



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“CORRELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA VASODILATADORA
ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL,
MARCADORES DE INFLAMACION Y GROSOR DE INTIMA
MEDIA EN PACIENTES CON PSORIASIS”**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. MARTHA OLIVIA CALDERA MEJÍA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

ASESOR: DR. OSCAR ORIHUELA RODRÍGUEZ

DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ



MEXICO D.F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. DIANA G. MENES DIAS
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. ORCAR ORIHUELA RODRIGUEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGIA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

MI AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios por el regalo de la vida, y por guiarme en cada paso que he dado a través de este largo camino de la Medicina.

A mis asesores el Dr. Oscar Orihuela Rodríguez y Alfredo Arévalo López, por su enseñanza, su paciencia y la confianza que depositaron en mí para la realización de este trabajo.

A mis maestros por ser ejemplo de excelencia médica, y por brindarme las herramientas con las que trabajaré en la próxima etapa de mi vida, así como transmitirme su pasión por la Medicina Interna.

A mis padres por su amor, comprensión y apoyo incondicional en cada uno de mis proyectos, por enseñarme a dar siempre el mayor esfuerzo y sin quienes no hubiera sido posible llegar hasta aquí. A mi padre por enseñarme el mundo de la Medicina y ser siempre un ejemplo para mí.

A mis hermanos Michelle, Kristelle y Carlos Andrei quienes siempre han estado conmigo, por su apoyo, y por la alegría que me han brindado a lo largo de mi vida.

A mis amigos y a todas las personas que me brindaron su apoyo durante la realización de este trabajo. Por sus consejos y su invaluable aliento y estímulo.

Agradezco a Armando por su apoyo y por ser parte de mi vida, y a Santiago por ser mi inspiración y a quien dedico este trabajo.

Martha Olivia Caldera Mejía

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
JUSTIFICACIÓN	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	36
ANEXOS	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

“CORRELACION ENTRE LA RESPUESTA VASODILATADORA ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCION ENDOTELIAL, MARCADORES DE INFLAMACION Y GROSOR INTIMA MEDIA EN PACIENTES CON PSORIASIS”

Objetivo: Determinar la correlación entre la respuesta vasodilatadora anormal y los marcadores de inflamación con disfunción endotelial, entre el aumento del grosor de la capa íntima media de las carótidas y los marcadores de inflamación sistémica con el grado de disfunción endotelial.

Material y métodos:

Se realizará un estudio piloto transversal comparativo con dos grupos: 15 pacientes con el diagnóstico de Psoriasis y 15 controles sanos. Las maniobras a realizar serán: medición de la arteria braquial mediante ultrasonido de alta resolución, y medición de biomarcadores séricos de inflamación sistémica y correlacionar con la presencia de disfunción endotelial en pacientes con el diagnóstico de Psoriasis, sometidos a tratamiento.

Los procedimientos a realizar serán Ecocardiograma transtorácico con un equipo Phillips iE33 en eje longitudinal largo, apical, tisular. Se realizará medición de ambas arterias carótidas mediante ultrasonido doppler vascular, se medirá el grosor de la capa íntima media de ambas carótidas y posteriormente se realizará Doppler carotídeo bilateral. La última medición se realizará en la arteria braquial del brazo derecho realizando una marca en la piel para ubicar posteriormente el lugar a medir, el diámetro será tomado en sístole. Posteriormente se inducirá isquemia con el manguito del baumanómetro con 50 mmHg superior a la basal sistólica reportada en un tiempo de 3 minutos. Al minuto se realizará la segunda medición en el sitio previamente marcado.

Resultados No hubo diferencia significativa en las características, demográficas, clínicas y de perfil lipídico de los pacientes. Los valores para la media de la VSG fueron significativamente más altos en los pacientes con psoriasis: 14.60 ± 8.73 , y para el grupo control 8.73 ± 1.5 , $p=0.000$. La media para el FMD fue de 12.53% en los pacientes con psoriasis Vs 26.57% en el grupo control, $p=0.000$. El grosor de IM se reportó en 0.22 ± 0.255 en el grupo psoriasis y de $0.67 \text{mm} \pm 0.311$ en los controles sanos, $p=0.000$. En el análisis de correlación se encontró asociación positiva entre los niveles de VSG y FMD (índice de correlación de Pearson de -0.551 , $p=0.001$). Y se encontró una correlación inversa entre el FMD y el IMT (índice de correlación de Pearson 0.510 , $p=0.004$).

Conclusión: Existe una respuesta vasodilatadora anormal en los pacientes con psoriasis. Y existe un incremento en los niveles de VSG relacionados de manera inversa con la respuesta vasodilatadora. Además el grosor de la capa íntima-media está aumentado y tiene una relación directa con los niveles de VSG.

1.- Datos del Alumno

Caldera
Mejía
Martha Olivia
(044) 55-22-72-40-04
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Especialidad en Medicina Interna
508218246

2.- Datos del Asesor

Orihuela
Rodríguez
Oscar

Arévalo
López
Alfredo

3.- Datos de la tesis

CORRELACION ENTRE LA RESPUESTA VASODILATADORA ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL, MARCADORES DE INFLAMACION Y GROSOR DE INTIMA MEDIA EN PACIENTES CON PSORIASIS.

2010

I. INTRODUCCIÓN

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio vascular es un órgano distribuido en todo el organismo con multiplicidad de funciones físicas, bioquímicas y hormonales, como barrera de contención, regulador de flujo y de migración celular, así como modular de tono vascular local y de la expresión de factores de crecimiento y de hormonas locales responsables de influenciar procesos como el estrés oxidativo, la inflamación, la respuesta inmune, la trombosis, la remodelación vascular y la apoptosis, dependiendo de su exacto equilibrio, la salud cardiovascular.¹

Diversos factores pueden modificar las funciones del endotelio y provocar lo que se ha definido como disfunción endotelial, la cual puede definirse como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis.¹

Hace más de 150 años, Virchow postuló una triada que engloba condiciones que son necesarias para la formación de trombos; se incluyen alteraciones en el flujo sanguíneo, en la coagulación, y cambios en la pared vascular; si comparamos estas alteraciones con las observadas en la disfunción endotelial, son similares.¹

Dentro de las funciones antitrombóticas están la inhibición de la adhesión plaquetaria de la coagulación, y también regula el sistema trombosis-fibrinólisis; también actúa en el control de la actividad de las células musculares lisas (CML) de la capa media (tono vascular/proliferación) y modula el tránsito de macromoléculas como las lipoproteínas y la adhesión de los leucocitos (monocitos/linfocitos T) a la pared arterial.¹

DISREGULACIÓN DEL TONO VASCULAR EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL.

Las células endoteliales mediante un programa de expresión génica y la síntesis y procesamiento de proteínas altamente regulables son capaces de detectar los cambios tanto físicos (estrés mecánico hemodinámico) como químicos (liberación de moléculas en su entorno) y transformarlas en respuestas funcionales adaptativas. Ésta capacidad de adaptación le confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular.^{2,3.}

En el estudio de Furchgott y Zawadzki en el año de 1980 demostraron la importancia fundamental del endotelio como modulador de la respuesta vasodilatadora arterial, comprobaron que ciertas sustancias vasoactivas, como la acetilcolina, requieren de la integridad anatómica y funcional del endotelio vascular para producir su efecto sobre el músculo liso vascular a través de la presencia de una sustancia que ellos denominaron “factor relajante derivado del endotelio.”⁴ En 1986, Moncada y et al, establecieron la identidad del EDRF y demostraron que este factor es el óxido nítrico.⁵ El óxido nítrico (NO) es una de las moléculas sintetizadas por el endotelio que regula un mayor número de procesos homeostáticos locales. El NO se podría clasificar como una molécula ateroprotectora de origen endotelial; vasodilatador, antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las CML, antioxidante e inhibidor de la expresión de CAM y de la adhesión de monocitos. Por lo tanto a través de la alteración en la producción de NO se perturba profundamente la homeostasis vascular y se potencia el desarrollo de lesiones ateroscleróticas.⁵

