2 DEFINICIÓN DE MICROPARTÍCULAS

Las **micropartículas (MP)** Son pequeñas vesículas que varían de 0.1 a 1 μm , liberadas de la membrana plasmática de diferentes tipos de células como plaquetas, monocitos, linfocitos, eritrocitos, neutrófilos y células endoteliales. Las MP se liberan durante la apoptosis y la activación celular. Participan en la comunicación intercelular de organismos multicelulares⁶, así como en el proceso de hemostasia, angiogénesis, reactividad vascular e inflamación⁸.

Las MP se indentificaron por primera vez en 1967, eran consideradas previamente residuos celulares inertes: “polvo de plaquetas” pero después se reconocieron como estructuras subcelulares funcionalmente activas. Se encuentra con valor basal normal entre 10^5 y 10^6 vesículas derivadas de membrana plasmática por mililitro (PMV/mL) en personas sanas⁹.

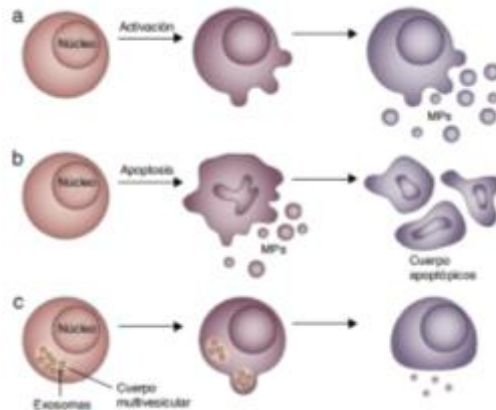
Las MP tienen la capacidad de transportar en su superficie ADN y ARN mensajero, microARN y moléculas de señalización¹, por lo que pueden activar receptores Toll en enfermedades como lupus eritematoso sistémico, activan linfocitos B autorreactivos, células dendríticas plasmacitoides y tienen propiedades protrombóticas y proinflamatorias⁹

Dentro del “polvo de plaquetas”, existen 2 productos más de la activación celular y la apoptosis: los cuerpos apoptóticos y los exosomas que son más pequeños:

Los **cuerpos apoptóticos** se producen al final de la apoptosis y son de mayor tamaño que las micropartículas (1-4 μm) y son fagocitados sin generar inflamación generalmente, sin embargo, cuando se alteran los mecanismos de fagocitosis pueden formar autoantígenos.

Los **exosomas** son vesículas más pequeñas que las MP (<100nm) que se liberan como consecuencia de la fusión de cuerpos multivesiculares con la membrana plasmática; los exosomas son abundantes en líquidos corporales y al igual de las MP son secretados por muchos tipos celulares con gran cantidad de micro ARN que pueden alterar a la formación de ARN mensajero.

Los cuerpos apoptóticos (b) a diferencia de las MP (a), se producen durante las fases tardías de la apoptosis, son de mayor tamaño (1-4 μm) y generalmente son fagocitados sin generar inflamación; por su parte los exosomas (c) se forman intracelularmente por vesiculación interna de compartimientos endosómicos, se almacenan en cuerpos multivesiculares y se secretan por exocitosis (**ESQUEMA 1**)⁹.



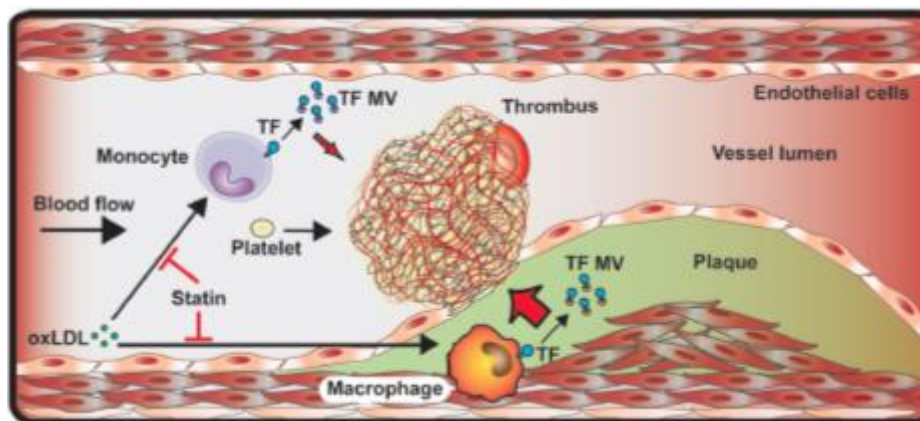
Esquema 1: Diferencia del tamaño de las estructuras derivadas del “polvo de plaquetas”, a: micropartículas, b: cuerpos apoptóticos, c: exosomas.⁹

1.3 RELACIÓN DEL LINAJE CELULAR DE LAS MICROPARTÍCULAS Y RIESGO CARDIOVASCULAR.

La dinámica poblacional a nivel mundial ha logrado cambios desde hace más de 70 años dejando de lado las enfermedades infecciosas como primeras causas de muerte. En México desde 1960 la inversión de la pirámide poblacional aumentó la frecuencia de las enfermedades crónicas degenerativas y las posicionaron como las primeras causas de muerte¹⁰. Las enfermedades cardiovasculares ocupan los primeros lugares de morbilidad en todo el mundo¹¹. Más de 7 millones de personas mueren en todo el mundo a consecuencia de cardiopatía isquémica¹² La Organización Mundial de la Salud (OMS) determina como primera causa de muerte a las enfermedades isquémicas del corazón (11.2%) y en segundo lugar los eventos vasculares cerebrales (10.6%) para la década de 2000-2011¹³.

El endotelio vascular se ha considerado parte del sistema neuroendocrino difuso y se encarga de la homeostasis vascular. La pérdida de su adecuado funcionamiento conduce a la **disfunción endotelial** que consiste en la inflamación, vasoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular desarrollando aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. Existen diversos factores que pueden alterar el equilibrio del sistema homeostático tales son el colesterol unido a proteínas de baja densidad (LDL), tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, hiperinsulinismo, radicales libres, homocisteína, infecciones y el déficit estrogénico¹⁴.

Durante el proceso inflamatorio, en el endotelio se observa el incremento de moléculas de **adhesión intercelular -1 (ICAM-1)** y **Moléculas de adhesión celular vascular -1 (VCAM-1)**, las cuales favorecen la unión de monocitos. Estas moléculas de adhesión no se encuentran en el endotelio en condiciones normales y cuando se expresan en la superficie celular se correlacionan con patologías como isquemia miocárdica, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis cerebral y periférica.



Esquema 2. Productores de micropartículas positivas para factor tisular (TF) que contribuyen a la trombosis después de la ruptura de la placa de ateroma¹⁵.

Monocyte: Monocito; Blood Flow: flujo sanguíneo; OxLDL: LDL oxidada; statin: estatinas; Platelet: plaquetas; Thrombus: trombo, Endothelial cells: células endoteliales; Vessel lumen: luz vascular; Plaque: placa; macrophage: macrófago.

El **factor tisular (CD142)** es una proteína transmembranal que se une al factor VIIa (FVIIa) de la coagulación, el conjunto CD142/FVIIa es el mejor componente para el inicio de la cascada de la coagulación y formación de trombina. La dislipidemia con el incremento de LDL favorece que el factor tisular se exprese en la placa de ateroma y células circulantes desencadenando aterotrombosis¹⁵. La LDL oxidada induce la expresión de Factor tisular en monocitos circulantes y macrófagos dentro de la placa, así como del TF circulante. Las estatinas inhiben la expresión de factor tisular en monocitos y macrófagos y podría ser una alternativa de tratamiento para disminuir la trombosis después de la ruptura de la placa de ateroma¹⁵. **(ESQUEMA 2)**

El proceso de inflamación incrementa la producción de **interleucina 6 (IL-6)** por macrófagos, células endoteliales, linfocitos T y adipocitos; la IL-6 a su vez, incrementa los niveles de **proteína C reactiva (PCR)** que se une a células infecciosas y células dañadas o muertas para activar al sistema de complemento; el incremento de PCR se relaciona con procesos infecciosos pero también en procesos inflamatorios y cardiovasculares como el infarto agudo de miocardio¹⁶.

Las **plaquetas** son células anucleadas que provienen de los megacariocitos, estas carecen de DNA, pero contienen mRNA y cuentan con la maquinaria de traducción necesaria para la síntesis de proteínas¹⁷. El tamaño de las plaquetas determinado por el **volumen plaquetario medio (VPM)** es un indicador sensible de su reactividad y es un factor determinante en la formación de trombos o ruptura aterosclerótica; mayor tamaño, mayor riesgo^{18,19}. Se han realizado estudios en los que el tamaño del megacariocito en eventos coronarios agudos se relaciona con estados protrombóticos; se ha implicado como factor pronóstico en el evento agudo coronario¹⁸ y a largo plazo para eventos trombóticos recurrentes, se relaciona su tamaño con sucesos isquémicos fatales y no fatales¹⁹.

Cuando existe una lesión en los vasos sanguíneos, las plaquetas rápidamente se adhieren a estos sitios y se agregan para formar un parche hemostático que se estabiliza con la presencia de fibrina;

para tal acción, es necesario que intervengan proteínas adhesivas que reconocen glicoproteínas como CD62L, CD62P y **CD62E**; que funcionan como receptores específicos en la membrana de las plaquetas y el endotelio¹⁴.

La implicación fisiopatológica de las micropartículas es a nivel de coagulación, regulación inmune, migración celular y diferenciación celular por su efecto protrombótico y proinflamatorio; favorecen puntos de unión al factor tisular, factor de Von Willebrand y aminofosfolipidos que a su vez se unen a factores de coagulación como IXa, VII, Va y IIa que activan la cascada de coagulación^{9,20}.

2. JUSTIFICACIÓN

Las patologías cardiovasculares ocupan los primeros 3 lugares de morbimortalidad a nivel mundial. El control de los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS), obesidad, tabaquismo y alcoholismo es necesario para evitar eventos cardiovasculares trombóticos como Infarto agudo de miocardio y eventos vasculares cerebrales.

La prevalencia de psoriasis en nuestro país es alrededor del 2% sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria es de los primeros lugares de consulta. La psoriasis puede afectar la calidad de vida del paciente y ser causa de depresión; se considera como un factor de riesgo cardiovascular independiente. Los pacientes con psoriasis tienen 4 veces más riesgo de cardiopatía isquémica que la población general por lo que disminuye su esperanza de vida.

Las micropartículas son porciones de la membrana celular que resultan del proceso de apoptosis o activación celular, su efecto se determina por tener en su interior ADN, ARN y fosfolípidos que pueden interactuar con células inmunitarias y el endotelio.

El endotelio se considera un órgano neuroendócrino, cuya disfunción conduce a inflamación, vasconstricción, desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.

Son pocos los estudios realizados en México sobre la cantidad de micropartículas en personas sanas. Se ha observado que las micropartículas se incrementan en pacientes con riesgo cardiovascular; y los pacientes con psoriasis son propensos a desarrollar síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, por lo que es de nuestro interés conocer si existe una diferencia en la concentración de micropartículas, el linaje celular y su relación con los factores de riesgo cardiovascular comparado con sujetos sanos²¹.

3. HIPOTESIS

Si la psoriasis es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de inflamación sistémica, un endotelio hiperreactivo y el desarrollo de múltiples factores de riesgo cardiovascular; entonces la presencia de micropartículas incrementará y dada la fisiopatología de la enfermedad, la determinación del linaje celular mediante citometría de flujo, será mayor para CD 41b (de activación de plaquetas y endotelio mediante la unión a fibrinógeno, fibronectina y factor de Von Willebrand) CD87 (urocinasa activadora de plasminógeno), CD142 (factor tisular) y CD62E (E selectina implicada en el proceso de activación endotelial y la adhesión celular), respecto a los sujetos del grupo control.

HIPOTESIS NULA:

La concentración y linaje celular de micropartículas en pacientes con psoriasis no será diferente de la medida en sujetos sanos.

HIPOTESIS ALTERNA:

La concentración y linaje celular de micropartículas en pacientes con psoriasis será diferente de la medida en sujetos sanos.

4. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la concentración y el linaje celular de micropartículas en pacientes con psoriasis y compararlo con la concentración y linaje celular de micropartículas en sujetos sanos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la relación de la concentración de micropartículas en pacientes con psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.
- Determinar la expresión de CD87, CD41b, CD142 y CD62E en pacientes con psoriasis y establecer diferencias con grupo control.
- Establecer una relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el incremento de micropartículas.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio piloto, observacional, transversal, comparativo y prolectivo

TAMAÑO DE LA MUESTRA

- Se realizará muestreo no probabilístico, por tanto no se calcula muestra, se tomará muestra por conveniencia del investigador.

DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

- Se tomarán pacientes sanos del banco de sangre que no tengan diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo u obesidad.

GRUPO DE ESTUDIO: CRITERIOS INCLUSIÓN

- Diagnóstico de psoriasis establecido con estudio histopatológico y clínico, que acudan al servicio de dermatología.
- Se aceptarán a todos los sujetos que deseen participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Enfermedad autoinmune concomitante
- Infección aguda a momento de la muestra
- Neoplasia (con diagnóstico previo o actual)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Factores que impidan el proceso de la muestra (insuficiente cantidad de micropartículas o muestra coagulada)

6. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Número de años cumplidos al momento de la toma de muestra	Años	Continua
Género	Establecido con el Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino	Categórica
Leucocitos (LEUC)	Valor total de leucocitos en sangre periférica, determinado mediante hemograma (biometría hemática).	$10^3/\mu\text{L}$	Continua
Neutrofilos (NEU)	Número total de neutrofilos en sangre periférica, determinado mediante hemograma (biometría hemática).	$10^3/\mu\text{L}$	Continua
Linfocitos (LINF)	Número total de linfocitos en sangre periférica, determinado mediante hemograma (biometría hemática).	$10^3/\mu\text{L}$	Continua
Plaquetas (PLAQ)	Número total de plaquetas en sangre periférica, determinado mediante hemograma (biometría hemática).	$10^3/\mu\text{L}$	Continua
Volumen plaquetario medio (VPM)	Indicador sensible del tamaño plaquetario, determinado mediante hemograma (biometría hemática).	fL	Continua
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína de fase aguda que se incrementa durante la inflamación, medida en plasma de sangre periférica (química sanguínea)	mg/dL	Continua
Glucosa (GLU)	Valores de glucosa sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Colesterol total (COL)	Valores de colesterol sérico medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Triglicéridos (TAG)	Valores de triglicéridos sérico medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Lipoproteína de alta densidad (HDL)	Valores de HDL sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Lipoproteína de baja densidad (LDL)	Valores de LDL sérica medida al ingreso al estudio	mg/dL	Continua
Diabetes mellitus (DM)	Diabetes se define como Hemoglobina glucosilada >6.5%, Glucemia en ayunas de >126mg/dL, glucemia a las 2 hors de la prueba de tolerancia a la glucosa oral >200mg/dL, glucemia tomada aleatoriamente >200mg/dL en pacientes sintomáticos o crisis hiperglucémica ²² .	SI / NO	Categórica
Tabaquismo	Pacientes con al menos, tres de los siguientes síntomas durante	SI / NO	Categórica

	un periodo continuo de 12 meses: 1) necesidad de cantidades crecientes de cigarrillos (Tolerancia); 2) el efecto disminuye con su consumo continuo (Tolerancia); 3) síndrome de abstinencia; 4) se fuma para aliviar el síndrome de abstinencia, y 5) se termina fumando con mayor frecuencia y durante más tiempo de lo que inicialmente se pretendía ²³		
Alcohol	Es el consumo de 5 o más dosis de bebidas alcohólicas en una sola ocasión en el caso de hombres y de 4 o más para mujeres sin considerar el patrón de consumo ²⁴	SI / NO	Categórica
Dislipidemia	Las dislipidemias son un conjunto de enfermedades resultantes de concentraciones anormales de colesterol(<200mg/dL), triglicéridos (>150mg/dL), C-HDL (<40mg/dL) y C-LDL (<100mg/dL) en sangre, que participan como factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular ²⁵ .	SI / NO	Categórica
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial a cifras \geq 140/90 ml/Hg ²⁶	SI / NO	Categórica
Tiempo de evolución	Tiempo de evolución desde el diagnóstico de psoriasis	Numérico	Cuantitativa
PASI Psoriasis Area and Severity Index VER ANEXO 3	Escala de medición de gravedad de psoriasis de acuerdo a 3 variables: eritema, infiltración y escama de la lesión; así como la superficie corporal afectada por región anatómica.	Numérica (Puntaje) De 0 a 72 puntos.	Cuantitativa
DLQI Dermatology Life Quality Index VER ANEXO 4	Escala de medición de calidad de vida en el paciente con psoriasis	Puntaje De 0-30 puntos.	Cuantitativa
BSA Body surface area VER ANEXO 5	Escala de medición de superficie corporal afectada en pacientes con psoriasis.	Porcentaje (%) de superficie corporal afectada. De 0-100%	Cuantitativa
Tratamiento actual	Tratamiento al momento de la toma de muestra	Ninguno Anti TNF metotrexato + ant TNF	Categórica

CD87 ²⁷	Urokinasa activadora de plasminógeno	% de positividad IMF (índice de fluorescencia)	Cuantitativa continua
CD41b	Activación de plaquetas y endotelio mediante la unión a fibrinógeno, fibronectina y factor de Von Willebrand	% de positividad IMF (índice de fluorescencia)	Cuantitativa continua
CD142	Factor tisular	% de positividad IMF (índice de fluorescencia)	Cuantitativa continua
CD62 E	E selectina. Implicada en el proceso de activación de granulocitos y monocitos	% de positividad IMF (índice de fluorescencia)	Cuantitativa continua

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron pacientes con psoriasis sin tratamiento y con tratamiento de la consulta externa de dermatología del HRLALM ISSSTE los controles se obtendrán de sujetos sanos que acudan como donadores de sangre del instituto nacional de cardiología Ignacio Chavez (INC). Los datos de incluirán en hoja de recolección de datos (**ANEXO 2**).

Prevía firma de consentimiento informado (**ANEXO 1**), se realizará toma de muestra de 3mL y se utilizaron tubos de citrato (tapon azul), se procesó la muestra con ultracentrifugación en las siguiente hora de manera homogénea, se cuantificaron las micropartículas.

Se determinó la expresión de marcadores de superficie en 5×10^8 micropartículas/mL, que se incubaron con diversos anticuerpos (CD41b, CD62E, CD142 y CD87) conjugados con tres fluorocromos (FITC y PE) por 30 min a temperatura ambiente, a resguardo de la luz. Se lavaron con amortiguador hepes (HEPES 10 mM y NaCl 140 mM; pH 7.4) a 20,000 x g por 90 min a 4 °C, se ajustará el volumen a 500 µL con amortiguador hepes, y se analizaron en un citómetro de flujo digital (LSRFortessa™, BD Biosciences, San Jose, CA, USA). Se realizaron controles negativos para cada fluorocromo con perlas de compensación (BD Compbeads). Se adquirieron 10,000 eventos de cada muestra. Se utilizó el programa FlowJo™ v8.2 para el análisis de los resultados obtenidos del citómetro de flujo. Se realizó un gate y se estudió la expresión de las distintas moléculas marcadas sobre esta población^{28,29}.

Se trabajó en el laboratorio de Citometría de Flujo en la unidad de Red de Apoyo a la Investigación (RAI) en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Se tomaron en cuenta la edad y género; variables implicadas en la **evolución de la psoriasis**: PASI, BSA, DLQI y tratamiento empleado; variables relacionadas con **riesgo metabólico**: Niveles séricos de glucosa, colesterol, HDL, LDL, triglicéridos; antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, alcoholismo; **variables implicadas en procesos inflamatorios**: niveles sanguíneos de leucocitos, linfocitos, neutrófilos; niveles séricos de creatinina, BUN, TGO, TGP, VSG, VPM y PCR; y por último los valores arrojados por la **medición de micropartículas y el citómetro de flujo**: cantidad de micropartículas, CD87, CD41, CD142, CD62E. (**ANEXO 1**)

Con fines de análisis estadístico, se determinaron 3 grupos:

GRUPO A: Pacientes con diagnóstico de psoriasis, con más de 6 meses de evolución y que **no** tenían tratamiento tópico o sistémico 1 año previo al ingreso al estudio.

GRUPO B: Pacientes con diagnóstico de psoriasis, con más de 6 meses de evolución y que contaban con tratamiento biológico.

GRUPO C: Sujetos sanos que acudieron a servicio de banco de sangre, que no contaban con diagnóstico de alguna enfermedad crónica degenerativa, autoinmune o proceso infeccioso. Debían

contar con valores normales de las variables relacionadas con riesgo metabólico y de proceso inflamatorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Versión 21. Para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante la prueba de **Kologmorov-Smirnov**. Se realizó la comparación de medias para grupos independientes y distribución normal con **T student** y **U de Mann Whitney** para aquellas variables independientes con distribución no normal.

Para las variables dependientes con distribución normal se realizó prueba de **ANOVA** con análisis post Hoc y prueba de **Dunnet**. Para las variables dependientes con distribución no normal, se utilizó la prueba de **Kruskall- Wallis** y un análisis post Hoc con **U de Mann Whitney**.

Se realizó además un análisis de **regresión lineal** en la que se tomó como variable dependiente el porcentaje de positivos (%+) para CD142, CD41b, CD87 y CD62E y variables independientes BSA, PASI y DLQI, en pacientes con psoriasis.

8. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 16 sujetos; 8 pacientes con psoriasis, de los cuales 4 correspondieron al grupo A (sin tratamiento) y 4 al grupo B (con tratamiento); 8 sujetos sanos (grupo C).

En el grupo A; se encontró una mediana de edad de 35 años con una edad mínima de 14 y una máxima de 63; 50% fueron hombres y 50% mujeres. El 25% de ellos tuvo DM, HAS y Dislipidemia. El tiempo mínimo de evolución para este grupo fue de 8 meses y el máximo de 10 años.

En el grupo B; se encontró una media de edad de 56.7 años con una edad mínima de 53 años y una máxima de 62 años; el 75% fueron mujeres y el 15% hombres. El 74% tenía DM, 50% HAS, 75% dislipidemia, dos de ellos (50%) presentaron los 3 factores de riesgo cardiovascular, tanto DM, HAS y dislipidemia. El tiempo mínimo de evolución fué de 8 años y el máximo de 28 años. Todos los pacientes de este grupo tenían mas de una año de tratamiento con adalimumab.

En el grupo C; el 62% fueron mujeres y el 38% hombres, con una media de edad de $52.5 \pm DE 8.1$ años, edad mínima de 35 años y máxima de 61 años.

En el **grupo A**, los valores relacionados con el **estado metabólico** fueron con Glucosa: mediana de 68 mg/dL (56-165); colesterol: media de $191.5 \text{ mg/dL} \pm DE 40.2$; HDL: media $43.5 \text{ mg/dL} \pm 11.3$; LDL: media $129 \text{ mg/dL} \pm 27.8$; triglicéridos: mediana $121.5 \text{ mg/dL} (74-467)$. Para el **grupo B**, glucosa: mediana $169 \text{ mg/dL} (119-222)$; colesterol: media $211.7 \text{ mg/dL} \pm 20.8$; HDL: media $57.5 \text{ mg/dL} \pm 14.75$; LDL: media $98 \text{ mg/dL} \pm 16.08$; trigliceridos: media $144.5 \text{ mg/dL} \pm 36.46$. No hubo diferencias estadísticamente significativas para los valores séricos de las variables relacionadas con el estado metabólico de ambos grupos (**TABLA 1**).

El tipo de psoriasis que predominó fué psoriasis vulgar 6 pacientes (75%) y psoriasis en gotas 2 pacientes (25%) , el tiempo de evolución promedio fue de 137.5 meses, con un mínimo de 8 meses y un máximo de 336 meses (28 años).

Gravedad de psoriasis. En el **grupo A**, el valor de PASI tuvo una mediana 6.1 puntos con un mínimo de 3.3 y máximo de 11.4; BSA: mediana 7.5 puntos con un rango de 4.6 a 17.6; DLQI: mediana 14 puntos con un mínimo de 4 y máximo de 17; **para el grupo B**, PASI: mediana 0.75 puntos mínimo de 0 y un máximo de 2.9; BSA: mediana 1.9 puntos con un mínimo de 0 y un máximo de 4.3; DLQI: mediana 0.5 puntos con un rango de 0 a 7. Las diferencias que se encontraron entre el grupo A y grupo B (pacientes tratados comparados con los no tratados) fueron estadísticamente significativas con una $p = < 0.025$ para PASI; $p = < 0.025$ para BSA y una $p = < 0.05$ para DLQI (**TABLA 2**).

