

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA**

**"EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD CUTÁNEA EN PACIENTES CON  
ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO, EN EL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI."**

**TESIS:**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**Especialidad en Dermatología**

**P R E S E N T A:**

**YADIRA VALLADARES GÓMEZ**

**Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI**

**Teléfono: 56276900 ext. 21539**

**E-mail: drayadira.valladares@gmail.com**

**Matrícula: 97207819**

**ASESOR:**

**DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ**

**Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI**

**Teléfono: 56276900 ext. 21539**

**E-mail: alemniril@yahoo.com.mx**

**Ciudad de México 2022**



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.

CO-ASESOR:

DRA. ANA PAMELA GUADALUPE MARÍN HERNÁNDEZ

Servicio de Reumatología

Teléfono: 56276900 ext. 22122

E-mail: an.pam.marin1@hotmail.com

CO-ASESOR:

DRA. LAURA CECILIA BONIFAZ ALFONZO

Coordinación de Investigación en Salud, CMN Siglo XXI

Teléfono: 56276900 ext. 21370

E-mail: labonifaz@yahoo.com

ASESOR DE METODOLOGÍA:

DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ PÉREZ

Centro de Investigación Educativa y Formación Docente, HE CMN Siglo XXI

Teléfono: 55780132

E-mail: mesias.francisco@gmail.com

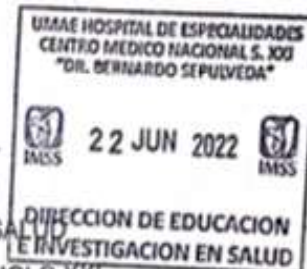
Ciudad de México 2022

**"EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD CUTÁNEA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI."**



\_\_\_\_\_  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



\_\_\_\_\_  
DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
DERMATOLOGÍA



\_\_\_\_\_  
DRA. ANA PAMELA GUADALUPE MARÍN HERNÁNDEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA



\_\_\_\_\_  
DRA. LAURA CECILIA BONIFAZ ALFONZO  
UNIDAD INVESTIGACIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA



\_\_\_\_\_  
DR. FRANCISCO HERNÁNDEZ PÉREZ  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EDUCATIVA Y FORMACIÓN DOCENTE



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÁLVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONADGETICA **CONADGETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA Martes, 02 de noviembre de 2021

**M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD CUTÁNEA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-212

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Fredy Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **36018**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 22 de octubre de 2021**

**M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD CUTÁNEA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Imprimir

IMSS

REGISTRADO Y AUTORIZADO EN EL

## DEDICATORIAS

El presente trabajo de investigación se lo dedico a la persona que me acompaño en todo este camino, incluso antes de saber que entraría a la especialidad de Dermatología, a mi hija Sophia Margot Zárate Valladares, que es el más grande tesoro que la vida me pudo dar, mi mayor fuente de inspiración y dedicación.

Agradezco a mi mamá Yadira Gómez Bustamante y a mi papá Alejandro Valladares Robledo, por impulsarme siempre desde niña, a seguir esforzándome y lograr todo lo que soy ahora, porque sé que puedo contar con ellos en todo momento y por haberme brindado la oportunidad de estudiar medicina, que fue mi sueño y me abrió la puerta para realizar mi especialidad.

Agradezco a mi esposo Edgar Zárate Xochimatzi, con quien compartí todas las experiencias de la residencia, por su apoyo, la paciencia y la motivación que me brindó en cada etapa del proceso, por ser mi equipo.

Agradezco a mis co-asesores de tesis, a la Dra. Ana Pamela Guadalupe Marín Hernández, a quien conozco desde su residencia y mi internado, por sus revisiones y contribuciones a este trabajo, a la Dra. Laura Cecilia Bonifaz Alfonzo por su colaboración en el área de inmunología y al Dr. Francisco Hernández Pérez por ayudarme a entender toda la metodología de mi tesis.

Con agradecimiento especial a la Dra. Alicia Lemini López mi asesora de tesis, quien me brindó toda su sabiduría y experiencia desde el comienzo de la residencia, ya que sin su ayuda no hubiese logrado este trabajo de tesis, por su contribución a mi formación como médico especialista y por la confianza depositada.

Y principalmente a Dios, por permitirme llegar hasta este momento, por ser fuente de fuerza para obtener uno de los anhelos más deseados que era realizar la especialidad de Dermatología, que fue un sueño y ahora es una realidad.

# ÍNDICE

<b>Resumen</b>	1
<b>Marco teórico</b>	
Introducción	3
Epidemiología	3
Patogenia	4
Características clínicas	8
Diagnóstico	13
Tratamiento	16
<b>Diseño de la investigación</b>	
Planteamiento del problema	20
Pregunta de investigación	20
Justificación	22
Hipótesis	22
Objetivos	22
<b>Material y Métodos</b>	
Diseño de estudio	23
Población y muestra	23
Tamaño de muestra	23
Técnica de muestreo	23
Criterios de selección de estudio	24
Definición operacional y conceptual de variables	24
Instrumento de medición	26
Recolección de datos	27
<b>Análisis estadístico</b>	28
<b>Consideraciones éticas</b>	29



<b>Recursos humanos y materiales</b>	31
<b>Resultados</b>	32
Análisis descriptivo	32
Análisis inferencial	39
<b>Discusión</b>	43
<b>Conclusión</b>	49
<b>Bibliografía</b>	50
<b>Anexos</b>	
1. Consentimiento informado	58
2. Formato de Registro	60
3. Imágenes clínicas	61
4. Laboratorio de Inmunología	64

## RESUMEN

**Título:** “Evaluación del grado de actividad cutánea de psoriasis en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.”

**Antecedentes:** La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel que se presenta en el 2% de la población mundial y hasta un 30% de los pacientes con psoriasis tienen artritis psoriásica, lo que requiere de tratamiento sistémico e incluso el uso de terapias biológicas. Sin embargo, a pesar del tratamiento algunos pacientes continúan con expresión clínica de la enfermedad en piel, manifestada con placas de psoriasis. Por lo que consideramos importante, determinar el grado de la actividad cutánea de estos pacientes.

**Objetivo:** Determinar el grado de actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Hipótesis:** Se espera que se presente un grado leve de actividad cutánea de psoriasis, en más del 50% de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Material y Métodos:** Estudio ambispectivo, transversal, analítico-observacional que incluyó a pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico, que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI para revisión dermatológica y para valorar el grado de actividad cutánea de la psoriasis.

**Consideraciones éticas:** Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI, IMSS.

**Resultados:** Se estudiaron 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de psoriasis y artritis psoriásica; la edad media fue de 57.95 años +/- 11.48 años, hubo un predominio del sexo masculino (71.4%) y la mayoría tenía más de 20 años de diagnóstico de psoriasis (66.6%). En 32 pacientes (76.2%) se presentó un grado de actividad cutánea de psoriasis, que se clasificó mediante el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI), el porcentaje de superficie corporal afectada (SCA) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). El PASI promedio fue de 2.67 +/- 5.23, el DLQI promedio fue de 8.5 +/- 7.37 y el porcentaje de SCA promedio fue de 5.02 +/- 13.79. El grado de actividad cutánea se clasificó según PASI, DLQI, SCA, <10= leve y  $\geq 10$ = moderado-severo.

Según el PASI, en 40 pacientes (95.2%) fue un grado leve de afección y en 2 pacientes (4.8%) fue un grado moderado-severo. En función del porcentaje de SCA 39 pacientes (92.9%) presentaron un grado leve y 3 pacientes (7.1%) un grado moderado-severo. De acuerdo al DLQI 23 pacientes (54.8%) tenían un grado leve y en 19 pacientes (45.2%) moderado-severo. De 20 pacientes (47.6%) recabamos resultados de la determinación de citocinas de piel y sangre para determinar el perfil inmunológico. En sangre las citocinas que predominaron fue el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con un valor promedio de 41.9%, seguido de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) 2% y en menor cantidad interleucina 17 (IL-17) con 1.4%. La expresión de citocinas en piel fue principalmente de IL-17, con un valor promedio de 8.7%, seguido de TNF- $\alpha$  de 6.8%, y en menor cantidad IFN- $\gamma$  con 4.8%.