MODIFICACIONES DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR EN LA DISFUNCION ENDOTELIAL

El endotelio es una monocapa de células conectadas por uniones intracelulares que restringe el tráfico de macromoléculas entre la sangre y la pared vascular. Dicho proceso se realiza mediante un complejo sistema microvesicular compuesto por

caveolas y un glucocálix en su superficie apical rico en glucosaminoglucanos sulfatados que permiten la absorción selectiva de diversas macromoléculas. La pérdida paulatina de la capacidad del endotelio para controlar el tráfico de macromoléculas hacia el interior de la pared permite un mayor depósito de moléculas como el fibrinógeno y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) iniciando el proceso de disfunción endotelial. El incremento en la permeabilidad endotelial parece vinculado con un proceso de contracción celular mediado por el calcio y con una desorganización del citoesqueleto celular. Diversos estímulos protrombóticos, inflamatorios o lipídicos producen cambios significativos en la permeabilidad endotelial.⁶

El flujo de LDL a través del endotelio se produce a favor del gradiente de concentración mediante un proceso de transcitosis que no está mediado por el receptor, potenciado por ciertos factores de riesgo como la hipercolesterolemia (que aumenta el gradiente de concentración) o la hipertensión (que incrementa la permeabilidad endotelial). Este efecto de las lipoproteínas parece vinculado con la desorganización que producen sobre la f-actina y con la inhibición de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, proceso que involucra la activación de la cinasa Rho/Rho. Concentraciones iatrogénicas de LDL y LDL oxidadas (LDL_{ox}) también regulan negativamente la síntesis e incrementan la degradación de proteoglicanos del heparán sulfato que compone la matriz extracelular del espacio subendotelial, a través de la inducción en la secreción de heparinasa lo que favorece la permeabilidad vascular.^{5,6}

INFLAMACIÓN EN LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La activación del endotelio conlleva la expresión/secreción de citocinas como la interleucina 1 (IL-1). Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDFG),

el fibroblasto básico (bFGF) y los factores quimiotácticos (proteína 1 quimiotáctica para los monocitos –MCP-1-) y la exposición proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) para receptores específicos de leucocitos circulantes. Actualmente se conocen diversas CAM que se agrupan fundamentalmente en dos familias: la familia de las selectinas como la E y la P, y las proteínas pertenecientes a las moléculas de adhesión vascular (VCM-1) y las moléculas 1, 2, y 3 de adhesión intercelular. Las CAM actúan como ligandos de las integrinas presentes en las membranas de los leucocitos. En los cultivos celulares se ha observado que las concentraciones aterogénicas de LDL (≥ 160 mg/dL) incrementan la expresión de moléculas de adhesión per se y la inducción de citocinas e incrementan la adhesión de monocitos.⁷

El proceso de adhesión comienza con el deslizamiento de los leucocitos sobre la superficie endotelial, la posterior adhesión y finalmente su transmigración. La fase de rodamiento y adhesión resulta de la interacción específica entre los leucocitos y las moléculas de adhesión expresadas por el endotelio. El rodamiento representa la interacción entre los leucocitos y las selectinas, con la consiguiente adhesión en la que participan otras CAM de la familia de las inmunoglobulinas como la ICAM y la VCAM. Los niveles de expresión de las CAM en las lesiones ateroscleróticas son superiores a los de las áreas que no presentan aterosclerosis; esta sobreexpresión, junto con la inducción de sustancias quimio atrayentes como MCP-1, facilita la unión y la migración de los monocitos en las áreas de lesión. El endotelio activado por agentes proinflamatorios y iatrogénicos, expresa CAM que no se hallan presentes en el endotelio normal, como VCAM-1 y sobre expresa otras como ICAM-1.⁷

PSORIASIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta del 2-3 % de la población, y está distribuida en todas las regiones del mundo, afectando por igual a mujeres y varones.⁸

La patogenia de la psoriasis está caracterizada por una activación inapropiada de la respuesta inmune celular, mediada por los linfocitos T, específicamente Th1 y Th17 en respuesta a un antígeno no identificado y que determina la generación de una cascada de citoquinas proinflamatorias que inducen diversos fenómenos en la piel, como la hiperproliferación de queratinocitos, pero que además crean un sustrato de inflamación sistémica.⁸

Los factores angiogénicos debidos a los queratinocitos epidérmicos se reconocen como inductores de proliferación vascular dérmica anormal y angiogénesis. Las concentraciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), se elevan significativamente en la psoriasis en placas, y las del suero se relacionan con la gravedad clínica de la enfermedad. La interacción entre el VEFG y el sistema de enlace de la angiopoyetina, es modulada por el TNF- α , por lo que la meta de diversos agentes biológicos terapéuticos es inhibir dicha vía de activación.⁸

La inflamación crónica mediada por Th1 ha sido reconocida como un factor importante en la patogenia de la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica. Este complejo de trastornos metabólicos y vasculares están relacionados con las moléculas de adhesión, anteriormente mencionadas, tales como ICAM-1 y E-selectina y factores angiogénicos tales como el factor de crecimiento endotelial (VEF-1), que se encuentran elevados en enfermedades autoinmunes, psoriasis y enfermedad arterial coronaria.^{8,9}

La asociación entre psoriasis y enfermedades metabólicas, ha sido materia de reconocimiento creciente, y ha motivado estudios orientados a identificar la psoriasis como un factor independiente de riesgo cardiovascular. En un estudio retrospectivo se confirmó el diagnóstico de comorbilidad en 73% de los expedientes clínicos de 753 pacientes en una clínica dermatológica universitaria estadounidense, en el que los diagnósticos más frecuentes fueron hipertensión, dislipidemia, diabetes y cardiopatía coronaria.^{9, 10}

En la mayor parte del mundo las enfermedad cardiovasculares son la causa principal de muerte, entre ellas, casi la mitad son consecuencia directa de cardiopatía isquémica y otro 20% de accidente cerebro vascular. En los pacientes psoriásicos este porcentaje se eleva al doble. En el decenio de 1960 aparecieron los primeros estudios del Framingham Heart Study, que informó formalmente sobre los factores de riesgo cardiovascular.^{9, 10,11} Desde el punto de vista epidemiológico, factor de riesgo es una característica de la persona o población que aparece en las primeras fases de la vida y se relaciona con aumento del riesgo de evolución futura de una enfermedad. Para que un factor de riesgo sea causal, el marcador de interés debe ser previo al comienzo de la afección y debe existir verosimilitud biológica.^{9, 10,11}

No todos los eventos coronarios afectan a personas con los múltiples factores de riesgo tradicionales. Ciertas anomalías aisladas de la inflamación, la hemostasia o trombosis pueden ser de suma importancia, por lo que se reconocen nuevos biomarcadores de riesgo (proteína C reactiva, homocisteína y lipoproteína A), como en el caso de pacientes con una enfermedad crónica inflamatoria como la psoriasis. También se ha observado mayor prevalencia de eventos tromboembólicos, de insuficiencia cardíaca y de hiperhomocisteinemia, así como disminución del ácido fólico.¹² Un estudio reciente de cohorte identificó a la psoriasis como factor de riesgo independiente para infarto de miocardio.¹³ Encontró que los pacientes más jóvenes

(30-40 años) con psoriasis grave tenían casi el doble de riesgo de infarto agudo al miocardio respecto de los de sin psoriasis. En contraste, la elevación en los pacientes mayores de 60 años fue de solo 36%. Los pacientes tenían entre 20-90 años de edad y el seguimiento fue durante 5.4 años. En el mismo estudio se encontró un aumento significativo de la prevalencia (59.4 vs 28.1%) y gravedad (3.7 vs 0.0) del grado de calcificación coronaria mediante tomografías multicorte, en 32 pacientes con psoriasis y su grupo control, lo que indicó la enfermedad cardiovascular e identificó a la dermatitis como factor de riesgo independiente para calcificación coronaria.¹³

PSORIASIS Y SINDROME METABÓLICO

La obesidad abdominal es el principal factor patogénico del síndrome metabólico, pues este tejido adiposo funciona como un órgano endocrino que libera adipocinas, ácidos grasos libres y angiotensina II. La obesidad también puede favorecer la psoriasis al fungir como estado que promueve la inflamación, pues el tejido adiposo es rico en mediadores de ésta.¹⁴

Los ácidos grasos libres inhiben la captación glucosa en los músculos, lo que contribuye a la resistencia a la insulina y en combinación con la angiotensina II, tiene un efecto lesivo sobre el páncreas, la angiotensina II también contribuye al desarrollo de hipertensión arterial por su efecto vasoconstrictor, el TNF- α y otras citocinas disminuyen la eficacia de la insulina.¹⁵

