



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

**“CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LA 25 HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES
CON PSORIASIS”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. MARIA DE LOS ANGELES VANESSA ESPERICUETA ROMERO

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

DERMATOLOGÍA

**ASESOR:
DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ**

AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

R-2013-3601-113



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

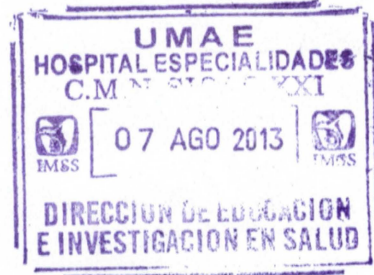


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by 'G Ménez Díaz'.

Dra. Diana Graciela Ménez Díaz
Jefe de División de Educación en Salud
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Anides'.

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesor titular del Curso de Especialización en Dermatología
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Vázquez'.

Dr. Aarón Vázquez Hernández
Médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA **26/06/2013**

DR. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

NIVELES SERICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON PSORIASIS.

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3601-113

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1.- Datos del alumno (Autor)	1.-Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Espericueta Romero María de los Angeles Vanessa 5548775064 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 097233053
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Vázquez Hernández Aarón
3.- Datos de la tesis	3.- Datos de la tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Concentración sérica de la 25 hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis. 73 2014 R-2013-3601-113

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Dra. Adriana E. Anides Fonseca, Jefa del servicio de dermatología por su apoyo y confianza brindada durante estos años de residencia.

A mi asesor y maestro, Dr. Aarón Vázquez Hernández, por todas sus enseñanzas, confianza, paciencia y el apoyo que me brindó durante toda la residencia. Sin él no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

A mis Maestros: Dr. Alfredo Arévalo López, Dra. Liliana Serrano Jaén, Dr. Roberto Blancas Espinosa y el Dr. Luis J. Méndez Tovar, por ser ejemplo de excelencia médica, por todas las enseñanzas proporcionadas en mi formación como residente.

A todos los pacientes, que participaron en este trabajo.

ABREVIATURAS

25-(OH) D	25- hidroxivitamina D
ADMB	Adalimumab
AgB	Agentes biológicos
ArPs	Artritis psoriásica
Cs	Ciclosporina
C-IMT	Espesor de la íntima media de carótida
ETCP	Etanercept
IFXB	Infliximab
IFN γ	Interferón gamma
IMC	Índice de masa corporal
MTX	Metotrexate
PASI	Índice de extensión y gravedad de psoriasis
PPD	Derivado proteico purificado
PTH	Hormona paratiroidea
SM	Síndrome metabólico
SCA	Superficie corporal afectada
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

RESUMEN.....	8
ANTECEDENTES.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	32
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
OBJETIVO.....	33
MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIONES.....	52
ANEXOS.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

“CONCENTRACION SERICA DE LA 25 HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES CON PSORIASIS”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por mecanismos inmunológicos y genéticos. Tiene una prevalencia que va del 1 al 3% de la población mundial. En la etiopatogenia los linfocitos T así como algunas citocinas relacionadas (factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-1 β , 6 y 8), tienen un rol importante. La deficiencia de vitamina D (25-(OH) D) se asocia con diversas enfermedades autoinmunes tales como: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn y psoriasis. Los efectos de la vitamina D sobre la inmunidad adquirida, principalmente la inhibición de la respuesta Th 1, Th 17, además, sus efectos sobre la regulación de la proliferación, diferenciación celular epidérmica y la inhibición de la angiogénesis nos ayudan a explicar su relación con la psoriasis.

OBJETIVO: Determinar el nivel sérico de 25 hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de psoriasis. Se revisaron los expedientes clínicos, se interrogó antecedentes personales y patológicos. Se exploró físicamente y se llevó a cabo la determinación del nivel sérico de 25-(OH) D, hormona paratiroidea (PTH), calcio y fosforo. Se utilizó t de student y se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: Se incluyeron 63 pacientes, con predominio del género masculino (71%) con un promedio de edad de 53.22 ± 13 años. La variedad clínica en placas representó el 93% con una evolución de 17 ± 9.6 . 17 pacientes (27%) con artropatía psoriásica. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (39.6%), hipertensión (38%) y síndrome metabólico (41%). El 93% presentó deficiencia de 25 (OH) D (< 30 ng/ml) con una media de 19.5 ± 5.8 ng/ml.

CONCLUSIONES: Los niveles séricos de 25-(OH) D en pacientes con psoriasis se encontraron insuficientes en forma similar a lo reportado en otras enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias. Sin embargo, nuestros resultados fueron más inferiores en comparación con lo reportado en la literatura mundial en pacientes con psoriasis, principalmente en mujeres. Es el primer estudio en México, donde se determina la concentración sérica de la vitamina D en pacientes con psoriasis, mostrando una correlación con las comorbilidades más frecuentes

I. ANTECEDENTES

1.1 Definición

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por mecanismos inmunológicos, genéticos y que puede ser alterada por factores ambientales. La afección cutánea es la expresión clínica predominante y se caracteriza por la presencia de placas de bordes bien delimitados de tamaños variables compuestas por eritema, escama y engrosamiento, con tendencia a la simetría, que se localizan principalmente en codos, rodillas, piel cabelluda, región lumbosacra, nalgas y genitales (1,2). Se caracteriza por su gran heterogeneidad clínica, con periodos de remisión y exacerbación; en uno de cada cinco pacientes su gravedad se considera de moderada a grave y con esto un impacto negativo tanto físico, emocional y psicosocial en la vida del paciente (3). Actualmente se reconoce como una enfermedad sistémica, con coexistencia en forma frecuente con artritis psoriásica y síndrome metabólico (4).

1.2 Prevalencia

A nivel mundial la prevalencia varía del 1% al 3% de la población. Afecta por igual a hombres y mujeres de todas las edades. Aunque la edad promedio es a los 33 años, el 75% de los casos comienza antes de los 46 años. Algunos estudios sugieren 2 picos de mayor incidencia entre los 16 y 22 años y otros entre los 57 y 60 años. Sin embargo, la edad de inicio parece ser menor en mujeres que en hombres (2,4).

1.3 Etiopatogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por alteraciones complejas en la diferenciación y crecimiento epidérmico así como múltiples anormalidades bioquímicas, inmunitarias y vasculares. Si bien su etiología no se ha dilucidado aún por completo, se sospecha un proceso autoinmune en un medio genéticamente predispuesto (3,5).

1.3.1 Genética

Se han identificado nueve locus asociados con susceptibilidad a psoriasis denominados PSORS. El locus que se ha encontrado presente en todas las poblaciones estudiadas, es el localizado en el cromosoma 6p21.3, referido como PSORS1, los otros con menor frecuencia corresponden de PSORS2 a PSORS9, localizados en diferentes cromosomas. Múltiples alelos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA), han sido también asociados, particularmente HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-Cw6, HLA-DR7 y HLA-DQ9. La mayor parte de estos alelos están vinculados con alteraciones en HLA-Cw6, el cual se ha demostrado que se asocia con un mayor riesgo de psoriasis en poblaciones caucásicas (5). El HLA-Cw6 también está asociado con artritis psoriásica así como otros genes de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tipo HLA-I como B27, B13, B57, B38, B39 y DR3 (6-7)

1.3.2 Inmunopatología

Anteriormente se consideraba que la etiología primaria de psoriasis era una hiperproliferación de queratinocitos, asociada con una diferenciación anormal de la epidermis. En la actualidad se reconoce que dicha hiperplasia de la epidermis es el resultado de la activación del sistema inmune en ciertas áreas de la piel. Esta reacción inmune involucra al sistema inmunológico innato (queratinocitos, células dendríticas, histiocitos, mastocitos, y células endoteliales) y el sistema inmunológico adquirido (linfocitos T) (8). Los linfocitos T y citocinas relacionadas juegan un rol importante. Una vez que el sistema inmune innato es activado, las células dendríticas presentan un antígeno (aún no definido) a los linfocitos, desencadenando eventos inflamatorios que producen la activación de las subpoblaciones de linfocitos Th 1 y Th 17. Las citocinas de la vía Th 1 (interferón gamma (IFN γ), interleucina (IL) 2, IL12, y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) predominan en las placas psoriásicas. Esto resulta en el reclutamiento y activación de otros tipos de células tales como las células endoteliales, neutrófilos, la producción de citocinas y factores de crecimiento. La IL17 promueve la inflamación mediante la inducción de la expresión de factores quimiotácticos e IL22, que está implicada en el retraso de la diferenciación de los queratinocitos lo cual resulta en la proliferación de estos. Esta cascada de eventos asegura un estado inflamatorio crónico lo cual conduce a la formación de las placas eritematoescamosas características de esta patología (9). Se ha demostrado que en las lesiones de psoriasis coincide con el flujo de entrada y activación de linfocitos Th1 y células dendríticas. Así también se han encontrado mayores

concentraciones de citocinas en las lesiones de psoriasis como IFN γ , que indica activación de las células CD4+ a linfocitos Th1 y activación de las células CD8+ (10). Los linfocitos T CD8+ comprenden, por lo menos el 80% de los linfocitos T de la epidermis de las lesiones de psoriasis y su migración dentro de la epidermis tiene correlación con el desarrollo de las lesiones, mientras que los linfocitos T CD4+ se encuentran en la dermis superior. El TNF α es una citocina proinflamatoria, producida por los macrófagos activados por células T y que junto con otras citocinas tiene un efecto proliferativo sobre la piel y la membrana sinovial y probablemente tiene un papel más complejo en la fisiopatología, por lo que las terapias anti-TNF α son altamente eficaces tanto en la psoriasis como en la ArPs, confirmando que esta citocina juega un papel central en la patogenia (11).

