



**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

**“EFECTO CLÍNICO Y SOBRE LA INFLAMACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA  
DIPEPTIDIL PEPTIDASA IV (DPP-4) EN PACIENTES CON PSORIASIS DEL  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO  
LÓPEZ MATEOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**DR. JUAN ANTONIO ZAVALA MANZANARES**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
**DERMATOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS  
**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**

NO. DE REGISTRO  
**538.2018**

**HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE. CIUDAD DE  
CIUDAD DE MÉXICO, 2020**



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. JULIO CESAR DÍAZ BECERRA.**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DR. FELIX ESPINAL SOLIS**  
**JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFA DE INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA  
Y ASESORA DE TESIS

## **AGRADECIMIENTOS**

A todo aquel que haya representado apoyo y admiración:

Mis maestras de Dermatología: Dras. Esther Guevara, Teresa Barrón y Lorena Estrada. Por creer que podía y permitirme crecer dentro de esto que tanto amo.

Vicky y Jackie: Gracias por siempre estar pendientes.

Y mis demás profesores, sin ustedes no hubiese sido lo mismo, especialmente: Dra. Nixma Eljure, Dr. Héctor Proy, Dra. Alfonsina Ávila, Dra. Patricia Ruíz, Dra. Ana Elena Dominguez y Dra. Maria Teresa Vega.

A mis maestras de Medicina Interna y de la vida: Dras. Laura Cortés Sanabria; Mónica García, Diana Vega y Rocío Ortega. Gracias por no dejarme rendir.

Mi familia, especialmente a mi madre Concepción Manzanares. No estaría aquí sin ti en muchas formas.

Mis amigos de residencia y de vida: Aida, Christian, Sasha, Yessenia, Flavio, Karen, Alex, Josué, Luis, Santi, Ricardo; mis R pequeños (especialmente Ale), Dra. Elizalde; mi hermana de otra sede: Cecy Prieto. Genaro Briseño gracias, por tanto.

## ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	6
2.- MARCO TEÓRICO	7
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4.- JUSTIFICACIÓN	10
5.- OBJETIVO	11
6.- HIPÓTESIS	12
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	13
8.- RESULTADOS	16
9.- DISCUSIÓN	35
11.- CONCLUSIÓN	36
12.- REFERENCIAS	37

## 1.- INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica inicialmente cutánea con gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen, que tiene un riesgo cardiovascular incrementado<sup>1,2</sup>.

A pesar de que existen múltiples alternativas terapéuticas, los medicamentos actualmente disponibles no se encuentran al alcance de todos los pacientes, ya que representan un alto costo. La mayoría de los medicamentos utilizados tiene un uso limitado por los efectos adversos que generan.

Una comorbilidad frecuente en pacientes con psoriasis es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)<sup>2</sup>, una de las alternativas terapéuticas para el control de la glucemia son los fármacos con efecto incretina como los análogos del péptido semejante al glucagón 1 (GLP-1) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), con un efecto moderado sobre el control de la glucosa<sup>3</sup>. Estos fármacos frecuentemente se utilizan en nuestra institución como medicamentos para el tratamiento de la DM2 en combinación con otras terapias.

El efecto incretina produce mayor liberación de insulina por el páncreas cuando hay ingesta de glucosa.<sup>4,5,19</sup>

Hay diversos reportes de pacientes con psoriasis y DM2 que estaban con diversos tratamientos para la psoriasis y que tras iniciar tratamiento con fármacos con efecto incretina como la sitagliptina y la teneligliptina presentaron mejoría de las lesiones cutáneas<sup>8, 9, 13, 17, 18</sup>, por lo que se decidió realizar un estudio para evaluar la mejoría cutánea con estos medicamentos en pacientes con psoriasis y DM2, comparado con pacientes con psoriasis y DM2 que no usaran medicamentos con efecto incretina para el control de la glucemia.

## 2.- MARCO TEÓRICO

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria que tiene tanto manifestaciones cutáneas como sistémicas. Tiene una prevalencia mundial que se calcula del 2 al 3%. La etiología de esta es multifactorial:

- Se han identificado más de 70 *loci* relacionados con la predisposición a desarrollar la enfermedad que codifican moléculas de señalización y citocinas inflamatorias (entre las que se encuentran el TNF, Interleucina 17, Interleucina 23 y sus receptores).<sup>1</sup>
- En los pacientes con psoriasis se ve un recambio acelerado de los queratinocitos
- Se presenta infiltración cutánea de células inflamatorias principalmente de células dendríticas, linfocitos T y neutrófilos que condicionan la inflamación tanto en la piel como en otros órganos.
- En el desarrollo de la inflamación alterada en los pacientes con psoriasis se ha identificado participación de la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa.<sup>2</sup>

Los pacientes con psoriasis tienen mayor predisposición a otras enfermedades respecto a la población general, principalmente enfermedades autoinmunes y de carácter inflamatorio como artritis psoriásica, reumatoide y enfermedad cardiovascular, con gran impacto en la calidad de vida.<sup>1,2</sup>

Existen diversas opciones terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis como: Inmunomoduladores tópicos, fototerapia, antiinflamatorios sistémicos y terapias biológicas.<sup>1,2</sup> Sin embargo, no todos se encuentran disponibles para la mayoría de los pacientes, ya sea por los costos, poca tolerancia, contraindicaciones en su uso o un pobre acceso a los recursos en la salud, por lo que representa además un reto terapéutico; la mayoría de los tratamientos tienen efectos adversos, que pueden ser serios, sobre todo la inmunosupresión profunda que favorece la reactivación de infecciones graves como la tuberculosis.<sup>2</sup>

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) es una hormona incretina que induce secreción de insulina dependiente de glucosa, suprime la secreción de glucagón, acelera el vaciamiento gástrico y disminuye la ingesta calórica. Se origina del procesamiento postraduccional del glucagón en las células L intestinales. La mayoría de sus acciones biológicas dependen de la presencia de dos aminoácidos N-terminales que son eliminados por la enzima Dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), generando los GLP inactivos. La amplia distribución y actividad de la DPP-4 hacen que la vida media de la GLP-1 sea alrededor de 1 minuto. En la práctica clínica, los fármacos inhibidores de la DPP-4 incrementan la concentración del GLP-1 y favorecen el efecto incretina.<sup>10</sup> lo que se traduce en una mejor respuesta de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos para la secreción de insulina.<sup>3</sup> Otros efectos a nivel sistémico son: la disminución del estrés metabólico y el incremento en la sensibilización a la insulina en los tejidos periféricos<sup>11,12</sup>

Las incretinas se expresan en una amplia variedad de tejidos y células, como células endoteliales, células de músculo liso, monocitos, macrófagos y linfocitos, por lo que tienen un efecto pleiotrópico.<sup>11,12,14</sup>

Diversos estudios han demostrado que los inhibidores de la DPP-IV tienen los siguientes efectos:

1. En aterosclerosis disminuyen los mediadores de inflamación, la adhesión de monocitos, proliferación de los macrófagos y músculo liso, la producción de los macrófagos espumosos; incrementa la producción de antioxidantes endógenos, inhibe la apoptosis de algunos grupos celulares y atenúa la disfunción e inflamación endotelial.<sup>4</sup>
2. En enfermedad cardiovascular han demostrado disminuir la inflamación y la fibrosis miocárdicas tras eventos isquémicos, disminuyen la expresión del factor nuclear kappa B (NF-KB), VCAM-1 y citocinas pro aterogénicas, e incluso logran cierto grado de reversión en algunos miocardios que ya habían sufrido remodelamiento.<sup>5</sup>
3. El agonista del receptor GLP-1 exenatide, reduce el estrés oxidativo, disminuye la quimioatracción de los monocitos al inhibir la acción de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y disminuye la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF).<sup>4</sup>

4. Disminuye los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), del Péptido natriuretico cerebral (BNP), marcadores de estrés oxidativo y mejoran la función endotelial<sup>4,12, 13</sup>
5. En modelos animales la aplicación intratecal de vidagliptina demostró remodelación de la estructura y la función de las neuronas y células gliales de la médula espinal en enfermedades neurodegenerativas y síndromes dolorosos crónicos.<sup>6</sup>
6. Disminuyen el deterioro de la clase funcional en pacientes con falla cardiaca y la mortalidad por todas las causas.<sup>7, 10</sup>

Por la amplia distribución en el organismo de la DPP-4, se cree que sus inhibidores pueden tener efectos antiinflamatorios a nivel sistémico. En general los efectos adversos son pocos, y los más frecuentemente reportados son nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio alto y cefalea. Se han reportado reacciones alérgicas, angioedema, edema periférico y síndrome de Stevens-Johnson raramente.<sup>11</sup>

En dermatología existen reportes del uso de los inhibidores de la DPP-IV específicamente en psoriasis, donde se mostró mejoría en las placas de psoriasis, incluso alcanzado  $\Delta$  PASI 95% en pacientes con uso de estos fármacos, concomitante a otras medidas terapéuticas. Esto se explica debido a que la DPP-4 se expresa en los linfocitos T. Los inhibidores de la DPP-IV inhiben la activación linfocitaria a través del bloqueo de CD26, un antígeno de superficie que juega un papel muy importante en la activación linfocitaria, que es esencial para la co-estimulación inmunológica<sup>8,14</sup>

Se ha demostrado que la DPP-4 se expresa en forma incrementada en los queratinocitos de pacientes con psoriasis; y que los fármacos inhibidores de la misma limitan su proliferación in vitro.<sup>9,14</sup>

Los inhibidores de la DPP-IV también ayudan a disminuir las lesiones de psoriasis al mejorar el control metabólico y el peso, que es esencial en el manejo de estos pacientes.<sup>13</sup>

### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad existen múltiples opciones terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis, la gran mayoría no son accesibles a gran parte de la población ya sea por su elevado costo o sus contraindicaciones; por lo que es importante determinar si los inhibidores de la DPP-IV tienen un efecto terapéutico en conjunto con otros tratamientos para psoriasis que influya en la mejoría clínica, calidad de vida, además de mejorar el perfil metabólico con otro blanco terapéutico: la diabetes mellitus en este caso; con un costo y accesibilidad superior a la mayoría de los tratamientos existentes.

#### **4.- JUSTIFICACIÓN**

A pesar de que existen varios casos reportados de la mejoría de las lesiones cutáneas en pacientes con psoriasis al introducir el uso de medicamentos con efecto incretina no se sabe con certeza si los pacientes con psoriasis y DM2 tienen mejor control de la psoriasis cuando reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la DPP-IV comparados con pacientes con psoriasis y DM2 que reciben otras alternativas terapéuticas hipoglucemiantes.

## **5.- OBJETIVO**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir las diferencias clínicas de los pacientes diabéticos con diagnóstico de psoriasis que utilizan inhibidores de la DPP-IV comparados con pacientes con psoriasis y DM2 que no los utilizan.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Comparar los niveles de Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de sedimentación globular (VSG) y volumen plaquetario medio (VPM) como marcadores indirectos de inflamación en los pacientes con psoriasis que utilizan inhibidores de la DPP-IV contra aquellos que no los utilizan.