**Conclusiones:** En nuestro estudio se encontró que el 76.2% de los pacientes con artritis psoriásica presentaban algún grado de actividad cutánea de psoriasis, registrado por el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI). La evaluación de la actividad cutánea nos permite comprender mejor por qué persiste o recidiva la actividad de la psoriasis en los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico y el grado de respuesta cutánea que presentan al mismo.

**Palabras clave:** psoriasis, artritis psoriásica, PASI, IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$ .

# MARCO TEÓRICO

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad de la piel, crónica, inflamatoria y frecuente con una prevalencia mundial del 2-4%.<sup>1</sup> Hasta dos tercios de los pacientes presentan una psoriasis leve y un tercio psoriasis grave.<sup>2</sup> La psoriasis se considera una enfermedad sistémica con gran impacto en la calidad de la vida, asociada a comorbilidad como enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico (hipertensión, dislipidemia, resistencia a la insulina y obesidad).<sup>3</sup>

En distintas series se ha observado que la artritis psoriásica se presenta del 5-30% de los pacientes con psoriasis, se ha asociado a la afección ungueal.<sup>4</sup> En la mayoría de los pacientes la artritis psoriásica se presenta hasta 10 años o más posterior al diagnóstico de la psoriasis y solo en el 15% se puede presentar de manera simultánea o antes al diagnóstico.<sup>5</sup>

## Epidemiología

La psoriasis puede iniciar a cualquier edad, pero presenta dos períodos de máxima incidencia, de los 20 a 30 años y de los 50 a 60 años. Sin embargo, en el 75% de los pacientes inicia antes de los 40 años. La edad de comienzo es más temprana en mujeres que en hombres.<sup>6</sup> Existen distintos factores ambientales desencadenantes como traumatismos, infecciones o medicamentos que pueden producir la enfermedad en personas con predisposición genética.<sup>1</sup>

La artritis psoriásica es una artritis inflamatoria asociada a psoriasis y generalmente seronegativa al factor reumatoide. Se caracteriza por inflamación de articulaciones periféricas, además de afección al esqueleto axial, dactilitis y entesitis.<sup>7,8</sup> Una mejor comprensión de la patogenia tanto de la psoriasis como de la artritis psoriásica conlleva al desarrollo de nuevos fármacos biológicos que previenen la progresión de la enfermedad y mejoran la calidad de vida.

El 40% de los pacientes con artritis psoriásica presentan respuesta parcial o nula al tratamiento sistémico. Se ha estudiado que la vía celular podría ser más eficaz en el tratamiento de la psoriasis que en la artritis psoriásica. El estudio de los mecanismos específicos de la patogenia permitirá establecer biomarcadores diagnósticos, predecir la respuesta terapéutica y la remisión de la enfermedad.<sup>9</sup>

## **Patogenia**

En las últimas décadas, se ha considerado que la psoriasis es una enfermedad en la que participan linfocitos T. Se han estudiado diferentes poblaciones de linfocitos T, las citocinas que participan en su activación y en la proliferación de los queratinocitos, por lo que se ha considerado por algunos expertos, una enfermedad autoinmune, porque una gran parte de los pacientes presenta linfocitos T autorreactivos a estos antígenos, como son LL-37, ADAMTS L5, queratina 17 y PLA2G4D.<sup>1</sup>

Existen subpoblaciones de linfocitos T específicos en la epidermis y en la dermis de la piel afectada. Se ha observado que varios fármacos que alteran la función de los linfocitos T, producen una mejoría clínica de la psoriasis y además se produce una remisión o exacerbación de las placas de psoriasis después de un trasplante de células madre hematopoyéticas, lo que refuerza el papel del sistema inmune adaptativo.<sup>10,11</sup>

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria que requiere de la participación de las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores y sus citocinas.<sup>12</sup> Se activa la respuesta linfocitaria vía autoantígenos, que promueve un ambiente proinflamatorio, que contribuye a la activación de las células dendríticas dérmicas, que migran a los ganglios linfáticos para presentar los antígenos a los linfocitos T indiferenciados y promueven su diferenciación en linfocitos T cooperadores 1 (Th1), Th17 y Th22.

Los linfocitos T activados liberan IL-17 e IL-22, lo que ocasiona la proliferación de queratinocitos y el proceso inflamatorio característico de la psoriasis.<sup>13</sup> Interleucina 22 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y IL-17 estimula la producción de citocinas como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ <sup>14</sup>

Las enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis se caracterizan por desencadenar inflamación tisular tanto a nivel local como sistémica y frecuentemente presentan un curso crónico-recidivante, es decir, existe una tendencia a la recidiva de placas de psoriasis en los sitios previamente afectados que remitieron después de un tratamiento exitoso.

Después de la remisión de las placas psoriásicas tanto en piel afectada como en piel aparentemente sana, no afectada previamente, se puede encontrar persistencia de la inflamación local debido a células de memoria residentes en estos tejidos. Las células de memoria son linfocitos T residentes de la piel, que se han propuesto como las células efectoras que alimentan la inflamación crónica tisular.<sup>15</sup>

Los Linfocitos T de memoria residentes ( $T_{RM}$ ) de tejidos habitan en tejidos periféricos no linfoides como la piel, donde actúan como células que pueden reactivarse tras la exposición a un estímulo o antígeno y funcionan como células de defensa. En los pacientes con psoriasis tras presentarse ese estímulo, los linfocitos T de memoria residentes de la epidermis se reactivan e inician la producción de interleucinas.<sup>16</sup>

Los linfocitos  $T_{RM}$  pueden ser linfocitos  $TCD8^+$  o linfocitos  $TCD4^+$ , que expresan marcadores  $CD69^{+/-}$   $CD103^{+/-}$ . Los linfocitos  $TCD8^+$  son el subtipo principal de células  $T_{RM}$  de la epidermis y los linfocitos  $TCD4^+$  de la dermis. La mayoría de los linfocitos T de memoria expresan antígeno de linfocito cutáneo (CLA) y receptores de quimiocina como CCR4. La expresión de integrina  $\alpha1\beta1$  en los linfocitos T permite su interacción con el colágeno IV de la membrana basal, que es clave para la entrada de estas células en la epidermis.<sup>17</sup>

Los linfocitos  $T_{RM}$  aumentan tanto en la piel afectada y no afectada, su incremento es hasta 100 veces mayor en las placas de psoriasis y expresan interleucinas IL-17 e IL-22, predominando la IL-17. Se ha reportado que la piel con psoriasis clínicamente resuelta contiene un aumento de IL-17, que probablemente contribuye a la exacerbación de la enfermedad después de suspender el tratamiento.<sup>18</sup>

Interleucina17 y  $TNF-\alpha$  activan a los queratinocitos que producen quimiocinas y péptidos antimicrobianos, como factor de crecimiento endotelial vascular, promoviendo la inflamación, el reclutamiento de neutrófilos y la angiogénesis.<sup>19</sup> Por otra parte, para el mantenimiento de los linfocitos Th17 es necesaria interleucina 23 (IL-23), que es secretada por las células dendríticas inflamatorias y las células epidérmicas de Langerhans.<sup>20</sup>

El papel de las citocinas en la psoriasis ha sido comprobado gracias a la eficacia terapéutica de las múltiples terapias biológicas que bloquean citocinas como  $TNF-\alpha$ , IL-23/IL-12 e IL-17. Sin embargo, aunque los fármacos biológicos son eficaces, existen variaciones en la capacidad de respuesta entre los pacientes y tras suspender los agentes biológicos las placas de psoriasis suelen recaer.<sup>21</sup>

Los linfocitos T están asociados no sólo con el desarrollo de la psoriasis, sino también con su curso clínico. Los linfocitos  $T_{RM}$  productores de IL-17 en la epidermis previamente afectada pueden estar asociados con una recaída temprana y esto se ha estudiado sobre todo en los pacientes en tratamiento sistémico que presentan cantidades más altas de linfocitos  $T_{RM}$   $CD8^+$  y  $CD4^+$  productores de IL-17.<sup>22</sup> Sin embargo, eso no se ha estudiado aún en una población exclusiva de pacientes con artritis psoriásica.