1.4 Características clínicas

Las lesiones inician como pápulas eritematosas con escama adherente, que se unen formando placas de forma circular u oval de bordes bien delimitadas. Su tamaño varía desde unos cuantos milímetros hasta un diámetro de más de 20 centímetros. La escama es de color blanco y/o plateada y cuando es removida se observa un puntilleo sangrante llamado signo de Auspitz. La escama llega a ser abundante, especialmente en piel cabelluda, escasa o ausente en regiones intertriginosas (por ejemplo el pliegue intergluteo). A nivel de palmas y plantas, en formas extensas o severas y en eritrodermia psoriásica, puede haber pústulas estériles en el interior de las placas. Las lesiones pueden aparecer en sitios de

trauma físico (rascado, quemadura solar, cirugía) adquiriendo formas diversas, evento conocido como fenómeno isomorfo de Koebner. Existen diversos patrones clínicos (2,11).

1.4.1 Psoriasis en placas

Es la forma clínica más común, presente aproximadamente en el 90% de los casos. Se caracteriza por placas eritematoescamosas de tamaño variable, afecta con mayor predilección piel cabelluda, codos, rodillas y región lumbo-sacra, en forma simétrica, sin embargo también puede aparecer como lesiones únicas en forma aislada (2,12).

1.4.2 Flexural

También conocida como inversa, es una variante rara, aproximadamente del 3 al 7% de los pacientes con psoriasis presentan esta forma clínica. El pliegue inguinal se afecta con mayor frecuencia, seguido de axilas y genitales externos. En términos de apariencia, las lesiones son bien delimitadas, eritematosas, húmedas y algunas veces con fisuras (13).

1.4.3 Psoriasis en gotas

Es una erupción de pequeñas placas y pápulas de evolución aguda con remisión en un periodo de tres meses. Las lesiones aparecen en el tronco, con distribución centrípeta y tercio proximal de extremidades. Es más común en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en el 60% de los casos puede encontrarse evidencia de infección estreptocócica pre-existente. Cuando aparece en pacientes con enfermedad crónica en placas se le denomina “brote en gotas” (14).

1.4.4 Otras formas clínicas

Palmo plantar, placas eritematoescamosas, fisuras y pústulas localizadas en cualquier región de palmas y plantas que se extienden a las muñecas, márgenes de plantas y talones (2,12).

Seborreica, también conocida como sebopsoriasis, las áreas afectadas son los pliegues interciliares, nasolabiales, nariz, retroauricular, pliegue de implantación del pelo, región pre-esternal e inter-escapular (12).

Eritrodermica, involucra más del 90% de la superficie corporal y se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre y malestar general (14).

Psoriasis pustulosa, existen formas localizadas y generalizadas. La acrodermatitis continua de Hallopeau, se presenta como una variante localizada con distribución acral y afección ungueal. Se caracteriza por presentar pústulas

monomorfas que asientan sobre placas inflamatorias o que se desarrollan en piel eritrodermica (15).

1.4.5 Afección ungueal

Ocurre en el 40-50% de los pacientes con psoriasis, generalmente compromete varias uñas, y pueden afectarse las uñas de manos y pies, las manifestaciones comprenden: hoyuelos o depresiones puntiformes, onicolisis, manchas en aceite e hiperqueratosis subungueal entre las más frecuentes. Se ha observado una correlación positiva entre la afección ungueal, la gravedad, la duración de la enfermedad y presencia de artropatía (16).

1.4.6 Artritis psoriásica

Se presenta en el 6 al 39% de los pacientes con psoriasis. En el 70% de los casos inicia posterior al diagnóstico de psoriasis hasta en un periodo de 10 años y precede a las lesiones cutáneas en el 15% (17). La edad de inicio más frecuente es entre los 30 y 50 años, afectando igual a hombres y mujeres. La ArPs tiende a ser asimétrica, oligoarticular o poliarticular, siendo las articulaciones interfalángicas distales de manos las más afectadas, con la presencia de dactilitis (dedos en salchicha) y entesitis (inflamación en el sitio de inserción del tendón o ligamento al hueso). Se han propuesto 5 tipos: interfalángica distal, oligoarticular, poliartritis, espondilitis y artritis mutilante (18).

1.5 Índice de extensión y gravedad de psoriasis

La severidad de la afección cutánea se evalúa mediante el índice PASI (de sus siglas en inglés; psoriasis area and severity index), y se utiliza como una medida cuantitativa asignando, un valor al eritema, engrosamiento y escama de las lesiones por separado en cada segmento corporal (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores) en conjunto con el porcentaje de superficie corporal afectada (SCA) en cada uno de los mismo. Se define psoriasis leve a la que involucra menos del 5 % de la SCA, moderada del 5-10%, y severa cuando afecta más del 10%. Permite evaluar gravedad de la afectación cutánea y eficacia de un tratamiento (19).

Independientemente del valor del PASI, el porcentaje de SCA y la calidad de vida, permite clasificar a un paciente como:

1. Psoriasis leve (grado I): susceptible de respuesta a tratamiento tópico.
2. Psoriasis moderada a grave (grado II): requiere (o ha requerido previamente) tratamiento sistémico (incluyendo fármacos convencionales o agentes biológicos).

El objetivo del tratamiento consiste en llevar al paciente a un blanqueamiento completo o prácticamente completo mantenido, o en su defecto una mínima afectación localizada (20).

1.6 Comorbilidades

Comorbilidad se define como dos o más entidades patológicas existentes al mismo tiempo, pero sin relación de causalidad. Se presentan principalmente en psoriasis con afección moderada a severa (21). La asociación más frecuente de la psoriasis es con obesidad, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular secundaria a aterosclerosis, en donde se ha demostrado un proceso inflamatorio crónico común (22, 23).

En un estudio de casos y controles, se demostró asociación entre la psoriasis, hipertensión, diabetes, obesidad y síndrome metabólico. En pacientes menores de 35 años, predominó la obesidad comparada con el grupo control (OR 2,2) y en pacientes mayores de 35 años la asociación más frecuente fue cardiopatía isquémica. La frecuencia de asociación reportada fue: obesidad (70%), hipertensión (30%), diabetes (20%) y cardiopatía isquémica hasta en un (10%) (24).

Los casos de afección cutánea severa y ArPs son considerados una población de alto riesgo para el desarrollo de infarto del miocardio (OR 2.2) comparado con la población en general. Otras asociaciones frecuentes son estrés, cambios en el estilo de vida (sedentarismo, alcoholismo, tabaquismo) y alteraciones psiquiátricas como depresión (25, 26).

1.7 Tratamiento

El tratamiento de la psoriasis debe individualizarse en base a la extensión de la enfermedad, localización anatómica, impacto en la calidad de vida, artritis psoriásica, factores desencadenantes como infecciones, estrés, y la terapia concomitante que utiliza el paciente. Se pueden utilizar tres modalidades terapéuticas: agentes tópicos, radiación ultravioleta y terapia sistémica con fármacos convencionales (metotrexate, ciclosporina, acitretina) o agentes biológicos. La elección del tratamiento se basa de acuerdo a los criterios de severidad (27).

1.7.1 Tratamiento tópico

Es la terapia principal para la mayoría de los pacientes con psoriasis y suficiente para los casos con afección leve o limitada. Los corticoides tópicos (CCT) son el tratamiento que más se prescribe, los CCT de baja potencia deben emplearse en cara y/o genitales, los de alta potencia se indican en palmas y plantas de forma directa o en forma oclusiva (27,28).

Los derivados de la vitamina D3, pueden utilizarse como monoterapia o combinados con CCT. La respuesta es más lenta que con CCT, pero su perfil de seguridad a largo plazo los hace útiles en la terapia de mantenimiento. Existen 3 compuestos tópicos derivados de la vitamina D3: calcitriol (metabolito activo de la vitamina D), y sus análogos sintéticos tacalcitriol y calcipotriol. Los cuales se encuentran disponibles en cremas, ungüentos y soluciones, se aplican 1 o 2 veces

por día. Pueden llegar a producir prurito, sequedad y eritema en el 35% de los pacientes, lo cual favorece un mal apego al tratamiento. Aunque es raro que se presente hipercalcemia y supresión de hormona paratiroidea, algunos autores recomiendan monitorear la concentración de calcio sérico en pacientes con alteración de la función renal y deterioro del metabolismo del calcio. Su empleo durante la semana y su combinación con CCT los fines de semana puede incrementar la duración de las remisiones (28).

El tazaroteno, es el único retinoide tópico (derivado de la vitamina A) disponible para el tratamiento de la psoriasis en placas. Se aplica 1 vez por día. Tiene potencial teratogénico, por lo que no se utiliza durante el embarazo. Cerca del 20% de los pacientes presentan irritación local (27).

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), tienen eficacia limitada en psoriasis a menos que se utilicen bajo oclusión o en áreas donde la piel es más delgada como en cara, zonas intertriginosas o genitales (27).

La fototerapia con UVB de banda ancha y angosta se utiliza 2 o 3 veces por semana y se reduce la frecuencia con la mejoría clínica. La PUVA es la combinación de un psoraleno 8-metoxipsoraleno o 5-metoxipsoraleno, y exposición a UVA, es un tratamiento extremadamente efectivo para la psoriasis. Los efectos adversos inmediatos son náuseas, cefalea, eritema y fotosensibilidad (28).

1.7.2 Tratamientos convencionales

El metotrexate, es un antagonista del ácido fólico, que interfiere en la síntesis de purinas, por lo que inhibe la síntesis de ADN y la replicación celular. A pesar del advenimiento de nuevas terapias, el metotrexate es el tratamiento de elección para psoriasis recalcitrante y artritis psoriásica. Se utiliza una vez por semana en dosis de 7.5 a 22.5 mg/semana dependiendo de la respuesta clínica. La administración junto con ácido fólico 1-5 mg/día ayuda a prevenir algunos efectos adversos principalmente gastrointestinales como: náuseas, vómitos, anorexia, estomatitis y también anemia macrocítica; no obstante puede reducir la eficacia del metotrexate. La supresión de la médula ósea es la causa más común de muerte relacionada con éste tratamiento, por lo que hay que realizar una evaluación clínica cada 3 meses. Las complicaciones menos frecuentes son fibrosis hepática y pulmonar. El metotrexate puede usarse en combinación con ciclosporina y con agentes biológicos anti-TNF α (28).