La evaluación de las variables del **estado inflamatorio**. En el **grupo A**, la concentración de leucocitos: tuvo una media $6.92 \times 10^3 / \mu\text{L} \pm 0.94$; neutrófilos: media $4.02 \times 10^3 / \mu\text{L} \pm 0.78$; linfocitos: media $1.99 \times 10^3 / \mu\text{L} \pm 0.51$; plaquetas: media $257.75 \times 10^3 / \mu\text{L} \pm 18.48$, VSG: media $19.2 \text{ mm/h} \pm$

4.8; VPM: media 11.6 fL \pm 0.275; PCR: mediana 1.23 mg/dL (1.04 - 2.8). **Grupo B**, leucocitos: media 7.6 $\times 10^3/\mu\text{L} \pm 0.65$, neutrófilos: media 4.3 $\times 10^3/\mu\text{L} \pm 0.5$, linfocitos: media 2.1 $\times 10^3/\mu\text{L} \pm 0.51$; plaquetas: media 256.75 ± 23.32 ; VSG: mediana 21.5 mm/h (14-33); VPM: media 11.1 fL ± 1.26 ; PCR: mediana 0.335 mg/dL (0-0.38). Los valores de PCR entre los pacientes tratados y los no tratados presentaron diferencias significativas con una $p = <0.029$. (TABLA 3)

Evaluación de la concentración de micropartículas y su linaje celular. En el **grupo A**, la concentración de micropartículas fué de 0.138 mg/ μL (0.019- 0.430); CD41b: mediana 0.138 (% +) (0.019- 0.430); CD62E: media 55.90% $+(\pm 14.42)$; CD142: media 72.65% $+(\pm 19.02)$, CD 87: media 72.65% $+(\pm 19.02)$. el **grupo B**: la cantidad de micropartículas tuvo una mediana de 0.125 mg/ μL (0.076 - 0.609); CD41b: mediana 33.8% $+(23.30-48.60)$; CD62E: mediana 50.9% $+(7.08 - 60.7)$, CD 142: media 75.40% $+(\pm 11.27)$; CD 87: mediana 42.4% $+(11.20 - 77.70)$. Sin diferencias significativas pero si hay una tendencia en los valores para ser menor el porcentaje positivo para CD41b, CD87 y CD62E en los pacientes del Grupo B comparado con los del grupo A. (TABLA 4).

Los resultados del análisis de los 3 grupos se resumen en la (TABLA 5):

Encontramos que la cantidad de micropartículas en el **grupo A**: tuvo una mediana de 0.138 mg/ μL (0.019- 0.430); del **grupo B**: mediana 0.125 mg/ μL (0.076 - 0.609); **grupo C**: mediana 0.227 mg/ μL (0.157 - 0.536).

En la determinación del linaje celular, el CD 41b para el **grupo A** tuvo una media de 43.80% $+(\pm 5.09)$; **grupo B**: mediana 33.8% $+(23.30-48.60)$; **grupo C**: mediana 18.5% $+(1.17-31.3)$. Los porcentajes de positivo entre los 3 grupos son descendentes de los pacientes sin tratamiento, con tratamiento y sujetos sanos. En el analisis post hoc, la diferencia es estadísticamente significativa sobre todo entre los pacientes sin tratamiento y los sujetos sanos con una $p = <0.05$.

CD 62E, encontramos en el **grupo A**: una media de 55.90% $+\pm 14.42$; **grupo B**: mediana 50.9% $+(7.08 - 60.7)$, **grupo C**: mediana 11.3% $+(0.95-35.1)$. Observamos que los valores son descendentes, nuevamente hay un aparente beneficio con el uso de biológico para pacientes con psoriasis, respecto a los que no tienen tratamiento. En el analisis post hoc, se encuentra diferencia significativa entre el grupo de psoriasis sin tratamiento (grupo A) y el grupo de sujetos sanos (grupo C), con una $p = <0.05$.

CD 142. Para el **grupo A**: una media de 72.65% $+(\pm 19.02)$, **grupo B**: media 72.65% $+(\pm 19.02)$, **grupo C**: mediana 26.35% $+(2.10-56.10)$. Se observa un diferencia significativa entre los 3 grupos en el análisis post hoc con una $p = 0.008$.

CD 87, en el **grupo A**: tiene una media de 70.25% $+(\pm 9.8)$; **grupo B**: mediana de 42.4% $+(11.20 - 77.70)$; **grupo C**: mediana 11.6(% +) (0.86- 27.2). Observamos valores descendentes entre el

grupo de psoriasis sin tratamiento, psoriasis con tratamiento y sujetos sanos. En el análisis post hoc, encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con psoriasis sin tratamiento y los sujetos sanos, con una $p= 0.048$.

La concentración de plaquetas del **grupo A**: tiene una mediana de $257.75 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 18.48$, **Grupo B**: $257.75 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 18.48$, **grupo C**: $262.4 \times 10^3/\mu\text{L} \pm 67.93$, es homogéneo sin diferencias estadísticamente significativas.

Volumen plaquetario medio del **grupo A**: tiene una media de $11.6 \text{ fL} \pm 0.275$, **Grupo B**: media $11.1 \text{ fL} \pm 1.26$, **grupo C**: media de $7.44 \text{ fL} \pm 1.1$. En el análisis post hoc, se encontró disminución estadísticamente significativa de los grupos A y B comparados con el grupo C, con una $p < 0.001$.

En el **análisis de regresión lineal**, se encontró que **CD142** se correlaciona con **BSA** ($P=0.005$), **PASI** ($=0.005$) y **DLQI** ($p=0.018$) en pacientes con psoriasis. **(TABLA 6)**

ANÁLISIS DE MICROPARTÍCULAS EN IMÁGENES DE CITOMETRÍA DE FLUJO.

Todos los sujetos tienen una cantidad de micropartículas determinada, cada una presentará una fluorescencia específica y un peso específico (**Figura 1**). Cuando se grafica su contenido en sangre, se concentrarán en el ángulo inferior izquierdo las de menor peso molecular y de ahí se dispersan hacia la periferia; a partir de este sitio, se considera de manera subjetiva por el investigador un punto de corte normal (recuadro punteado) para cada grupo estudiado (**Figura 2**).

Después, se establece una fluorescencia para cada marcador. Cada tubo puede contener hasta dos marcadores, por ejemplo CD41b + CD62E. En la imagen observamos entonces para **Q1** el porcentaje de positividad (%+) para CD41b; en **Q2**, el porcentaje de positividad para ambos marcadores; en **Q3**, el porcentaje de positividad para CD62E y en **Q4** nuestro rango de normalidad. En la **Figura 3**, observamos un paciente con diagnóstico de psoriasis con tratamiento biológico. El (%+) para cada marcador se aprecia en el rango de normalidad y no coinciden en **Q2**. En la **Figura 4**, observamos un paciente con diagnóstico de psoriasis sin tratamiento y la coincidencia de ambos marcadores en **Q2**; además de una tendencia para que estas micropartículas se orienten a este sitio. Si se comparan ambas graficas se muestra una tendencia diferente del porcentaje de positivo del linaje celular entre ambos pacientes.

En la **Figura 5A**, observamos la representación de la cantidad de micropartículas en el eje de las X y el índice medio de fluorescencia en el eje de las Y con imagen con “dot blot” para el marcador CD41b en un paciente con *psoriasis (paciente 1) con tratamiento* y en la **figura 5B** la representación con histograma para el marcador CD41b de el mismo paciente. El histograma cuenta con el punto de corte para normalidad, determinado con una línea punteada verde; la línea punteada azul representa lo positivo para el marcador CD41b.

En la **Figura 6A** observamos la imagen en “dot blot” para marcador CD41b de *paciente 5 con psoriasis sin tratamiento* y en la (**Figura 6B**) el mismo paciente con imagen en histograma.

Si se observan ambas figuras es notoria la diferencia visual entre los pacientes 1 y 5 (del grupo B y A respectivamente) tanto en la concentración como en el nivel que alcanza para el índice de fluorescencia media. Los pacientes con psoriasis sin tratamiento tienen una mayor cantidad de micropartículas con linaje celular para CD41b que los pacientes con psoriasis en tratamiento.

En la **Figura 7a** la corresponde a un histograma para paciente con diagnóstico de *psoriasis con tratamiento (paciente 1, grupo B)*. **Figura 7b**, corresponde a un paciente con diagnóstico de *psoriasis sin tratamiento (paciente 5, grupo A)*. Se graficaron 3 marcadores distintos en el mismo histograma: **CD87**: color ocre, **CD 142**: en color azul y **CD41b** en color rojo.

Aunque no encontramos diferencias significativas al momento del análisis estadístico, se aprecia una marcada tendencia a disminuir tanto en porcentaje de positividad como en índice de

fluorescencia media en pacientes con tratamiento biológico comparado con pacientes sin tratamiento.

En la **Figura 8** se muestra una imagen en histograma en donde están los 3 grupos de estudio para un mismo marcador: **CD142**. El paciente con psoriasis con tratamiento color rojo (**Paciente 1, grupo B**); paciente con psoriasis sin tratamiento color azul (**Paciente 5, grupo A**); sujeto sano color ocre (**Paciente 57, grupo C**). El sujeto sano del grupo C, queda dentro del límite de normalidad (línea punteada verde), los otros dos pacientes quedan en los límites positivos (línea punteada azul) para el marcador CD142. Observamos que hay una diferencia visual importante entre los 3 grupos tanto en concentración de micropartículas como en índice de fluorescencia media. La concentración de micropartículas para el linaje celular de CD142 tuvo una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p= 0.008$, entre los 3 grupos de estudio.

TABLA 1

Pacientes con psoriasis: grupo A (pacientes con tratamiento) y Grupo B (pacientes con psoriasis sin tratamiento). Riesgo metabólico.

	GLU (mg/dL)	COL (mg/dL)	TAG (mg/dL)	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	CREAT (mg/dL)	BUN (mg/dL)	TGO (mg/dL)	TGP (mg/dL)
Grupo A	68 (56-165)	191.5 ± 40.2	121.5 (74-467)	43.5 ± 11.3	129 ± 27.8	0.92 ± 0.19	12.3 ± 0.48	19.9 ± 5.2	22.7 ± 5.5
Grupo B	169 (119-222)	211.7 ±20.8	144.5 ± 36.46	57.5 ± 14.75	98 ± 16.08	0.74 ± 0.06	14.1 ± 1.4	27.5 (13-47)	32 (14-62)
P	NS [†]	NS*	NS*	NS*	NS*	NS*	NS*	NS*	NS*

Las variables continuas con distribución normal, se expresan como $\bar{x} \pm DE$; las variables continuas con distribución no normal se expresan como medianas (mínimo y máximo); prueba Kologmorov-Smirnov.

([†]) t student para análisis univariado de variables paramétricas.

(*) U- Mann Whitney para análisis univariado de variables no paramétricas.

(% +) Porcentaje de micropartículas positivas para dicho marcador.

Valor significancia estadística: p= <0.05

NS: sin diferencias estadísticamente significativas

TABLA 2

Pacientes con psoriasis: grupo A (pacientes con psoriasis sin tratamiento) y Grupo B (pacientes con psoriasis con tratamiento). Índices de gravedad de psoriasis.

	EDAD (años)	BSA (puntaje)	PASI (puntaje)	DLQI (puntaje)
Grupo A	35 (14-63)	7.5 (4.6-17.6)	6.1 (3.3-11.4)	14 (4-17)
Grupo B	56.7 ± 4.11	1.9 (0-4.3)	0.75 (0-2.9)	0.5 (0-7)
P	NS*	0.029*	0.029*	0.05*

Las variables continuas con distribución normal, se expresan como $\bar{x} \pm DE$; las variables continuas con distribución no normal se expresan como medianas (mínimo y máximo); prueba Kologmorov-Smirnov.

([†]) t student para análisis univariado de variables paramétricas.

(*) U- Mann Whitney para análisis univariado de variables no paramétricas.

(% +) Porcentaje de micropartículas positivas para dicho marcador.

Valor significancia estadística: p= <0.05

NS: sin diferencias estadísticamente significativas

TABLA 3

Pacientes con psoriasis: grupo A (sin tratamiento) y Grupo B (psoriasis con tratamiento). Índices de inflamación séricos.