El descubrimiento de los linfocitos  $T_{RM}$  en psoriasis permite comprender mejor la compleja relación entre mediadores de inflamación, células del sistema inmune innato y adaptativo, queratinocitos y células endoteliales. Además, explica la tendencia a la recaída de la enfermedad, con placas de psoriasis en la misma localización y permite el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas sistémicas.

El primer estudio que destacó el papel de los linfocitos  $T_{RM}$  de piel en la psoriasis fue de Boyman, *et al.* (2004), donde se implantó piel psoriásica humana en ratones inmunodeficientes. La expansión de células  $T_{RM}$  humanas y la formación de placas de psoriasis se observaron a las ocho semanas, localizándose principalmente en la epidermis y en la unión dermo-epidérmica.<sup>23</sup>

Di Meglio y cols, (2014) demostraron que el acúmulo de células TCD8+ epidérmicas inducen la hiperproliferación de queratinocitos y papilomatosis. Además, se encontró que las células TCD8+ aisladas de pacientes con psoriasis producen citocinas asociadas con psoriasis y después del tratamiento permanecen en la piel como linfocitos TCD8+residentes de memoria.<sup>24</sup>

Diani y cols, (2016) analizaron el fenotipo de las células T circulantes en pacientes con psoriasis y la evaluación de la expresión génica en la piel psoriásica; encontraron que las células de memoria se correlacionaban significativamente con la gravedad de las placas de psoriasis y la inflamación.<sup>15</sup>

En el estudio de Kurihara, *et al.* (2019) se examinaron biopsias de placas de psoriasis y se encontró que el número de linfocitos  $T_{RM}$  CD8+ CD103+ en la epidermis se correlacionó con el grosor de la epidermis ( $p = 0,016$ ), lo que sugirió su papel en la formación de las placas de psoriasis.<sup>25</sup>

A su vez, Vo, *et al.* (2019) evaluó las características fenotípicas de linfocitos  $T_{RM}$  en la piel de pacientes con psoriasis que presentaban placas de psoriasis o no, y en la piel sana de voluntarios sin psoriasis. El estudio de inmunofluorescencia



mostró que el número de linfocitos  $T_{RM}$   $CD8^+$   $CD103^+$  en epidermis era mayor con respecto a la piel de voluntarios sanos y la producción de IL-17A fue mayor en pacientes con enfermedad de mayor duración.<sup>26</sup>

Se desconoce el tiempo de tratamiento óptimo necesario para silenciar completamente los linfocitos  $T_{RM}$  que nos podría garantizar que no haya recidiva de las placas de psoriasis en áreas previamente afectadas de la piel. Generalmente, la población de linfocitos  $T_{RM}$  se acumulan en las placas de psoriasis resueltas. Para la remisión completa de la enfermedad se requiere la supresión completa de estos linfocitos  $T_{RM}$ , pero desafortunadamente los linfocitos  $T_{RM}$  son longevos y resistentes a la apoptosis y el tratamiento dirigido solo suprime su actividad.<sup>27</sup>

Un punto clave sobre la residencia de los linfocitos  $T_{RM}$  de la piel son las circunstancias que permiten que los linfocitos  $T_{RM}$  emigren del tejido; la teoría es que pueden recircular entre la piel, sangre y tejidos linfoides, donde son células T de memoria circulantes. Aún queda por dilucidar si los linfocitos  $T_{RM}$  que migran fuera de la piel son células  $T_{RM}$  auténticas o si están de forma intermitente en la piel.<sup>28</sup>

Existe la teoría de que los linfocitos  $T_{RM}$  que se han estudiado pueden ser sólo una parte en el proceso de respuestas de memoria en la piel de los pacientes con psoriasis. Dentro de una placa de psoriasis activa, la identificación de las células  $T_{RM}$  es complicada, ya que muchas poblaciones de células T se entremezclan entre sí y no es sencillo predecir su actividad, residencia y destino.<sup>29</sup>

## **Características clínicas: Formas clínicas**

### **Psoriasis en placas**

En la psoriasis en placas las infecciones y el estrés son factores desencadenantes y el tabaquismo puede empeorar la enfermedad. El grado de afección de la superficie corporal puede variar de limitado a extenso. La piel

cabelluda, los codos, las rodillas y la región lumbosacra son zonas predilectas, igual que las manos y los pies, los genitales están afectados en la mitad de los pacientes.

En la psoriasis en placas crónica existe una distribución relativamente simétrica y se caracteriza por placas eritematosas de diferentes formas y tamaños. bien delimitadas, engrosadas y cubiertas de escama. Las placas pueden persistir durante meses o años en la misma localización. Aunque la evolución de la enfermedad es crónica, hay períodos de remisión completa y se han observado remisiones de 5 años en 15% de los pacientes.

Aunque el tamaño de una placa puede variar de una pápula puntiforme a más de 20 cm de diámetro, el contorno de la lesión suele ser circular, oval o multilobulado. La configuración de las lesiones psoriásicas puede ser causada por un fenómeno de Köebner, que es la reproducción de las lesiones de la psoriasis en un sitio de traumatismo. Además, las placas de psoriasis pueden estar rodeadas en ocasiones de un halo pálido blanquecino, que se denomina anillo de Woronoff.

### **Psoriasis en gotas**

La psoriasis en gotas es más frecuente en niños y adolescentes, y con frecuencia le precede una infección de las vías respiratorias altas. Más de la mitad de los pacientes tienen un título alto de antiestreptolisina O.<sup>30</sup>

### **Psoriasis pustulosa**

En la psoriasis pustulosa generalizada, es una manifestación rara de la psoriasis y los factores desencadenantes son embarazo, reducción rápida de corticoides, hipocalcemia e infecciones. La psoriasis pustulosa generalizada en el embarazo se conoce como impétigo herpetiforme.

Se distinguen cuatro variantes de psoriasis pustulosa generalizada: 1-. Variante von Zumbusch: erupción generalizada con eritema y pústulas; 2-. Variante anular: erupción con placas anulares, con eritema y escama con pústulas en el borde; 3-. Variante exantemática: erupción aguda de pústulas pequeñas con exacerbación y remisión rápida; 4-. Variante localizada. La acrodermatitis de Hallopeau es una manifestación infrecuente de la psoriasis. <sup>31</sup>

### **Psoriasis de piel cabelluda**

La psoriasis en piel cabelluda es una de las localizaciones más frecuentes de psoriasis. Salvo que confluyan, las placas individuales están bien delimitadas a diferencia de la dermatitis seborreica. Sin embargo, en ocasiones es imposible distinguir entre dermatitis seborreica y psoriasis, pero ambos trastornos pueden coexistir. Las placas de psoriasis avanzan a menudo a la periferia de la cara, las zonas retroauriculares y la región de la nuca.

### **Psoriasis invertida**

La psoriasis invertida se caracteriza por placas en los pliegues, poco engrosadas, bien delimitadas, rosadas o eritematosas y brillantes, con menos escama que en la psoriasis en placas crónica no tratada, a menudo se ve una fisura central. Las regiones afectadas con más frecuencia son los pliegues retroauriculares, pliegue interglúteo, pliegues inguinales y axilares, así como regiones submamarías. Las infecciones bacterianas, candidiásicas o por dermatofitos son desencadenantes.<sup>30</sup>

### **Psoriasis ungueal**

De los pacientes con psoriasis, del 10 al 80% presentan afección ungueal. Las uñas de las manos son más afectadas que las de los pies; puede presentarse

con dolor asociado y limitación para las actividades cotidianas. Los pacientes con afección ungueal pueden tener una incidencia más alta de artritis psoriásica.

La psoriasis afecta a la matriz ungueal, lecho ungueal e hiponiquio. Los focos paraqueratósicos en la matriz ungueal proximal provocan depresiones puntiformes; si se afecta toda la matriz, se presenta leuconiquia y onicolisis. Los cambios en el lecho ungueal producen mancha de aceite o parche de color salmón, que refleja la exocitosis de leucocitos bajo la lámina ungueal y la hiperqueratosis subungueal. La onicolisis distal se deben a paraqueratosis del lecho ungueal distal. Las hemorragias lineales subungueales son consecuencia de un aumento de la fragilidad capilar.<sup>32</sup>

### **Escalas del grado de afección**

Las placas de la psoriasis pueden persistir durante meses o años en las mismas localizaciones. Aunque la evolución de la enfermedad es crónica, hay períodos de remisión completa y se ha observado remisión definitiva en algunos pacientes. Dado que el porcentaje de superficie corporal afectada no refleja el grado de afección de las placas individuales respecto al eritema, la escama y el engrosamiento, el grado de afección se estima mediante un índice de extensión y gravedad de la psoriasis, "PASI" por sus siglas en inglés.

El índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI) es una puntuación calculada a partir de la superficie corporal afectada (en cada una de las cuatro áreas anatómicas: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) y la graduación clínica del eritema, la escama y el engrosamiento; la puntuación va de 0 a 72. Se utiliza a menudo como medida estándar en la validación de nuevas escalas y se correlaciona bien en la mayoría de los casos con otras evaluaciones realizadas por médicos y se ha calculado correctamente la confiabilidad. La evaluación PASI se vuelve más confiable por experiencia clínica.<sup>33</sup>

El porcentaje de superficie corporal afectada (SCA), es el método más utilizado para estimar el área de las placas de psoriasis con la "regla de los nueves", que se desarrolló originalmente para estimar el área de superficie de las quemaduras. Se define como una cobertura del 9% para la cabeza y el cuello, 9% para cada extremidad superior, el 9% para cada extremidad inferior en su superficie anterior y 9% en su superficie posterior y el 9% para cada uno de los 4 cuadrantes del tronco, dejando el 1% para los genitales. La SCA también se puede estimar por el número de áreas de la dimensión de la mano del paciente afectadas, en el entendido que una mano extendida del paciente refleja aproximadamente el 1% de la superficie corporal propia.<sup>34</sup>

La evaluación global del médico (PGA) es una evaluación promedio de todas las placas psoriásicas, basada en eritema, escama y engrosamiento. No cuantifica el área de superficie corporal ni evalúa la ubicación de las placas individuales. La puntuación del PGA va del 0-5 puntos. Se utilizaron las siguientes categorías: 0 = sin lesiones, 1 = casi sin lesiones, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo, 5 = muy severo.<sup>35</sup>

El índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) es un auto-cuestionario corto que mide la calidad de vida que tuvo durante la semana previa a la evaluación, utilizada en pacientes con enfermedades de la piel. Consta de 10 ítems que cubren síntomas y sentimientos (ítems 1 y 2), actividades diarias (ítems 3 y 4), ocio (ítems 5 y 6), trabajo y escuela (ítem 7), relaciones personales (ítems 8 y 9) y tratamiento (ítem 10). Cada ítem se puntúa en una escala de 0-3 puntos. Las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro de la calidad de vida del paciente.<sup>36</sup>

La toma de decisiones terapéuticas en pacientes con psoriasis se basa en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y la comorbilidad asociada (riesgo cardiovascular y síndrome metabólico). Actualmente, el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI), la superficie corporal afectada (SCA), la evaluación global del médico (PGA), y el

índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) siguen siendo los instrumentos más adecuados para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea y su impacto en la calidad de vida.<sup>37</sup>

Las pautas estratifican la gravedad de la psoriasis en 2 grandes grupos de acuerdo con la intensidad de los síntomas: psoriasis leve y psoriasis moderada a grave. La necesidad o indicación de tratamiento sistémico y fototerapia se limita a aquellos pacientes con psoriasis moderada a grave, mientras que aquellos pacientes con psoriasis leve son candidatos a tratamiento tópico. La clasificación correcta de la gravedad es, por tanto, fundamental para la toma de decisiones terapéuticas.<sup>38</sup>

La mayoría de los ensayos clínicos de agentes biológicos para la psoriasis definen la psoriasis moderada a grave como PASI >10, SCA >10% y DLQI >10. El PASI, DLQI y SCA son, en orden de prioridad, los parámetros a emplear en la práctica clínica para la clasificación de la psoriasis leve y moderada a grave.<sup>39</sup>

### **Artritis psoriásica**

La artritis psoriásica es un tipo de artritis inflamatoria que está presente en el 5-30% de los pacientes con psoriasis cutánea. En una minoría de los pacientes (10-15%) los síntomas de artritis psoriásica aparecen antes de la afección cutánea. En la actualidad no hay pruebas serológicas específicas para hacer el diagnóstico de artritis psoriásica, pero un indicio importante es el cambio erosivo radiográfico, que puede manifestarse años después de la inflamación periarticular inicial. La artritis psoriásica es más prevalente en los pacientes con psoriasis relativamente grave. Los factores de riesgo de una evolución más grave de la artritis psoriásica son: inicio a edad temprana, ser mujer, afección poliarticular, predisposición genética y signos radiográficos tempranos de la enfermedad.<sup>2</sup>

En el estudio de Reich *et al* (2009) se evaluó a 1,511 pacientes con psoriasis en placas crónica, se encontró que el 20% de las personas afectadas tenían artritis psoriásica. Se observó afección de las articulaciones interfalángicas distales en el 40% de los pacientes con artritis y el 5% sufrían una artritis mutilante. Los pacientes con artritis psoriásica pueden tener afectados los tendones yuxtaarticulares (tendinitis) y sus inserciones en el hueso (entesitis) así como tumefacción de los dedos (dactilitis). Se ha observado entesitis y dactilitis en el 20% y el 15-30%, respectivamente. En los pacientes con psoriasis, la afección ungueal es un sólido factor predictivo de artritis psoriásica concomitante.<sup>40</sup>

## **Diagnóstico**

### **Psoriasis**

El diagnóstico de la psoriasis es principalmente clínico mediante la evaluación de la piel, las uñas y piel cabelluda de los pacientes. La psoriasis en placas es la forma clínica más frecuente de la enfermedad, del 80 al 90% de los pacientes la presentan y se caracteriza por afectar de manera bilateral y simétrica áreas de extensión y prominencias óseas. Las placas de psoriasis son placas de bordes bien definidos, de diámetro variable, constituidas por eritema, escama y engrosamiento.

La confirmación diagnóstica de la psoriasis se realiza mediante un estudio histopatológico con la toma de biopsia de piel de las placas de psoriasis que pueden presentar distintos hallazgos histopatológicos según las características de las placas de psoriasis.<sup>30</sup>

### **Placa de psoriasis inicial**

En la lesión inicial las características histopatológicas no son todavía diagnósticas. En la epidermis se observa acantosis leve sin paraqueratosis, macrófagos y linfocitos, acompañados de espongirosis focal leve. En esta fase temprana, los neutrófilos aún no son detectables. En la dermis, se ve un infiltrado

perivascular superficial de linfocitos y macrófagos junto con edema papilar y dilatación de los capilares.

### **Placa de psoriasis activa**

Los hallazgos histopatológicos de una placa de psoriasis activa son característicos. En la epidermis, la capa córnea se encuentran núcleos aplanados en los queratinocitos (paraqueratosis), disminución o ausencia de granulosa (hipogranulosis), aumento del espesor del estrato espinoso de la epidermis, por aumento del número de queratinocitos (acantosis) con acúmulo focal de neutrófilos y linfocitos, con edema intracelular (espongiosis) variable; el acúmulo de neutrófilos dentro de una pústula espongíotica es la «pústula espongiforme de Kogoj» y el acúmulo de restos de neutrófilos en la capa córnea rodeados de paraqueratosis es el «microabsceso de Munro» que son hallazgos patognomónicos.

En la dermis papilar hay aumento del número y la longitud de los vasos capilares que tienen una forma tortuosa y hay edema de las papilas dérmicas con un infiltrado perivascular mixto de linfocitos, macrófagos y neutrófilos.<sup>30</sup>

### **Placa de psoriasis crónica**

La hiperproliferación de la epidermis ha alcanzado ahora su patrón característico: hiperqueratosis con paraqueratosis, ausencia de granulosa, acantosis en donde las crestas interpapilares están alargadas y tienen un aspecto cuadrículado. Las bases de algunas crestas interpapilares también confluyen. En algunas lesiones pueden verse micropústulas de Kogoj y microabscesos de Munro.