El único retinoide aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la psoriasis es la acitretina, la cual actúa en los receptores retinoides nucleares, alterando la transcripción genética y normalizando la proliferación de queratinocitos. La dosis inicial de acitretina es 10-25 mg, y se modifica de acuerdo a la respuesta y efectos adversos. Es un fármaco eficaz en el tratamiento de psoriasis pustulosa y eritrodérmia. Pueden asociarse con UVB, PUVA y están contraindicados en el embarazo por su teratogenicidad y debe evitarse el embarazo por 2-3 años una vez suspendido (27).

La ciclosporina se emplea a dosis de 2.5 a 5 mg/kg/día. Es efectiva en la inducción de rápida remisión. No es teratogénica ni mielosupresora pero requiere monitoreo de la presión arterial sistémica. Dentro de los efectos adversos destacan: hiperlipidemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipertricosis, hiperplasia gingival, alteraciones gastrointestinales, neurológicas y nefrotoxicidad. Si la creatinina sérica aumenta más del 30 % de la basal se debe discontinuar el tratamiento. Puede combinarse con otros agentes como metotrexate, acitretina, entre otros (28).

1.7.3 Agentes biológicos

Son proteínas que pueden ser extraídas de tejido animal o producidas por tecnología de ADN recombinante, que tienen actividad terapéutica. Se unen a antígenos específicos o a citocinas, haciéndolos disfuncionales, y de esta manera previenen o reducen las manifestaciones de la psoriasis. Existen tres distintas clases de agentes biológicos: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas recombinantes (29). Los agentes biológicos están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada a grave, que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia, efectos adversos o probable toxicidad aguda o por dosis acumulada de un tratamiento sistémico clásico, incluyendo fototerapia o foto(quimio)terapia. La decisión para elegir un agente biológico debe tomarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta la información y/o disponibilidad. Previo al inicio de cualquier

tratamiento con agentes biológicos es necesario realizar una evaluación de escrutinio para descartar infecciones tales como: tuberculosis, mediante la aplicación de un derivado proteico purificado (PPD), infección por virus de hepatitis B, C y VIH, además de biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y radiografía de tórax (30).

Hasta la fecha, la FDA ha aprobado seis agentes biológicos para el tratamiento de psoriasis. Sin embargo, actualmente sólo se utilizan cinco. En México están disponibles: infliximab, etanercept, adalimumab y recientemente ustekinumab (30).

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que consiste en regiones variables de cadenas ligeras y pesadas murinas y una región constante de la IgG humana. Está diseñado para unirse y neutralizar al TNF α . La dosis inicial es de 5 mg/kg de forma intravenosa, en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente se administra cada ocho semanas. La dosis y el intervalo de las infusiones pueden modificarse según la respuesta clínica. El desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra infliximab se presenta hasta en el 23% de los pacientes, lo cual reduce su eficacia. La combinación con metotrexate atenúa la formación de anticuerpos neutralizantes y puede incrementar la duración de la eficacia (31).

Etanercept es una proteína de fusión dimérica formada por la porción de unión al ligando del receptor de TNF α unida a la fracción Fc de la IgG. Se une al TNF α soluble y al que se encuentra unido en membranas. La dosis inicial recomendada es de 50 mg por vía subcutánea dos veces por semana por doce semanas

seguido de 50 mg por semana. Si los pacientes no alcanzan un PASI 50 a la semana 12, es recomendable suspenderlo (30).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante específico para el TNF α , al cual se une formando un complejo trimérico de tres moléculas de adalimumab y tres moléculas de TNF α . De esta manera bloquea la interacción del TNF α con los receptores de superficie p55 y p75. La dosis inicial es de 80 mg por vía subcutánea, 40 mg a la semana, seguido de 40 mg cada dos semanas. El 80% de los pacientes alcanza un PASI 75 a la decimosegunda semana (30,32).

1.8 Vitamina D

También conocida como colecalciferol es una vitamina liposoluble encargada de regular la homeostasis del hueso, el metabolismo del calcio y fósforo así como la absorción intestinal de estos electrolitos. La vitamina D está presente en ciertos alimentos, sin embargo, la principal fuente es la fotosíntesis cutánea inducida por radiación ultravioleta B (UVB) (33).

1.8.1 Metabolismo de la vitamina D

El primer paso en la síntesis de vitamina D es la conversión 7-dehidrocolesterol, presente en grandes cantidades en las membranas celulares de los queratinocitos, en previtamina D3. Esta reacción se produce en los estratos basales y espinoso de la epidermis por la acción de los rayos UVB. La previtamina D3 así formada se

convierte en vitamina D3 por isomerización térmica en la piel, posteriormente se requieren dos hidroxilaciones para alcanzar la forma biológicamente más activa, que es la 1,25 dihidroxivitamina D3 (1.25 (OH)₂ D3), la primera de estas reacciones se realiza en el carbono 25, y tiene lugar principalmente en el hígado por medio de varias enzimas del citocromo P450 que tienen la capacidad de realizar la 25 hidroxilación pero la más importante es la codificada por el gen CYP2R1 (33).

La 25 hidroxivitamina D (25-(OH) D) es el principal metabolito circulante de la vitamina D. Es el más soluble en agua y su unión a proteínas ligadoras de vitamina D la protege de la fotodegradación, por lo que es más estable y tiene mayor vida media. Dado que este compuesto aumenta también en relación con la ingesta de vitamina D, es el metabolito que se utiliza para valorar su estado (33,34).

La regulación de la concentración de 25-(OH) D depende principalmente de los requerimientos de Ca, ya que su déficit estimula la conversión a 1.25 (OH)₂ D3. La hidroxilación del carbono de la posición 1 alfa del anillo A, es el segundo paso en la formación de la vitamina D y se encuentra mediado por la enzima CYP27B. En condiciones fisiológicas, esta reacción ocurre principalmente en los túbulos proximales, distales y colectores del riñón, y está regulada por los niveles de calcio, fosfato y hormona paratiroidea (PTH). La principal función de la 1.25 (OH)₂ D3 formada en el riñón es mantener niveles normales de calcio en sangre, estimulando la reabsorción renal de Ca, el transporte de Ca en el intestino y regulando el metabolismo óseo. Sin embargo, existen otros tejidos en los cuales

se sintetiza 1.25 (OH)₂ D₃ además de la piel, como las células del sistema inmune, el colon, la mama, la próstata y el páncreas. La 1.25 (OH)₂ D₃ formada en estas células cumple funciones autocrinas, paracrinas, regula la proliferación, diferenciación celular y la función del sistema inmune (34).

1.8.2 Fuentes principales de vitamina D

Más del 90% de la de vitamina D se obtiene de la luz ultravioleta B procedente de la radiación solar. Algunos alimentos aportan pequeñas cantidades, como el pescado, la trucha, el salmón, el arenque, las sardinas, las anchoas, las sardinas y el atún fresco. La leche entera y fortificada, así como la yema del huevo, el hígado y los hongos contienen pequeñas cantidades de vitamina D (35).

La ingesta diaria recomendada de vitamina D, para un adulto, es de 400 a 800 UI/día (10-20 mg/día). Sin embargo, estas recomendaciones sólo proporcionan suficiente vitamina D para prevenir el raquitismo y la osteomalacia y tomada sola, en ausencia de la síntesis cutánea no proporciona un estado óptimo (34,35).

1.8.3 Determinación de niveles séricos de vitamina D

Una revisión sistemática revelo que la 25- (OH) D circulante es un marcador útil del estado de la vitamina D. Los niveles séricos varían de acuerdo a la edad, sexo, localización geográfica y exposición solar (35).

Si bien es un tema de debate y controversia la deficiencia de vitamina D se define como niveles séricos de 25-(OH) D por debajo de 10ng/ml⁻¹ y clínicamente se caracteriza por calambres, raquitismo u osteomalacia. El termino insuficiencia de vitamina D, se acepta por niveles séricos de 11 a 30ng/ml sin síntomas clínicos (34, 36).

1.8.4. Factores que influyen en la síntesis cutánea de vitamina D

Ciclo diario de exposición solar. La radiación biológica efectiva de producción de vitamina D presenta un ciclo diario, con valores máximos a mediodía. Los valores de la dosis mínima para inducir eritema se han comparado con los valores de la dosis estándar de producción de vitamina D, la cual se define como la cantidad de radiación UVB efectiva equivalente a la ingesta de 1.000 UI de vitamina D, que es la que garantiza los niveles suficientes en sangre para cumplir su función. La dosis de radiación UVB efectiva para producir vitamina D se calcula estimando la dosis mínima de eritema de radiación UVB en el 25% de la superficie corporal (manos, brazos y cara), en un día de verano. El protector solar con un factor de protección solar 15 o más bloquea más del 99% de la síntesis cutánea de vitamina D (37).

Latitud. A mayor latitud hay disminución de las bandas de radiación UVB, de las cuales depende la fotoconversión de la vitamina D. Así, en latitudes por encima de los 51° se ha descrito el denominado «invierno de vitamina D» durante los meses

de frío, con valores mínimos de UVB efectivo, lo que implica niveles de producción de vitamina D en la población inferiores a los saludables (36,37).

Fototipo cutáneo. La dosis de irradiación necesaria para la producción de vitamina D en la piel varía según del fototipo cutáneo. Cuanto más oscura es la piel mayor es la dosis de radiación UVB necesaria; esto es debido a que la melanina compite con los fotones activos que inician la producción de vitamina D (37).

Factores ambientales. La radiación UVB que llega a la superficie terrestre es directamente dependiente de los niveles de ozono estratosféricos y la influencia de los cambios atmosféricos de este gas determina las longitudes de onda más bajas de dicha banda espectral incidente. El denominado «agujero de ozono» influye en el nivel de vitamina D fotoconvertible en la piel. De esta forma, a menor concentración de ozono atmosférico las bandas espectrales solares incidentes bajan de los 295nm, lo que influye en gran medida en la fotoconversión de la vitamina D (37).

1.8.5 Funciones de la vitamina D

La vitamina D tiene dos funciones muy importantes en el organismo: 1) la homeostasis del calcio y el fósforo, y 2) la modulación de la respuesta inmune. Nos centramos en esta segunda, por ser la más implicada en muchos de los trastornos que recientemente se han relacionado a la vitamina D (36).