	LEUC (10 ³ /μL)	NEU (10 ³ /μL)	LINF (10 ³ /μL)	PLAQ (10 ³ /μL)	VPM (fL)	PCR (mg/dL)	VSG (mm/h)
Grupo A	6.92 ± 0.94	4.02 ± 0.78	1.99 ± 0.51	257.75 ± 18.48	11.6 ± 0.275	1.23 (1.04 - 2.8)	19.2 ± 4.8
Grupo B	7.6 ± 0.65	4.3 ± 0.5	2.1 ± 0.51	256.75 ± 23.32	11.1 ± 1.26	0.335 (0-0.38)	21.5 (14-33)
P	NS [†]	NS [†]	NS [†]	NS [†]	NS [†]	0.029*	NS*

Las variables continuas con distribución normal, se expresan como $\bar{x} \pm DE$; las variables continuas con distribución no normal se expresan como medianas (mínimo y máximo); prueba Kolmogorov-Smirnov.

([†]) t student para análisis univariado de variables paramétricas.

(*) U- Mann Whitney para análisis univariado de variables no paramétricas.

(% +) Porcentaje de micropartículas positivas para dicho marcador.

Valor significancia estadística: p= <0.05

NS: sin diferencias estadísticamente significativas

TABLA 4

Pacientes con psoriasis: grupo A (pacientes sin tratamiento), grupo B (pacientes con tratamiento). Micropartículas y linaje celular.

	MPS (mg/μL)	CD41B (% +)	CD62E (% +)	CD142 (% +)	CD87 (% +)
Grupo A	0.138 (0.019- 0.430)	43.80 ± 5.09	55.90 ± 14.42	72.65 ± 19.02	70.25 ± 9.8
Grupo B	0.125 (0.076 - 0.609)	33.8 (23.30-48.60)	50.9 (7.08 - 60.7)	75.40 ± 11.27	42.4 (11.20 -77.70)
P	NS [†]	NS*	NS *	NS [†]	NS *

Las variables continuas con distribución normal, se expresan como $\bar{x} \pm DE$; las variables continuas con distribución no normal se expresan como medianas (mínimo y máximo); prueba Kolmogorov-Smirnov.

([†]) t student para análisis univariado de variables paramétricas.

(*) U- Mann Whitney para análisis univariado de variables no paramétricas.

(% +) Porcentaje de micropartículas positivas para dicho marcador.

Valor significancia estadística: p= <0.05

NS: sin diferencias estadísticamente significativas

TABLA 5

Pacientes con psoriasis sin tratamiento (grupo A), pacientes con psoriasis con tratamiento (grupo B), sujetos sanos (grupo C).

	EDAD (años)	MPS (mg/ μ L)	CD41B (% +)	CD62E (% +)	CD142 (% +)	CD87 (% +)	PLAQ ($10^3/\mu$ L)	VPM (fL)
Grupo A	35 (14-63)	0.138 (0.019-0.430)	43.80 \pm 5.09	55.90 \pm 14.42	72.65 \pm 19.02	70.25 \pm 9.8	257.75 \pm 18.48	11.6 \pm 0.275
Grupo B	56.7 \pm 4.11	0.125 (0.076-0.609)	33.8 (23.30-48.60)	50.9 (7.08-60.7)	75.40 \pm 11.27	42.4 (11.20 - 77.70)	256.75 \pm 23.32	11.1 \pm 1.26
Grupo C	52.5 \pm 8.1	0.227 (0.157-0.536)	18.5 (1.17-31.3)	11.3 (0.95-35.1)	26.35 (2.10-56.10)	11.6 (0.86-27.2)	262.4 \pm 67.93	7.44 \pm 1.1
Valor de p ANOVA							0.10	0.001
Valor de p K-W	NS	NS	<0.05	<0.05	0.008	0.048		
POST HOC U M-W			\neq Grupo A - C	\neq Grupo A - C	\neq Grupo A - C Y \neq Grupo B - C	\neq Grupo A - C		\neq Grupo A - C
POST HOC DUNNET T								\neq Grupo B - C

Las variables continuas con distribución normal, se expresan como $\bar{x} \pm DE$; las variables continuas con distribución no normal se expresan como medianas (mínimo y máximo); prueba Kolmogorov-Smirnov.

(% +) Porcentaje de micropartículas positivas para dicho marcador.

ANOVA: prueba para variables paramétricas de grupos relacionados.

K-W: prueba de Kruskal-Wallis para variables no paramétricas de grupos relacionados.

U M-W: prueba post Hoc para variables no paramétricas de grupos relacionados analizados previamente con prueba de Kruskal- Wallis.

Post Hoc Dunnett: análisis Post Hoc para variables paramétricas de grupos relacionados, analizados previamente con prueba ANOVA.

Valor significancia estadística: $p = <0.05$

NS: sin diferencias estadísticamente significativas

TABLA 6

Pacientes con diagnóstico de psoriasis (grupo con tratamiento y sin tratamiento)

Variable dependiente	Variable independiente	P
CD142	PASI	0.005 ^r
	BSA	0.005 ^r
	DLQI	0.018 ^r

^r Análisis de regresión lineal.

Valor de significancia estadística: $p = <0.05$

Figura 1. Análisis general de micropartículas (caso ejemplo)

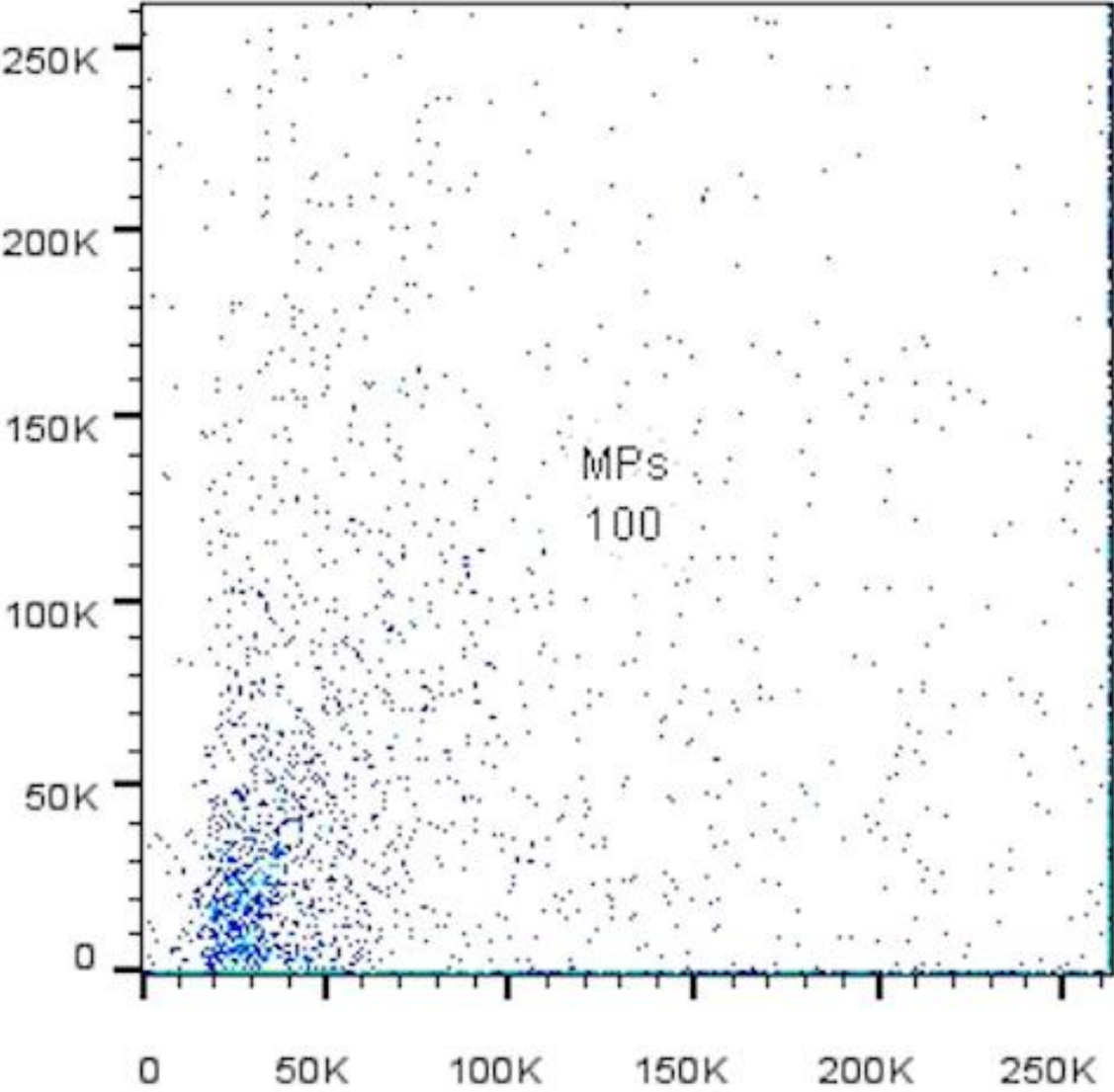


Figura 2. Determinación de valores normales. (caso ejemplo)
Recuadro punteado: punto de corte establecido como normalidad.

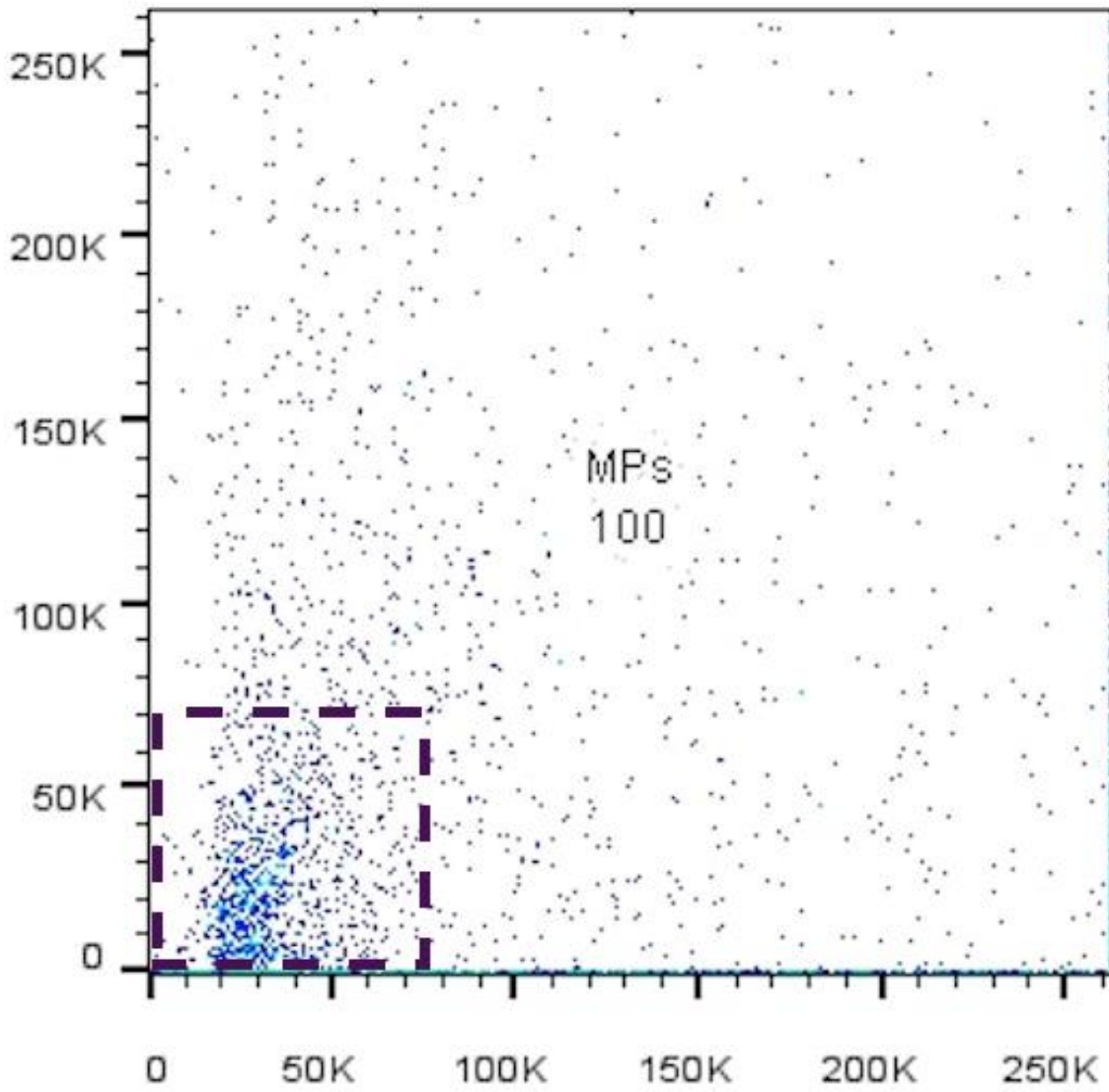


Figura 3: Imagen en "Dot blot" de paciente con psoriasis con tratamiento (grupo B).