La hiperglucemia y los ácidos grasos libres elevados aportan el sustrato para el aumento de la producción hepática de triglicéridos, lo que a su vez disminuye las concentraciones de HDL circulante. Se desconoce cuál es exactamente el antígeno que desencadena la psoriasis, sin embargo se considera la posible participación de la dislipidemia, pues de suyo afecta al sistema inmunitario. En pacientes con psoriasis se han encontrado autoanticuerpos que reconocen a las LDL oxidadas. Estos hallazgos permiten concluir que las alteraciones en los lípidos de pacientes con

psoriasis pueden inducir aterosclerosis, y también facilitar y mantener la reacción inflamatoria de la piel.¹⁵

En un estudio efectuado con 338 pacientes con psoriasis y grupo control se encontró mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis (30.1 vs 20.6%). No hubo diferencia entre hombres y mujeres, fue más frecuente después de los 40 años de edad. Además se observó que en los pacientes con síndrome metabólico la psoriasis se desencadenó a una edad más temprana, y hubo relación con la duración de la enfermedad, pero independientemente de la gravedad.¹⁶

PSORIASIS E INSUFICIENCIA CARDIACA

La psoriasis no solo se ha relacionado con daños microvasculares, también se han realizado estudios donde se evidencia daño a la macrovasculatura. En un estudio turco de casos y controles que incluyó 216 pacientes en cada grupo. Se comprobó disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en 60 pacientes (27.8%) y en 30 controles (13.9%). En 30 pacientes (13.9%) y en 11 controles (5.1%) se observaron alteraciones de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo mientras que se detectó hipertrofia ventricular izquierda en 24 pacientes y 10 controles (11.1% y 4.6% respectivamente). También se verificó una asociación importante entre la psoriasis palmoplantar y los trastornos valvulares ($p = 0.017$). La enfermedad cutánea de mayor duración se asoció con incidencia más alta de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo ($p < 0.001$), con presión arterial sistólica más alta ($p < 0.001$) y presión arterial diastólica más elevada ($p < 0.001$).^{9, 10}

MEDICIÓN DE LA REACTIVIDAD VASCULAR (FUNCIÓN ENDOTELIAL).

La evaluación de la disfunción endotelial en su vertiente de vaso reactividad es una herramienta útil y validada, es decir la función endotelial es un fenómeno medible, y se han desarrollado varios métodos: estudios intracoronarios (administración de

acetilcolina, y el evidente flujo lento o datos de ello como el vasculamiento del medio de contraste), tomografía por emisión de positrones, pletismografía, ultrasonido braquial, y estudios venosos.^{11, 12,13}

La vasodilatación de la arteria braquial mediada por flujo (FMD) es un método no invasivo que ha sido reconocido como marcador indirecto de la fase preclínica de la aterosclerosis. Se ha demostrado la correlación de la FMD de la arteria braquial con enfermedad arterial coronaria. Schroeder et al realizaron un estudio y en base a sus resultados proponen que la medición del FMD debe ser realizada como prueba de escrutinio en la detección de enfermedad arterial coronaria.¹⁷ En este estudio se incluyeron 122 pacientes con sospecha clínica de enfermedad coronaria. De estos pacientes se encontró que 101 presentaron por lo menos una lesión intracoronaria demostrada por angiografía.¹⁷

La ultrasonografía de vasos periféricos es una herramienta precisa para detección de aterosclerosis, ya que las lesiones tempranas, se pueden relacionar con el grosor de la capa íntima-media de los vasos periféricos, el diámetro intraluminal y la poca distensibilidad de la pared del vaso ante un estímulo físico o químico.^{18, 19}

La medida de la capa íntima-media de vasos periféricos es una prueba viable de realizar y también aparece como reflejo de una fase temprana de aterosclerosis. Debido a que es una prueba no invasiva, y que no expone al paciente a radiación puede realizarse en pacientes asintomáticos, incluso con mediciones seriales y obtener resultados inmediatamente.^{18,19,20,21}

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de muerte y el mayor problema de salud pública en el mundo. En enero de 2008 se publicó el estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factors Multiple Evaluation in Latin America), donde se encuentra que la población mexicana en comparación con otros países latinos tiene más riesgos de sufrir más infartos de miocardio y mayor incidencia de DM2 y Obesidad.

Existe evidencia consistente sobre la asociación de psoriasis y enfermedad cardiovascular, aunque se ignora la magnitud de este problema entre los pacientes mexicanos. A partir del reconocimiento del riesgo de anomalías cardiovasculares en los pacientes con psoriasis, y cuya traducción clínica puede alcanzar su máxima expresión en la presentación de la cardiopatía isquémica, la identificación oportuna de manifestaciones iniciales de alteraciones vasculares como lo es la disfunción endotelial, reviste una importancia fundamental la investigación sobre métodos no invasivos cuya sensibilidad permita identificar dichas alteraciones.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1- CUAL ES LA CORRELACION ENTRE LA RESPUESTA VASODILATADORA ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCION ENDOTELIAL Y LOS MARCADORES DE INFLAMACION SISTEMICA ASI COMO EL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE LA CAROTIDA EN LOS PACIENTES CON PSORIASIS.

III. HIPÓTESIS

- 1- Los pacientes con psoriasis presentan una correlación inversa manifestada con una respuesta vasodilatadora menor del 10% e incremento de los marcadores de inflamación.
- 2- Los pacientes con psoriasis presentan una correlación positiva entre el grosor de la capa intima media carotídea y marcadores de inflamación sistémica.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la correlación entre la respuesta vasodilatadora anormal y los marcadores de inflamación con disfunción endotelial.
- Determinar la correlación entre el aumento del grosor de la capa íntima media de las carótidas y los marcadores de inflamación sistémica con el grado de disfunción endotelial.

V. METODOLOGÍA

1. DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal comparativo.
2. UNIVERSO DE TRABAJO: el estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de psoriasis que reciben atención médica habitual en la consulta externa de Dermatología del Hospital de Especialidades Siglo XXI.
.
• Tamaño de la muestra: Se realizó un estudio piloto de Dado que se propuso el presente estudio como una fase piloto para estudiar la asociación de psoriasis y disfunción endotelial en nuestra población, se realizó un corte para el análisis al tener reclutados 15 pacientes en cada grupo.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad mayor a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de psoriasis de cualquier severidad, ya sea que estén recibiendo tratamiento sistémico o tópico.
- Ausencia de antecedentes o manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular.
- Pacientes que acepten participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Enfermedad cardiovascular ya diagnosticada.
- Enfermedad renal crónica.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

4. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES.

VARIABLE INDEPENDIENTE

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL:

- a) Definición conceptual: es la alteración de la función endotelial normal, manifestada por tendencia a la inflamación, aterotrombosis y disregulación del tono vasomotor.
- b) Definición operacional: se determinó que existe disfunción endotelial cuando a la prueba de medición de reactividad vascular mediada por flujo (técnica de Celermarjer) no se encuentre un aumento de diámetro $\geq 10\%$ sobre el basal, o bien exista disminución del mismo.
- c) Tipo de variable: cualitativa, nominal.

- d) Escala de medición: dicotómica (si/no).

VARIABLES DEPENDIENTES:

ENGROSAMIENTO DE LA CAPA ÍNTIMA MEDIA DE LAS ARTERIAS CAROTIDAS.

- a) Definición conceptual: Es el engrosamiento de la capa íntima-media de las arterias carótidas.
- b) Definición operacional: Es la presencia de engrosamiento de la capa íntima media de las arterias carótidas que se evidencia por ultrasonido vascular, con una medida mayor a 0.11 mm.
- c) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- d) Escala de medición: si/no.

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

- a) Definición conceptual: Síndrome que se caracteriza por un inadecuado llenado del ventrículo izquierdo en el contexto de una función ventricular sistólica conservada. Debido a la incapacidad de las miofibrillas de volver rápida y completamente a su longitud de reposo generando una incapacidad de recibir volumen sanguíneo a presiones normales, con un llenado ventricular incompleto y/o lento salvo que sea compensado por la aurícula izquierda.
- b) Definición operacional: Existe disfunción diastólica cuando se evidencia por ecocardiograma lo siguiente: Función sistólica del Ventrículo izquierdo $\geq 45\%$. Evidencia de alteraciones en el patrón de relajación o llenado ventricular manifestado por relación de la onda E/A. en menores de 50 años ≤ 1 , en

mayores de 50 años ≤ 0.5 . Tiempo de desaceleración en ≤ 50 años ≥ 220 ms; en mayores de 50 años ≥ 280 ms. Tiempo de relajación isovolumétrica en menores de 30 años ≥ 92 , personas de 30-50 años ≥ 100 y mayores de 50 años ≥ 105 .