En la dermis papilar, los capilares están alargados y son tortuosos, extendiéndose hacia arriba en las papilas dérmicas alargadas. Solo una pequeña lámina suprapapilar de células epidérmicas cubre el extremo de estas papilas dérmicas, lo que explica el fenómeno de Auspitz, que al retirar las escamas blanco-plateadas



superficiales (micáceas), se observa una superficie húmeda con hemorragia puntiforme característica. Se ve un infiltrado perivascular escaso formado principalmente por linfocitos y macrófagos.<sup>30</sup>

### **Artritis psoriásica**

El diagnóstico de artritis psoriásica se realiza mediante los criterios de clasificación para la artritis psoriásica (CASPAR), en los que el paciente debe contar con enfermedad inflamatoria articular (afección articular, en columna o entesis) y debe cumplir al menos tres de cinco criterios: 1-. evidencia de psoriasis (psoriasis actual, o historia personal o familiar de psoriasis); 2-. distrofia ungueal psoriásica; 3-. pruebas negativas de factor reumatoide; 4-. dactilitis; y 5-. evidencia radiográfica de neoformaciones óseas yuxtaarticulares.

La distrofia ungueal, las placas interglúteas/perianales y la gravedad de la afección cutánea, confieren un mayor riesgo de desarrollar artritis psoriásica. Se han descrito varios patrones clínicos de artritis psoriásica, la más característica es la oligoartritis asimétrica, que afecta predominantemente a las articulaciones interfalángicas distales y en el 50% de los pacientes se pueden presentar manifestaciones axiales como espondilitis y sacroiliítis.<sup>41</sup>

La artritis psoriásica es la principal extensión de la psoriasis debido a la probabilidad de que se desarrolle una pérdida de función y una discapacidad permanente si se retrasa el inicio del tratamiento.<sup>42</sup> Los dermatólogos están en una posición única para reconocer los signos tempranos de artritis psoriásica y referir de manera temprana a los pacientes a Reumatología.

De igual manera, los reumatólogos en el caso de continuar con la actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico, pueden junto con los dermatólogos ofrecer distintas opciones terapéuticas para la atención de los pacientes con psoriasis y hacer una referencia oportuna a Dermatología.

## **Tratamiento de psoriasis**

El tratamiento de psoriasis incluye medicamentos tópicos y sistémicos así como de fototerapia. Los estudios clínicos analizan por lo general un solo fármaco, pero en la práctica la mayoría de los pacientes reciben un tratamiento combinado. Hasta ahora ningún tratamiento ha logrado curar esta enfermedad.

El tratamiento debe individualizarse teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad y sus efectos en la calidad de vida del paciente, así como los efectos benéficos y adversos probables de los tratamientos específicos. La naturaleza crónica de la psoriasis obliga a adoptar un tratamiento a largo plazo.<sup>43</sup>

## **Medicamentos tópicos**

### **Corticoesteroides**

Los corticoesteroides tópicos se han convertido en la pieza clave del tratamiento de la psoriasis. Son el tratamiento de elección en la psoriasis de leve a moderada y en zonas como cara, pliegues y genitales, donde otros medicamentos tópicos pueden causar irritación. Están disponibles en varias presentaciones: pomadas, cremas, lociones, geles, espumas, aerosoles y champús.

El tratamiento de mantenimiento por 12 semanas mediante aplicaciones intermitentes de dipropionato de betametasona mantiene al 74% de los pacientes en remisión, en comparación con el 21% de los pacientes tratados con placebo. Para un tratamiento más prolongado se recomienda un protocolo terapéutico intermitente porque puede presentar muy rápidamente taquifilaxia y/o efecto rebote, así como atrofia.<sup>44</sup>

## **Análogos de la vitamina D3**

La vitamina D3 inhibe la proliferación epidérmica y produce una diferenciación normal mediante aumento de la formación de epidermis queratinizada y activación de la transglutaminasa. Inhibe varias funciones de los neutrófilos. El calcipotriol y otros análogos de la vitamina D3 se han convertido en un tratamiento de elección de psoriasis debido a su eficacia terapéutica y toxicidad limitada, se utiliza de manera combinada con corticoesteroides tópicos.<sup>45</sup>

## **Fototerapia**

La fototerapia es una pieza clave del tratamiento de psoriasis de moderada a grave. La fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) de banda ancha o estrecha y la fototerapia con luz ultravioleta A (UVA) después de la administración por vía oral o tópica de un psoraleno son opciones terapéuticas clásicas para la psoriasis.<sup>46</sup>

## **Medicamentos sistémicos**

### **Metotrexato**

En 1971, la FDA aprobó el uso de metotrexato para tratar psoriasis, con efecto directo en los linfocitos circulantes y cutáneos, lo que lo convierte en un medicamento eficaz en la enfermedad grave. En la psoriasis en placas crónica se observa una mejoría inicial entre 1-7 semanas y es previsible una mejoría máxima en 8-12 semanas.

El metotrexato se administra semanalmente, por lo general en una sola dosis oral (o hasta cada 12 horas en tres dosis a la semana según la dosis requerida), puede emplearse como tratamiento efectivo a largo plazo. La hepatotoxicidad es uno de los efectos secundarios, pero no ha sido posible establecer una correlación

entre dosis acumulada de MTX y fibrosis hepática. Se recomienda el uso de suplementos de ácido fólico durante la administración de MTX, porque reduce sus efectos secundarios, incluidos los digestivos.<sup>47</sup>

## **Fármacos biológicos**

En el año 2000 se introdujeron los fármacos biológicos para tratar artritis psoriásica y psoriasis de moderada a grave. Los dos blancos terapéuticos son los linfocitos T y las citocinas, principalmente TNF- $\alpha$ , IL-12/23 e IL-17. De acuerdo con las pautas del Reino Unido (NICE) los pacientes con psoriasis sin compromiso articular pueden recibir medicamentos anti-TNF, anti-IL-12/23 y anti-IL-17 según la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad de la piel. En los pacientes con artritis psoriásica los agentes bloqueadores del TNF representan la terapia biológica de primera línea, reservando los antagonistas del eje IL-12/23 e IL-17 como la segunda línea.<sup>48</sup>

Por lo anterior, es de nuestro interés estudiar la actividad cutánea mediante las escalas de severidad e incluso medir los marcadores de inflamación tisular a nivel local (piel) y a nivel sistémico (sangre) en los pacientes con artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico y que persisten o se reactiva la afección cutánea. Así como, determinar en qué medida se presenta en nuestra población, ya que la persistencia o recidiva de las placas de psoriasis es común por la patogenia intrínseca de la enfermedad, que actualmente no se comprende del todo.

Nuestros resultados podrían contribuir a generar el interés de realizar estudios adicionales que nos ayuden a comprender mejor la patogenia de la enfermedad y a estudiar nuevas líneas de tratamiento en los pacientes con artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico y que a pesar de ello, presentan recidiva o persistencia de las placas de psoriasis. Así mismo, consideramos que se debe conocer la expresión de citocinas en forma individual para hacer una terapia dirigida.

# DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

## **Planteamiento del problema**

Psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel que se presenta en el 2% de la población mundial y hasta en un 30% de los pacientes con psoriasis tienen artritis psoriásica, lo que requiere del uso de tratamientos sistémicos, incluso fármacos biológicos.

Sin embargo, a pesar de esta terapéutica, algunos pacientes continúan con expresión clínica de la enfermedad en piel, manifestada con placas psoriásicas, por lo que consideramos importante determinar el grado de la actividad cutánea de estos pacientes mediante las escalas del grado de afección de psoriasis como objetivo principal y como objetivos específicos determinar el perfil inmunológico de citocinas en sangre y piel.

En un estudio previo, realizado en nuestro hospital, se determinó que de 115 pacientes con psoriasis, la prevalencia de artritis psoriásica fue de 41 pacientes, 19 ya tenían diagnóstico previo y 22 pacientes con diagnóstico reciente por reumatología en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La evaluación de la actividad cutánea nos permite comprender mejor por qué persiste o recidiva la actividad de psoriasis en los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico y el grado de respuesta cutánea que presentan al mismo, lo que favorece continuar la investigación de nuevas líneas de tratamiento con mayor eficacia en la actividad cutánea de la enfermedad y predecir el grado de respuesta terapéutica en los pacientes, es por eso que nos hacemos la pregunta:

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es el grado de actividad cutánea de psoriasis de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico?