- Q1: (%+) CD41b
- Q2: (%+) para ambos marcadores
- Q3: (%+) para CD62E
- Q4: (%+) Punto de corte normal.

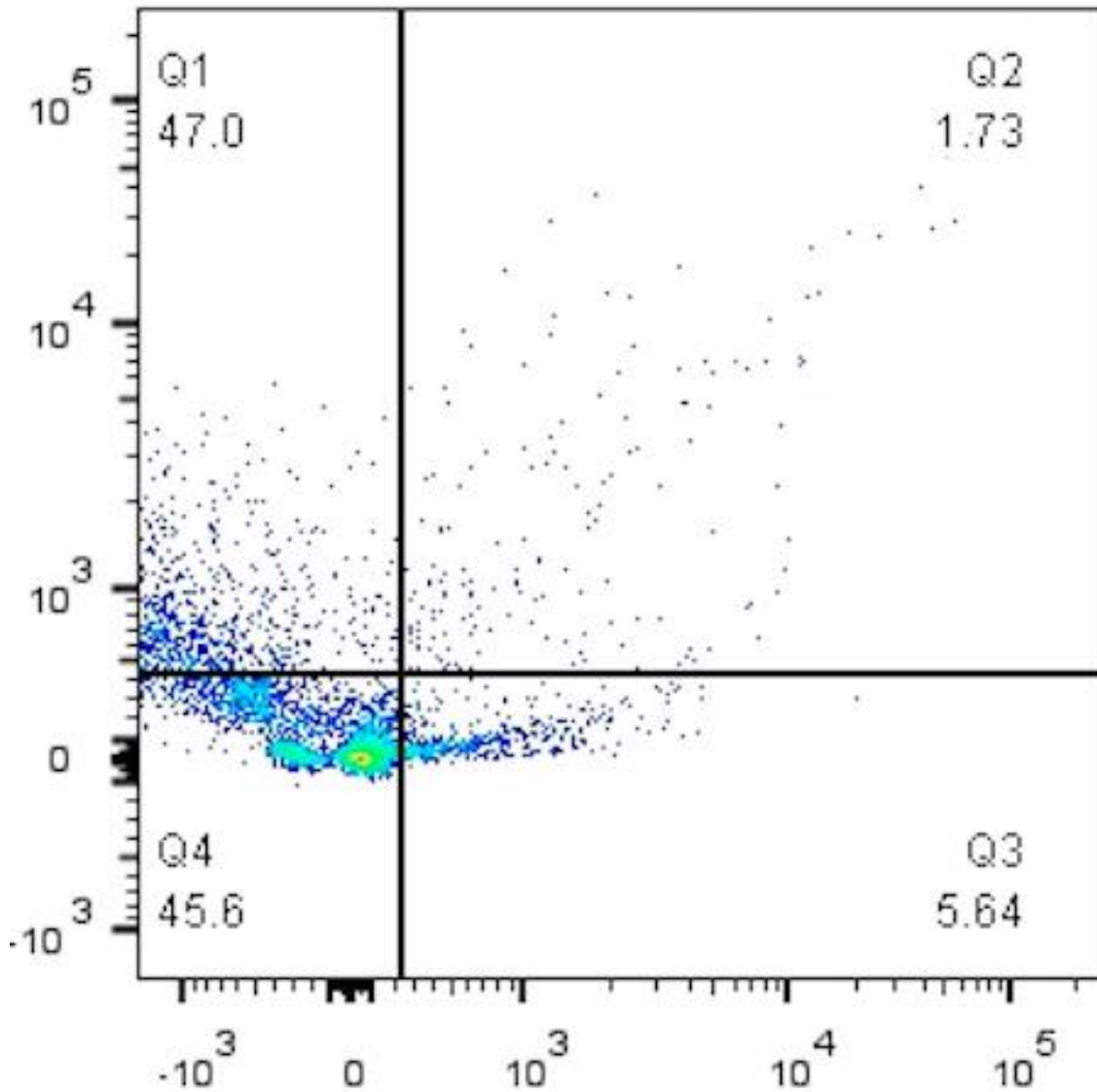


Figura 4. Imagen en "Dot blot" para paciente con psoriasis sin tratamiento

- Q1: (%+) CD41b
- Q2: (%+) para ambos marcadores
- Q3: (%+) para CD62E
- Q4: (%+) Punto de corte normal.

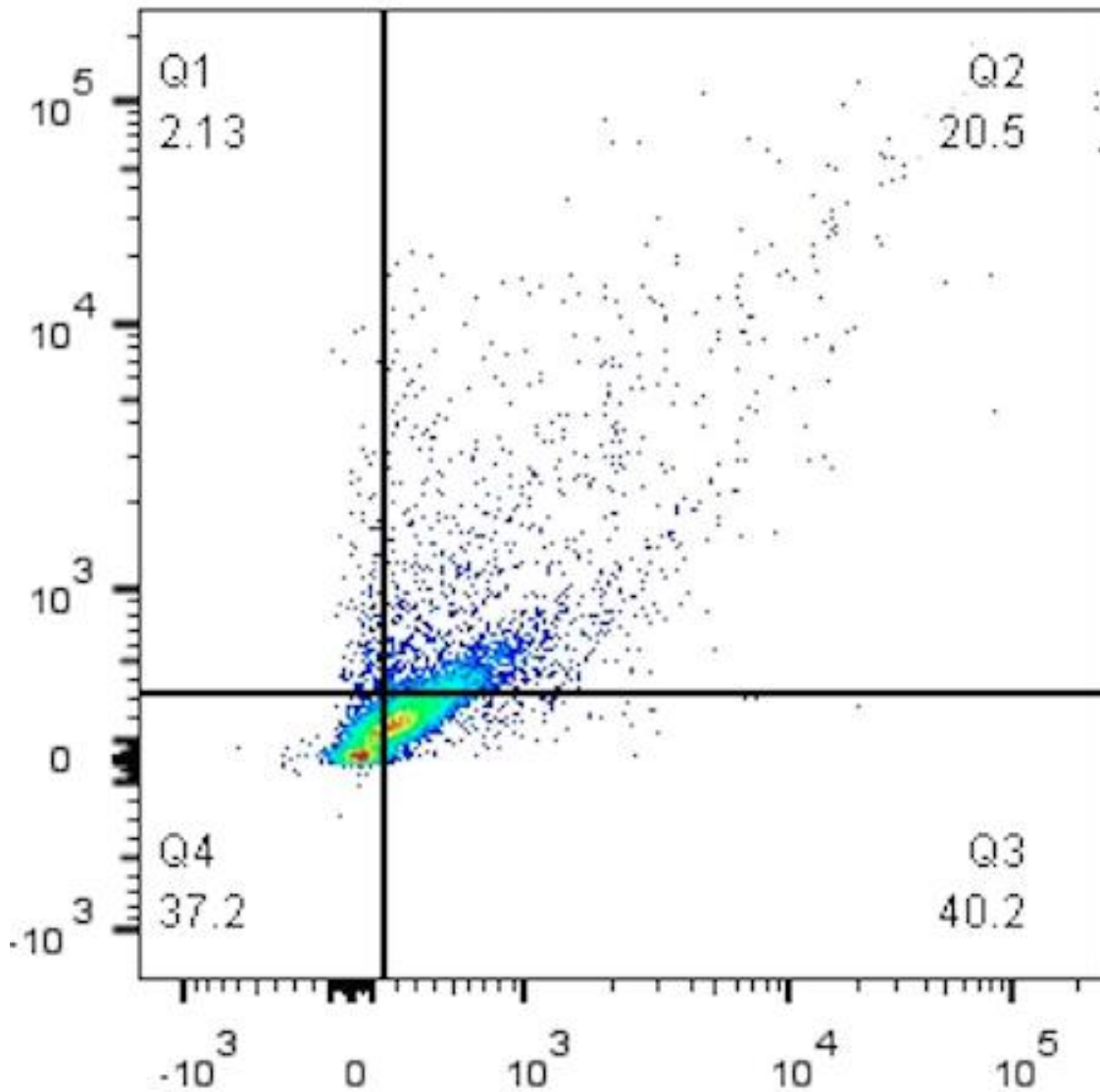


Figura 5A. Imagen en “dot blot”. Paciente 1 con psoriasis con tratamiento (grupo B), marcador para CD41b.

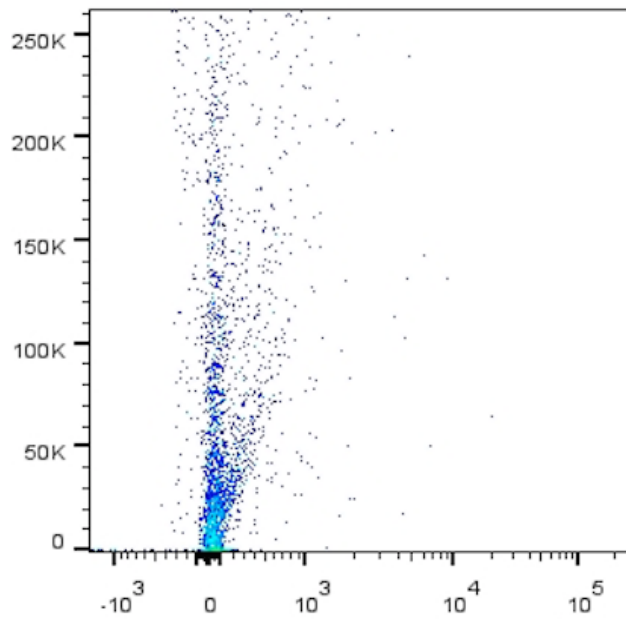


Figura 5B. Imagen en histograma. Paciente 1 con psoriasis con tratamiento (grupo B), marcador positivo para CD41b

Línea punteada verde. Punto de corte normal
Línea punteada azul. Positivos para CD41b

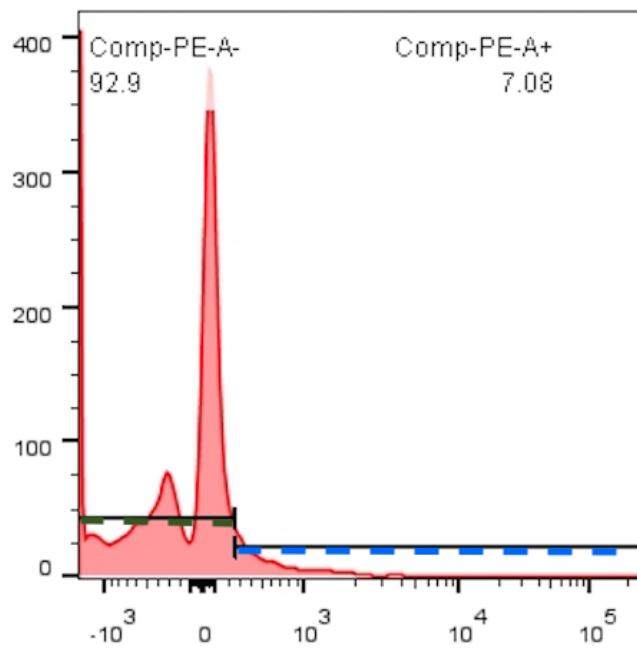


Figura 6A. Imagen en "dot blot". Paciente 5 con psoriasis sin tratamiento (Grupo A)

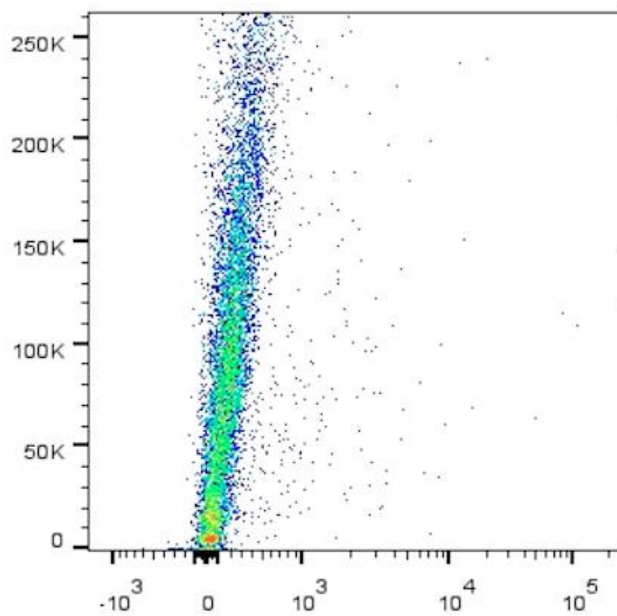


Figura 6B. Imagen en histograma. Paciente 5 con psoriasis sin tratamiento (Grupo A)
Línea verde punteada. Punto de corte para normalidad
Línea azul punteada. Positivo para CD41b