1.8.6 Vitamina D y el sistema inmune

La vitamina D ejerce numerosas funciones sobre el sistema inmune innato y adquirido; los linfocitos B y T, las células dendríticas y los macrófagos expresan receptores para la vitamina D. La deficiencia de vitamina D se asocia con la incidencia y la gravedad de algunos trastornos autoinmunes, entre ellos, enfermedad inflamatoria intestinal, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico (LES), diabetes mellitus tipo 1, artritis reumatoide y psoriasis (38). En estas enfermedades se han reportado polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR), los cuales se correlacionaron con mayor susceptibilidad a desarrollar estas patologías (39). Además de la presencia de VDR, la expresión de 1 alfa hidroxilasa en los macrófagos, células dendríticas y linfocitos activados, sugieren la participación de la vitamina D en la regulación inmune (40). Estudios in vitro revelaron que la 1.25 (OH)₂ D₃ inhibe la proliferación de los linfocitos T y la secreción de algunas citocinas Th1, especialmente IFN γ y IL-2. El IFN γ desempeña un papel primordial en la presentación antigénica y en el reclutamiento de linfocitos T, mientras que IL-2 estimula la proliferación de células T. La 1.25 (OH)₂ D₃ aumenta la producción de citoquinas con un patrón Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10), y se ha sugerido que la inhibición del fenotipo Th1 en combinación con la activación del fenotipo Th2 es uno de los mecanismos mediante los cuales la 1.25 (OH)₂ D₃ suprime las enfermedades autoinmunes mediadas por células T colaboradoras. Asimismo, la 1.25 (OH)₂ D₃ incrementa la generación y la actividad de las células T supresoras, indispensables en el mantenimiento de la tolerancia periférica a lo propio. La 1.25 (OH)₂ D₃ participa en la activación de las

células T supresoras por parte de las células dendríticas, a la vez que aumenta la producción de IL-10. Esta última citoquina inhibe la activación de los linfocitos T (41).

Las células con un fenotipo Th17 cumplen un papel importante en las reacciones de autoinmunidad al inducir la secreción de IL-6, IL-1, TNF α y quimioquinas que estimulan la migración de Th1. Las células Th17 son inductoras más importantes de autoinmunidad que las células Th1. La diferenciación de las células Th17 está asociada con la IL-6 y con el factor transformador de crecimiento beta. La IL-21 aumenta la proliferación celular. Las células Th17 también producen IL-17, IL-21 e IL-22 y expresan el receptor para la IL-23. La 1.25 (OH) $_2$ D3 inhibe la secreción de IL-6 y de IL-17; en consecuencia, se bloquea la función y la diferenciación de las células Th17 (42).

1.8.7 Relación entre vitamina D y enfermedad

Hasta hace unos años la vitamina D era “la vitamina de los huesos”, es decir, su acción fundamental sobre el metabolismo óseo la asociaba a enfermedades como el raquitismo, osteomalacia y osteoporosis. En los últimos años, prácticamente no ha quedado una especialidad médica en la que no se haya demostrado su participación, como el cáncer, síndrome metabólico, infecciones, diversos procesos autoinmunes, metabólicos y neurológicos (43).

En el sistema cardiovascular los mecanismos propuestos de la vitamina D, incluyen su influencia sobre la inflamación, función endotelial, distensibilidad

vascular, proliferación y diferenciación de células endoteliales, así como sus efectos en relación a la PTH y el sistema renina-angiotensina. La alteración de estos procesos están implicados en el inicio del desarrollo de daño endotelial y la aterosclerosis (44).

En un metanálisis se demostró la asociación entre riesgo cardiovascular y los niveles séricos de 25-(OH) D, encontrando que a mayor concentración de 25-(OH) D en suero, había una reducción hasta del 43% en los trastornos metabólicos y enfermedad cardiovascular, en comparación con concentraciones bajas (OR 0.57) (45).

1.8.8 Vitamina D y Psoriasis

La relación entre vitamina D y psoriasis ha sido estudiada desde 1930 por Krafka y Thacker quienes publicaron las primeras evidencias de esta relación. En 1985 Morimoto y colaboradores descubren de forma fortuita que la administración de vitamina D mejora la psoriasis en un caso aislado (46). Los intentos de emplear vitamina D oral como tratamiento antipsoriásico se vieron limitados por su capacidad para alterar el metabolismo del calcio. Se inició entonces una carrera hacia el desarrollo de análogos de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitrol) con menor actividad hipercalcemiante. Actualmente estos análogos son el tratamiento tópico de primera elección en la psoriasis. Los efectos de la vitamina D sobre la inmunidad adquirida, principalmente la inhibición de la respuesta Th1 - Th 17 y el viraje hacia una respuesta Th 2, además de sus efectos sobre la regulación de la

proliferación, diferenciación celular epidérmica y la inhibición de la angiogénesis explican cómo actúan revirtiendo las alteraciones observadas en la epidermis de estos pacientes (47,48).

Los pacientes con psoriasis presentan un polimorfismo del gen que encoda al receptor de vitamina D que no se presenta en sujetos sanos. Este hallazgo se observa en forma más acentuada en el inicio de la enfermedad y podría predisponer el desarrollo de psoriasis (49).

Por otra parte, la fototerapia con UVB en pacientes con psoriasis induce un incremento en niveles séricos de 25- (OH) D y probablemente este efecto beneficia la respuesta clínica (50).

En pacientes con psoriasis se encontró concentración sérica reducida de 25- (OH) D comparada con sujetos sanos (22.3 pg/ml vs 35.0 pg/ml, $p < 0.001$), especialmente los casos de afección moderada y severa (51).

En un caso de un paciente con artritis reumatoide con psoriasis inducida por adalimumab, quien además presentaba deficiencia de vitamina D, se observó que al iniciar el tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D ocurrió se remisión de la psoriasis sugiriendo un efecto benéfico en este padecimiento (52).

En México no existe un estudio que evalué la deficiencia de vitamina D en psoriasis, su implicación en su clínica, y su posible asociación en el metabolismo de calcio y fosforo.

II. JUSTIFICACIÓN

La deficiencia de vitamina D se asocia con diversas enfermedades autoinmunes como: artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn y psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad sistémica, crónica, frecuente, de origen inflamatorio, y con fuerte grado de asociación con síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

Determinar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en pacientes con psoriasis, y su relación con las características clínicas y comorbilidad, probablemente nos permita estimar el riesgo de desarrollo de osteoporosis, fracturas, enfermedad cardiovascular y resistencia a tratamiento para tomar medidas preventivas al respecto, además de proponer un estudio y manejo para mejorar la calidad de vida en esta población.

A nuestro conocimiento, no hay en nuestro país un estudio que evalué la deficiencia de vitamina D en psoriasis, su implicación en su clínica, y su posible asociación en el metabolismo de calcio y fosforo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Los pacientes con psoriasis presentan niveles séricos anormales de 25-hidrovitamina D?

IV. HIPÓTESIS

Los pacientes con psoriasis presentan niveles séricos deficientes de 25-hidroxivitamina D.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D, las características clínicas de psoriasis.

VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal

2. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes que acudan a consulta al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS, con diagnóstico de psoriasis que acepten participar en este proyecto de investigación

3. VARIABLES

Descripción de las variables:

VARIABLES INDEPENDIENTES	Psoriasis
VARIABLES DEPENDIENTES	Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D
OTRAS VARIABLES	Edad Género Fototipo de piel según Fitzpatrick Índice de masa corporal (IMC) Exposición al sol (horas/ día) Tabaquismo. Índice de gravedad de psoriasis (PASI) Comorbilidades: diabetes mellitus, hipertensión

	<p>arterial, hiperlipidemia y obesidad.</p> <p>Tratamiento: tópico, convencional (metotrexate, ciclosporina), agentes biológicos (infiximab, adalimumab, etanercept), combinación de dos o más fármacos.</p> <p>Estudios de laboratorio: 25-hidroxivitamina D, Hormona paratiroidea, Calcio, fosforo, glucosa, triglicéridos y colesterol, HDL y LDL.</p> <p>Grosor de la íntima media de carótida.</p>
--	---

*Descripción detallada de cada variable ver anexo 1

4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a) Tamaño de la muestra

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de psoriasis que acudieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS, del 3 de junio al 16 de julio y que acepten a participar en este estudio de investigación.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

Para el grupo de pacientes con psoriasis:

- ✓ Adultos mayores de 18 años
- ✓ Diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica

- ✓ Sin tratamiento sistémico con corticosteroides, bisfosfonatos, suplementos de vitamina D y/o de calcio tres meses previo al estudio
- ✓ Sin tratamiento con fototerapia actual
- ✓ Sin tratamiento tópico con análogos de vitamina D (calcipotriol. y/o calcitriol).
- ✓ Ausencia de enfermedades crónicas como: esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, lupus eritematoso, linfoma cutáneo, melanoma, cáncer de piel no melanoma, o cualquier otro tipo de cáncer.

No inclusión

No se incluirán aquellos pacientes

- ✓ Que no decidan colaborar en el estudio

Cada participante en este estudio firmará carta de consentimiento informado.
(Anexo 2)

6. PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de psoriasis que acudieron a consulta externa de Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS. Se recolectaron las variables descritas anteriormente y comprendidas en una hoja de captación de datos (anexo 3) por los investigadores responsables del estudio.

Se les tomó en ese momento 2 tubos con 5 ml de sangre periférica por punción del antebrazo de cada individuo participante en el estudio, la muestra fue enviada

al laboratorio de Investigación Médica en Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades, en donde se cuantificaron niveles séricos de: 25-hidroxitamina D, hormona paratiroidea, calcio y fósforo.

Cuantificación de 25-hidroxitamina D mediante inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia. (LIAISON 25 OH Vitamin D Assay ®).