- c) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- d) Nivel de medición: presente/ausente.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN

- a) Definición conceptual: Es la presencia de fenómenos clínicos, fisiológicos y bioquímicos que resultan de la activación general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine.
- b) Definición operacional: existe inflamación sistémica cuando el nivel de proteína C reactiva se encuentra ≥ 0.8 mg/dL y/o la velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentre en hombres 18-30 años: más de 12 mm/hr, mujeres de 18-30 años más de 19 mm/hr. Hombres ≥ 31 años más de 14 mm/hr. Mujeres ≥ 31 años: más de 20 mm/h.
- c) Tipo de variable: cualitativa.
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

VARIABLES DE CONFUSIÓN.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

- a) Definición conceptual: elevación de la tensión arterial sistólica arriba de 140 mmHg o de la tensión arterial diastólica arriba de 90 mmHg en mediciones repetidas.
- b) Definición operacional: es la presencia de diagnóstico previo o durante la revisión de cifras tensionales sistólicas igual o mayor a 140 mmHg o diastólicas

mayor a 90 mmHg en mediciones repetidas, o bien cifras de tensión arterial normales pero bajo efecto de tratamiento antihipertensivo.

- c) Tipo de variable: cualitativa.
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

DIABETES MELLITUS

- a) Definición conceptual: elevación de la glucemia sérica igual o mayor de 126 mg/dL en ayuno de al menos 6 horas, o bien 200 mg/dL o más cualquier hora del día con presencia de síntomas.
- b) Definición operacional: es la presencia de diagnóstico previo o durante la revisión de cifras de glucemia igual o mayor a 126 mg/dL en ayuno de al menos 6 horas, o bien 200 mg/dL o más a cualquier hora del día con presencia de síntomas, o bien cifras de glucemia normales bajo efecto hipoglucemiante.
- c) Tipo de variable: cualitativa.
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

DISLIPIDEMIA

- a) Definición conceptual: elevación de los niveles séricos de colesterol total arriba de 200 mg/dL o de triglicéridos arriba de 160 mg/dL, LDL mayor de 130 mg/dL o HDL menor de 45 mg/dL en hombres y de 40 mg/dL en mujeres.
- b) Definición operacional: es la presencia del diagnóstico previo de dislipidemia o durante la revisión de cifras de colesterol total por arriba de 200 mg/dL o de triglicéridos por arriba de 160 mg/dL, LDL mayor a 130 mg/dL o HDL menor a 45 mg/dL en hombres y menor de 40 mg/dL en mujeres, o cifras normales pero bajo efectos de medicación hipolipemiente.
- c) Tipo de variable: cualitativa

- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

SOBREPESO:

- a) Definición conceptual: es la presencia de peso corporal mayor al esperado de acuerdo al resto de las características antropométricas.
- b) Definición operacional: es la presencia de un índice de masa corporal ≥ 25 pero menor a $30 \text{ m}^2\text{SC}$.
- c) Tipo de variable: cualitativa
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

OBESIDAD

- a) Definición conceptual: peso corporal secundario al acùmulò de tejido adiposo que confiere un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ m}^2\text{SC}$.
- b) Definición operacional: es la presencia de peso corporal secundario al acùmulò de tejido adiposo que confiere un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ m}^2\text{SC}$.
- c) Tipo de variable: cualitativa.
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

EDAD

- a) Definición conceptual: es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un sujeto hasta el momento actual y que este permanece con vida.
- b) Definición operacional: periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde s nacimiento hasta el momento del estudio.
- c) Tipo de variable: cualitativa, continua.
- d) Unidades de medida: años.

GÉNERO:

- a) Definición conceptual: es la expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX (hombre o mujer respectivamente).
- b) Definición operacional: es la expresión fenotípica de la presencia de cromosoma XY o XX (hombre o mujer respectivamente).
- c) Tipo de variable: cualitativa, nominal.
- d) Escala de medición: hombre/mujer.

TABAQUISMO

- a) Definición conceptual: consumo de cigarrillo en cualquier época de la vida de un cigarrillo al día al menos durante un año; o bien la exposición pasiva al humo de tabaco diariamente al menos un año.
- b) Definición operacional: es la presencia del antecedente de haber consumido antes o actualmente cigarrillos en cantidad de uno al día al menos por un año, o bien el antecedente de exposición pasiva producida por la combustión de cigarrillos al menos durante un año.
- c) Tipo de variable: cualitativa
- d) Escala de medición: nominal, dicotómica.
- e) Unidades de medición: si/no.

V. PROCEDIMIENTO:

Se captaron pacientes de la consulta externa de Dermatología con el diagnóstico de psoriasis. Para el grupo control se captaron pacientes aparentemente sanos de la valoración preoperatoria y personal del hospital. Se solicitó su participación en el estudio a través del consentimiento informado por escrito.

Una vez captados se obtuvieron datos demográficos, antecedentes personales patológicos y no patológicos, así como duración de la enfermedad (psoriasis), enfermedades concomitantes y el tratamiento farmacológico recibido. Se determinó peso, talla e índice de masa corporal.

Se realizó Ecocardiograma transtorácico con la finalidad de determinar que no existe algún procedimiento inflamatorio agudo a nivel cardíaco. Se realizará en modo D, modo -M y Dopler. El equipo utilizado fue un ecocardiógrafo Phillips iE33 y el estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de la guía de la ACC/AHA/ASE para la aplicación clínica. Para obtener las medidas lineares del ventrículo izquierdo, las dimensiones del mismo y paredes posterior y septal las medidas se hicieron en ventana de eje paraesternal largo de acuerdo a las recomendaciones de las guías. Las anomalías de la pared del ventrículo izquierdo y las medidas Doppler de la función diastólica fueron realizadas usando la ventana apical 4 cámaras. También se realizó Dopler tisular. Todas las medidas fueron evaluadas de acuerdo a las recomendaciones de las guías y revisadas por un médico cardiólogo ecocardiografista. Los datos obtenidos se anotaron en hoja de recolección de datos (ver anexo).

Posteriormente se realizó Ultrasonido Doppler de la arteria braquial, con un equipo Sonosite Micromax, de acuerdo a las guías para valoración ultrasonográfica de vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio (técnica de Celermarjer).

- a) Debido a que varios factores afectan la reactividad vascular mediada por flujo, el estudio se realizó con ayuno de 8 horas, en un cuarto cerrado, y temperatura

ambiente. Se evitó el ejercicio y las sustancias que afectan la vasodilatación como la cafeína, tabaco y comida grasa o rica en vitamina C.

- b) Se utilizó un equipo de ultrasonido dotado de software vascular de dos dimensiones espectro Doppler y color, además de un transductor vascular de alta frecuencia (7 MHz).
- c) Se posicionó a los pacientes en decúbito supino con la mano y brazo en posición confortable y con el transductor colocado en el plano longitudinal del sitio donde se localizó la arteria braquial en imagen de 2D, doppler y color. Se tomó el diámetro máximo en sístole. Se utilizó el manguito de un esfigmomanómetro insuflando 50 mmHg por encima de la sistólica basal para interrumpir el flujo de la arteria durante un tiempo de 4 minutos. Se procedió a medir el flujo de la arteria un minuto después de haber desinflado el manguito del esfigmomanómetro. La prueba de disfunción es normal cuando existe un aumento en el diámetro de la arteria de al menos 10% del basal.

ESTUDIO DE ARTERIAS CARÓTIDAS.

Se utilizó el Ultrasonido de alta resolución con software vascular, marca Sonosite Micromax. Las arterias carótidas comunes, y arterias carótidas externas fueron escaneadas cuidadosamente. En imagen 2-D se midió el diámetro de cada una de ellas. Posteriormente se buscaron placas ateroscleróticas y se midió el grosor de la capa íntima media de ambas carótidas, dichas imágenes fueron obtenidas de la porción distal de la arteria carótida común. Las dos líneas ecogénicas brillantes en la pared arterial fueron identificadas como la íntima y la media y fue medida la distancia entre ellas. Posteriormente se realizó estudio Doppler de cada una de ellas.

Toma de muestra venosa sanguínea: Para el análisis bioquímico se entregó al paciente una hoja de solicitud de laboratorios para que se otorgara cita en el laboratorio central. Los resultados obtenidos se revisaron en el sistema interno del hospital y se anotaron en hoja de recolección de datos (ver anexo).