Describir del control metabólico de nuestros pacientes diabéticos con psoriasis, y detectar áreas de oportunidad para mejorar la atención integral de los pacientes con psoriasis y DM2.

## **6.- HIPÓTESIS**

### **CAUSALIDAD**

H1: El uso de los inhibidores de la DPP-IV en los pacientes con psoriasis reflejará una mejoría en los valores clinimétricos (BSA, DLQI, PASI) respecto a los pacientes que no utilizan estos fármacos.

H2: El uso de los inhibidores de la DPP-IV en los pacientes con psoriasis reflejará una mejoría en los valores de los marcadores inflamatorios indirectos (VSG, PCR, VPM) respecto a los pacientes que no utilizan estos fármacos.

### **NULA**

H0: El uso de los inhibidores de la DPP-IV como tratamiento en los pacientes con psoriasis y diabetes mellitus no muestran diferencias clinimétricas comparados con pacientes que no utilizan estos fármacos.

H0<sup>1</sup>: El uso de inhibidores de la DPP-IV como tratamiento en los pacientes con psoriasis y DM2 no muestran diferencias en los valores de marcadores inflamatorios indirectos (VSG, PCR, VPM) en comparación con los pacientes con psoriasis y DM2 que no los utilizan.

## 7.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de una cohorte histórica en la que se revisaron todos los expedientes de los pacientes con psoriasis registrados en el servicio de dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ISSSTE, y se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de psoriasis y DM2 para hacer un análisis retrospectivo y comparativo de 2 grupos: en el grupo 1 se incluyeron pacientes con psoriasis y DM2 bajo tratamiento con inhibidores de la DPP-IV grupo al que nos referiremos en lo sucesivo como grupo de estudio y en el grupo 2 se incluyeron pacientes con psoriasis y DM2 que no estuvieran bajo tratamiento con inhibidores de la DPP-IV, al que nos referiremos como grupo control. De todos los pacientes se registraron los datos clínicos de los siguientes parámetros: PASI, BSA y DLQI de los 6 meses previos y de la última consulta documentada y se registraron los valores de VSG, PCR y VPM para comparar ambos grupos.

Se excluyeron pacientes que no contaran con expediente clínico completo o que no tuvieran los estudios requeridos.

Se registraron los niveles de glucosa, HB1AC, comorbilidades, tratamiento prescrito para psoriasis y DM2, así como años de evolución de esta.

Las variables estudiadas fueron:

1. PASI al inicio y al final del estudio
2.  $\Delta$  PASI
3. DLQI al inicio y al final del seguimiento
4. BSA al inicio y al final del seguimiento
5. PCR al inicio y al final del seguimiento
6. VSG al inicio y al final del seguimiento
7. VPM al inicio y final del seguimiento
8. Glucosa sérica en ayuno al Inicio y durante el seguimiento, incluyendo al final del estudio
9. HB1AC al inicio y durante el seguimiento, incluyendo final del estudio.

La definición de variables se concentra en la **tabla 1**

**TABLA 1: DEFINICIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Sexo de nacimiento con el que se identifica al individuo	Hombre Mujer	Nominal Dicotómica
PASI	“ <i>Psoriasis Area severity Index</i> ” Escala de gravedad de psoriasis evaluada por área corporal, eritema, escama y grosor de las lesiones	0-7 puntos: psoriasis leve 7.1-10 puntos: psoriasis moderada 10.1 o más puntos: psoriasis grave	Ordinal Continua
DELTA PASI	Porcentaje de mejoría de la psoriasis mediante el PASI respecto a la basal en un espacio de tiempo	0-100%	Ordinal Continua
BSA	“ <i>Body Surface Area</i> ”. Superficie corporal	0-3%: leve	Ordinal

	afectada expresada en porcentaje	3-8%: moderada >8%: grave	Continua
DLQI	" <i>Dermatology Life Quality Index</i> " Escala que mide la calidad de vida en diversas áreas (afectiva, relaciones, laboral) en las patologías dermatológicas, validada para psoriasis	0-2 puntos: afección Leve 3-6 puntos: Afectado 7-10 puntos: Moderadamente Afectado 11-20 puntos: Muy Afectado > 20 puntos: Gravemente Afectado	Ordinal Continua
PCR	Proteína C Reactiva. Marcador de inflamación sistémica	Valores normales: 0-0.5 mg/dl	Ordinal Continua
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular. Velocidad con la que sedimentan los eritrocitos en un determinado de tiempo. Sus niveles se ven elevados en la presencia de procesos inflamatorios.	Valores normales: Menores de 50 años: Hombres < 0-15 mm/hora Mujeres: 0-20 mm/hora Mayores de 50 años: Hombres: 0-20 mm/hora Mujeres 0-30 mm/hora	Ordinal Continua
VPM	Volumen plaquetario medio. Medición geométrica del tamaño de las plaquetas y tiene una relación inversa con el número de éstas. se correlacionan con enfermedades que tienen como sustrato la inflamación, disfunción endotelial y un estado protrombótico; se relacionan a activación de las mismas.	Valores normales < 10 fL.	Ordinal Continua
NIVELES DE GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO	Nivel de glucosa en la sangre tras un periodo de al menos de 8 horas sin ingesta alimentaria. Útil para diagnosticar y dar seguimiento del control metabólico en pacientes glucémicos.	Normal: 80-100 mg/dL Prediabetes: 100-130 mg/dL Diabetes: > 130 mg/dL  (para fines del estudio se consideró un mal control niveles por encima de 100 mg/dL)	Ordinal Continua

HB1AC	Hemoglobina glucosilada. Fracción de hemoglobina que tiene glucosa adherida. Refleja control glicémico	Se consideró un adecuado control niveles < 7%	Ordinal Nominal
-------	--	---	--------------------

Los datos capturados fueron almacenados para su análisis con el programa estadístico SPSS para Windows versión 24.

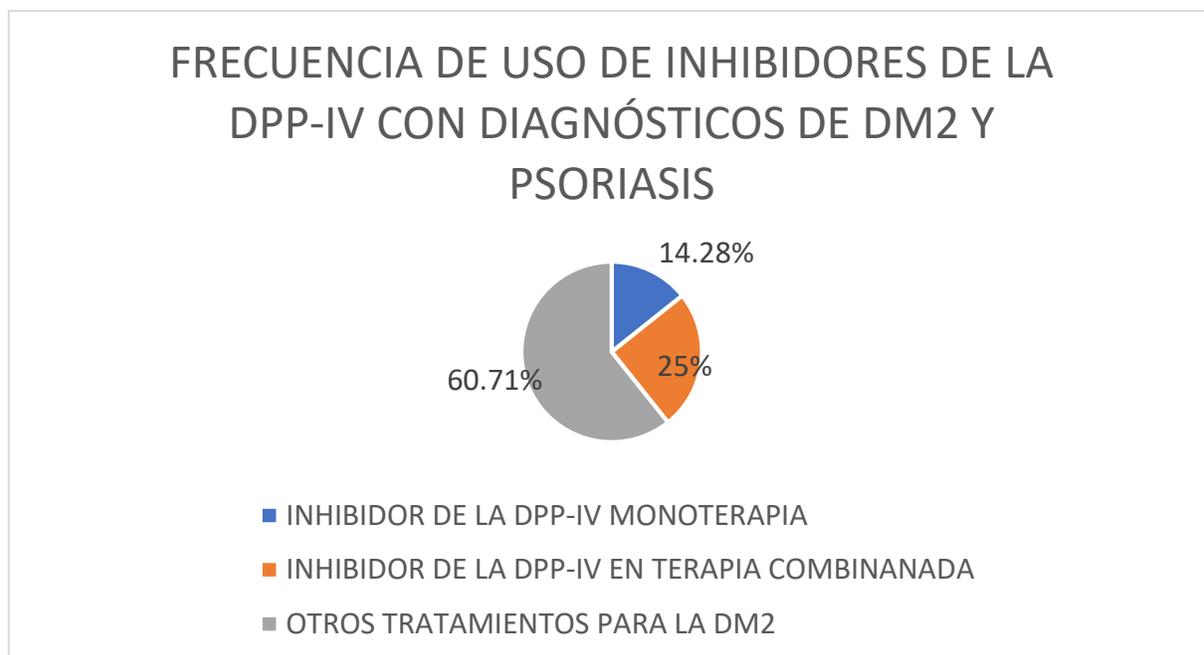
Para las variables paramétricas se utilizó la prueba de ANOVA y para variables no paramétricas la prueba Chi cuadrada. Para analizar grupos múltiples, se realizó prueba post hoc para corroborar resultados.

Se consideró un valor de p menor o igual a 0.05 como estadísticamente significativo.

## 8.- RESULTADOS

De un total de 129 expedientes se encontraron 28 pacientes con los diagnósticos coexistentes de psoriasis y diabetes mellitus 2 que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 11 pacientes (39.28%) utilizaban algún fármaco inhibidor de DPP IV para tratamiento de la DM2, y de éstos 4 (36.36%) los utilizaban como monoterapia (**Gráfica 1**).

**Gráfica 1: Frecuencia de uso de inhibidores de la DPP-IV en pacientes con Psoriasis y DM2**



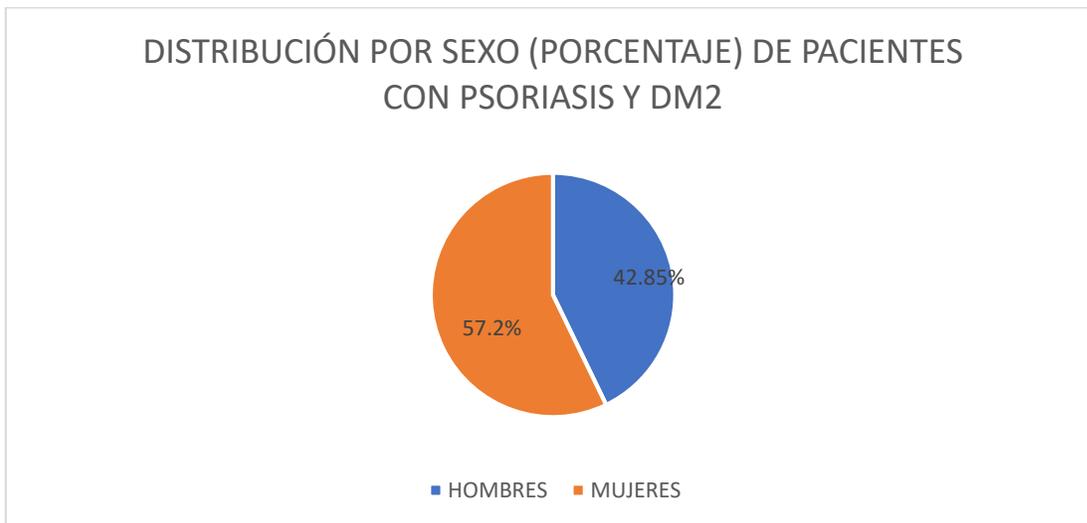
Los datos demográficos se presentan en la **Tabla 2**. De los 28 pacientes con psoriasis y DM2 pacientes 12 eran hombres (42.85%) y 16 mujeres (57.2%) (**Gráfica 2**). La media de edad fue de 62.6 años con un rango de 44 a 86 años (**Gráfica 3**). El tiempo de diagnóstico promedio de la psoriasis fue de 11.95 años y el de la DM2 de 11.66 años.