El procedimiento fue realizado de la siguiente manera:

1. Una vez que se obtuvo la muestra de sangre periférica de antebrazo en tubo con suero con separador, se obtuvo el plasma por centrifugación (1260g). Se almacenó dicho plasma en congelación a -20° C o menos en criotubos cónicos con tapón de rosca
2. Antes del ensayo, se comprobó que se descongelara el suero y no existieran burbujas de aire. El volumen mínimo necesario es 250 μ l de muestra.
3. Se realizó una primera incubación, en donde la 25-(OH) D se disocia de su proteína de unión y se une al anticuerpo específico en la fase sólida.
4. Transcurridos 10 minutos, se agrega el trazador (vitamina D unida a un derivado de isoluminol).
5. Se realiza una segunda incubación de 10 minutos, el material libre se elimina en un ciclo de lavado.
6. Se agregan los reactivos iniciadores para dar lugar a una reacción quimioluminiscente rápida. La señal luminosa se mide en unidades lumínicas relativas con un fotomultiplicador y es inversamente proporcional

a la concentración de 25-(OH) D presente en calibradores, controles o muestras.

7. El equipo LIAISON Analyzer ® calcula automáticamente la concentración de 25-(OH) D en la muestra. Esta concentración se expresa en ng/ml.

Rango del ensayo: de 4 a 150 ng/ml

Valores de referencia:

Nivel sérico de 25-(OH) D	
<10 ng/ml	Deficiencia
10-30 ng/ml	Insuficiencia
30-100 ng/ml	Suficiencia
>100 ng/ml	Toxicidad

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos de los niveles séricos de 25-(OH) D fueron comparados entre sí por medio de la prueba ANOVA y t de student. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® Versión 17, se tomó como significativo el valor de $p < 0.05$, los datos se reportaron con la media y DE (desviación estándar).

VII. RECURSOS

HUMANOS: Los investigadores responsables serán: un médico de base adscrito al servicio de Dermatología y un médico residente de Dermatología de 5º año.

MATERIALES y EQUIPO: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de psoriasis, computadora y material de oficina. Kits comerciales LIAISON Analyzer® para la cuantificación de 25-(OH) D mediante inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia.

FÍSICOS: Las instalaciones del hospital serán el área de captura de datos clínicos y toma de muestras, se requerirá un espacio para el análisis y el seguimiento de resultados así como el resto de trabajo de oficina. La medición en suero de la 25-(OH) D, se realizó en el laboratorio central del Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” de CMN siglo XXI IMSS.

FINANCIEROS: Los materiales se adquirieron con recursos de los investigadores participantes y la medición de 25-(OH) D se realizó por medio del laboratorio central, por lo que no hay conflicto de interés, así como ningún tipo de financiamiento. Los investigadores declaran que no existe conflicto de interés.

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de la información y la confidencialidad del paciente se realizarán de acuerdo a lo establecido en la declaración de Helsinki (1964) para estudios biomédicos.

Como no existe intervención terapéutica el riesgo para los individuos en estudio es mínimo, sólo será la molestia de la venopunción del antebrazo. Sin embargo, tal como se estipuló anteriormente, se solicitará en todos los casos la autorización verbal y escrita, mediante una carta de aceptación de participación en el proyecto. (Anexo 2).

IX. RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes, el género más frecuente fue el masculino con el 71% y la edad promedio fue de 53.22 ± 13 años. El índice de masa corporal (IMC) fue de 28.8 ± 4.9 kg/m². El 49% de los pacientes refirieron hábito tabáquico y una exposición al sol de 2 horas en promedio al día. La media del nivel sérico de 25(OH) D, fue de 19.5 ± 5.8 ng/ml, el cual se encontró por debajo de los valores aceptados como normal. La media de niveles séricos de hormona paratiroidea, calcio y fosforo no mostraron alteraciones (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	n=63
Sexo, masculino (%)	45 (71)
Edad, (años), media \pm DE	53 \pm 13
Tabaquismo, n (%)	31 (49)
IMC, (kg/m²), media \pm DE	28.8 \pm 4.9
Horas día de exposición al sol*, media \pm DE	2.1
25(OH)D, ng/ml, media \pm DE	19.5 \pm 5.8
PTH, pg/ml, media \pm DE	44 \pm 15.49
Calcio, mg/dl, media \pm DE	9.3 \pm 0.60
Fosforo, mg/dl, media \pm DE	3.2 \pm 0.57

IMC: índice de masa corporal; 25(OH) D; 25-hidroxivitamina D; PTH, hormona paratiroidea. *Horas al día de exposición al sol en el mes de junio y julio.

Las comorbilidades más frecuentes son obesidad (39.6%) e hipertensión (38%). El síndrome metabólico se encontró en 26 pacientes (41%). Los triglicéridos séricos presentaron un promedio por arriba de los valores aceptados como normal (171.71 ± 10.93), mientras que la glucosa y el HDL en promedio no mostraron alteración (Tabla 2).

Tabla 2. Proporción de comorbilidades, síndrome metabólico y valores de laboratorio en pacientes con psoriasis.

Variable	n=63
Comorbilidades, n (%)	
Diabetes mellitus	21 (33)
Hipertensión	24 (38)
Hiperlipidemia	19 (30)
Obesidad	25 (39.6)
Síndrome metabólico	26 (41)
Laboratorio, (mg/dl), media ± DE	
Glucosa	105.15 ± 32.97
HDL	46.6 ± 13
Triglicéridos	171.71 ± 10.93

La psoriasis en placas fue la variedad clínica más frecuente (93%). La evolución de la enfermedad fue crónica (17±9.6). Todos los pacientes tuvieron una afección clínica leve al momento del estudio (media de SCA de 6.25% y PASI de 2.73) Diecisiete pacientes (27%) presentaron artropatía psoriásica (Tabla 3).

Tabla 3. Características clínicas de los pacientes con psoriasis.

Variable	n= 63
Psoriasis en placas, n (%)	59 (93)
Evolución, (años) media ± DE	17 ± 9.6
Superficie corporal afectada, (porcentaje) media ± DE	6.25 ± 6.85
PASI, media ± DE	2.73 ± 3.35
Artropatía psoriásica, n (%)	17 (26.9)

PASI: índice de severidad de psoriasis

El 93% (n=59) tuvieron insuficiencia de 25-(OH) D, un paciente presento menos de 10 ng/ml y solo tres pacientes presentaron niveles séricos suficientes o normal (Tabla 4).

Tabla 4. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis

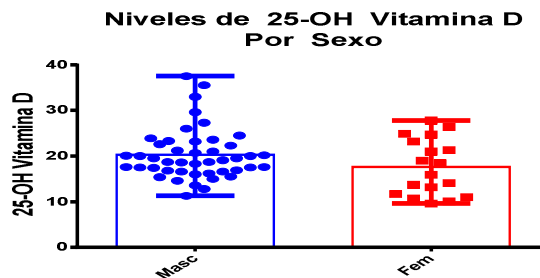
Variable		n (%)	Intervalo
25-(OH) D ng/ml			
Suficiencia	30 a 100	3 (4.7)	33 - 37
Insuficiencia	10 a 29	59 (93.6)	10 - 29
Deficiencia	9 a 0	1 (1.5)	9.6

En cuanto al género, el masculino presenta mayor concentración sérica de 25-(OH) D (20.2 ± 5.5 vs 17.5 ± 6.1 ng/ml, $p = 0.048$), por grupos de edad, no se observaron variaciones significativas (Tabla 5 y Figura 1).

Tabla 5. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D respecto a género y rangos de edad.

Variable	25-(OH) D ng/ml	
	n (%)	Media \pm DS
Sexo:		
Masculino	45 (71)	20.22 ± 5.55
Femenino	18 (29)	17.59 ± 6.13
Edad:		
20 a 30	5 (8)	20.8
31 a 40	7 (11)	17.3
41 a 50	11 (17.4)	19
51 a 60	22 (35)	19
61 a 70	12 (19)	22
>71	6 (9.6)	18.3

Figura 1. Nivel sérico de 25-Hidroxivitamina D, por género.



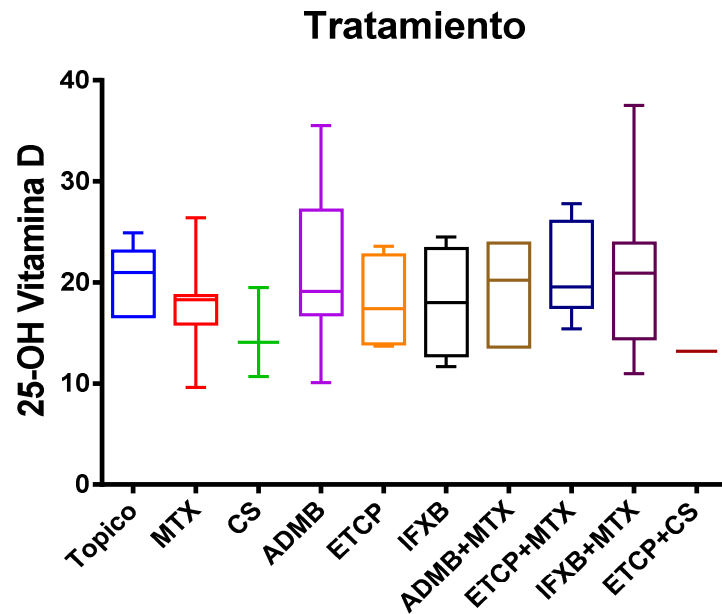
El 70% de los pacientes se encontraban en tratamiento con un agente biológico (adalimumab, etanercept e infliximab) o con tratamiento combinado (agente biológico y tratamiento convencional). Catorce pacientes recibieron tratamiento convencional (metotrexate o ciclosporina) y solo cinco, tratamiento tópico (alquitrán de hulla, vaselina salicilada u otras fórmulas magistrales). Los pacientes con tratamiento convencional presentaron niveles más bajos (17.7 ± 4.68 ng/ml) (Tabla 6). En lo que respecta al tipo de fármaco, dos pacientes con tratamiento con ciclosporina, sola y combinada con etanercept presentaron niveles inferiores (Figura 2).