## Justificación

Se estima que más de la mitad de los pacientes con artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico presentan un grado leve de actividad cutánea de psoriasis. Hemos encontrado que los pacientes con artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico presentan algún grado de actividad cutánea de psoriasis, lo que se traduce en la recidiva o persistencia de las placas psoriásicas como parte de la naturaleza de la enfermedad y que puede estimarse clínicamente a partir de las escalas del grado de afección en la revisión dermatológica.

En nuestro estudio el objetivo fue medir la actividad cutánea de los pacientes de manera clínica con las escalas de grado de afección y estudiar la expresión de su enfermedad a través de la recopilación de los resultados de los estudios de citometría e inmunología en sangre y en piel afectada que fueron solicitados en la consulta de dermatología, como parte del proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes con persistencia de la actividad cutánea a pesar de tratamiento sistémico.

El interés de estudiar el perfil inmunológico de estos pacientes fue debido a que se ha estudiado la participación de células residentes en la piel y a sus citocinas como causantes de la inflamación tanto local como sistémica que conlleva a la persistencia o recidiva de la actividad cutánea a pesar del tratamiento sistémico, lo que establece la asociación causal de la expresión de estos marcadores de inflamación y la actividad cutánea de los pacientes con artritis psoriásica. Motivo por el cual, se consideró importante realizar una revisión a este grupo de pacientes para conocer y entender mejor su comportamiento.

Los resultados que se obtuvieron de este estudio, tanto de la revisión dermatológica como del perfil inmunológico que se realizó en pacientes seleccionados como parte de su abordaje diagnóstico-terapéutico, se informaron a los pacientes, de manera verbal. Mediante esta evaluación se permitió brindar una

mejor atención a los pacientes al abordar a los pacientes de manera integral e individual y así entender mejor su comportamiento clínico.

### **Hipótesis**

Se espera que se presente un grado leve de actividad cutánea de psoriasis, en más del 50% de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Hipótesis nula**

Se espera que se presente un grado moderado-severo de actividad cutánea de psoriasis, en más 50% de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Objetivos**

#### **Objetivo general**

- Determinar el grado de actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico.

#### **Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia de la actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico.
- Determinar el perfil inmunológico de los pacientes con artritis psoriásica y actividad cutánea que se encuentran en tratamiento sistémico, mediante la expresión de marcadores de inflamación sistémica en sangre.
- Determinar el perfil inmunológico de los pacientes con artritis psoriásica y actividad cutánea que se encuentran en tratamiento sistémico, mediante la expresión de marcadores de inflamación tisular en piel.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Estudio ambispectivo, transversal, analítico-observacional que incluyó expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico artritis psoriásica que se encuentran en tratamiento sistémico, que acudieron a revisión dermatológica al Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **Diseño de estudio**

Estudio transversal, analítico-observacional.

- Características: retro-proyectivo, ambispectivo y descriptivo.

### **Población y muestra**

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis psoriásica que acudieron a revisión dermatológica al servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

### **Tamaño de la muestra**

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

El tamaño de muestra fue con un grupo natural, el total de los pacientes valorados en la consulta externa de dermatología y que cumplieron los criterios de:

- Diagnóstico de artritis psoriásica en tratamiento sistémico.

### **Técnica de muestreo**

No hay muestreo, es un grupo natural.



## Criterios de selección del estudio

### Se incluyeron a:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio
- Pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica en tratamiento sistémico

### Se excluyeron a:

- Pacientes que no hayan aceptado participar en el estudio
- Pacientes que no hayan acudido a revisión dermatológica
- Pacientes con información insuficiente en la hoja de captura

**No se excluyó a ningún paciente.**

## Definición conceptual y operacional de variables

### Variable independiente:

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable/escala de medición</b>
<b>Actividad cutánea</b>	La actividad cutánea es el grado de efecto o el estado activo de la enfermedad de psoriasis en la piel.	La actividad cutánea se mide en relación al grado de afección de psoriasis, mediante escalas de severidad, principalmente con índice de gravedad del área de psoriasis (PASI), e índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).	Cuantitativa discontinua. PASI: 0= No alcanza PASI o sin actividad, 1= 1 o menos, 2= 1.1 a 3, 3= 3 a 6, 4= 6 a 9, 5= 10 o más DLQI: 0 = 0, 1= 1-5, 2= 6-10, 3= 10- 15, 4= 16-20, 5= 21-30.

**Variables de control y universales:**

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable/ escala de medición</b>
<b>Edad</b>	Lapso que transcurre desde el nacimiento en un individuo, hasta su deceso, en años.	Años cumplidos del paciente al momento de haber iniciado el estudio. Grupos de edad en: $\leq 40$ años (1), 41-55 años (2), 56-70 años (3), $>70$ años (4).	Cualitativa ordinal.
<b>Sexo</b>	Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar.	Expresión consignada en los registros de los expedientes y en su identificación oficial: (H) Hombre (1) y (M) Mujer (2).	Cualitativa dicotómica nominal.
<b>Comorbilidad</b>	Patologías agregadas además de la enfermedad o trastorno primario, previamente diagnosticadas.	Enfermedades adicionales: (0) NA, (1) Hipertensión arterial sistémica, (2) Dislipidemia, (3) Obesidad, (4) Más de 2 enfermedades, (5) Síndrome metabólico, (6) Cáncer	Cualitativa nominal.
<b>Citocinas</b>	Son un grupo de proteínas producidas por diversos tipos de células que actúan como reguladores de la respuesta inmune e inflamatoria.	Determinación mediante técnicas de citometría en sangre e inmunohistoquímica de piel el porcentaje de células que expresaban: interferón gama, interleucina 17 y TNF alfa.	Cuantitativa discontinua.

## **Instrumento de medición**

Se realizó la medición del grado de actividad cutánea mediante las escalas de la severidad de psoriasis con el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI), la superficie corporal afectada (SCA) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).

El PASI se trata de una puntuación calculada a partir de la superficie corporal afectada (cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) y la graduación clínica de eritema, escama y engrosamiento, estimación con una puntuación de 0 a 72 (Fredriksson y Pettersson, 1979).

Se utiliza a menudo como medida estándar en la validación de nuevas medidas y se correlaciona bien en la mayoría de los casos con otras evaluaciones realizadas por médicos, se calculó correctamente la confiabilidad (Berth-Jones y otros, 2006). La evaluación PASI se vuelve más confiable por experiencia clínica (Langley y Ellis, 2004).

Se determina la superficie corporal afectada (SCA) mediante la estimación por el número de áreas de las manos de los pacientes afectadas, asumiendo que una "huella de la mano" del paciente refleja aproximadamente el 1% de SCA (Ramsay y Lawrence, 1991; Long y col., 1992; Savolainen y col., 1997, Savolainen et al., 1998; Kreft y col., 2006; Thomas y Finlay, 2007).

La validez solo se probó con el PGA, que se correlacionó fuertemente (Langley y Ellis, 2004). En contraste con la confiabilidad variable entre evaluadores, la confiabilidad entre evaluadores para la estimación del área se describió como excelente (Marks y col., 1989; Ramsay y Lawrence, 1991; Yune et al., 2003).

La evaluación global del médico (PGA) es una evaluación promedio de todas las placas psoriásicas, basada en eritema, escama y engrosamiento. No cuantifica el área de superficie corporal ni evalúa la ubicación de las placas individuales. La

puntuación del PGA va del 0-5 puntos. Se utilizaron las siguientes categorías: 0 = sin lesiones, 1 = casi sin lesiones, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo, 5 = muy severo (Spuls y col. 2010).

El índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) es un auto-cuestionario corto que mide la calidad de vida que tuvo durante la semana previa a la evaluación, utilizada en pacientes con enfermedades de la piel. Consta de 10 ítems que cubren síntomas y sentimientos (ítems 1 y 2), actividades diarias (ítems 3 y 4), ocio (ítems 5 y 6), trabajo y escuela (ítem 7), relaciones personales (ítems 8 y 9) y tratamiento (ítem 10). Cada ítem se puntúa en una escala de 0-3 puntos. Las puntuaciones más altas indican un mayor deterioro de la calidad de vida del paciente (Mazzotti y col. 2005).