**TABLA 2: Características de la Población de Pacientes con Psoriasis y Diabetes Mellitus del Hospital regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.**

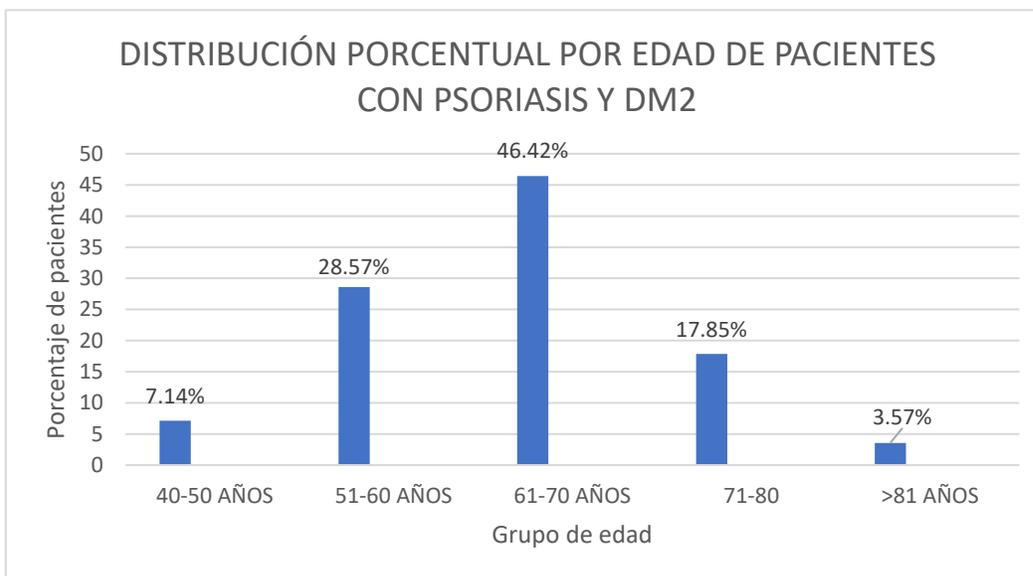
VARIABLE	TODOS LOS PACIENTES	PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	PACIENTES CONTROL
<b>Número de Pacientes</b>	28	11/28	17/28
<b>Sexo</b>	Hombres 12 (42.8%) Mujeres 16 (53.2%)	Hombres 5 (45.5%) Mujeres 6 (54.5%)	Hombres 7 (41.2%) Mujeres 10 (58.8%)

<b>Edad</b>	62.6 años (rango 44-86 años)	64.09 años (rango 51-86 años)	61.6 años (rango 44-78 años)
<b>Tiempo de evolución de Psoriasis (años)</b>	11.95 años (2-30 años)	9.3 años (rango 2-30 años)	14.6 años (rango 1-44 años)
<b>Tiempo de evolución de DM2 (años)</b>	11.66 años (1-39 años)	7 años (rango 1-20 años)	18.2 años (rango 1-44 años)

**Gráfica 2: Distribución por sexo de los pacientes con psoriasis y DM2**

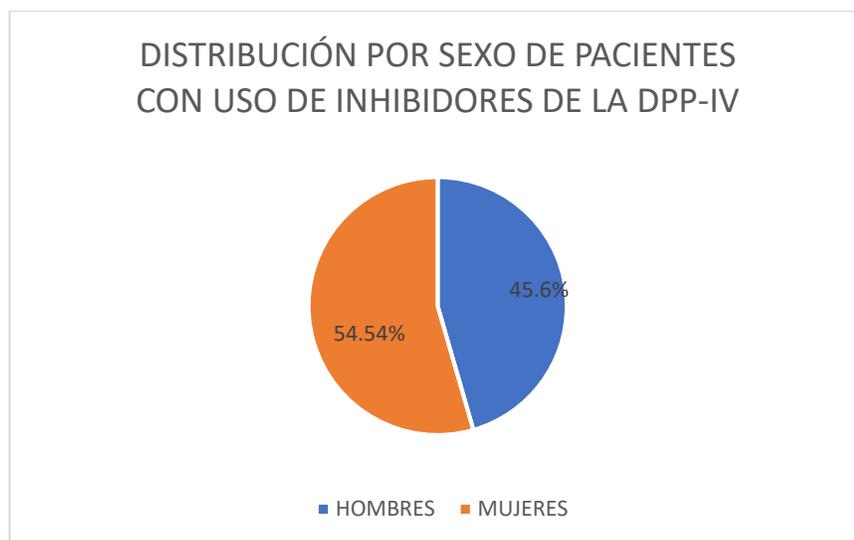


**Gráfica 3: Distribución por edad de los pacientes con Psoriasis y DM2**

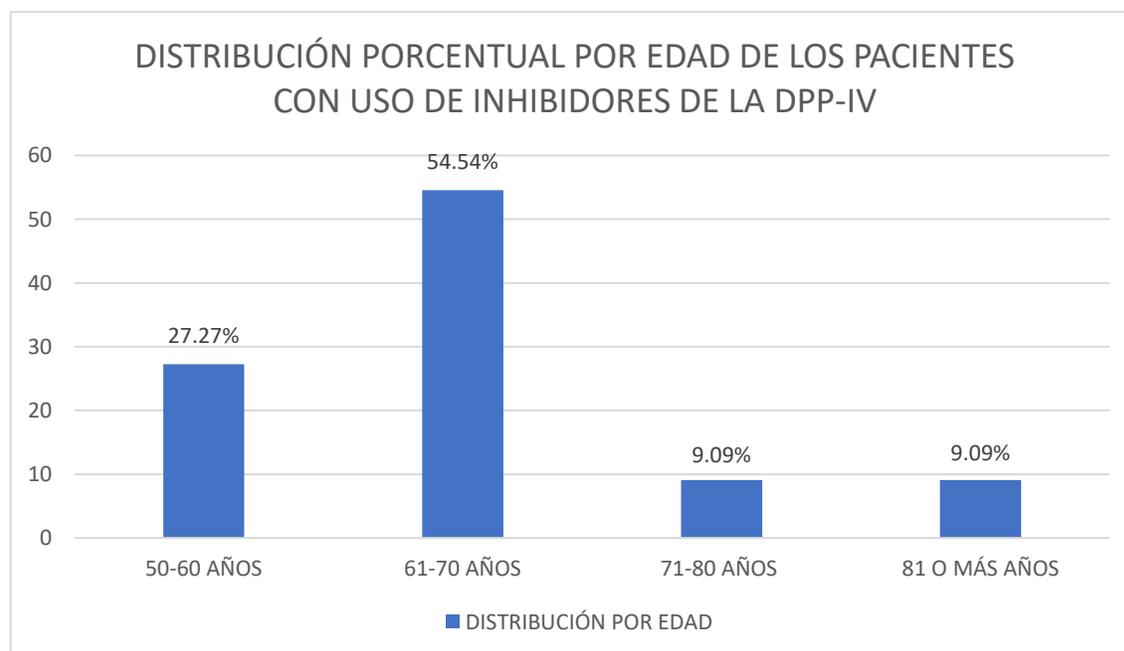


En el grupo de uso de inhibidores de DPP IV, 6 (54.54%) eran mujeres y 5 (45.46%) eran hombres (**Gráfica 4**). La media de edad fue de 64.09 años con rango de 51 a 86 años (**Gráfica 5**), la media del tiempo de evolución de la psoriasis fue de 9.3 años y el de la DM2 7 años.

**Gráfica 4: Distribución por sexo de los pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV**

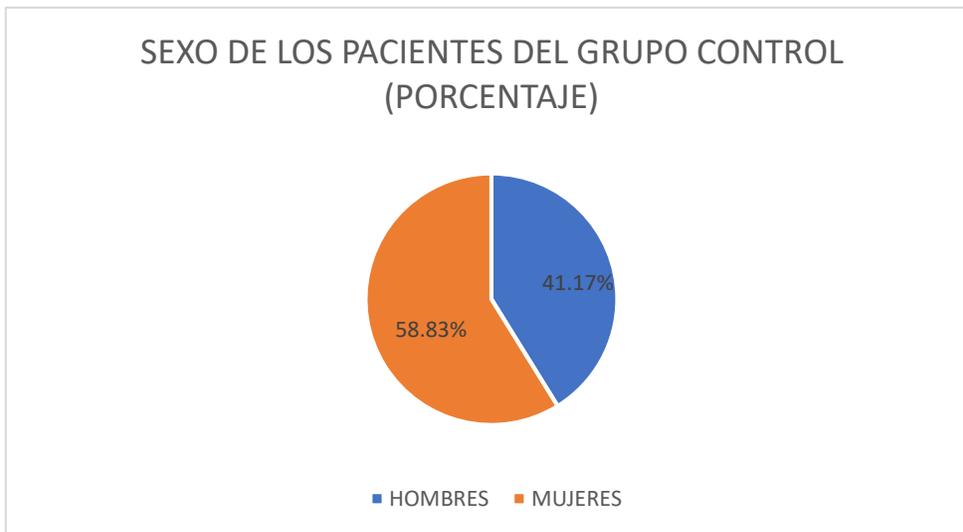


**Gráfica 5: distribución por edad de pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV**

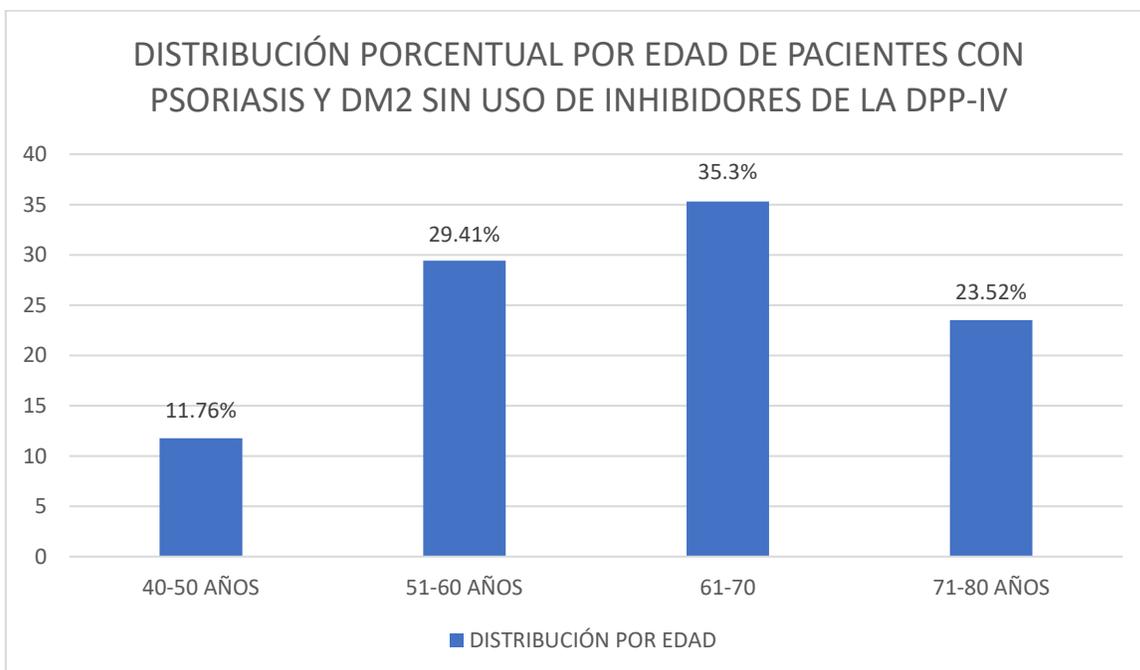


En el grupo control 7 (41.17%) fueron hombres y 10 (58.83%) mujeres (**Gráfica 6**) con media de edad de 61.6 años (**Gráfica 7**), la evolución de la psoriasis fue en promedio de 14.6 años y la DM2 de 18.6 años.