Tabla 6. Nivel sérico de 25-Hidroxivitamina D, por grupos de tratamiento

Tratamientos	n (%)	25-(OH) D*
Tópico	5 (8)	20.8 ± 3.52
Convencional (TC)	14 (22.2)	17.07 ± 4.63
Agente Biológico (AgB)	21 (33.3)	20.23 ± 6.59
Combinado (TC+AgB)	23 (36.5)	20.22 ± 5.97

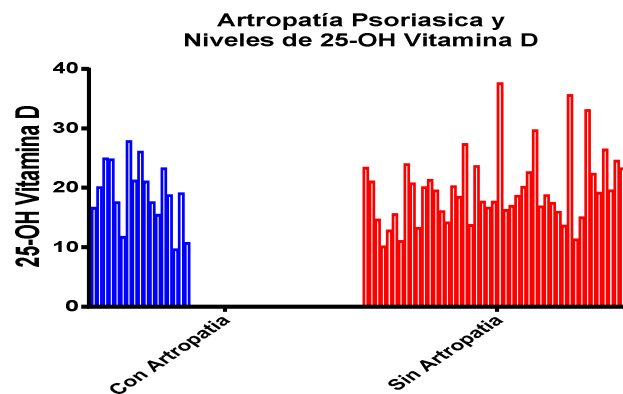
* ng/ml, media ± DS

Figura 2. Valor promedio del nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis estratificados de acuerdo al esquema de tratamiento



El 27% de los pacientes tenían diagnóstico de artritis psoriásica, al comparar la media de 25-(OH) D en pacientes con o sin artropatía no se encontró diferencia (19.14 vs 19.65 ng/ml; $p=0.38$) (Figura 3).

Figura 3. Niveles de 25-hidroxivitamina D y artritis psoriásica



En cuanto al índice de masa corporal el 80% presentó sobrepeso y/o obesidad con una media de 25-(OH) D de 19.68 y 20.32 ng/ml respectivamente. Solo el 20% de la población se encontró con IMC normal y sus valores séricos fueron más bajos (17.63 ng/ml). Este último grupo fue diferente en número de pacientes y media de 25 (OH) D (p 0.06) (Tabla 7).

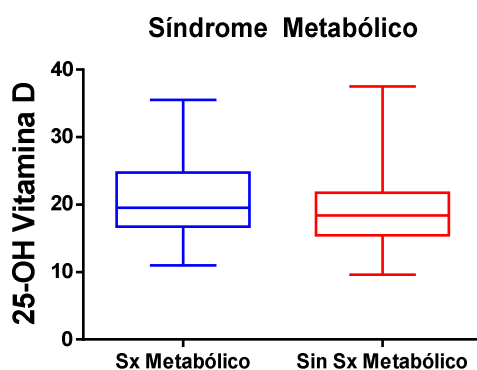
Tabla 7. Nivel sérico de 25-Hidroxivitamina D, en relación al índice de masa corporal

IMC	n (%)	25-(OH) D*	p
< 25	13 (20.6%)	17.63	0.06
25.1-29.9	25 (39.6%)	19.68	
≥ 30	25 (39.6%)	20.32	

Índice de masa corporal (kg/m²), * ng/ml, media

El 41% de la población tuvo síndrome metabólico, sin embargo, el nivel sérico de 25-(OH) D fue similar al resto de la población (Figura 4).

Figura 4. Nivel sérico de 25-hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico



Además de los variables comentadas anteriormente, en 37 pacientes se midió el grosor de la íntima media de la arteria carótida (C-IMT) en forma bilateral (izquierda y derecha) y se calculó su media, la cual se denominó C-IMT global. Once pacientes presentaron C-IMT global aceptado como valor normal (<0.59mm) y 26 pacientes presentaron aterosclerosis carotídea subclínica y/o aterosclerosis (18 y 8 pacientes respectivamente). Los pacientes sin enfermedad carotídea presentaron niveles séricos de 25-(OH) D mayores a los que sí tuvieron esta alteración (25.52 vs 19.06 ng/ml, p=0.18) (Tabla 9).

Tabla 9. Nivel sérico de 25-Hidroxivitamina D en pacientes con psoriasis con aterosclerosis carotídea subclínica.

	Aterosclerosis carotídea		p
	Sí 26 (70.27)	No 11 (29.72)	
25-(OH) D, ng/ml	19.06	25.52	0.18
C-IMT, mm, media ± DE	0.71±0.08	0.52±0.06	

X. DISCUSION

El género masculino fue el más frecuente en nuestro estudio (71%) y la edad promedio fue de 53 ± 13 años, lo cual no varía a lo reportado en otros estudios que incluyen a pacientes adultos con psoriasis (1,3).

Las diferentes variables para medir sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal y perímetro abdominal), se encontraron en promedio por arriba de los valores aceptados como normales. Además, las comorbilidades investigadas presentaron una frecuencia mayor a la reportada en la literatura, especialmente, hipertensión (38% vs 30%) y diabetes mellitus (33% vs 20%) (24).

La variedad clínica de psoriasis más frecuente fue la presentación en placas hasta en el 93% de los casos y cuatro pacientes tuvieron la variedad palmo-plantar, esta última, si bien es una forma clínica poco extensa, requerían por su localización y gravedad tratamiento sistémico convencional o agentes biológicos. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 17 años. Lo anterior, también es similar a lo comentado en la literatura, principalmente en pacientes con psoriasis con afección cutánea moderada a severa (1, 2).

La artritis psoriásica (ArPs), se encontró en diecisiete pacientes (27%), esta frecuencia es similar a lo reportado a nivel mundial en pacientes con psoriasis (6 a 39%) (17). La ArPs es una artropatía rara, incapacitante y en ocasiones grave que requiere para su control de uno o más fármacos por vía sistémica. Este grupo de pacientes presenta una frecuencia alta de síndrome metabólico, así como un

riesgo mayor de desarrollar un evento cardiovascular comparado con pacientes con psoriasis sin artropatía y la población en general (OR 2.2) (24).

El 93.6% de los pacientes tuvieron niveles séricos insuficientes de 25-(OH) D, con una media de 19.5 ng/ml. Esta frecuencia es mayor a la reportada en pacientes con psoriasis con insuficiencia de esta vitamina en dos estudios previos (79% y 57.8%) (36,51).

Nuestra serie no incluyó un grupo control, sin embargo, en un estudio realizado en el centro de investigación en nutrición y salud (CINyS) del instituto nacional de salud pública (INSP), se determinó la concentración sérica de 25-(OH) D, en niños, adolescentes y adultos mexicanos, con una muestra de 8, 504 059 y 1, 083 374 participantes respectivamente, donde el 30.1% de adultos presentó insuficiencia o deficiencia (53).

El grado de afección cutánea se determinó mediante el índice de gravedad de psoriasis (PASI) y el porcentaje de superficie corporal afectada (SCA) encontrando valores leves o mínimos (media de PASI 2.7 y media de SCA 6.2%). Los valores máximos o mínimos no mostraron correlación con los niveles séricos de 25-(OH) D. Por otra parte, los pacientes con artritis psoriásica presentaron niveles séricos de 25-(OH) D similares a pacientes sin artropatía, coincidiendo con lo reportado por Gisondi y colaboradores (36).

La insuficiencia de 25-(OH) D es más frecuente en personas con obesidad y síndrome metabólico (41), sin embargo, en nuestro estudio se observó que los pacientes con IMC normal presentaron niveles séricos semejantes y/o inferiores

(diferencia no significativa) respecto a pacientes con sobrepeso. En la población mexicana no se ha demostrado relación entre insuficiencia de vitamina D y obesidad (53).

Los pacientes con tratamiento convencional presentaron niveles séricos más bajos a diferencia del resto de los pacientes, probablemente la terapia con agentes biológicos al tener un mayor efecto antiinflamatorio mejora los niveles séricos de esta vitamina. Esto último no ha sido reportado en la literatura.

Por otra parte los pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica y aterosclerosis presentaron niveles séricos más inferiores de 25-(OH) D que aquellos pacientes sin afección carotídea. De forma similar Orgaz Molina y colaboradores reportaron una correlación entre enfermedad aterosclerótica y deficiencia de 25-(OH) D, proponiendo este hallazgo como un probable marcador de aterosclerosis (54).

Los niveles séricos de 25-(OH) D varían en diferentes estaciones del año y áreas geográficas. Uno punto fuerte de este estudio es que la determinación del nivel sérico de 25-(OH) D, se realizó en un período de 5 semanas (verano) para evitar las variaciones estacionales de los mismos. Diversas condiciones pueden influir en estos niveles en la población en general, como la exposición al sol insuficiente, la contaminación ambiental y las escasas fuentes dietéticas de vitamina D principalmente. En nuestra serie no se evaluó la ingesta de alimentos ricos en vitamina D, pero fueron excluidos del estudio los pacientes con ingesta de

suplementos orales de vitamina D, fármacos que interfieren con el metabolismo del calcio, así como el uso de corticoesteroides sistémicos.

En pacientes con psoriasis la insuficiencia o deficiencia de 25-(OH) D podría ser relevante por diferentes razones, en primer lugar, porque es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada (55). En segundo lugar los niveles insuficientes de 25-(OH) D, incrementan el riesgo de desarrollar DM, síndrome metabólico y mortalidad cardiovascular (56), independientemente, de que los pacientes con psoriasis tengan una mayor asociación con estas comorbilidades.

La vitamina D se une directamente al receptor de vitamina D regulando la diferenciación y crecimiento de queratinocitos, así mismo regula la función de linfocitos T y células dendríticas. El tratamiento tópico con vitamina D en pacientes con psoriasis tiene un efecto inmunomodulador y antiproliferativo con notables beneficios clínicos. Por otra parte, la fototerapia, incrementa los niveles séricos de 25-(OH) D lo cual tiene un efecto clínico favorecedor, sin embargo, los suplementos orales con vitamina D carecen de efecto benéfico en las lesiones de psoriasis (57).

XI. CONCLUSIONES

Los niveles séricos de 25-(OH) D en pacientes con psoriasis se encontraron insuficientes en forma similar a lo reportado en otras enfermedades autoinmunes o condiciones inflamatorias. Sin embargo, nuestros resultados fueron más inferiores en comparación con lo reportado en la literatura mundial en pacientes con psoriasis, principalmente en mujeres.

Es el primer estudio en México, donde se determina la concentración sérica de la vitamina D en pacientes con psoriasis, mostrando una correlación con las comorbilidades más frecuentes.