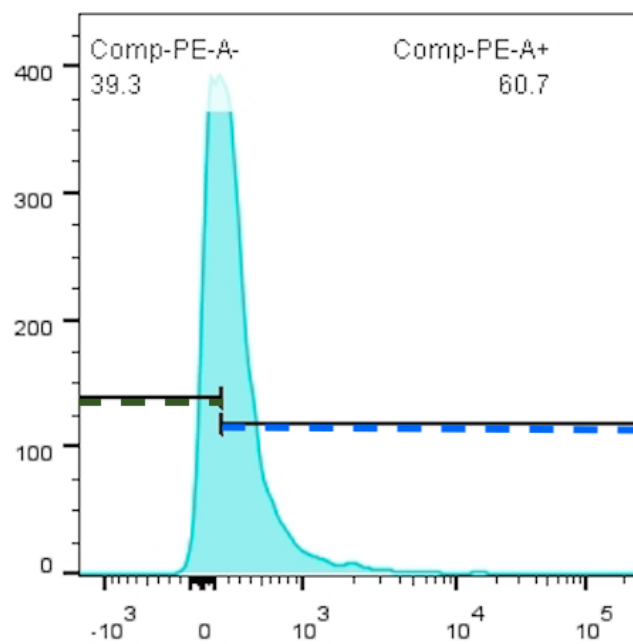


Figura 7a. Paciente con diagnóstico de psoriasis con tratamiento (Paciente 1, grupo B). **7b.** Paciente con diagnóstico de psoriasis sin tratamiento (Paciente 5, grupo A)

Línea punteada verde. Punto de corte normal.

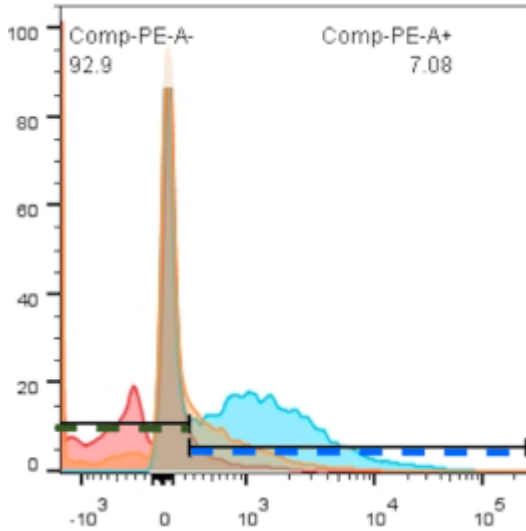
Línea punteada azul. Positivo para determinado marcador:

CD87: color ocre.

CD142: color azul.

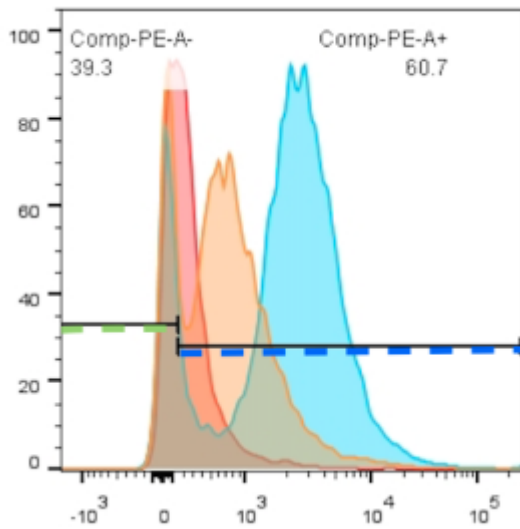
CD41b: color rojo

7a



Sample Name	Subset Name
Pac Cardio 1Ps_Tubo 3 - CD87_089.fcs	MPs
Pac Cardio 1Ps_Tubo 2 - CD142_088.fcs	MPs
Pac Cardio 1Ps_Tubo 1 - CD41b_2f, CD62p_087.f	MPs

7b



Sample Name	Subset Name
Pac Cardio 5Ps_Tubo 3 - CD87_095.fcs	Mps
Pac Cardio 5Ps_Tubo 2 - CD142_094.fcs	Mps
Pac Cardio 5Ps_Tubo 1 - CD41b_2f, CD62p_093.f	Mps

Figura 8. Los 3 grupos de estudio. Imagen en histograma para marcador CD142.

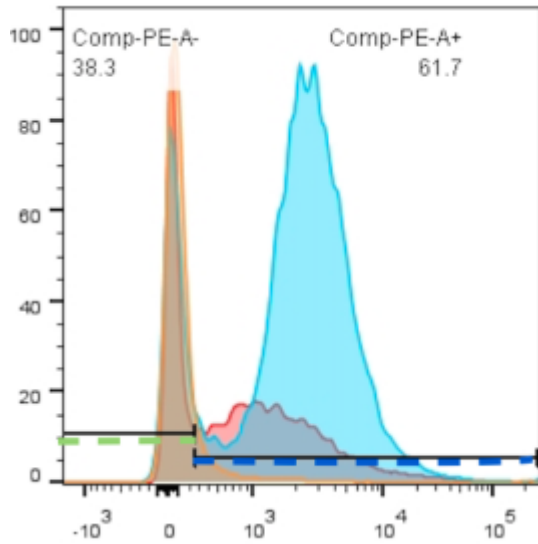
Línea punteada verde. Punto de corte normal.

Línea punteada azul. Positivo para determinado marcador:

Color azul. Paciente con psoriasis sin tratamiento (Paciente 5, grupo A)

Color rojo. Paciente con psoriasis con tratamiento (Paciente 1, grupo B)

Color ocre. Sujeto sano (Paciente 57, grupo C)



Sample Name	Subset Name
Pac Cardio 57C_Tubo 2 - CD142 ,2f, CD235a_200.f	Mps
Pac Cardio 5Ps_Tubo 2 - CD142_094.fcs	Mps
Pac Cardio 1Ps_Tubo 2 - CD142_088.fcs	MPs

9. DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante mediada por una respuesta inmunológica de tipo celular TH1 que favorece la producción de TNF; sin embargo, no se tiene establecida la causa de su producción. Aparentemente un traumatismo o un proceso infeccioso de tipo bacteriano podría favorecer la expresión de péptidos antimicrobianos LL37-catelicidina- DNA y con ello favorecer la activación de receptores tipo Toll (TLR) 9, que transforman linfocitos T inactivos en productores de TNF, IL17 e IL20, IL12 e IL23, que a su vez favorecen el cambio de respuesta a TH17 y la supervivencia de linfocitos autorreactivos. Una vez que hay linfocitos circulantes en la dermis, éstos producirán quimiocinas como CXCL8 y CXCL 10 que atraen o reclutan linfocitos T que expresan CCR6 y CCR4 para que se adhieran a la membrana basal de la epidermis, lo que perpetue el proceso inflamatorio en piel³⁰.

Predisponen el desarrollo de la enfermedad algunos de HLA específicos, el HLA Cw6 que se codifica en el cromosoma 6p21, también conocido como PSORS-1, que se relacionan con el incremento del TNF³².

La psoriasis no es una enfermedad exclusiva de la piel. Existen múltiples estudios en donde se ha relacionado con riesgo cardiovascular³¹ y síndrome metabólico. Los pacientes con psoriasis tienen el doble de frecuencia de presentar índice de masa corporal elevado, dislipidemia, hipertensión, diabetes y enfermedad arterial coronaria^{32,33}; que esta relacionado a su vez con el proceso inflamatorio sistémico persistente que induce disfunción endotelial y activación plaquetaria.

El aumento en la cantidad de micropartículas circulantes se ha relacionado con procesos inflamatorios, trombosis y daño vascular lo que favorece eventos cardiovasculares por lo que su por lo que en los últimos años el estudio de su papel en enfermedades inflamatorias se ha incrementado²⁰. En nuestro estudio decidimos medir la concentración de micropartículas y el linaje celular de aquellas relacionadas con eventos trombóticos como el CD62E que está dentro del grupo de micropartículas de daño endotelial^{20,34}; CD142 que es un marcador de factor tisular³⁵; CD41b que marca las micropartículas de activación plaquetaria^{20,34}; y CD87, relacionado con el activador de plasminógeno y también como marcador de neoplasias hematológicas³⁶.

En nuestro estudio, en el análisis de las variables metabólicas no encontramos diferencias significativas entre los pacientes con psoriasis con tratamiento y sin tratamiento; aparentemente los dos grupos son homogéneos, aunque el síndrome metabólico fué más frecuente en nuestros pacientes de mayor edad y tiempo de evolución de psoriasis.

La relación de la psoriasis con el síndrome metabólico está bien establecida^{37,38,39}, sin embargo, **la etiología de la relación de psoriasis con obesidad, diabetes mellitus, hipertensión no está bien determinada**. Se sabe que un proceso inflamatorio crónico, es efecto de la producción de TNF y como consecuencia un incremento de adipocinas como la leptina y la disminución de adiponectina que se asocia con un incremento de tejido adiposo abdominal, sin embargo, no se

sabe por que en pacientes con artritis reumatoide que también en su fisiopatogenia hay un incremento de TNF y de adiponectina hay una disminución de tejido adiposo abdominal, es decir una relación inversamente proporcional³⁹. Por otro lado en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico otros artículos mencionan que el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1) presenta una relación directamente proporcional con los niveles de TNF séricos. Los estudios en ratones en los que se encuentra un incremento de la proteína de unión 7 para el factor de crecimiento parecido a la insulina (IGFBP7) en piel inflamada⁴⁰, Lobito y colaboradores realizaron un cultivo de queratinocitos que posteriormente fueron estimulados con TNF lo que produjo la expresión *in vitro* de factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGFL-1)⁴¹; esto se intentó con otras citocinas implicadas en la fisiopatogenia de psoriasis sin que la expresión IGFL-1 aumente. Una de las explicaciones a esto es que el receptor de IGFL-1 tiene similitud con los receptores para TNF. Aún queda mucho por estudiar sobre estos receptores y tratar de encontrar una asociación entre este factor de crecimiento, la insulina y el síndrome metabólico en paciente con psoriasis.

Una psoriasis es una enfermedad que se relaciona con respuesta inflamatoria sistémica. Existe una sobreproducción de factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG) y de TNF que favorece un endotelio activado y la migración de células inflamatorias; este conjunto de factores inflamatorios, favorece trombosis y calcificación arterial, aterosclerosis y eventos vasculares. Los pacientes con psoriasis leve no cuentan con un incremento en los eventos coronarios agudos, pero que los pacientes con psoriasis moderada a grave tienen eventos trombóticos con disminución en la esperanza de vida^{32,42}.

Los pacientes con psoriasis mayores de 45 años son más propensos a eventos cardiovasculares, como se demostró en un metaanálisis donde se evaluó por (ultrasonografía) el grosor de la íntima carotídea y el flujo a través de este vaso. Los pacientes que tienen psoriasis tienden a hacer aterosclerosis subclínica más acelerada que los sujetos sanos y esto se relaciona con ataques isquémicos coronarios y cerebrales, pero no incrementa la mortalidad³³.

En este estudio se demostró un incremento de la cantidad de micropartículas **CD41b** en los pacientes con psoriasis. Los pacientes con psoriasis sin tratamiento tienen un alto riesgo de evento trombótico mediado por micropartículas relacionadas con inflamación vascular debido a un endotelio activado y un incremento de plaquetas activas comparado con sujetos sanos con una $p < 0.05$. También se observó que los pacientes con uso de biológico tienden a disminuir el porcentaje de positivos para CD41b. Si bien no hubo diferencias significativas entre el grupo sin tratamiento y con tratamiento, hay una tendencia hacia la disminución de plaquetas activadas y trombosis en los pacientes tratados con con anti TNF.