**Gráfica 6: Distribución por sexo de los pacientes del grupo control.**

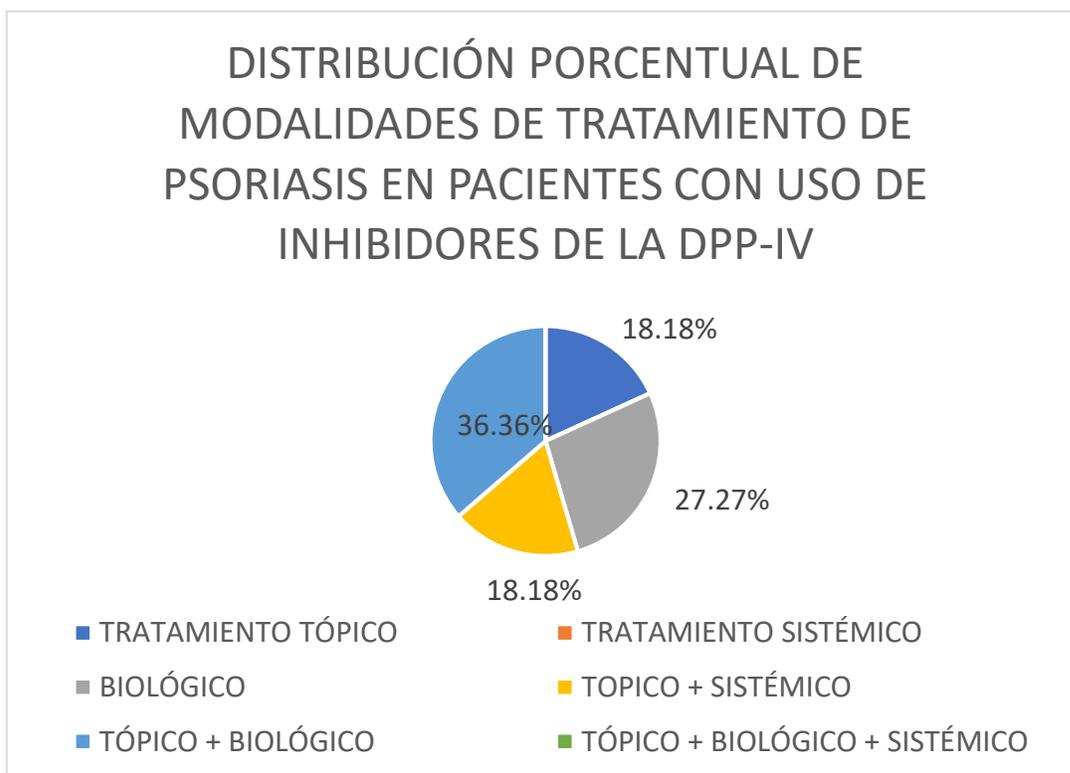


**Gráfica 7: Distribución por edad de los pacientes del grupo control**



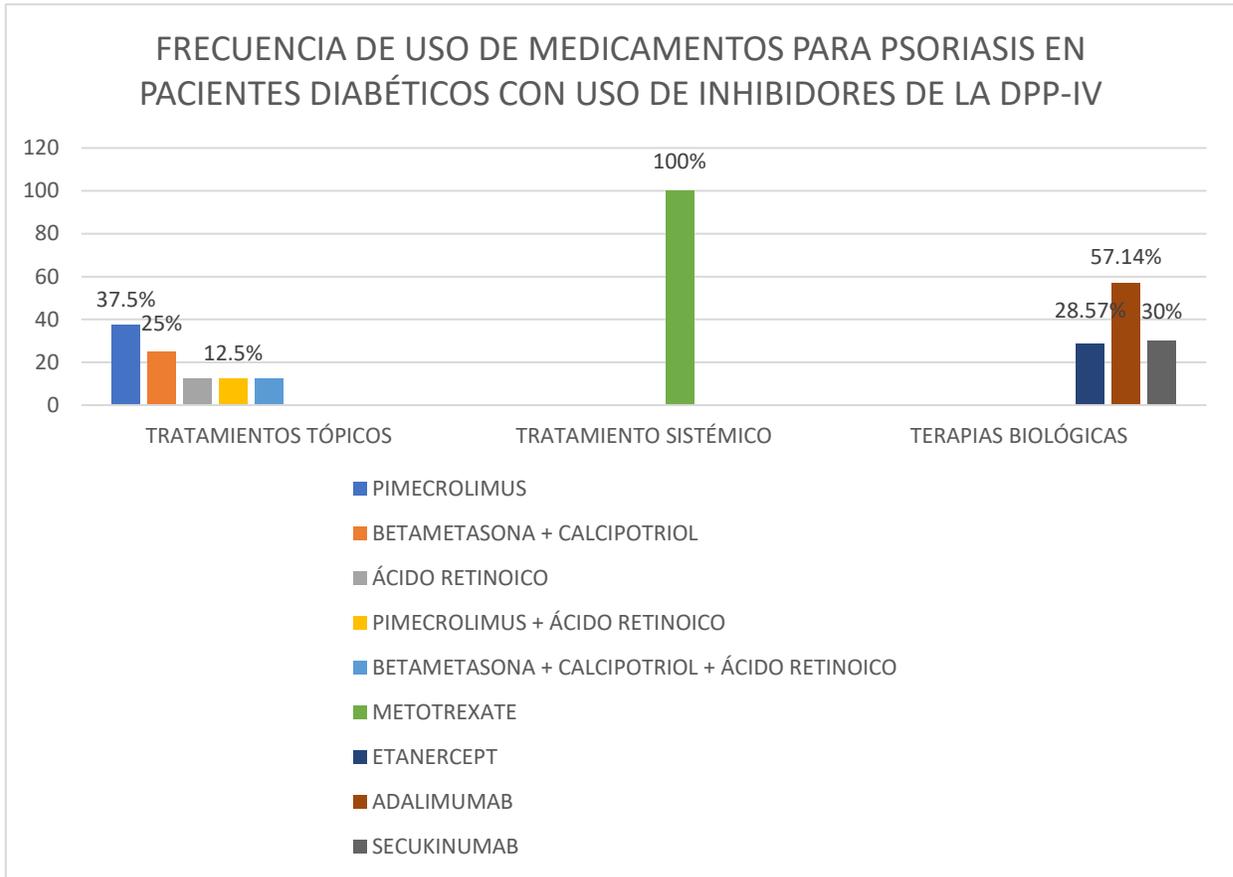
Todos los pacientes se encontraban en tratamiento para la psoriasis. De los 11 pacientes con psoriasis y DM2 bajo tratamiento con inhibidores de la DPP-IV, 2 (18.18%) se encontraban solo con tratamiento tópico, 3 (27.27%) con tratamiento biológico, 2 (18.18%) con tratamiento tópico y sistémico y 4 (36.36%) pacientes con tratamiento tópico y biológico, como se muestra en la **Gráfica 8**.

**Gráfica 8: Tipo de tratamiento utilizado para la Psoriasis en pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV**



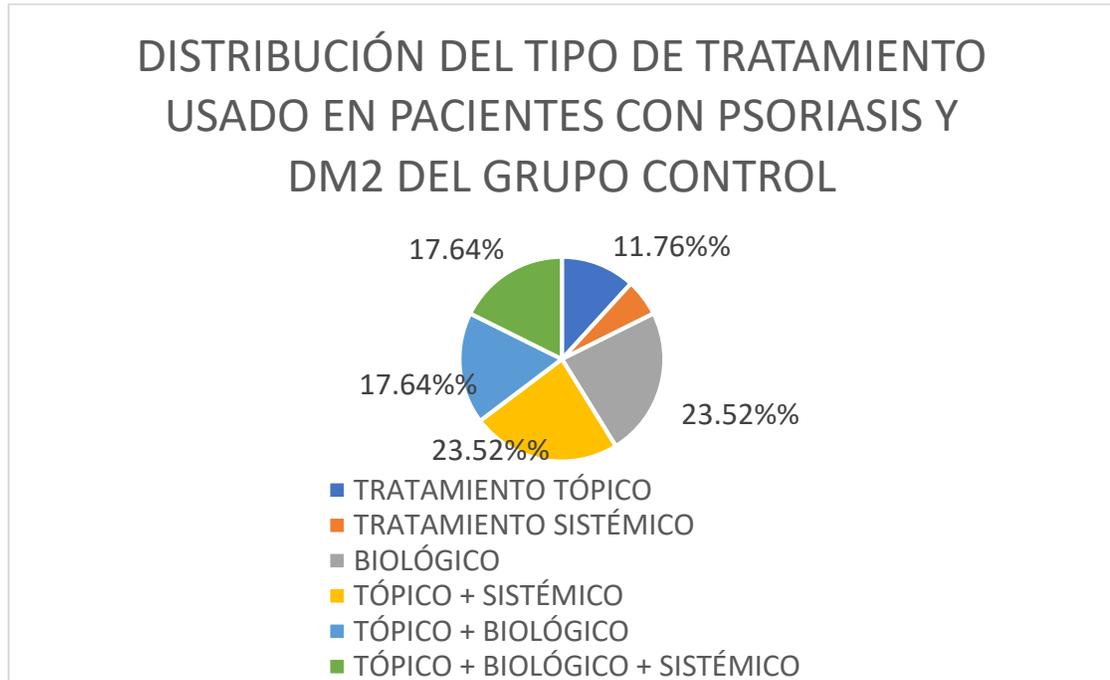
La proporción de los diferentes tratamientos utilizados para la psoriasis en el grupo de estudio se muestra en la **tabla 9**. Los tratamientos tópicos utilizados fueron pimecrolimus, ácido retinoico y betametasona + calcipotriol. El único tratamiento sistémico no biológico utilizado fue metotrexate; los biológicos utilizados fueron adalimumab, etanercept y secukinumab.