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva calculando media y desviación standard para variables demográficas y para variables dicotómicas se calcula solo porcentajes.

Para medir la correlación o asociación de dos variables en escala ordinal, se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman y si es nominal el coeficiente de correlación de Phi considerándose todo valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

Se utilizó para el análisis el paquete estadístico SPSS en su versión 17.

VII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en Humanos de acuerdo a la OMS y al Reglamento Nacional General de Salud en Materia de Investigación y con la declaración de Helsinki, enmendada en 1985.

Se trata de un estudio observacional (no existe una maniobra impuesta por el investigador).

Los procedimientos que se harán son: la obtención de sangre venosa periférica mediante punción de una vena superficial, hecha por personal de laboratorio capacitado. El resto del estudio se considera con un riesgo mínimo ya que los ultrasonidos no representan ningún riesgo para el sujeto.

Se requerirá el consentimiento informado para la participación en el estudio a los pacientes o al familiar responsable del mismo, para su inclusión en el estudio. Se mantendrá resguardada la identidad de los pacientes y los datos serán presentados en conjunto sin ser identificados de forma individual.

VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA	ENERO- FEB 10	MARZO 10	ABRIL 10	MAYO 10	JUN-10	JUL-10
Revisión de la literatura						
Planteamiento del problema						
Desarrollo del protocolo						
Presentación al comité de investigación						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Redacción del trabajo						
Publicación						

IX. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

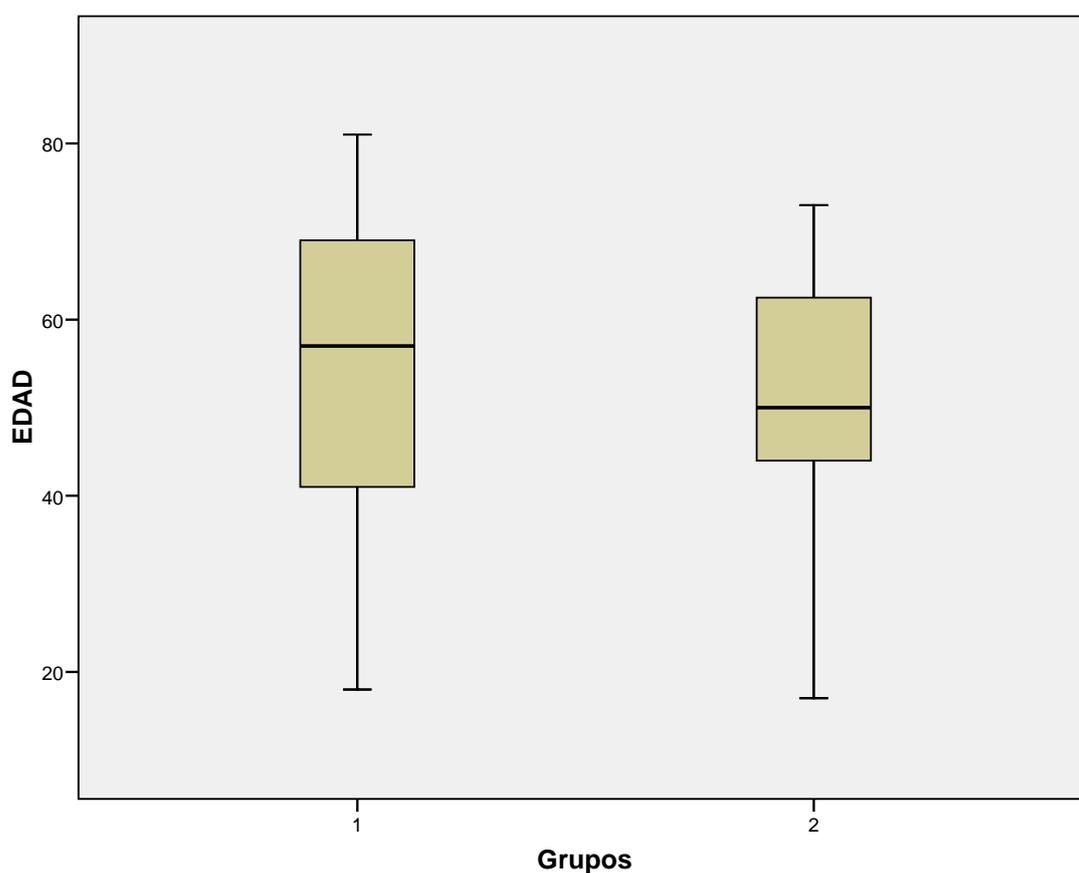
HUMANOS

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. Expediente clínico principal | 1. Investigador |
| 2. Equipo de Ultrasonido | 2. Tutores |
| 3. Jeringas enfermería | 3. Personal de |
| 4. Tubos para muestra sérica | |
| 5. Hojas de recolección de datos | |
| 6. Material bibliográfico | |
| 7. Material de oficina | |
| 8. Teléfono | |
| 9. Computadora e impresora | |
| 10. Paquete estadístico SPSS 17.0 | |
-

X. RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes, 15 de ellos con el diagnóstico de Psoriasis (grupo 1) quienes recibían consulta regular en la Consulta Externa de Dermatología, y 15 pacientes (grupo 2), que fueron captados en la Valoración Preoperatoria sin enfermedades crónico degenerativas los cuales fueron el grupo control. La media de edad fue de 54.7 ± 11.48 , y de 51.07 ± 8.75 , respectivamente. Se incluyeron 14 pacientes (46.6%) del género femenino y 16 pacientes 53.3% del género masculino.

Fig 1.



Con medidas antropométricas de IMC de $27.2 \pm 6.2 \text{ kg/m}^2$ y $27.1 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$, para grupo 1 y 2 respectivamente. Se encontraron 4 (26.6%) pacientes y 5 (33.3%) con sobrepeso, 9 (60%) y 2 (13.3%) con obesidad para grupo 1 y 2 de manera respectiva.

En cuanto a factores de riesgo previo se incluyeron 2 (13.3%) pacientes con tabaquismo en el grupo 1, y 3 (20%) pacientes en el grupo 2. Con Hipertensión Arterial Sistémica se incluyeron 5 (33.3%) pacientes, y con diagnóstico de DM2 solo se incluyó 1 (6.6%) paciente en el grupo 1.

Los niveles de colesterol, LDL, HDL, y triglicéridos fueron similares en ambos grupos. En el grupo 1, se encontraron 7 (46.6%) pacientes con dislipidemia, y en el grupo 2 fueron 6 (40%) los pacientes en los que se encontró algún tipo de trastorno en el metabolismo de los lípidos. Al medir los niveles de colesterol se encontró una media de 199.67 ± 33.6 para el grupo 1 y de 190.33 ± 38.84 para el grupo 2 con un valor de p de .488. Para el grupo de triglicéridos se reportó una media de 152.80 ± 52.76 en el grupo 1 y de 142.87 ± 27.70 en el grupo 2, con valor para $p=0.524$. En cuanto a los niveles de HDL el valor de la media fue de 43.87 ± 10.30 y en el grupo 2 de 48.33 ± 14.15 $p=.330$. En los niveles de HDL no hubo diferencia significativa con una media de 124.87 ± 28.77 y de 118.07 ± 30.3 para grupo 1 y 2 respectivamente, con valor de $p=.534$. Tabla 2.

Tabla 2.

Estadísticos de grupo

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
COLESTEROL	1	15	199.67	33.630	8.683
	2	15	190.33	38.845	10.030
TRIGLICERIDOS	1	15	152.80	52.767	13.624
	2	15	142.87	27.707	7.154
HDL	1	15	43.87	10.309	2.662
	2	15	48.33	14.156	3.655
LDL	1	15	124.87	28.775	7.430
	2	15	118.07	30.300	7.823

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la psoriasis el rango fue amplio: de 3 meses hasta 40 años.

En el grupo 1 se incluyeron pacientes con psoriasis quienes ya estaban sometidos a algún tipo de tratamiento: 1 (6.6%) estaba con ciclosporina, 2(13.3%) recibían Metotrexate y esteroide tópico, 3 (20%) estaban solo con esteroide tópico, 2 (13.3%) solo con Metotrexate, 1 con metotrexate y adalimumab, 1 con adalimumab como terapia única, 2 con infliximab y metotrexate, 1 con solo infliximab, 1 con etanercept más metotrexate y 1 con etanercept solo.

Tabla 3. Características demográficas clínicas y de laboratorio.