Las micropartículas se clasifican de acuerdo a su linaje celular en aquellas relacionadas con plaquetas: CD41, CD42, CD62P; derivadas de endotelio: CD31, CD62E, CD51, CD54, CD106,

CD146; las derivadas de monocitos: CD14, CD54; derivadas de neutrófilos: CD66b y las derivadas de eritrocitos CD235²⁰. Debido a que en la psoriasis hay una posible asociación con riesgo cardiovascular, existen estudios de las micropartículas especialmente las relacionadas con plaquetas donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas en pacientes con psoriasis con tratamiento sistémico y pacientes con psoriasis sin tratamiento, que demuestran un incremento en la actividad plaquetaria⁵ como en nuestro estudio. Por lo tanto los pacientes con psoriasis tienen un alto riesgo trombótico relacionado con micropartículas de origen plaquetario.

Por otro lado las micropartículas positivas para E- selectina (**CD62E**), que se expresa en el endotelio inflamado y activado para el proceso de “rodamiento” que favorece la adherencia de células inflamatorias como linfocitos y monocitos al endotelio. En nuestro estudio se encontró que la CD62E está aumentada en pacientes con psoriasis sin tratamiento y el grupo de sujetos sanos con una $p < 0.05$. Se observaron valores parecidos entre los pacientes con psoriasis sin tratamiento y con tratamiento, 55.9 y 50.9 respectivamente, lo que indica una tendencia a permanecer con un endotelio activo a pesar del uso de tratamiento biológico.

Durante la elaboración de este proyecto se encontraron 7 referencias bibliográficas sobre la cuantificación y determinación de linaje celular de micropartículas en pacientes con psoriasis; solo uno en Latinoamérica, en los que se estudiaron los “*cluster differentiation*” (CD) de plaquetas activadas predominantemente. En este estudio además de los marcadores para plaquetas se propone el uso de CD62E como marcador de activación endotelial ya que además de la agregación plaquetaria para la formación de aterosclerosis, es importante la quimioatracción de células inflamatorias y su adherencia al endotelio como parte de la cascada de coagulación en la aterotrombosis de los eventos agudos o subclínicos coronarios.^{15,20}

En cuanto al **análisis de regresión lineal** en nuestro estudio, se encontró que el porcentaje de positivos de **CD142** se correlaciona con **BSA** ($P=0.005$), **PASI** ($=0.005$) y **DLQI** ($p=0.018$) en pacientes con psoriasis, se encontró un incremento significativo en los pacientes con psoriasis sin tratamiento comparado con los sujetos sanos: 72.6 y 26.35%+ ($p=0.008$). Los valores de CD142 fueron muy parecidos entre grupo A: 72.6%+ y grupo B: 75.4%+; lo que demuestra que sin importar si están en tratamiento biológico o no, los pacientes con psoriasis tienen un incremento de factor tisular, es decir, un índice elevado de trombosis subclínica constante. Los pacientes con psoriasis sin tratamiento y con tratamiento persisten con valores elevados de micropartículas positivas para factor tisular CD142, que corresponde a un incremento en la cascada de la coagulación extrínseca de los procesos trombóticos, respecto a los sujetos sanos. El factor tisular es una proteína transmembranal que se encuentra expresada en múltiples células inflamatorias y el endotelio, sobre todo asociado a dislipidemia. La lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada se encuentra incrementada en los pacientes con dislipidemia, lo que es uno de los desencadenantes

para que las células sobreexpresen CD142 en la placa de ateroma y en macrófagos espumosos pero también en las células del torrente sanguíneo como monocitos y en las micropartículas circulantes y con ello comenzar la cascada de la coagulación³⁵. Si se mide CD142 sérico, éste puede ser indetectable; sin embargo, al medirlo a partir de las micropartículas puede ser usado como biomarcador de estados protrombóticos¹⁵. En nuestro estudio encontramos que CD142 se encuentra elevado tanto en pacientes con tratamiento y sin tratamiento y observamos la misma tendencia para este marcador a pesar del uso de biológico. Resulta interesante que a pesar de disminuir las plaquetas activadas^{5,6} los pacientes persisten con un estado inflamatorio protrombótico que si bien no se manifiesta clínicamente, los deja en estados ateroscleróticos subclínicos que a largo plazo pueden desencadenar eventos cardiovasculares catastróficos^{15,20,33}.

En cuanto al **volumen plaquetario medio**, se observó que a pesar de la disminución de las micropartículas con linaje celular protrombótico con uso de tratamiento biológico, los pacientes están persistentemente con incremento del volumen plaquetario medio respecto a los sujetos control. En el análisis post hoc, encontramos disminución estadísticamente significativa entre el grupo A y grupo B en comparación con el grupo C, con una $p < 0.001$. A pesar de la disminución de los factores relacionados con eventos trombóticos en las micropartículas, los pacientes con psoriasis con y sin tratamiento están de manera persistente con *alto riesgo trombótico* respecto a los sujetos sanos. El volumen plaquetario medio es una medición precisa del tamaño de las plaquetas; el incremento de este valor se relaciona con agregación plaquetaria aumentada, síntesis de tromboxanos e incremento de moléculas de adhesión; en cardiología se ha empleado como un marcador pronóstico en corto y largo plazo para eventos coronarios agudos¹⁸ teniendo como punto de corte 8.5 a 9,4fL. Observamos que nuestros pacientes con psoriasis están persistentemente por arriba de 10 a pesar del tratamiento con anti TNF. Recientemente este marcador se ha propuesto con la misma utilidad predictiva que otros marcadores durante los eventos coronarios agudos como la proteína C reactiva. En nuestros pacientes observamos que la PCR disminuye en los pacientes con tratamiento pero el VPM se mantiene elevado, lo que traduce nuevamente riesgo de trombosis subclínica. Se propone el estudio del VPM en pacientes con psoriasis debido a que además es de fácil acceso mediante una biometría hemática de rutina y mas económica que la determinación de PCR; y en un futuro poder establecer una correlación de marcadores inflamatorios, VPM y PCR.

Para **CD87**, observamos valores descendentes entre el grupo de psoriasis sin tratamiento, psoriasis con tratamiento y sujetos sanos. Lo que nuevamente demuestra un efecto benéfico con el uso de biológico respecto a los pacientes sin tratamiento; sin embargo, éstos siguen elevados respecto a los sujetos sanos. En el análisis post hoc, encontramos una diferencia significativa entre los pacientes con psoriasis sin tratamiento y los sujetos sanos, con una $p = 0.048$. Los pacientes con psoriasis tienen un incremento de plasminógeno en sangre que se encuentra relacionado con una constante fibrinólisis asociada a eventos trombóticos y que son aparentemente constantes en la vasculatura de nuestros pacientes con psoriasis y síndrome metabólico.

Existe otro estudio en que se emplea el CD87 probablemente asociado a neoplasias de tipo hematológico como leucemia y mieloma. Podemos dar una interpretación a partir de la vía de fibrinólisis donde actúa el activador de plasminógeno y estar relacionado con trombosis subclínica constante; por otro lado, se encuentra el hecho de poder ser utilizado como marcador pronóstico indirecto en pacientes con neoplasias hematológicas⁴³. Son múltiples los estudios realizados para encontrar una relación entre las neoplasias hematológicas y el uso de biológicos desde que se encontró una posible asociación en pacientes con artritis reumatoide^{44,45}; sin embargo Margolis y colaboradores ⁴⁶ demostraron en un estudio de cohorte de pacientes con psoriasis que independiente del uso de biológicos en donde se determinó que los pacientes con psoriasis grave tienen un riesgo de 1.78 veces más de presentar una neoplasia que el resto de la población. Las neoplasias más asociadas son hematológicas y melanoma con un riesgo RR 1.53 que no se modifica por la terapia biológica⁴⁵. Este marcador no se había utilizado en estudios previos de micropartículas para pacientes con psoriasis. Se propone un estudio de cohorte y la determinación de este marcador a partir de micropartículas como predictor de posibles neoplasias hematológicas en este grupo de pacientes.

Es evidente la disminución de los valores de **PASI, DLQI y BSA** de los pacientes en tratamiento respecto a los pacientes sin manejo. Se ha determinado que el tratamiento con fármacos “diana” dirigidos contra TNF como adalimumab y etanercept; antiinterleucina 17: sekukinumab, o anti IL 12 e IL 23: ustekinumab; se disminuye la concentración de micropartículas derivadas de plaquetas pero no de las de endotelio activado. Dentro de la fisiopatogenia de la trombosis y su relación con el factor tisular (CD142), sería conveniente el uso del pleiotropismo de las estatinas²⁰ en pacientes con psoriasis.

PERSPECTIVA:

Es necesario incrementar el tamaño de la muestra y determinar los índices de correlación entre las variables de gravedad de psoriasis y los valores del linaje celular.

Se encontró en este estudio que los valores de VPM no disminuyen, aún con tratamiento biológico, en comparación con los pacientes sanos a pesar de la disminución de PCR. Sería pertinente realizar un estudio prospectivo en el que se tomen en cuenta las variables de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico y la gravedad de psoriasis para poder discriminar realmente qué es lo que hace que permanezca el valor de VPM elevado. Es necesario establecerlo ya que como se mencionó anteriormente, el volumen plaquetario medio se relaciona con un incremento de trombosis en la vía de la coagulación lo cual lleva a un incremento en el riesgo trombótico arterial y venoso de los pacientes con psoriasis.

Queda pendiente elegir un grupo control en el que se presenten las mismas características patológicas que en el grupo de psoriasis y de este modo equilibrar variables confusoras relacionadas con el síndrome metabólico.

10. CONCLUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria con afección en piel y a nivel sistémico.

Se ha demostrado su asociación con manifestaciones relacionadas con el síndrome metabólico y con ello inflamación sistémica y afección endotelial lo que se puede relacionar con eventos cardiovasculares.

Los pacientes con psoriasis, dentro de su curso evolutivo, pueden desarrollar síndrome metabólico y con ello incrementar 6 veces el riesgo de eventos trombóticos.

Los pacientes estudiados presentaron marcadores de inflamación endotelial (CD62E), de activación plaquetaria (CD41b) y de eventos trombóticos subclínicos (CD87, CD142), que si bien no se manifiestan como trombosis de grandes vasos, sí traducen eventos subclínicos intravasculares. Se propone la medición de volumen plaquetario medio como marcador de inflamación sistémica y trombosis subclínica en este grupo de pacientes, independiente del uso de PCR.

ANEXO 1

Hoja de consentimiento informado:

Por este medio hago constar que participo voluntariamente en el proyecto de investigación: **“Cuantificación y determinación del linaje celular de micropartículas en pacientes con psoriasis de H. R. L. A. L. M. y sujetos sanos”**, en el que se evaluará el riesgo cardiovascular al que es propenso por el diagnóstico de psoriasis, mediante la toma de muestra de sangre periférica, conociendo que,

Someterme a este estudio no entraña riesgo alguno para mi salud ni la de mis familiares.

Mi participación puede resultar beneficiosa para mi persona o familiares, así como aportar nuevos conocimientos útiles a otros individuos.

Además tengo el derecho a:

Recibir información y explicación previas de los procedimientos incluidos en el estudio y decidir si los acepto o no

Conocer los resultados que se obtengan en lo relativo a mi persona

Que sea respetada mi integridad física y moral y se mantenga la máxima discreción en todo momento.

Retirarme en cualquier momento del estudio si así lo deseo

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

ANEXO 2

Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente	
Número de registro en protocolo	
Género	
Edad	
Tratamiento	
Tiempo de evolución	
PASI Psoriasis Area and Severity Index	
DLQI Dermatology Life Quality Index	
BSA	
Diabetes mellitus (DM)	
Tabaquismo	
Alcohol	
Dislipidemia	
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	
Lipoproteína de alta densidad	
Lipoproteína de baja densidad	
Leucocitos	
Neutrófilos	
Linfocitos	
Plaquetas	
Volumen plaquetario medio	
Proteína C reactiva	
Glucosa	
Colesterol total	
Triglicéridos	
Lipoproteína de alta densidad	
Lipoproteína de baja densidad	
CD87	
CD41b	
CD142	
CD62 E	

ANEXO 3

Psoriasis Area and Severity Index (PASI):

$$\text{PASI} = 0.1(E_h + I_h + D_h)A_h + 0.2(E_u + I_u + D_u)A_u \\ + 0.3(E_t + I_t + D_t)A_t + 0.4(E_l + I_l + D_l)A_l$$

Donde E= eritema; I: induración, D: descamación (escama); A: Área de superficie corporal afectada (SCA)

1: Evaluación clínica: El **eritema, induración y descamación**, serán evaluados de 0-4 (0= sin lesiones, 1= leve, 2= moderado, 3= afección marcada, 4=afección muy marcada)

2: Se divide en 4 segmentos: CABEZA (cabeza y cuello= 10% de SCA); TRONCO (tronco, axilas y genitales= 30% SCA); EXTREMIDADES SUPERIORES (20% SCA); EXTREMIDADES INFERIORES (extremidades inferiores y region glútea 40% SCA).