La determinación de los niveles séricos de 25-(OH) D se realiza en el laboratorio central, de forma segura y puede ser incluido en los exámenes rutinarios de los pacientes con psoriasis, siendo recomendable una vez al año. En los casos que presenten deficiencia, solicitar la valoración por parte del endocrinólogo para evitar las complicaciones relacionadas de esta insuficiencia.

Se desconoce porque el tratamiento sistémico de la insuficiencia de vitamina D no mejora la psoriasis, sin embargo la cronicidad de la enfermedad y probablemente también de la insuficiencia de esta vitamina podrían ocasionar otros problemas como osteoporosis.

XII. ANEXOS

(ANEXO 1)

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A) Independientes:

PSORIASIS

a) Definición conceptual. Enfermedad inflamatoria crónica con una base genética, que se presenta con mayor frecuencia entre los 15 y los 30 años de edad, se caracteriza por la presencia de placas de bordes bien delimitados de tamaños variables compuestas por eritema, escama y engrosamiento, con tendencia a la simetría, que se localizan principalmente en codos, rodillas, piel cabelluda, región lumbosacra, nalgas y genitales y que se asocia con artropatía de manera frecuente.

b) Definición operacional. Será considerado como positivo la presencia de enfermedad, precisando su tiempo de evolución y variedad clínica. Los criterios clínicos para su diagnóstico serán; la presencia en piel de placas conformadas por eritema, engrosamiento y escama gruesa. En uñas, la presencia de hoyuelos, onicolisis subungueal distal y placas subungueales. Se precisara la variedad clínica en; eritrodermica, en placas, en gotas, palmo-plantar y pústular.

c) Tipo de variable. Cualitativa

d) Escala de medición. Nominal, dicotómica

e) Unidad de medición. Sí/No

B) Dependientes:

NIVEL SERICO DE 25-HIDROXIVITAMINA D

- a) Definición conceptual. La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. La 25-(OH) D circulante es un marcador sérico del estado de vitamina D.
- b) Definición operacional. Se tomó muestra de sangre venosa periférica y se medirá la concentración sérica de 25-(OH) D, metabolito activo cuyos rangos de suficiencia van de 31.0 a 100.0 nanogramos por mililitro (ng/ml) e insuficiencia de 10 a 30 ng/ml
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa de Relación
- e) Unidad de medición. (ng/ml)

C. OTRAS VARIABLES

EDAD

- a) Definición conceptual. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, medido en años, hasta el momento actual.
- b) Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio y se medirá en años.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa
- e) Unidad de medición. Años

GÉNERO

- a) Definición conceptual y operacional. Es la expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX (hombre o mujer respectivamente).
- b) Tipo de variable. Cualitativa
- c) Escala de medición. Nominal, dicotómica
- d) Unidad de medición. Hombre/mujer

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

- a) Definición conceptual. Indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). La definición de la OMS es la siguiente: un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.
- b) Definición operacional. Se tomará el IMC al momento del estudio y se clasificará en normal si los valores son de 18.5-24.9; sobrepeso si son de 25-29.9 y obesidad si es >30 .
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa de relación
- e) Unidad de medición. kg/m^2

FOTOTIPO DE PIEL

- a) Definición conceptual.- El fototipo es la calidad de la respuesta de un sujeto a la acción de los rayos del sol. La dosis de irradiación necesaria para la producción de mínimos saludables de vitamina D en la piel depende del fototipo cutáneo al igual que ocurre para la producción del eritema. Cuanto más oscura es la piel mayores la dosis solar necesaria. A latitudes altas, con bajo sol los niveles de vitamina D en la población son inversamente proporcionales al fototipo; esto es debido a que la melanina compite con los fotones activos para la producción de vitamina D.
- b) Definición operacional. La escala de fototipos de Fitzpatrick permite conocer la sensibilidad de la piel frente a la luz ultravioleta. Fitzpatrick la planteó una escala que va de I a VI.

Fototipos	Quemadura	Bronceado	Color de Piel
I	Siempre	No	Muy blanca
II	Muy Fácilmente	Mínimo	Blanca
III	Fácilmente	Gradual	Ligeramente Morena
IV	Ocasionalmente	Si	Morena
V	Raramente	Intenso y Rápido	Muy Morena
VI	Nunca	Máximo	Oscura

- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Ordinal

- e) Unidad de medición. Fototipo I-VI

EXPOSICION AL SOL

- a) Definición conceptual.- Los rayos del sol que llegan a la superficie terrestre y que, por lo tanto, pueden incidir sobre la piel se dividen en: infrarrojos, visible, ultravioleta A (UVA) y ultravioleta B (UVB).
- b) Definición operacional. Se interrogará acerca del tiempo que el paciente pasa expuesto a la luz solar con una adecuada cantidad de piel descubierta (p.ej. manga corta).
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Discreta
- e) Unidad de medición. Horas por día

TABAQUISMO

- a) Definición conceptual.- Se denominan productos del tabaco los que están hechos total o parcialmente con tabaco, sean para fumar, chupar, masticar o esnifar. Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos. Y un ex fumador a la persona que, habiendo sido fumador, lleva 1 año sin fumar.
- b) Definición operacional.- Será considerado como positivo si existe el antecedente personal de fumar.
- c) Tipo de variable: Cualitativa

- d) Escala de medición: nominal
- e) Unidad de medición: Si/No

ÍNDICE DE EXTENSION Y GRAVEDAD DE PSORIASIS (PASI)

a) Definición conceptual.- El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis es un instrumento de medida de la intensidad de la enfermedad. PASI valora el grado de eritema, engrosamiento y escama de las lesiones en los diferentes segmentos corporales (cabeza, tronco y extremidades) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.

b) Definición operacional. La fórmula con la que se calcula el PASI viene dada por: $PASI = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I la correspondiente a la infiltración o grosor, y D la correspondiente a la descamación en cada zona, y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo nalgas, respectivamente.

Existen plantillas de hoja de cálculo que ayudan a calcular esta fórmula. El valor resultante es un número comprendido entre 0 y 72. Se define el PASI superior a 10 o 12 como criterio de inclusión definitorio de psoriasis moderada a grave.

- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continua

- e) Unidad de medición.

COMORBILIDADES

a) Definición conceptual. Es la coexistencia en el mismo individuo de una o más enfermedades, además de la enfermedad primaria.

b) Definición operacional. Será considerado como positivo si existe el antecedente personal de la presencia de alguna enfermedad como diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, obesidad, etc.

c) Tipo de variable. Cualitativa

d) Escala de medición. Nominal.

e) Unidad de medición. Sí/No

TRATAMIENTO

a) Definición conceptual. Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas.

b) Definición operacional. Se tomará en cuenta el tratamiento con el que se encuentren los pacientes al momento del estudio. Dividiendo el tratamiento en tópico, convencional (metotrexate, ciclosporina), agentes biológico o inhibidor del TNF α (Infliximab, adalimumab, etanercept) y además en tratamiento sistémico que incluya la combinación de dos o más de los medicamentos anteriores.

c) Tipo de variable. Cualitativa

d) Escala de medición. Nominal

e) Unidad de medición. Sí/No

CALCIO SÉRICO

a) Definición conceptual.- El calcio es un elemento químico, de símbolo Ca y de número atómico 20. Se encuentra en el medio interno de los organismos como ion calcio (Ca^{2+}) o formando parte de otras moléculas. Los iones de calcio actúan de cofactor en muchas reacciones enzimáticas, y sus funciones metabólicas son variadas. Su concentración está controlada principalmente por la parathormona, la calcitonina y la vitamina D.

b) Definición operacional. El nivel de calcio sérico es la concentración de éste en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre periférica y cuantificación en laboratorio. El calcio sérico se mantiene en niveles muy estrechos de 8,4 a 10,2 mg/dl

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. mg/dl

FOSFORO SÉRICO

a) Definición conceptual.- El fósforo es un elemento químico, los compuestos de fósforo intervienen en funciones vitales para los seres vivos, por lo que está considerado como un elemento químico esencial. El fósforo se encuentra en el organismo formando parte de compuestos orgánicos (proteínas, lípidos, carbohidratos, ácidos nucleicos, etc.) o como fosfatos inorgánicos cumpliendo funciones diversas, tanto en el transporte de energía como en la estructura de los tejidos y el mantenimiento del pH de los líquidos corporales. Los tejidos óseo y

muscular lo contienen como constituyente esencial y participa en la composición del tejido nervioso. Las cifras séricas de fosfato se deberán interpretar junto a las de calcio sérico. La concentración sérica de ambos viene determinada por el equilibrio que se produce entre la absorción y la excreción por los riñones y el intestino, y por los cambios entre el líquido extracelular y los diferentes tejidos, en particular el óseo. Todos estos procesos se regulan, principalmente, por la acción de las hormonas PTH, calcitonina y la vitamina D

b) Definición operacional. El nivel de fósforo sérico es la concentración de éste en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre periférica y cuantificación en laboratorio Los valores normales van de 2.7 a 4.5 miligramos por decilitro (mg/dL).

c) Tipo de variable. Cuantitativa

d) Escala de medición. Continúa de relación

e) Unidad de medición. mg/dL.

HORMONA PARATIROIDEA (PTH)

a) Definición conceptual.- Es una hormona proteica secretada por la glándula paratiroides que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo La secreción de la hormona paratiroidea es controlada por el nivel de calcio en la sangre. Los niveles bajos de calcio en la sangre provocan un aumento en la secreción de esta hormona, mientras que los niveles altos de calcio en la sangre bloquean su liberación

b) Definición operacional. El nivel sérico de Hormona Paratiroidea es la concentración de ésta en sangre, se obtiene mediante muestra de sangre

periférica y cuantificación en laboratorio. Los valores normales son de 10 a 65 picogramos por mililitro (pg/mL).

- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continúa de relación
- e) Unidad de medición. pg/mL.

GLUCOSA SÉRICA

a) Es un monosacárido con formula molecular $C_6H_{12}O_6$, su concentración sérica en el ser humano varía entre 80 y 110 mg/dl.

b) Definición operacional.- Se tomara una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificara como normal si el resultado son de 80 a 110 mg/dl.