	PSORIASIS (n=15)	CONTROLES (n=15)
EDAD (años)	54.7±11.48	51.07±8.75
MUJER/HOMBRE (número)	7/8	7/8
IMC (Kg/m ²)	27.2 ± 6.2	27.1±5.1
TABAQUISMO (número)	2	3
COLESTEROL TOTAL (mg/dL)	199.67±33.6	190.33±38.8
COLESTEROL HDL (mg/dL)	43.8±10.3	48.3±14.15
COLESTEROL LDL (mg/dL)	124.87±28.7	118.07±30.3
TRIGLICERIDOS (mg/dL)	152.8±52.7	142.87±27.7
TRATAMIENTO MEDICO	Número	
Ciclosporina	1	
Metotrexate/esteroide tópico	2	
Esteroides tópicos	3	
Metotrexate/adalimumab	1	
Infliximab	1	
Etanercept	1	
Etanercept/Metotrexato	1	
Metotrexato	2	
Metotrexato/Infliximab	2	
Adalimumab	1	

La medición de la VSG con una media de 14.60 ± 4 y 8.73 ± 1.5 (grupo 1 y 2 respectivamente), con valor de $p=0.000$. En cuanto a la medición de PCR la media reportada fue de 0.348 ± 0.0364 (grupo 1), y 0.581 ± 0.178 , $p=.351$.

Los hallazgos ultrasonográficos fueron relevantes y son presentados en la tabla 3. La media para el diámetro basal de la arteria braquial para el grupo 1 fue de 0.47 (0.38-0.57), la media para el grupo 2 también fue de 0.47 (0.42-0.58), $p=0.864$. El diámetro de la arteria braquial posterior a la inducción de isquemia fue de 0.52 (0.44-0.60) en el grupo 1, y la media para el grupo 2 fue de 0.59 (0.48-0.65), $p=0.000$. El FMD (índice de dilatación mediada por flujo) tuvo una media de 12.53% para el grupo 1, y 26.57% para el grupo 2, $p=0.000$.

Tabla 4.

Estadísticos de grupo

Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
VSG 1	15	14.60	4.014	1.036
2	15	8.73	1.534	.396
PCR 1	15	.48	.364	.094
2	15	.58	.178	.046
DABP 1	15	.52	.052	.014
2	15	.59	.037	.010
FMD 1	15	12.53	9.537	2.462
2	15	26.57	9.353	2.415
DABB 1	15	.47	.059	.015
2	15	.47	.046	.012

Se realizó también ecocardiograma transtorácico, con la finalidad de descartar cardiopatía previa. Los resultados se muestran en la tabla 3. En cuanto a los

hallazgos ecocardiográficos no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, ya que no fue reportado ningún valor de $p \leq .005$. Tabla 5.

Estadísticos de grupo

	Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
DDFVI	1	15	49.07	16.158	4.172
	2	15	47.20	8.512	2.198
DSVI	1	15	30.53	8.323	2.149
	2	15	26.73	5.763	1.488
TDPP	1	15	10.47	2.386	.616
	2	15	10.07	1.335	.345
DSPP	1	15	12.27	3.390	.875
	2	15	10.93	1.944	.502
TDSIV	1	15	11.53	2.264	.584
	2	15	8.93	1.668	.431
TSSIV	1	15	11.93	3.788	.978
	2	15	10.53	1.959	.506
DVD	1	15	23.87	4.502	1.162
	2	15	19.20	3.968	1.024
RAO	1	15	26.73	3.807	.983
	2	15	28.07	2.789	.720
VDF (mL)	1	15	86.07	37.667	9.726
	2	15	88.19	25.431	6.566
VSF(mL)	1	15	36.27	24.812	6.406
	2	15	30.40	12.608	3.255
FEVI%	1	15	61.40	8.288	2.140
	2	15	64.71	7.251	1.872
FAC%	1	15	33.33	5.420	1.400
	2	15	33.91	7.190	1.856
GT(mmHg)	1	15	22.53	3.292	.850
	2	15	19.40	4.672	1.206
PSAP (mmHg)	1	15	27.95	3.799	.981
	2	15	24.95	5.079	1.311
ONDA E M/S	1	15	75.05	19.652	5.074
	2	15	71.41	14.837	3.831
AI	1	15	32.67	5.178	1.337
	2	15	33.07	3.863	.997
ONDA A	1	15	66.02	19.474	5.028
	2	15	58.15	10.566	2.728
E/A	1	15	1.22	.472	.122
	2	15	1.18	.275	.071
TRIV	1	14	102.50	24.691	6.599
	2	15	92.40	27.409	7.077
DESACEL.	1	15	204.07	50.935	13.151
	2	15	195.20	50.875	13.136
S'	1	15	6.20	1.462	.377
	2	15	6.74	1.531	.395
E'	1	15	6.31	1.966	.508
	2	15	6.09	2.495	.644
A'	1	15	7.08	2.038	.526
	2	15	7.05	2.512	.649

Tabla 5. Valores de ecocardiograma transtóxico y Doppler tisular.

Respecto a los valores que se encontraron al realizar el ultrasonido de carótidas los resultados fueron significativos. El valor de la media para el grosor de la capa íntima-media de ambas carótidas fue significativamente más alto en los pacientes con psoriasis comparado con el grupo control. En carótida derecha la media fue de 0.22 ± 0.255 mm Vs $0.67 \text{ mm} \pm .311$ mm, $p=0.000$, (grupo 1 y 2). En carótida izquierda la media fue de 0.25 ± 0.273 Vs $0.55 \pm .341$, para grupo 1 y 2 de manera respectiva, también con un valor de $p=0.000$. El resto sin significancia estadística. Tabla 6.

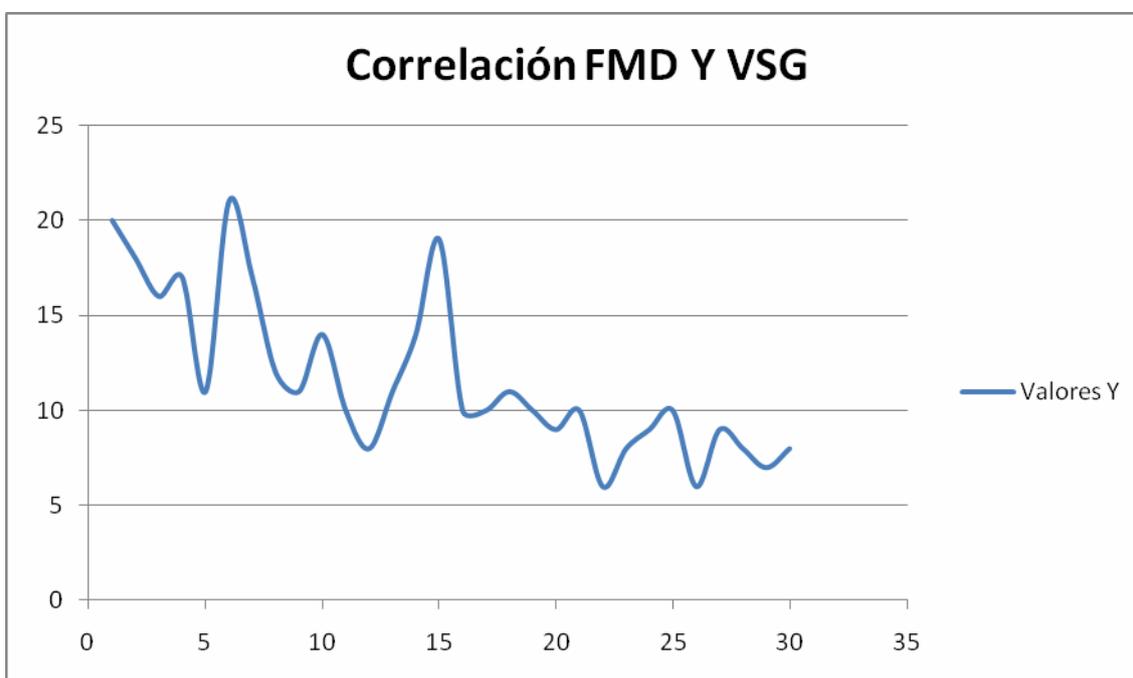
Tabla 6. Resultados del ultrasonido de carótidas.