**Gráfica 9: Medicamentos utilizados para el tratamiento de psoriasis en pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV**



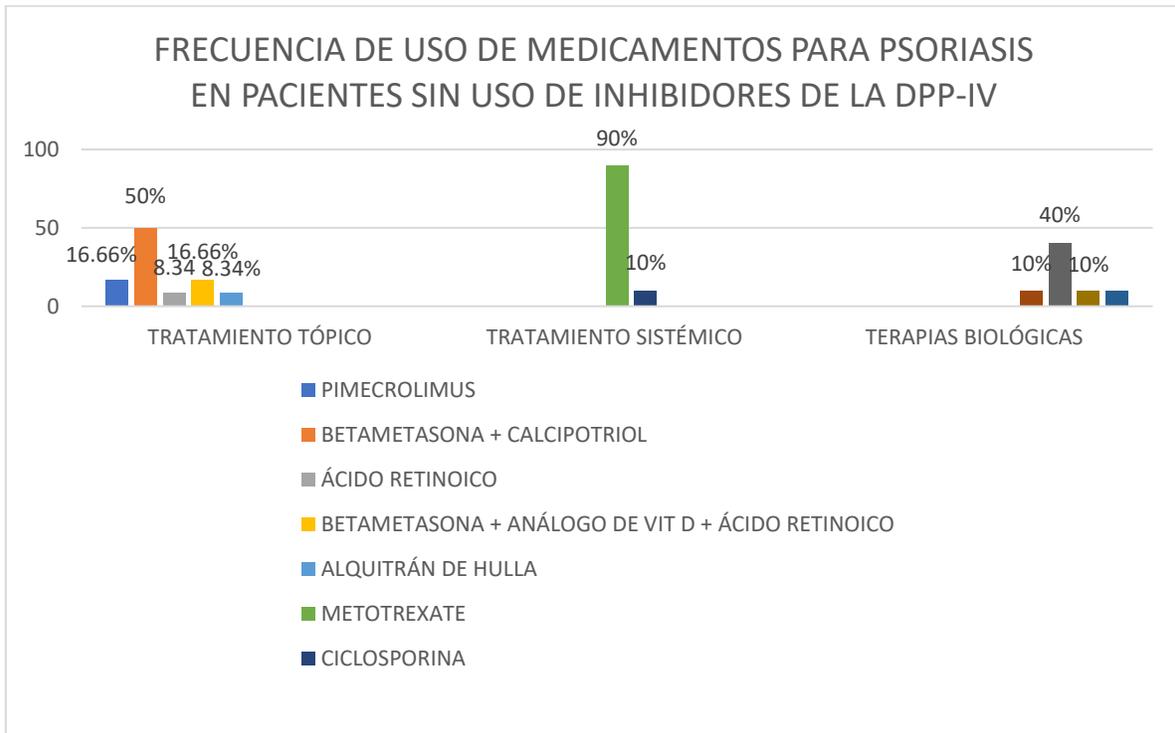
En el grupo control 2 (11.76%) pacientes tenían solo tratamiento tópico; 1 (5.88%) paciente sólo tratamiento sistémico no biológico, 4 (23.52%) solo con biológico; 4 (23.52%) con tratamiento tópico + sistémico, 3 (17.64%) con tratamiento tópico + biológico y 3 (17.64%) con tratamiento tópico, biológico y sistémico como se muestra en la **Gráfica 10**.

**Gráfica 10. Modalidades terapéuticas para la psoriasis de pacientes del grupo control**



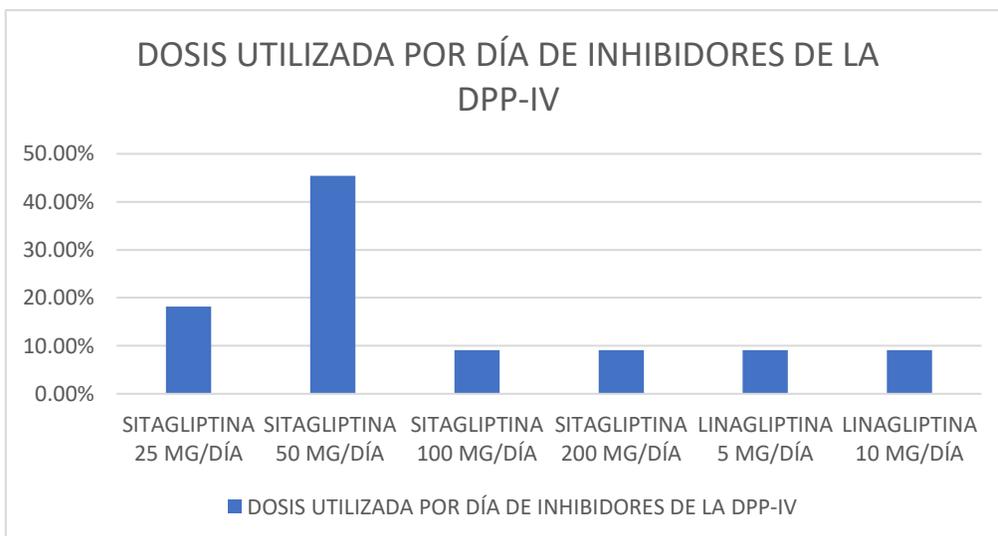
La proporción los tratamientos utilizados en el grupo control se muestran en la **Gráfica 11**. Los tratamientos tópicos utilizados en el grupo control fueron pimecrolimus, betametasona + calcipotriol, ácido retinoico y alquitrán de hulla. Los tratamientos sistémicos convencionales utilizados fueron metotrexate y ciclosporina. En este grupo los biológicos utilizados fueron Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab y Secukinumab.

**Gráfica 11: Medicamentos usados para la psoriasis de pacientes con esta patología y DM2 del grupo control**



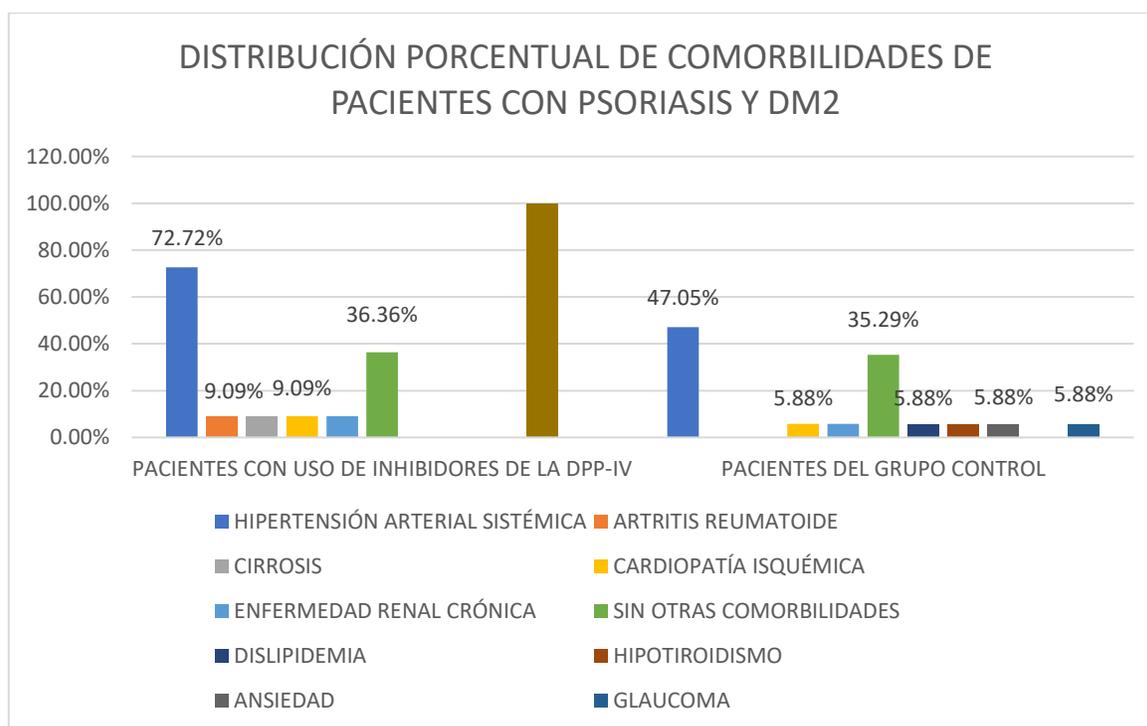
Los inhibidores de la DPP IV utilizados en el grupo de estudio fueron sitagliptina en 9 (81.81%) pacientes, las dosis variaron entre 25 y 200 mg/día, con dosis promedio de 61.1 mg/día y la dosis más empleada fue de 50 mg/día. Solo se utilizó linagliptina en 2 (18.18%) pacientes, uno recibía 5 mg/día y el otro 10 mg/día (**Gráfica 12**).

**Gráfica 12: Frecuencia de uso de fármacos inhibidores de la DPP-IV por dosis y fármaco**



Tanto en el grupo control como en el de estudio los pacientes tuvieron otras comorbilidades que se muestran en la **Gráfica 13**. En el grupo de estudio 8 (72.72%) pacientes tuvieron Hipertensión arterial sistémica; 1 (9.09%) Cirrosis hepática, 1 (9.09%) Enfermedad renal crónica, 1 (9.09%) Cardiopatía isquémica y 1 (9.09%) artritis reumatoide). En el grupo control 8 (47.05%) pacientes tuvieron Hipertensión Arterial Sistémica; 1 (5.88%) paciente cirrosis, 1 (5.88%) hipotiroidismo, 1(5.88%) trastorno de ansiedad, 1 (5.88%) glaucoma, 1 (5.88%) Enfermedad Renal Crónica y 1 (5.88%) dislipidemia.