- c) Tipo de variable.- Cuantitativa
- d) Escala de medición.- Continua de relación
- e) Unidad de Medición.- mg/dl

COLESTEROL SÉRICO TOTAL

a) Es un alcohol esteroídico, blanco e insoluble en agua que se encuentra en diversos órganos como el hígado, páncreas, medula espinal, cerebro y sangre.

b) Definición operacional.- Se tomara una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificara como normal si el resultado es de 50 a 200 mg/dl.

- c) Tipo de variable.- Cuantitativa
- d) Escala de medición.- Continua de relación
- e) Unidad de Medición.- mg/dl

COLESTEROL HDL

Lipoproteínas de alta densidad (HDL, del inglés High density lipoprotein) son aquellas lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hasta el hígado.

b) Definición operacional.- Se tomara una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificara como normal si el resultado es de 35 a 65 mg/dl.

- c) Tipo de variable.- Cuantitativa
- d) Escala de medición.- Continua de relación
- e) Unidad de Medición.- mg/dl

COLESTEROL LDL

a) La mayor parte del colesterol se transporta en la sangre unido a proteínas, formando unas partículas conocidas como lipoproteínas de baja densidad o LDL (del inglés Low density lipoproteins).

b) Definición operacional.- Se tomara una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificara como normal si el resultado es de 50 a 130 mg/dl.

- c) Tipo de variable.- Cuantitativa
- d) Escala de medición.- Continua de relación
- e) Unidad de Medición.- mg/dl

TRIGLICÉRIDOS SÉRICOS

- a) Es un lípido formado por una molécula de glicerol, de color blanco e insoluble en agua. Su síntesis se realiza principalmente en hígado y tejido graso.
- b) Definición operacional.- Se tomara una muestra de sangre periférica en ayunas y se enviara a laboratorio central para su medición. Se clasificara como normal si el resultado es de 50 a 200 mg/dl.
- c) Tipo de variable.- Cuantitativa
- d) Escala de medición.- Continua de relación
- e) Unidad de Medición.- mg/dl

GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE CAROTIDA (C-IMT)

- a) Definición conceptual. Grosor de la pared arterial estimada mediante ultrasonido de alta definición en tiempo real.
- b) Definición operacional. Determinación del grosor de carótida al momento del estudio con ultrasonido de alta definición en tiempo real.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continua
- e) Unidad de medición. Se medirá en mm

(ANEXO 2)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

NO. DE PROYECTO EN EL IMSS: R-2013-3601-113

**CONCENTRACION SERICA DE LA 25 HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES
CON PSORIASIS.**

Fecha. _____

El cual tiene por objetivo detectar los niveles de vitamina D en sangre y determinar si existe deficiencia de esta vitamina. La participación en el presente estudio absolutamente libre y voluntaria y en caso de no aceptar no repercutirá en los derechos como paciente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El estudio consiste en responder un cuestionario acerca de los antecedentes familiares y personales, con relación a psoriasis, con hábitos y alimentación.

Así como la donación de 5 mililitros de sangre para medir vitamina D.

La participación en este estudio no incluye recibir algún tipo de tratamiento diferente a lo que tengo prescrito por mi médico tratante en el Instituto, y no existe riesgo físico excepto lo ocasionado por la toma de sangre y el estudio concluirá en una sola entrevista.

Los resultados del estudio se entregaran al paciente y al médico tratante. Además de contribuir al conocimiento sobre la psoriasis.

Los investigadores están comprometidos a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda relacionada con la investigación.

Los resultados de este estudio serán manejados de forma confidencial, es decir, no se comentaran en público nombres de los participantes.

Participante _____

Testigo _____

Investigadores:

Dr. Aarón Vázquez Hernández _____

Dra. María de los Ángeles Vanessa Espericueta Romero _____

(ANEXO 3)

HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS

CONCENTRACION SERICA DE LA 25 HIDROXIVITAMINA D EN PACIENTES CON PSORIASIS

Fecha: _____

1.- Identificación

Nombre: _____ NSS: _____
Edad: _____ Género: _____ Ocupación: _____
Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____

2.- Antecedentes

Generales, enfermedades asociadas:

Ninguna () Diabetes Mellitus () Hipertensión Arterial () Obesidad ()

Otras _____

Fototipo: _____ Tabaquismo: _____

Tiempo de exposición al sol: _____

3.-Cuadro clínico

Variedad clínica de psoriasis _____

Tiempo de evolución _____

Artropatía psoriásica _____

PASI _____ SCA: _____

Tratamiento actual: _____

Talla: _____ Peso: _____ PA: _____ IMC: _____ T.A.: _____

5.- Estudios de laboratorio y gabinete:

- Vitamina D: _____ Calcio _____
- Triglicéridos: _____ Fósforo _____
- Colesterol: HDL _____ LDL _____ H. Paratiroidea _____
- Glucosa: _____ C-IMT(Global): _____

Elaboró: _____

XIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gudjonsson J, Elder J. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in Dermatology* 2007;25: 535–546
2. Grodjonsson J, Elder J. Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Lefell DJ. Eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7ª ed. New York: McGraw–Hill; 2008. p. 169–193.
3. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin* 1996; 14: 485-96.
4. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. “Association between psoriasis and metabolic syndrome. A cross sectional study”. *Dermatology* 2008; 216: 152-155.
5. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6
6. Garg. A; Gladman. D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 733-48.
7. Winchester R: Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. In *Psoriatic and Reactiv Arthritis - A Companion to Rheumatology*. Edited by Ritchlin CT, FitzGerald O. Amsterdam, Elsevier; 2007.
8. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. “Psoriasis”. *N Engl J Med*. 2009; 361: 496-509.
9. Lowes MA, Bowcock AM and Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-873.

10. Gaspari A, Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S67.
11. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdotir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
12. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Fry L. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol*. 2007; 2: 258-62.
13. Zain U, Syed A, Khachemoune A. Inverse psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2011;2: 143-6.
14. Dhar S, Banerjee R, Agrawal N, S Chatterjee S, Malakar R. Psoriasis in children: An insight. *Indian Journal of Dermatology*, 2011; 3: 262-265.
15. Griffiths CE, Barrer J. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
16. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57 (1) 1- 27.
17. Gelfand JM, Dafna D, Gladman P, Philip J, Smith N, Margolis D, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 573-7.
18. Robert Alan Snyder. Psoriatic Arthritis: A dermatologist's Perspective. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 19-22.
19. Gupta AK, Pandey S, Laxminarayan B. Effectiveness of Conventional Drug Therapy of Plaque Psoriasis in the Context of Consensus Guidelines: A

- Prospective Observational Study in 150 Patients. *Ann Dermatol.* 2013; 2: 156–162.
20. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;1: 95-102.
21. Wohlrab J, Fiedler G, Gerdes S. Recommendations for detection of individual risk for comorbidities in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305:91–98.
22. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 347-54.
23. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–230.
24. Cohen A D, Sherf M, Vidavsky L, Vardy D A, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatology* 2008; 216:152–155.
25. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978; 99: 469-75.
26. Contessa C, Ramonda R, Lo nigro A. Subclinical atherosclerosis in patient with psoriatic: a case-control study. Preliminary data. *Reumatismo* 2009; 61(4): 298-305.
27. Menter A, Griffiths C. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-284.

28. Ashcroft DA, Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000; 320: 963.
29. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. "New treatments for psoriasis: Which biologic is best?" *J Dermatolog Treat.* 2006; 17: 96-107.
30. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 131-141.
31. Lee MR, Cooper AJ. "Biologic agents in psoriasis". *Australasian Journal of Dermatology.* 2006; 47: 217-230.
32. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. "Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics". *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58: 826-850.
33. Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take center stage. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 685-98.
34. Anderson PA, May BK, Morris HA. Vitamin D metabolism: new concepts and clinical implications. *Clin Biochem Rev.* 2003; 24:13-26.
35. Pearce Simon HS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 142-47.
36. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol,* 2012; 166: 505-510.
37. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61: 638S-45S.

38. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229: 1136-42.
39. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5:114-7.
40. Fritsche J, Mondal K, Ehrnsperger A, Andreesen R y Kreutz M. Regulation of 25 hydroxyvitamin D₃-1 alpha-hydroxylase and production of 1 alpha 25-dihydroxyvitamin D₃ by human dendritic cells. *Blood* 2003; 102: 3314-6.
41. Sibel Ersoy-Evans. Vitamin D and autoimmunity Is there an association? *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 942-4.
42. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-40.
43. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86:50—60.
44. Mitsuhashi T, Morris RC, Ives H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ modulates growth of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1991; 87: 1889–1895.
45. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010; 65: 225–236.
46. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D₃. *Med J Osaka Univ.* 1985; 35:51-4.
47. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5: 320-6.

48. Staberg B, Oxholm A, Klemp P, Christiansen C. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 1987; 67(1): 65-68.
49. Acikbas I, Sanlı B, Tepeli E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and haplotypes (Apa I, Bsm I, Fok I, Taq I) in Turkish psoriasis patients. *Med Sci Monit*. 2012; 18: 661-666.
50. Guilhou JJ, Colette C, Monpoint S, et al. Vitamin D metabolism in psoriasis before and after phototherapy. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70(4): 351-354.
51. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: A case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(5): 931-938.
52. Werner de Castro GR, Neves FS, Pereira IA, Fialho SC, et al. Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment. *Rheum Int*. 2012; 35(5): 1313-1316.
53. Flores M, Sánchez Romero L, Macías N, Lozada A, Díaz U, Barquera S. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Primera edición. México 2011.
54. Orgaz Molina J, Magro C, Raya E, Ruiz Carrascosa JC, Rosales JL, Arias S. Inverse relationship between 25-hydroxyvitamin D and atherosclerosis in psoriatic patients. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(4): AB204.

55. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, Milisen K, Boonen S. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clinical Endocrinology* 2010; (73): 277–285.
56. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009; 122:1150.
57. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin-- facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol.* 2009; (2):97-108.
58. Institute of Medicine. IOM Report on Calcium and Vitamin D. Washington, DC: Institute of Medicine, 2010.