Estadísticos de grupo				
Grupos	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
CAR. DER.	1	.85	.141	.036
	2	.81	.080	.021
IM mm	1	.22	.255	.066
	2	.67	.311	.080
VMAX	1	66.87	14.498	3.743
	2	72.31	20.022	5.170
EDV	1	51.69	20.882	5.392
	2	41.34	30.726	7.933
RI	1	.40	.268	.069
	2	.46	.273	.070
S/D	1	10.13	22.295	5.757
	2	1.97	1.464	.378
PI	1	.94	.634	.164
	2	1.57	1.825	.471
CAROT IZQ	1	.81	.159	.041
	2	.78	.075	.019
IM	1	.23	.273	.071
	2	.55	.341	.088
VMAX	1	62.00	13.673	3.530
	2	73.59	20.121	5.195
EDV	1	39.83	18.117	4.678
	2	40.25	22.186	5.728
RI	1	.42	.188	.049
	2	.48	.206	.053
S/D	1	1.76	.727	.188
	2	3.01	2.320	.599
PI	1	.92	.662	.171
	2	1.06	.829	.214

En el subanálisis se encontró una correlación inversa entre los biomarcadores bioquímicos de inflamación específicamente entre la velocidad de sedimentación globular y la respuesta vasodilatadora (FMD dilatación mediada por flujo), con un valor de p de 0 .001, (Tabla 7) lo cual refleja que a mayor nivel sérico de VSG existe menor dilatación en la prueba de vasodilatación mediada por flujo (gráfica 1). Otras de las correlaciones relevantes fue la correlación entre FMD y el grosor de la intima media con valor de p= 0.004. (Tabla 8 y figura 2)

Tabla 7. Correlación entre los valores de VSG y FMD.

		FMD (Dilatación mediada por flujo)
VSG	Correlación de Pearson	-.551
	Valor de p	0.001



Gráfica 1. Correlación entre el valor de FMD (eje X) Y VSG (eje Y).

Tabla 8. Correlación entre los valores de IM y FMD.

		FMD (Dilatación mediada por flujo)
IM (Grosor íntima-media)	Correlación de Pearson	.510
	Valor de p	0.004

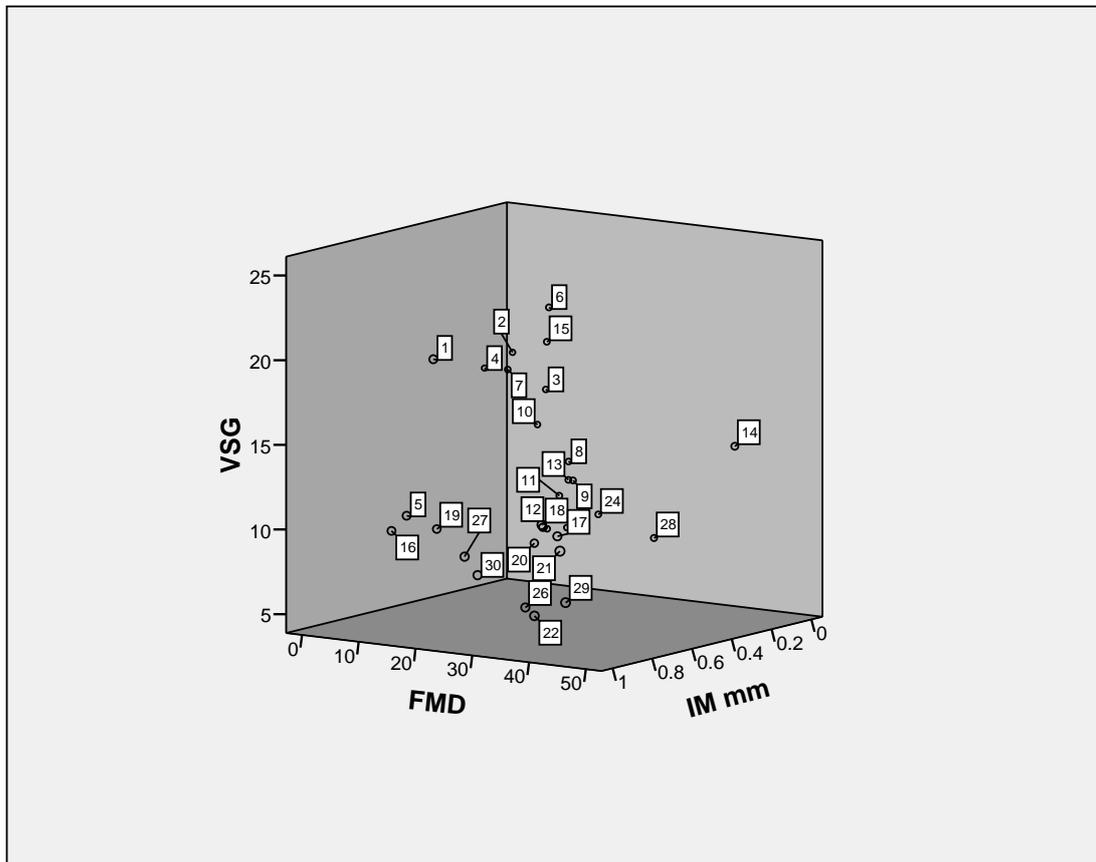


Fig 2. Correlaciones de con mayor significancia estadística.

La Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) representa la primera causa de morbimortalidad en el mundo. En nuestro país el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) reportó a la EAC como la responsable del 19.6% del total de fallecimientos en el 2007, por lo que representa un problema salud pública. Varios estudios han mostrado a la psoriasis como un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, sin embargo la mayoría de los estudios se han hecho en pacientes hospitalizados en la mayoría de las ocasiones debido a descompensación de múltiples comorbilidades

En estudios recientes se ha identificado a la psoriasis como un factor de riesgo independiente. Es sabido que estos pacientes presentan disfunción endotelial, y es aquí donde se centra este estudio ya que en nuestra población y específicamente en grupos étnicos como el nuestro desconocemos qué factores de riesgo tenemos para desarrollar disfunción endotelial, e incluso la posibilidad de desarrollar cardiopatía isquémica por este mecanismo. En el estudio Framingham se valoró por categorías los factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria, pero no se consideró a aquellos que pudieran ser de etiología no aterosclerosa y con disfunción endotelial.

Existe información limitada acerca de los cambios tempranos y subclínicos de la psoriasis. Gonzalez-Juanatey et al. reportaron disfunción endotelial e incremento del grosor de la íntima-media de las carótidas (IMT) de pacientes con artritis psoriasica.²¹ Posteriormente Kimhi y colaboradores encontraron aumento del IMT en estudio de pacientes con artritis psoriasica comparados con un grupo control.³⁵ En el mismo estudio también se encontró alteración del FMD (índice de dilatación mediada por flujo) en los pacientes del grupo de psoriasis comparados con el grupo control. En estudio la alteración del FMD fue asociado con la duración de la enfermedad,

sugiriendo que un estado de inflamación crónica es la responsable de esta respuesta vasodilatadora anormal.

En cuanto a la medición del IMT en la literatura se observan varios conflictos debido a que es una medida observador dependiente, y puede haber resultados erróneos particularmente en pacientes jóvenes con enfermedad inflamatoria crónica. Nuestros pacientes presentaron un rango de edad amplio con una media de edad de 54.7 ± 11.48 .

El mecanismo exacto de predisposición a enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis no ha sido explicado satisfactoriamente, y solo se ha sugerido que hay factores como la inflamación sistémica crónica relacionada a secreción persistente de FNT- α y otras citoquinas proinflamatorias, las comorbilidades como la Diabetes mellitus, la Hipertensión Arterial Sistémica, el síndrome metabólico y la dislipidemia. Al momento de comparar los datos demográficos, de características clínicas y de laboratorio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con psoriasis y los controles sanos

Este estudio es un modelo piloto donde comienza el estudio de la asociación de la psoriasis con disfunción endotelial e inflamación sistémica. Se realizó el estudio en 15 pacientes con psoriasis y 15 pacientes aparentemente sanos. Llama la atención la presencia de obesidad en un 60% de los pacientes con psoriasis, sin embargo se encontró también un porcentaje relativamente elevado (33.3%) de sobrepeso en los pacientes con psoriasis, lo cual podría explicar la presencia de dislipidemia con porcentajes altos en ambos grupos (46.6 en el grupo psoriasis y 40% en el grupo control). En cuanto al perfil de lípidos no se encontraron diferencias significativas para los valores de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL. Esto difiere un poco con los últimos estudios relacionados, ya que Rocha-Pereira et al y en los estudios de Balci et al, se encontró una discreta disminución de los niveles de HDL.^{35,36}

Los hallazgos más relevantes son en relación a la respuesta vasodilatadora anormal que se presentó en 5 (33.3% de los pacientes con psoriasis) y en ninguno de los pacientes del grupo control. También se encontró una relación estadísticamente significativa en el grosor de la íntima media con un porcentaje de 80% en el grupo psoriasis y 0% en el grupo control.