**Gráfica 13: Comorbilidades de pacientes con psoriasis y DM2**



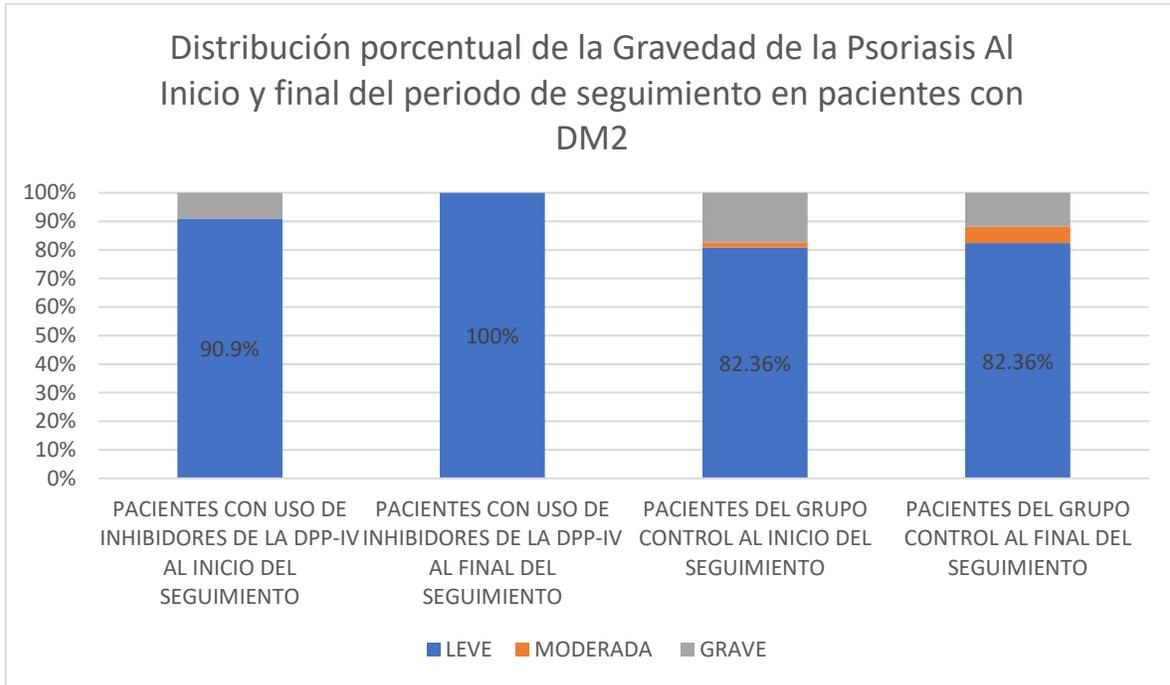
Las mediciones del PASI tanto inicial como final fueron discretamente menores en el grupo de pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV comparado con el grupo control, como se observa en la **Tabla 3**. La mayoría de los pacientes se encontraban con psoriasis leve de acuerdo PASI 6 meses previos a la captura de datos, que fue considerado como PASI inicial, y el PASI final que fue registrado fue el de su última consulta. (**Gráfica 14**). De los 11 pacientes del grupo de estudio, 10 (90.9%) estaban clasificados por PASI inicial con enfermedad leve y 1 (9.1%) con enfermedad grave. El paciente clasificado como grave a los 6 meses tenía enfermedad leve y todos los pacientes mejoraron sus números absolutos de PASI. En el grupo control, 14 (82.36%) pacientes se encontraban dentro del grupo de enfermedad leve, y 3 (17.64%) como enfermedad grave. Todos los pacientes tuvieron mejoría en las cifras absolutas de PASI ( $p=0.005$ ) independientemente del tratamiento utilizado para el control de la psoriasis, un paciente del grupo de grave al final del estudio fue clasificado como moderado. No hubo diferencia estadísticamente significativa ni del PASI inicial

( $p=0.494$ ) ni del PASI final ( $p= 0.568$ ) entre ambos grupos (**Gráfica 15**). El promedio de mejoría de **todos** los pacientes fue de 60.71%; la mejoría de los pacientes de estudio fue de 62.88% en promedio y del grupo control 59.1% (**Gráfica 16**).

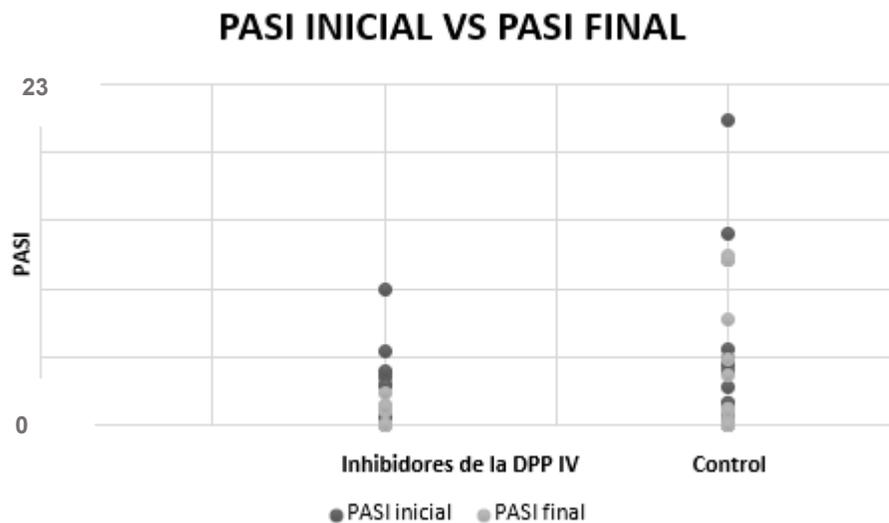
**TABLA 3: COMPORTAMIENTO DEL PASI DE LOS PACIENTES CON PSORIASIS Y DM2**

VARIABLE	TOTALIDAD DE PACIENTES	PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	GRUPO CONTROL	VALOR DE p
<b>PASI inicial</b>	4.19 (rango 0-22.4)	3.21 (rango 0-10)	4.83 (rango 0-22.4)	0.494
<b>PASI final</b>	1.97 (rango 0-12.4)	0.89 (rango 0-1.5)	2.68 (rango 0-12.4)	0.568
<b>Gravedad de la psoriasis por PASI al inicio</b>	Leve 24 (85.7%) Moderada 0 (0%) Grave 4 (14.3%)	Leve 10 (90.9%) Moderada 0 (0%) Grave 1 (9.1)	Leve 14 (82.36%) Moderada 0 (0%) Grave 3 (17.64%)	NA
<b>Gravedad de la psoriasis por PASI al final del estudio</b>	Leve 25 (89.28%) Moderada (3.57%) Grave (7.14%)	Leve 11 (100%) Moderada 0 (0%) Grave 0 (0%)	Leve 14 (82.36%) Moderada 1 (5.88%) Grave 2 (11.76%)	NA
<b>Delta PASI</b>	60.71% (rango 0-100%)	62.88% (rango 0-100%)	59.1% (rango 0-100%)	0.487

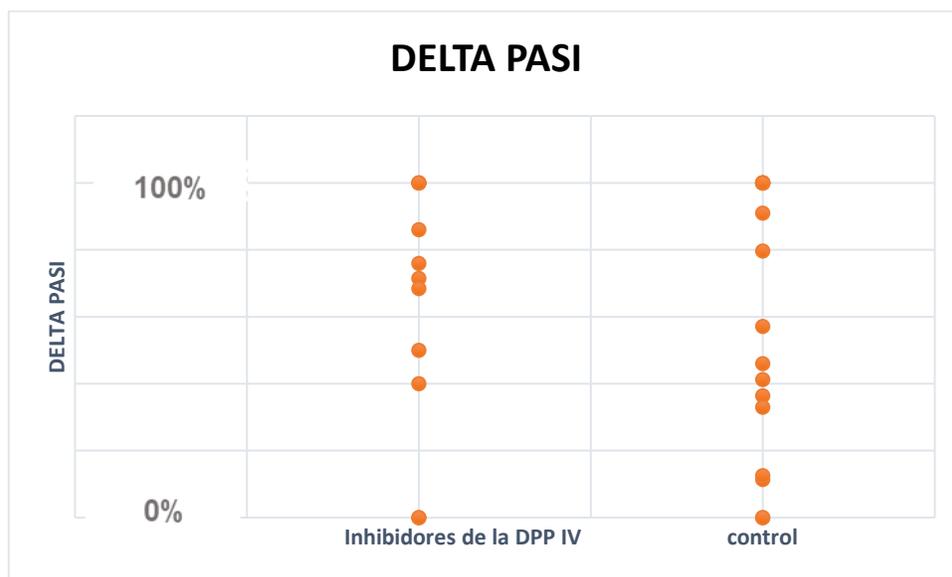
**GRÁFICA 14: Clasificación de la gravedad de la psoriasis por PASI de los pacientes diabéticos con uso de inhibidores de la DPP-IV al inicio y final del seguimiento**



**GRÁFICA 15: Comparación de PASI inicial y final en ambos grupos de pacientes**



**GRÁFICA 16: Comparación entre grupos del  $\Delta$  PASI**

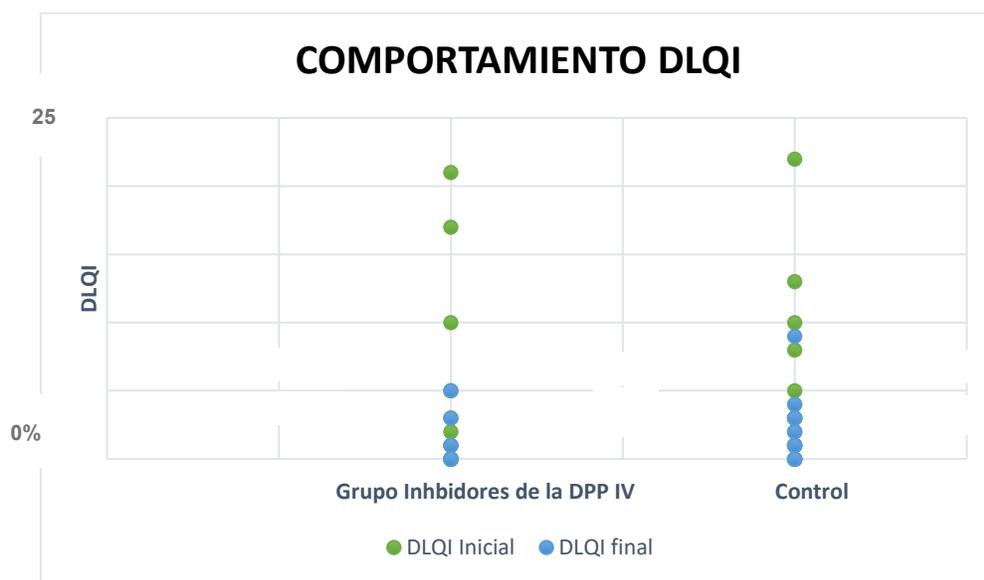


Todos los pacientes tuvieron mejoría en la calidad de vida medida por la escala de DLQI ( $p=0.003$ ) en los 6 meses registrados, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de estudio y el control como se muestra en la **tabla 4**. La media inicial en el grupo de estudio fue de 5.27 puntos con un rango de 0 a 21 comparado en el grupo control que fue de 4.41 con rango de 0 a 22 puntos con un valor de  $p=0.489$ ; al final del estudio la media de DLQI del grupo de estudio fue de 1 (con un rango de 0-5) y en el grupo control 1.8 (rango de 0-9) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con  $p=0.487$ . (**Gráfica 17**).