### **Recolección de datos**

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de expedientes clínicos de pacientes con artritis psoriásica en seguimiento por Dermatología y pacientes nuevos que sean referidos por el servicio de Reumatología. Los datos fueron recolectados del expediente clínico electrónico de pacientes, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

En la consulta de dermatología se realizó un interrogatorio breve de los antecedentes personales del paciente y una exploración física dirigida que incluyó la medición del grado de actividad cutánea mediante las escalas de severidad de psoriasis: índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI), superficie corporal afectada (SCA), evaluación global del médico (PGA) e índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).

Y como parte de la consulta de Dermatología, en pacientes seleccionados por médico tratante se les realizó un abordaje diagnóstico para normar conducta terapéutica, mediante la toma de muestra de sangre y biopsia de piel afectada. De

este procedimiento, nosotros recolectamos los resultados de la expresión de citocinas en sangre y piel que se enviaron al laboratorio de inmunología.

De la revisión de expedientes se reportaron las manifestaciones cutáneas mediante las escalas de severidad de psoriasis y del laboratorio de inmunología los resultados de los estudios de citometría e inmunología para determinar el perfil inmunológico con el porcentaje de células positivas a IFN- $\gamma$ , IL-17 y TNF- $\alpha$  en sangre y en piel afectada.

Los resultados de estudios de laboratorio de inmunología se obtuvieron del reporte que se realiza como parte de la valoración dermatológica en la consulta de dermatología y que se incluye en el proceso diagnóstico-terapéutico de los pacientes con persistencia de actividad cutánea a pesar de tratamiento sistémico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

<b>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporte de medias y desviación estándar.</li> <li>• Reporte de frecuencias.</li> <li>• Reporte de medianas.</li> <li>• Reporte de prevalencia.</li> </ul>
<b>ANÁLISIS INFERENCIAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para análisis de normalidad, se utilizó el análisis de Kolmogorov-Smirnov.</li> </ul> <p>En distribución normal:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para comparación de medias en cuanto a escalas cuantitativas: Se utilizó la t de Student para pruebas independientes (por ejemplo, edad) y en cualitativas: chi cuadrada.</li> </ul>
<b>ANÁLISIS ESPECÍFICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reporte de prevalencia</li> </ul>
<b>SIGNIFICANCIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se consideró a una <math>p &lt; 0.05</math> como estadísticamente significativa</li> </ul>
<b>PAQUETE ESTADÍSTICO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SPSSS versión 25</li> </ul>

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto con el título: “EVALUACIÓN DEL GRADO DE ACTIVIDAD CUTÁNEA EN PACIENTES CON ARTRITIS PSORIÁSICA EN TRATAMIENTO SISTÉMICO, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL IMSS.”

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación se clasifica riesgo mínimo con respecto a que son estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos, se emplearon técnicas y métodos de investigación documental utilizando el expediente clínico.

Los logros que se esperan de este trabajo será fortalecer los programas de apoyo en la adherencia terapéutica de pacientes con enfermedades crónico degenerativas. (Beneficencia). El resultado de estas acciones se espera una mejor calidad de vida. (Justicia).

El presente estudio se adjunta en las siguientes normas:

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Dado que el paciente tiene características que se pueden considerar una condición de vulnerabilidad frente al médico, en caso de que el paciente no aceptara participar en el estudio, no se afectó la calidad de atención. Con este estudio se pudo determinar el grado de la actividad cutánea en pacientes con diagnóstico de artritis psoriásica que recibían tratamiento sistémico, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

El voluntario no recibió ninguna gratificación económica ni material. El mayor beneficio fue de aspecto científico. En el balance riesgo/ beneficio, es un estudio de riesgo mínimo porque se revisaron expedientes clínicos y el beneficio de aspecto científico se espera sea reflejado a futuro.

Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo con lo establecido según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo; De los Aspectos Éticos de la Investigación de Seres Humanos, artículos 13, 14, 15, 16 y 17. Así como la declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos.

Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud vigente publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984, en base al título primero, capítulo único, artículo 3°, título segundo, capítulo 13° y artículo 17° como investigación de riesgo mínimo. Además de cumplir en lo estipulado por la ley general de salud en el título quinto, con respecto a la investigación para la salud en el capítulo único, artículo 98 en la cual estipula la supervisión del comité de ética para la realización de la investigación y se cumplen con las bases del artículo 100, en materia de seguridad.

### **Título segundo. Capítulo I:**

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, la investigación realizada es de riesgo mínimo, ya que se realizó revisión de expediente clínicos. Investigación con

riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Que con fecha 5 de noviembre de 2009, fue publicado en el Diario Oficial de la Federación, se realiza la presente investigación de acuerdo con los siguientes puntos de seguridad física y jurídica del sujeto de investigación. Ley General de Salud, vigente en México en materia de investigación y de los procedimientos que rigen dentro del IMSS.

El consentimiento informado se explicó de forma clara, sencilla, sin tecnicismos, en qué consiste el estudio y se informó en qué consistió su participación en el estudio además de las acciones que se harán para mantener la confidencialidad de sus datos, así como la libertad de participar, antes de iniciar el estudio o durante el estudio sin que eso signifique ninguna merma en la calidad de su atención. La confidencialidad de la información otorgada del voluntario fue prioritaria. La identificación de los sujetos sólo será posible por los investigadores, y esta información será utilizada únicamente con fines académicos y de investigación. **(Anexo 1).**

## **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

**Recursos humanos:** Un médico residente de Dermatología y un médico adscrito al servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Un médico adscrito al servicio de Reumatología. Un asesor del laboratorio de investigación Inmunología. Un asesor metodológico.

**Materiales:** Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, imágenes clínicas y del laboratorio de inmunología. **(Anexo 2-4).**



## RESULTADOS

### Análisis descriptivo

Se estudiaron 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de psoriasis y artritis psoriásica; la edad media fue de 57.95 años +/- 11.48 años, el grupo de edad más frecuente fue el de 56 a 70 años (50%). Hubo un predominio del sexo masculino en un 71.4% de los pacientes y la mayoría con más de 20 años de diagnóstico de psoriasis (66.6%) y menos de 5 años de diagnóstico de artritis psoriásica (47.6%).

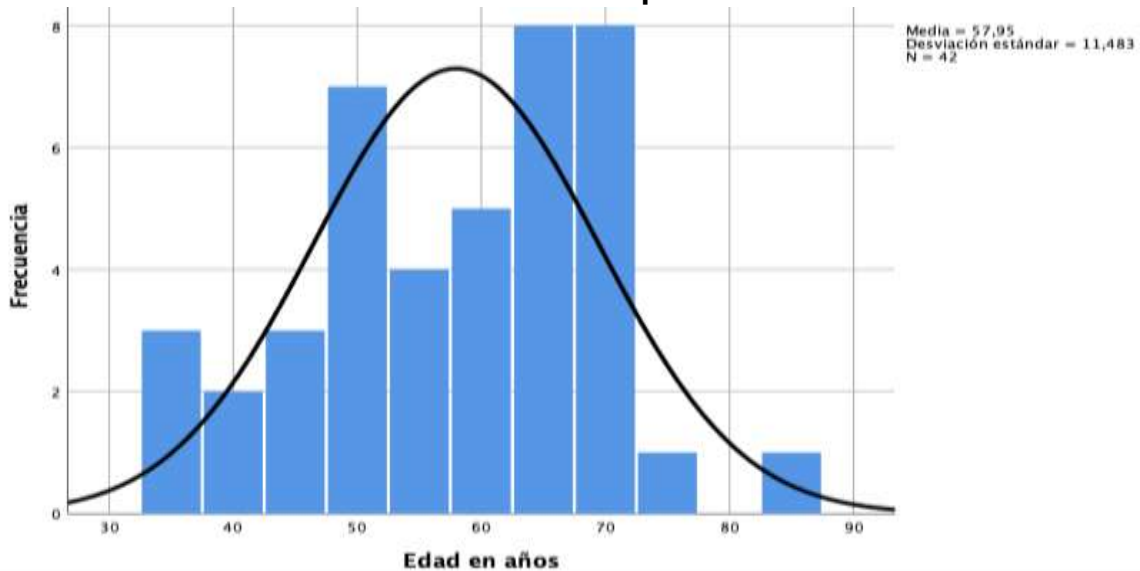
La edad media de diagnóstico de psoriasis fue de 33.95 años +/- 13.26 años, con una edad mínima de 11 años de edad y máxima de 59 años de edad al momento del diagnóstico. La edad media de diagnóstico de artritis psoriásica fue de 48.02 años +/- 13.46 años, con una edad mínima de 24 años y máxima de 81 años a la edad del diagnóstico. **(Cuadro 1) (Gráfico 1)**