El area afectada se determinará de acuerdo a lo estimado de afección de acuerdo a los siguientes porcentajes: sin lesiones= 0; <10%= 1; 10% - <30%=2; 30% - <50%=3; 50% - <70%= 4; 70% - <90%=5; 90 - 100%=6; para cada segmento corporal⁴⁷

Table 1 Psoriasis Area and Severity Index scoring template

Anatomic region	Fraction of BSA	Multiplied by	Area (0–6)	Multiplied by	Erythema (0–4)	Induration (0–4)	Scaling (0–4)	Total
Head	0.1	X	X	(+	+	=	
Trunk	0.3	X	X	(+	+	=	
Arms	0.2	X	X	(+	+	=	
Legs	0.4	X	X	(+	+	=	
	1.0	X	X	(+	+	0.0–72.0	

BSA, body surface area.

El puntaje total para esta escala puede ir de 0 y hasta 72 puntos. Sin embargo en la literatura el máximo reportado ha sido de 40 puntos.

ANEXO 4

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | | | |
|-----|--|---------------------------------------|--|--------------|--------------------------|
| 1. | Durante la última semana, ¿ha sentido picazón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 2. | Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 3. | Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 5. | Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 7. | Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar? | Sí
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| | Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios? | Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | | |
| 8. | Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 9. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |
| 10. | Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación | <input type="checkbox"/> |

Por favor verifique que ha contestado a TODAS las preguntas. Muchas gracias.

La versión española del DQLI es un instrumento que consta de 10 ítems y cuyo marco temporal abarca los 7 últimos días. Cada una de las preguntas del cuestionario incluye una escala tipo Likert con 4 posibles respuestas: «muchísimo», «mucho», «un poco», «nada». Con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0, respectivamente, y una quinta opción de respuesta «no procedente». Las dimensiones de salud incluidas son «síntomas y percepciones» (ítems 1-2), actividades diarias (ítems 3-4), ocio (ítems 5-6), trabajo/estudio (ítem 7), relaciones interpersonales incluyendo la sexualidad (ítems 8-9) y tratamiento (ítem 10). La puntuación final se obtiene mediante la suma de la puntuación de cada ítem y va de 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) a 30 puntos (máximo impacto en la calidad de vida).⁴⁸

ANEXO 5

Body surface area (BSA)

Es la forma más sencilla de determinar la superficie corporal afectada. Se toma la superficie de la palma como el 1% de la totalidad de la superficie corporal del sujeto. Se considera leve cuando afecta menos del 3% de la superficie cutánea, moderada cuando afecta entre 3 y 8% y grave cuando afecta más del 10%.

De acuerdo a estas escalas, el **Consenso Latinoamericano de Psoriasis en la actualización de 2009**, establece:

Psoriasis leve:

- BSA menor o igual a 3
 - PASI de 0-7
 - DLQI de 0-5

Psoriasis moderada:

- BSA de 3 -10
- PASI de 7-10
- DLQI de 5 -10

Psoriasis severa:

- BSA mayor de 10
- PASI mayor de 10
- DLQI mayor de 10

11. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Folios Antonios. *Swiss S1 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis Vulgaris*. *Dermatology* 2016 DOI: 10.1159/000445681
- ² Arenas R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 6ta edición, Mc Graw Hill, México, 2015
- ³ Estrada-Aguilar L, Amaya-Guerrero M, Gómez-Flores M, Guevara-Sanginés E, Jurado-Santacruz Fn, et al. Metas mexicanas de tratamiento de psoriasis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(1):90-7
- ⁴ Albareda M, Ravella A, Castello M, Saborit S, Peramiuel L, Vila L. Metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis. *SpringerPlus* 2014; 3:612
- ⁵ Takeshita J, Mohler E, Krishnamoorthy P, Moore J, Rogers W, Zhan, Gelfrand J. *Endothelial Cell-, Platelet-, and Monocyte/macrophage-Derived microparticles are Elevated in psoriasis Beyond cardiometabolic Risk factors*. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: 1-8
- ⁶ Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kishimoto S. *Platelet activation in patients with psoriasis: increased plasma levels of platelet-derived microparticles and soluble P-selectin*. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:621-6
- ⁷ Pelletier F, Garnache Orrou F, Biichle S, Vivot A, Humbert P, Saas P, et al. *Effects of anti -TNF agents on circulating endothelial-derived and platelet-derived microparticles in psoriasis*. *Exp Dermatol* . 2014; 23(12):924-5.
- ⁸ Szantaneck R, Baran J, Siedlar M, Baj-krzyworzeka M. *Isolation of extracellular vesicles: Degtermining the correct approach (Review)*. *Int J Mol Med*. 2015;36:11-1
- ⁹ Grajales Muñoz C, Vásquez Duque G. *Micropartículas como sustrato antigénico en lupus eritematoso sistémico*. *Inmunología*. 2012;31(3):78-82
- ¹⁰ Rosas-Peralta M, Attie F. *Enfermedad cardiovascular. Primera causa de muerte en adultos de México y el mundo*. *Arch CardiolMex* 2007; 77: 91-93
- ¹¹ Steg Gabriel, K, James Stefan K. et al. *Guía de práctica Clínica de la ESC para el manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación del segmento ST*. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53.e1-e46
- ¹² Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, et al. *Impact of the Degree of Peri-Interventional Platelet Inhibition After Loading With Clopidogrel on Early Clinical Outcome of Elective Coronary Stent Placement*. *J Am CollCardiol* 2006;48:1742-50
- ¹³ *World Health Organization Fact sheet N° 310. Actualización Julio 2013. Disponible en:* <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- ¹⁴ Badimón L, Martínez-González J. *Disfunción Endotelial*. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2006;6(A): 21-30.
- ¹⁵ Tatsumi K, Mackman N. *Tissue factor and atherothrombosis*. *J Atheroscler Throm* 2015; 22:543-549.
- ¹⁶ Lloyd-Jones DM, Liu K, Greenland P. *Narrative review: Assessment of C reactive protein in risk prediction for cardiovascular disease*. *Ann Intern Med* 2006; 145(1):35-42
- ¹⁷ Rand ML, Leung R, Packham MA. *Platelet function assays*. *TransfusApherSci* 2003; 28: 307-317
- ¹⁸ Dong-Hyun C, Seong-HO K, Heesang S. *Mean platelet volume: a pontential biomarker of the risk and prognosis of heart disease*. *Korean J Intern Med* 2016;31:1009-1017
- ¹⁹ Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moriñigo Muñoz J, Sanchez Fernandez P, Arribas Jimenez A, Diego Domínguez M. *Influencia del volumen plaquetario medio sobre el pronóstico a corto plazo del infarto agudo de miocardio*. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 816-822.
- ²⁰ Tomaniak M, Gąsecka A, Filipiak Krzysztof J. *Cell-derived microvesicles in cardiovascular diseases and antiplatelet therapy monitoring - A lesson for future trials? Current evidence, recent progresses and perspectives of clinical application*. *Int J Cardiol* 2017; 226: 93-102
- ²¹ Barrera L. *Citometría de flujo: Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica*. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: 42-55
- ²² Cefalu W. *Normas de atención médica de la diabetes*. *Diabetes Care* 2015;38(1):S1-S2
- ²³ Liras A, Martín S, García R. *Tabaquismo: Fisiopatología y prevención*. *Rev Invest Clin* 2007; 59 (4): 278-289
- ²⁴ *National Institute on alcohol abuse and alcoholism NIAAA. Helping patients who drink too much: a clinician's guide, National Institute on Alcohol and Alcoholism*. 2005. pubs.niaaa.nih.gov/publications/Practitioner/CliniciansGuide2005/guide.pdf
- ²⁵ *Diagnóstico y tratamiento de dislipidemias (hipercolesterolemia) en el adulto*. México: Secretaría de Salud; 03/11/2016. ISBN: 978-607-7790-62-4
- ²⁶ *Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en el primer nivel de atención*. México: Secretaría de salud; 2014 ISBN: 978-607-7790-12-9
- ²⁷ Barrera L. *Citometría de flujo: Vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica*. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: 42-55
- ²⁸ Sánchez-López V, Vila-Liante V, Arellano-Orden E, Elías-Hernández T, Ramón-Nuñez LA, Jara-Palomares L, Martínez-Sales V, Gao L, Otero-Candellera R. *High correlation between 2 flow cytometry platforms in the microparticles analysis using a new calibrated beads strategy*. *Transl Res* 2015; 166(6):733-9.
- ²⁹ Erdbrügger U, Rudy CK, Etter ME, Dryden KA, Yeager M, Klibanov AL, Lannigan J. *Imaging flow cytometry elucidates limitations of microparticle analysis by conventional flow cytometry*. *Cytometry A*. 2014; 85(9):756-70.
- ³⁰ Nestle Frank O, Kaplan D, Barker J. *Psoriasis*. *N Engl J Med* 2009; 361:496-509
- ³¹ Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. *Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients*. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
- ³² Grozdev I, Korman N, Tsankov N. *Psoriasis as a systemic disease*. *Clinics in Dermatology* 2014;32:343-350
- ³³ Fang N, Menglin J, FanYu. *Association between psoriasis and subclinical atherosclerosis*. *Medicine* 2016; 95(20):e3576
- ³⁴ Deng F, Wang S, Zhang Liangqing Z. *Endothelial microparticles ant as novel diagnostic and therapeutic biomarkers of diabetes and its complications a literature review*. *Biomed Res Int*. 2016;2016:9802026
- ³⁵ Chiva-Blanch G, Laake K, Myhre P, Bratseth V, Amesen H, Solheim S, et al. *Platelet-, monocyte-derived and tissue factor- Carrying circulatin microparticles are related to acute myocardial infarction severity*. *Plos one*. 2017;12(2):e0172558.
- ³⁶ Bené MC, Castoldi G, Knapp W, Rigolin GM, Escribiano L, Lemez P, Ludwing WD, et al. *CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review*. *Leukemia* 2004 Mar;18(3):394-400
- ³⁷ Itani S, Arabi A, Harb D, Hamzeh D, Ghani A. *High prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in Lebanon: a prospective study*. *Int j Dermatol* 2016;55:390-395

-
- ³⁸ Meziane M, Kelati A, Najdi A, Berraho A, et al. Metabolic syndrome in Moroccan patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2016;55:396-400.
- ³⁹ Carrascosa J M, Rocamora V, Fernandez-Torres R M, Jimenez Puya R, Moreno J C, et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(1):31-44.
- ⁴⁰ Nousbeck J, Yamamoto A I, Bidder M, Fuchs D, Eckl K, et al. IGFBP7 as a potential therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 1767–1770
- ⁴¹ Lobito A, Ramani S, Tom I, Fernando Bazan J, Luis E, Fairbrother W, et al. Murine Insulin growth factor-like (IGFL) and human IGFL proteins are induced in inflammatory skin conditions and bind to a novel tumor necrosis factor receptor family member, IGFLR1. *J Biol Chem* 2011;286(21):1869-81.
- ⁴² Jashin J, Guerin A, Murali S, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor-alfa inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan; 76(1):81-90
- ⁴³ Béné Mc, Castoldi G, Knapp W, Rlgolin GM, Escibano L., Lemez P, et al. CD87 (urokinase-type plasminogen activator receptor), function and pathology in hematological disorders: a review. *Leukemia* 2004;18(3):394-400
- ⁴⁴ Patel S, Patel T, Kerdel F. The risk of malignancy or progression of existing malignancy in patients with psoriasis treated with biologics: case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2016;55(5):487-93
- ⁴⁵ Reddy S, Martires K, Wu J J. The risk of melanoma and hematologic cancers in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4): 639-647.
- ⁴⁶ Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137:778-783
- ⁴⁷ Okun Martin M. *Psoriasis area and severity index: Nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. Clinics in Dermatology* 2008; 26: 653-656.
- ⁴⁸ Jones-Caballero M. *Calidad de vida en dermatología. Actas Dermosifiliogr* 2002; 93(8): 481-489.