**TABLA 4: DLQI al inicial y final del periodo de estudio en pacientes con DM2 Y Psoriasis**

VARIABLE	TOTALIDAD DE PACIENTES	PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	PACIENTES DEL GRUPO CONTROL	VALOR DE p
Afección de la calidad de Vida por DLQI al inicio	4.78 (rango 0-22)	5.09 (rango 0-21)	4.58 (rango 0-22)	0.489
Afección de la calidad de vida por DLQI al final del estudio	1.5 (rango de 0-9)	1 (rango de 0-5)	1.8 (rango 0-9)	0.487

**GRÁFICA 17: DLQI en pacientes con Psoriasis y DM2**



La BSA tuvo una media inicial en el grupo de estudio de 2.54% y 5.3 % en el grupo control (**Tabla 5**). Al compararse ambos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.658$ ). La BSA al final del estudio fue de 0.8 % en el grupo de estudio y 2.23 % en el grupo control ( $p=0.571$ ) (**Gráfica 18**); a pesar de que ambos grupos mejoraron no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**TABLA 5: BSA en pacientes con Psoriasis Y DM2**

VARIABLE	TODOS LOS PACIENTES	PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES LA DPP-IV	PACIENTES CONTROL	VALOR DE p
BSA inicial	4.12% (rango 0-37)	2.5% (0-10%)	5.14 % (rango 0-37%)	0.658
BSA final	2.28% (rango 0-9-8)	0.8 (rango 0-2.9%)	2.23% (rango 0-9.8)	0.571

**GRÁFICA 18: Comportamiento comparativo de la BSA en pacientes con Psoriasis Y DM2 de pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV y aquellos que no los usan**

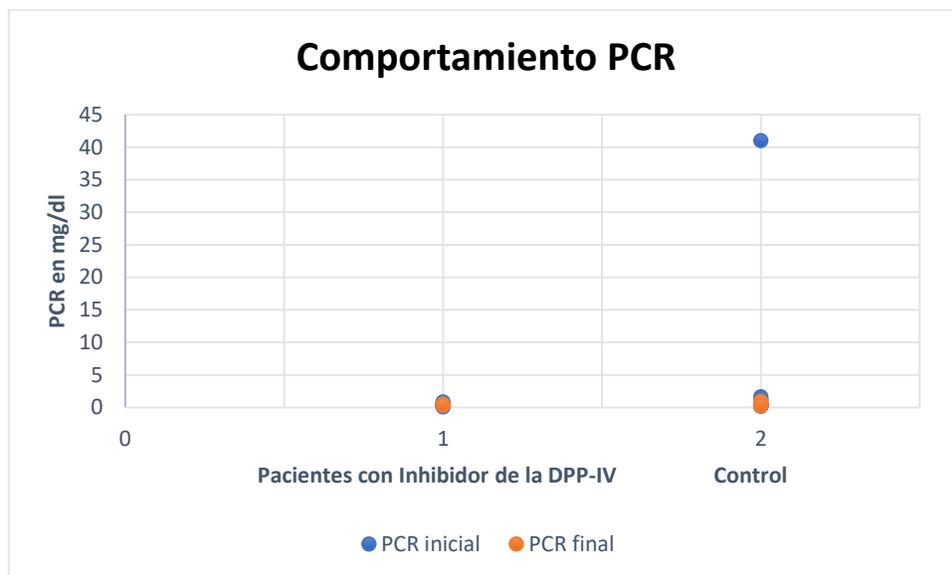


La PCR (**Tabla 6**) tuvo rangos menores en los pacientes con uso de inhibidores de la DPP-IV respecto a los controles tanto en los valores iniciales ( $p=0.093$ ) como en los finales ( $p=0.366$ ) pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos (**Gráfica 19**).

**TABLA 6: Comportamiento de la PCR en pacientes con psoriasis y DM2**

VARIABLE	TOTALIDAD DE PACIENTES	DE PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	CON DE GRUPO CONTROL	VALOR DE p
PCR inicial	1.64 mg/dl	0.41 mg/dl (rango 0.31-0.85 mg/dl)	2.88 (rango 0.1-41 mg/dl)	0.093
PCR final	0.47 mg/dl	0.43 mg/dl (rango 0.31-0.51 mg/dl)	0.51 mg/dl (rango 0.3-0.96 mg/dl)	0.366

**GRÁFICA 19: Comparativa de los niveles de PCR en pacientes con Psoriasis y DM2 tratados con inhibidores de la DPP-IV contra los que no los utilizan**

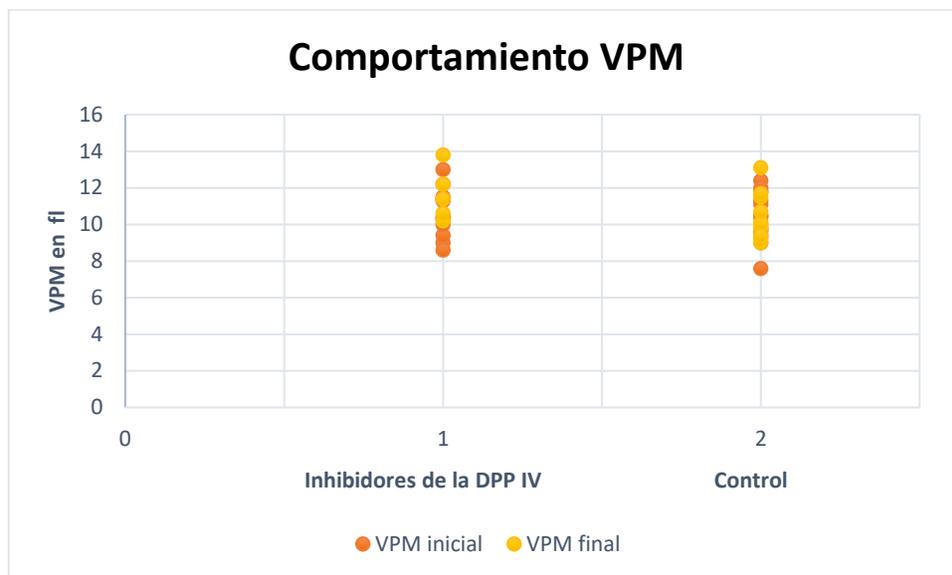


El valor promedio del VPM estuvo elevado tanto al inicio como al final en ambos grupos y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del VPM. (**tabla 7, Gráfica 20**) La activación plaquetaria no tuvo relación con la gravedad de la psoriasis ( $p=0.331$ ) ni con la terapéutica empleada ( $p=0.098$ ).

**TABLA 7: Caracterización del VPM en pacientes con Psoriasis y DM2**

VARIABLE	TOTALIDAD DE PACIENTES	DE USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	CON DE GRUPO CONTROL	VALOR DE p
VPM inicial	10.52 fl	10.4 fl (rango 7.6-12.4 fl)	10.64 fl (rango 8.6-13 fl)	0.319
VPM final	11 fl	10.36 fl (rango 9-13.1 fl)	11.64 fl (rango 10.2-13.8 fl)	0.356

**GRÁFICA 20: VPM comparativo entre pacientes con Psoriasis y DM2 con uso de inhibidores de la DPP-IV contra aquellos sin su uso**

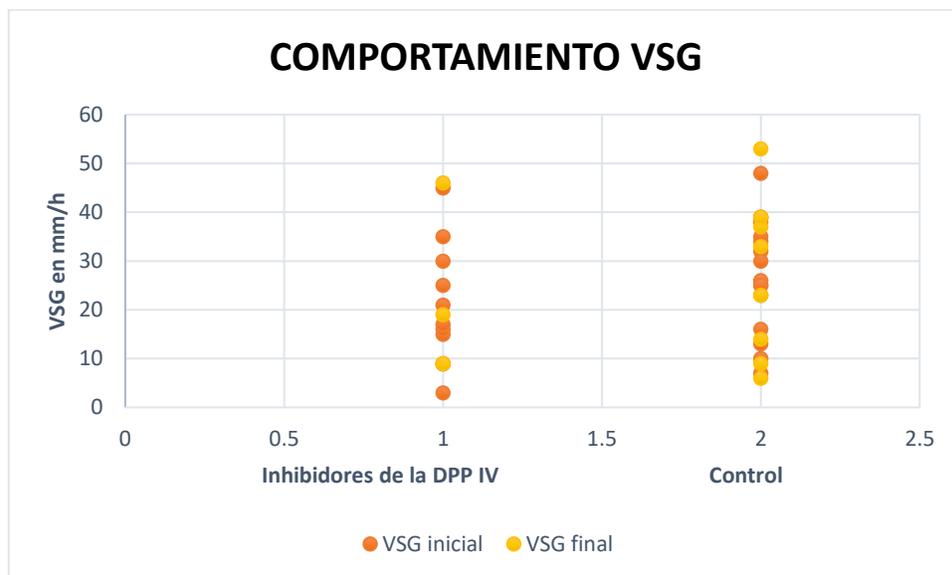


El valor de la VSG estuvo elevado en la mayoría de los pacientes en las medidas iniciales. La media general fue de 23.87 mm/h, la de los pacientes del grupo de estudio fue de 20.44 mm/h y en el grupo control fue de 27.55 mm/h con un valor de  $p=0.029$  lo que indica que los pacientes que recibían inhibidores de la DPP-IV tuvieron menor elevación de la VSG. El valor de la VSG final fue en promedio de 25.7 mm/h en todos los pacientes, de 24.66 mm/h en el grupo de estudio comparado con 26.75 mm/h en el grupo control lo que muestra una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un valor de  $p=0.032$ . El análisis post Hoc confirma estas diferencias con una  $p=0.036$ . **(Tabla 8)** Sin embargo llama la atención que en el grupo de estudio la media de VSG aumentó en el tiempo y la del grupo control bajó ligeramente **(Gráfica 21)**.

**TABLA 8: Niveles de VSG en pacientes con Psoriasis y DM2**

VARIABLE	TOTALIDAD PACIENTES	PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	PACIENTES DEL GRUPO CONTROL	VALOR DE p
VSG inicial	23.87 mm/hora	20.44 mm/hora (rango 3-45 mm/hora)	27.5 mm/hora (rango 7-48 mm/hora)	0.029
VSG final	25.7 mm/hora	24.66 (rango 9-46 mm/hora)	26.75 (rango 6-53 mm/hora)	0.032

**GRÁFICA 21: Comparativo del comportamiento de la VSG en pacientes con Psoriasis y DM2 tratados con inhibidores de la DPP-IV y aquellos que no los utilizan**



El valor de VSG se mantuvo elevado independientemente de la gravedad de la psoriasis y de la terapéutica empleada, probablemente porque el tamaño de la muestra es pequeño en ambos grupos y se requiera un análisis multivariado.