En el subanálisis se encontraron relaciones estadísticamente significativas como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y dilatación mediada por flujo (FMD), FMD y Velocidad de Sedimentación Globular, FMD y grosor de íntima media de carótidas (IMT); IMT y FMD con p de 0.001, 0.001, 0.004, y 0.004, respectivamente. Esto nos confirma la utilidad de la prueba en nuestro medio, la cual tiene como ventajas ser rápida, económica, no invasiva y sin riesgos mayores como es el caso de la administración de medicamentos. Cabe señalar que en este estudio se decidió no realizar la prueba con nitroglicerina debido a las consideraciones éticas del estudio.

En base a lo expuesto anteriormente la validez interna del estudio aun está sujeta a hacer el análisis con el tamaño muestra completo, sin embargo de aun con este número de pacientes el diseño del estudio y la metodología son suficientes para probar la hipótesis planteada.

XIII. CONCLUSIONES

1.- Existe una respuesta vasodilatadora anormal (dilatación disminuida posterior a la inducción de isquemia) en los pacientes con psoriasis.

2.- En los pacientes con psoriasis existe un incremento en los niveles de VSG relacionados de manera inversa con la respuesta vasodilatadora. Es decir, a mayor incremento en los niveles de VSG la vasodilatación posterior a la inducción de isquemia es menor.

3.-Existe un incremento en el grosor de la capa íntima media de ambas carótidas en los pacientes con psoriasis comparados con el grupo control. Además se encontró una relación positiva entre los valores de VSG y el grosor de la capa íntima – media carotídea.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por la presente expreso que acepto participar en el proyecto de investigación titulado “RESPUESTA VASODILATADORA ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS”, aprobado y registrado ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS con el número

He sido informado (a) que el objeto del mismo es evaluar la asociación de disfunción endotelial y la psoriasis.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en responder a las preguntas que se me hagan en relación a mis antecedentes personales patológicos, permitir la realización de estudios como ecocardiograma, ultrasonido Doppler carotídeo, ultrasonido braquial, toma de muestra sanguínea venosa y chequeo de la presión arterial.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los beneficios derivados de mi participación en el estudio, así como posibles inconvenientes y molestias.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca de los procedimientos que se llevan a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en el momento en que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Lugar: _____ Fecha: _____

NOMBRE Y FIRMA

NOMBRE, MATRICULA IMSS Y firma

PACIENTE

INVESTIGADOR

ANEXO II.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
 PROTOCOLO: RESPUESTA VASODILATADORA ANORMAL COMO MARCADOR DE DISFUNCIÓN
 ENDOTELIAL EN PACIENTES CON PSORIASIS

No. de caso:

Nombre:

Teléfono:

Edad:

Sexo:

TA: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

Tabaquismo:

Tiempo del diagnóstico: _____ PASI: _____

Tratamiento:

HAS: _____ DM2 _____ Dislipidemia _____ Otro _____

VARIABLE	MEDICIONES BASALES
COLESTEROL	
TRIGLICERIDOS	
HDL	
LDL	
ACIDO URICO	
DDVI mm	
DSVI mm	
TDPP	
TSPP	
DVD	
Rao	
AI	
AD	
VDF mL	
VSF MI	
FEVI %	
FAC %	
Onda E/ Onda E'	
Onda A/ Onda A'	
Onda S/Onda S'	
Rel E/A	
TRIVI	
VALVULOPATÍA	
BRAQUIAL BASAL/POST ISQ.	
CAROTIDA DER/ IM	
CAROTIDA IZQ/IM	
DOPLER CAROTIDA DER	

BIBLIOGRAFÍA

1. Bandimon L, Martínez J. Disfunción endotelial. *Rev. Esp. Cardiolol. Supl* 2006; 6:21-30
2. Sambola A, Fuster V, Badimón J. Papel de los factores de riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 56:1001-1009.
3. Rahat S, Gelfand J.M. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Current Opinion in Rheumatology.* 2008; 20:416-422.
4. Furchgott RF, Zadawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;228:373-376.
5. Moncada S., Palmer RM, Higos EA. Nitric oxide physiology and pharmacology, pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142
6. Barrios G., Del Portillo H, Leon J. Algunos aspectos biológicos del endotelio. *Rev Col Cardiol* 1998;6:151-157
7. Subodh Verma, Michael R, Buchanan T. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003;108:2054-2059.
8. Shelling M, Federman D, Prodanovich S. Psoriasis and Vascular disease: An Unsolved Mystery. *The American Journal of Medicine.* 2008;5:360-65.
9. Poletti E, D., Muñoz Sandoval M., Llamas G. Psoriasis ¿espejo de riesgo cardiovascular?. *Medicina Interna de México.* Vol 24;3:210-215.
10. Aschcroft DM, Wan Po AL, Williams HC. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol* 1999; 141(2):185-191.
11. Neimann A, Shin D, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular disease in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55; 829-35.
12. Malerba M, Gisondi p, Radaeli A, et al. Plasma homocysteine and folato levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2006;155(6). 1165-1169.
13. Gelfand JM, Neiman AL, Shin DB, Wang X, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14) 1735-1741.
14. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(6):901-916.
15. Shapiro J., Cohen AD, David M. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad DErmatol.* 2207;56(4): 629-634.
16. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298(7ç) 321-328.
17. Fathi R, Marwick T. Noninvasive test of vascular function and structure:why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
18. Coretti M, Anderson T, Benjamin E, Celermarjer D, et al. Guideliness for the ultrasound assessment of endothelial dependent flow mediated vasodilatation of the Braquial Artery. Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
19. ACC/AHA/ASE 2003. Guideline Update for the Clinical application of echocardiography: Sumary Article. *Circulation* 2003; 108:1147-1165.

20. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *British Journal of Dermatology* 2008; 159 (supp 1,2) 10-17.
21. Gonzalez-Juanatey, Llorca J., Miranda-Fillooy J. et al. Endothelial dysfunction in Psoriatic Arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57 (2): 287-293.
22. Ruan L, Chen W, Srinivasan S, Xu J, et al. Relation plasma homocysteine to arterial Stiffness in black and white young adults. *The American Journal of Cardiology*. 2009; 103: 985-88.
23. Balci D, Balci A, Karanzincir S, et al . Increased carotid intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis.
24. Steinhubl S. Platelets as mediators of inflammation. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21:115-121.
25. Verdejo P. Function endothelial. *Arch Cardiol Mex* 2006; 76:Suplemento 2: 164-69.
26. Medina-Maldonado J, Haro-Miralles J., Martínez-Aguilar E. Relación de la dilatación de la arteria braquial mediada por flujo y el índice de tobillo- brazo en pacientes con enfermedad arterial periférica. *Angiología* 2007; 59 (1): 55-61.
27. Wilkinson I, Hall I, MacCallum H, et al. Pulse wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:147-152.
28. Ludwing R.J., Herzog C, Rostok A. Psoriasis a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 271-276.
29. Boss C, Lane D, Kapha M, et al. Circulating endothelial cell arterial stiffness and cardiovascular risk stratification in Hypertension. *Chest* 2007;132(5): 222-29.
30. Taylor C. Serum vascular markers and vascular imaging assessment or rheumatoid arthritis disease activity *rheumatology*. 2005;44: 721-728.
31. Rashmi M, Rao K, Rasabaraj H. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2009; 34:658-663.
32. Finlay A, Yagodina E, Efficacy of simvastatin in plaque psoriatic. A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (3): 529-531.
33. Fathi R, Marwick T. Noninvasive test of vascular function and structure:why and how to perform them. *Am Heart J* 2001; 141: 694-703.
34. Herrera V. Chavez C. Relación entre reactividad de flujo de la arteria braquial y Score de Riesgo de Framingham como marcadores de disfunción endotelial. *Revista Peruana de Cardiología*. 2007; 34 (3): 150-158.
35. Kimhi o, Caspi D, Bornstein NM et al. PRevalence an risk factors of ateroescclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;57:287-293.
36. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303:33-39.
37. Akhayani M, Ehsani Ahm Robati RM. The Lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Veneorol* 2007; 21:1330-1332.