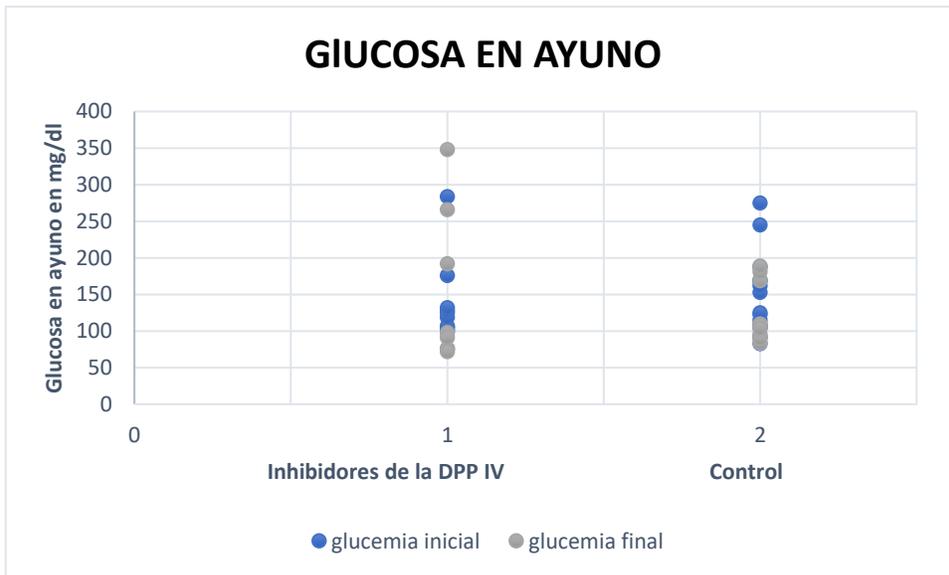
Los niveles de glucosa y de HB1AC registrados en la totalidad de los pacientes el promedio de glucosa en ayuno inicial fue de 138.83 mg/dl, en los pacientes del grupo de estudio fue de 132.36 mg/dl y en el grupo control de 145.31 mg/dl. El promedio de glucosa del último registro fue de 149.22 mg/dl en todos los pacientes, de 163.28 mg/dl en el grupo de estudio y 135.16 en el grupo control. **(Tabla 9, Gráfica 22)** Es decir en promedio los pacientes empeoraron globalmente en el grupo de estudio, sin embargo, mejoraron en promedio en el grupo control. El promedio de las HB1AC de todos los pacientes inicialmente estuvo elevado en 8.16%, sin embargo, no pudimos hacer un análisis más profundo ya que el valor de este estudio de laboratorio no se encontraba registrado en todos los pacientes. **(Tabla 9, Gráfica 23).**

**TABLA 9: Control glucémico de pacientes con Psoriasis y DM2**

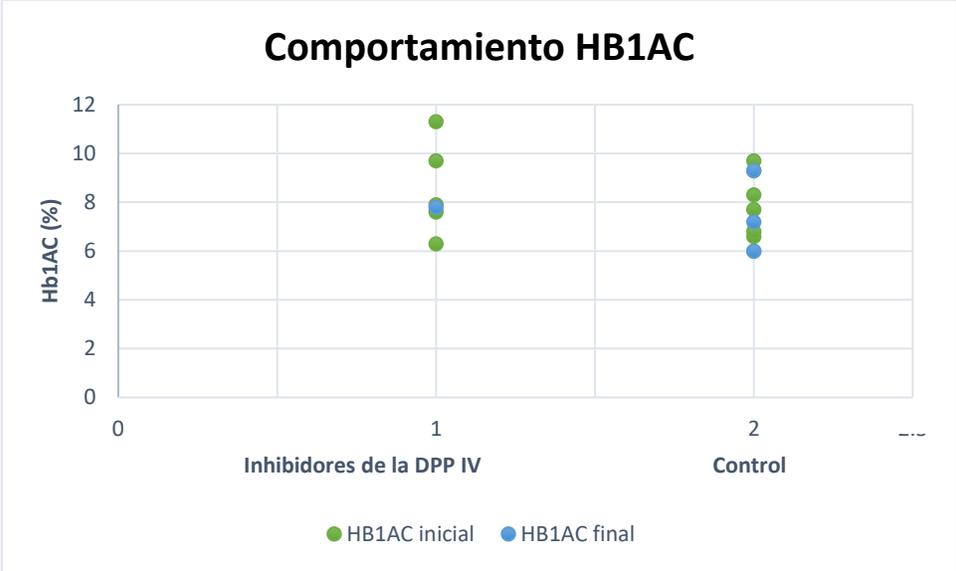
VARIABLE	TOTALIDAD DE PACIENTES	DE PACIENTES CON USO DE INHIBIDORES DE LA DPP-IV	GRUPO CONTROL
Promedio Glucosa en ayuno inicial	138.83 mg/dl (rango 72-384 mg/dl)	132.36 mg/dl (rango de 76-384 mg/dl)	145.31 mg/dl (rango de 72-275 mg/dl)

Promedio Glucosa en ayuno final	149.22 mg/dl (rango 72-189 mg/dl)	163.28 mg/dl (rango 72-348 mg/dl)	135.16 mg/dl (rango 84-189 mg/dl)
Promedio Hb1AC inicial	8.16 % (rango 6-11.3%)	8.56 % (rango de 6.3 a 11.3 %)	7.77 % (rango 6-9.7 %)
Promedio Hb1AC final	7.65%	7.8% (valor único)	7.5% (rango 6-12%)

**GRÁFICA 22: Comparativa de la glucosa en ayuno en pacientes con Psoriasis y DM2 tratados con Inhibidores de la DPP-IV contra los que no los utilizan**



**Gráfica 23: Comparativa de los niveles de Hb1AC de pacientes con psoriasis y DM2 con inhibidores de la DPP-IV y aquellos que no los utilizan**



## 9.- DISCUSIÓN

Aunque existen varios reportes de pacientes con psoriasis y DM2 que mejoraron clínicamente de la psoriasis cuando iniciaron tratamiento para el control de la glucosa con un inhibidor de la DPP-IV <sup>8,9,13,17,18</sup>, en el presente estudio no se pudo demostrar estadísticamente el efecto clínico benéfico del uso de inhibidores de la DPP-IV sobre la psoriasis, sin embargo los valores absolutos y porcentuales clinimétricos del PASI, BSA, DLQI fueron menores en pacientes que utilizaban inhibidores de la DP-IV.

Al finalizar nuestro estudio encontramos las siguientes limitantes: la muestra recolectada fue pequeña, los pacientes que utilizaron fármacos inhibidores de la DPP-IV tenían diferentes tiempos de uso y diferentes dosis indicadas, en algunos casos subóptimas, lo que impide hacer un análisis más específico; no hubo un seguimiento uniforme de todos los casos, no se utilizaron marcadores de inflamación específicos de la psoriasis o aquellos que son modificados por el uso de los inhibidores de la DPP-IV, y los pacientes se encontraban ya bajo tratamiento para la psoriasis.

Llama mucho la atención que en promedio la mayoría de los pacientes diabéticos con psoriasis de nuestro estudio a pesar de estar con diferentes tratamientos hipoglucemiantes estaban con descontrol glucémico, lo que indica que debemos reforzar las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas para lograr un control adecuado en estos pacientes, que tienen un riesgo cardiovascular incrementado con respecto a la población general.

## **10.-CONCLUSIÓN**

Aunque en el presente estudio no se pudo demostrar estadísticamente la efectividad de los inhibidores de la DPP-IV en el curso clínico de la psoriasis de pacientes con psoriasis y DM2 sería interesante hacer un estudio prospectivo y experimental para confirmar o descartar definitivamente nuestra hipótesis.

Dado que la mayoría de los pacientes a pesar de estar recibiendo un tratamiento hipoglucemiante se encontraban en descontrol glucémico es necesario establecer un programa multidisciplinario de tratamiento integral educativo tanto para pacientes como personal médico para lograr un control óptimo de la DM2.

## 11.-REFERENCIAS

- 1.-Greb J, Godmiz A, Elder J et al. PRIMER Psoriais. Nature Reviews; 2016; 2:1-171
- 2.-Boenckhe W, Schön M. Seminar Psoriasis, The Lancet, 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
- 3.-Vella A. Mechanism of DPP-4 Inhibitors, New Insights. The New Journal of Endocrinology and Metabolism. 2007;97(8):2626-2628
- 4.- Kagal U, Basagaraj Avandi et al. Effect of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors on acute and subacute models of inflammation in male Wistar rats: An experimental study. Int J Appl Basic Med Res 2017;7(21):26-31
- 5.- Renna N, Diez E, Miatello R. Effects of Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitor about Vascular Inflammation in a Metabolic Syndrome Model. PLoS One 2014;9(9): e106563
- 6.-Királi K, Kozsurek M, Barta B. Glial cell type-specific changes in spinal dipeptidyl peptidase 4 expression and effects of its inhibitors in inflammatory and neuropatic pain. Scientific Reports.2018; DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21799-8>
- 7.-Zheng S, Roddick A, Agahar-Raffar R, Shun-Shin M. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;319(15):1580-1591. doi:10.1001/jama.2018.3024
- 8.- Nishioka T, Sinohara M, Tanimoto N. Sytagliptin, a dipeptidil peptidasa-IV inhibitor improves psoriasis. Dermatolog. 2012;224(1):20-21
- 9.- Lynch M, Ahern T, Timoney I. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and narrow-band ultraviolet-B light in psoriasis (DINUP): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. 2016 (27)9 doi: 10.1186/s13063-016-1157-z
- 10.-Patil H, Badarin F, Shami H et al. Meta-Analysis of Effect of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Card 2012;110(6): 826-833
- 11.-Dicker D. DPP-4 Inhibitors Impact on glycemic control and cardiovascular risk factors. Diabetes Treatments 2011;34(S2):S76-S278
- 12.-Schwartz, De fronzo. Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type2 Diabetes? The time has come for GLP-1 receptor agonists!. DIABETES CARE 2013;36(7):2112-2117

- 13.- Lynch M, Tobin A, Ahern T, O´Shea D, Kirby B. Sitagliptine for Severe Psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2014;39(7):841-842
- 14.- Hatwal A. Inflammation and Incretins. *Indian J Endocr Metab* 2012;16(8):239-241
- 15.- Miranda Aguirre AI, Guevara Sanginés EG. Evaluación del volumen plaquetario medio como marcador de inflamación en pacientes con psoriasis en tratamiento [Especialidad en Dermatología]. UNAM; 2019
- 16.-Al-Badri MR, Azar ST. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with psoriasis. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014;5(2):34-38
- 17.- Faurischou A, Knop FK, Thyssen JP, Zachariae C, Skov L, Vilsboll T. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. *Acta Diabetol* 2014;51(1):147-150
- 18.- Nagai H, Fujiwara S, Takahashi Fujiwara S, Takahashi Y, Nishigori C, Ameliorating effect of the novel dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin on psoriasis: A report of two cases. *J Dermatol* 2015;42(11):1094-1097. doi:10.1111/1346-8138.12955
- 19.- Quintanilla García C, Zuñiga Guajardo S. El efecto incretina y su participación en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010;48(5):509-520