**Cuadro 1: Características generales (edad, sexo y años de diagnóstico).**

Características	N=42
<b>Edad media (DE)</b>	57.95 +/- 11.48 años
<b>Sexo n (%)</b>	
o Masculino	30 (71.4)
o Femenino	12 (28.6)
<b>Edad de diagnóstico de Psoriasis (DE)</b>	33.95 +/- 13.26 años
<b>Años de diagnóstico de Psoriasis n (%)</b>	
o Menos de 10 años	5 (11.9)
o De 10 a 19 años	9 (21.4)
o De 20 a 29 años	14 (33.3)
o Más de 30 años	14 (33.3)
<b>Edad de diagnóstico de Artritis psoriásica (DE)</b>	48.02 +/- 13.46 años
<b>Años de diagnóstico de Artritis psoriásica n (%)</b>	
o Menos de 5 años	20 (47.6)
o De 6 a 10 años	4 (9.5)
o De 10 a 19 años	14 (33.3)
o Más de 20 años	4 (9.5)
<b>Total</b>	<b>42</b>

Fuente: Originales del autor

**Gráfico 1: Distribución de las edades comparado con la curva normal.**



*Fuente: Originales del autor*

La comorbilidad que predominó fue obesidad (23.8%), seguido de hipertensión arterial sistémica (14.3%), sin embargo, el 50% presentó más de dos enfermedades (obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus) y sólo un paciente presentó cáncer (2,4%). **(Cuadro 2)**

**Cuadro 2: Características generales: comorbilidad.**

Características	N=42
<b>Comorbilidad n (%)</b>	
○ Sin comorbilidad	3 (7.1)
○ Hipertensión arterial sistémica	6 (14.3)
○ Dislipidemia	1 (2.4)
○ Obesidad	10 (23.8)
○ Más de 2 enfermedades	10 (23.8)
○ Síndrome metabólico	11 (26.2)
○ Cáncer	1 (2.4)

*Fuente: Originales del autor*

El tratamiento sistémico más empleado fue metotrexato (47.6%), 32 pacientes recibían fármacos biológicos, el más utilizado fue adalimumab (28.6%) seguido de infliximab (16.7%) y el tratamiento tópico más utilizado fue vaselina salicilada en crema en un 23.8%, seguido del calcipotriol/betametasona ungüento (9.5%) y el alquitrán de hulla shampoo (7.1%). Sin embargo, el 40% de los pacientes no recibía tratamiento tópico. **(Cuadro 3)**

En cuanto a la actividad cutánea, 32 pacientes (76.2%) presentaban algún grado de actividad, que fue medida mediante escalas de grado de afección de psoriasis: índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI), superficie corporal afectada (SCA), evaluación global del médico (PGA) e índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).

El PASI promedio fue de 2.67 +/- 5.23, el puntaje más alto de PASI fue de 32 puntos en un paciente. El grupo de pacientes más frecuente de PASI fue el de 1 punto o menos, de 12 pacientes (28.6%), seguido de PASI 0, de 10 pacientes (23.8%) que hace referencia a los pacientes que no presentaban actividad cutánea de psoriasis. El DLQI promedio fue de 8.5 +/- 7.37, el puntaje más alto de DLQI fue de 28 puntos en un paciente. El grupo de pacientes más frecuente de DLQI fue el de 6-10 puntos en 11 pacientes (26.2%) seguido de 11-15 puntos en 10 pacientes (23.8%). El de SCA promedio fue de 5.02 +/- 13.79, el porcentaje más alto fue de 90%. **(Cuadro 4)**

El grado de actividad cutánea se clasificó según PASI, DLQI, SCA, <10= leve y  $\geq 10$ = moderado-severo. Según el PASI 40 pacientes (95.2%) fue un grado leve de afección y 2 pacientes (4.8%) fue un grado moderado-severo. De acuerdo al DLQI 23 pacientes (54.8%) presentaron un grado leve, sin embargo, en 19 pacientes (45.2%) fue moderado-severo. Por último en función de la SCA 39 pacientes (92.9%) presentaron un grado leve y 3 pacientes (7.1%) presentaron un grado moderado-severo. **(Cuadro 5)**

**Cuadro 3: Características: tratamientos sistémicos, biológicos y tópicos.**

<b>Características</b>	<b>N=42</b>
<b>Fármacos sistémicos n (%)</b>	
○ Sin tratamiento sistémico	11 (26.2)
○ Metotrexato	20 (47.6)
○ Leflunomida	3 (7.1)
○ Ciclosporina	4 (9.5)
○ Aminosalicilato	2 (4.8)
○ Prednisona	2 (4.8)
<b>Fármacos biológicos n (%)</b>	
○ Sin tratamiento biológico	10 (23.8)
○ Adalimumab	12 (28.6)
○ Infliximab	7 (16.7)
○ Etanercept	4 (9.5)
○ Certolizumab	3 (7.1)
○ Secukinumab	5 (11.9)
○ Ixekizumab	1 (2.4)
<b>Fármacos tópicos n (%)</b>	
○ Sin tratamiento tópico	17 (40.5)
○ Alquitrán de hulla	3 (7.1)
○ Calcipotriol/betametasona	4 (9.5)
○ Vaselina salicilada	10 (23.8)
○ Dos fármacos tópicos	7 (16.7)
○ Pimecrolimus	1 (2.4)
<b>Total</b>	<b>42</b>

*Fuente: Originales del autor*

**Cuadro 4: Características (actividad cutánea: PASI y DLQI).**

<b>Características</b>	<b>N=42</b>
<b>Actividad cutánea n (%)</b>	
○ Sí	32 (76.2)
○ No	10 (23.8)
<b>Índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI) (DE)</b>	2.67 +/- 5.23
<b>Puntaje de PASI n (%)</b>	
○ 0 puntos	10 (23.8)
○ 1 punto o menos	12 (28.6)
○ 1 a 3 puntos	9 (21.4)
○ 3 a 6 puntos	7 (16.7)
○ 7 a 9 puntos	2 (4.8)
○ 10 puntos o más	2 (4.8)
<b>Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) (DE)</b>	8.5 +/- 7.37
<b>Puntaje de DLQI n (%)</b>	
○ 0 puntos	7 (16.7)
○ 1 a 5 puntos	9 (21.4)
○ 6 a 10 puntos	11 (26.2)
○ 11 a 15 puntos	10 (23.8)
○ 16 a 20 puntos	2 (4.8)
○ 21 a 30 puntos	3 (7.1)
<b>Total</b>	<b>42</b>

*Fuente: Originales del autor*

### Cuadro 5. Clasificación del grado de actividad cutánea

<b>Índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI)</b>	<b>n (%)</b>
<10 Leve	40 (95.2)
>10 Moderado-severo	2 (4.8)
<hr/>	
<b>Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI)</b>	<b>n (%)</b>
<10 Leve	23 (54.8)
>10 Moderado-severo	19 (45.2)
<hr/>	
<b>Porcentaje de superficie corporal afectada (SCA)</b>	<b>n (%)</b>
<10 Leve	39 (92.9)
>10 Moderado-severo	3 (7.1)
<hr/>	
<b>Total</b>	<b>42</b>

Fuente: Originales del autor

El grupo principal de porcentaje de SCA fue de 1-3% en 18 pacientes (42.9%), seguido de 0% en 10 pacientes (23.8%). Del PGA el 31% de los pacientes (13 pacientes) presentó un puntaje de 1, seguido por el 23.8% (10 pacientes) con puntaje de 4. **(Cuadro 6)**

### Cuadro 6: Características (actividad cutánea: SCA y PGA).

<b>Porcentaje de superficie corporal afectada (SCA)</b>	<b>n%</b>
○ 0%	10 (23.8)
○ De 1 a 3%	18 (42.9)
○ De 4 a 6%	7 (16.7)
○ De 7 a 9%	4 (9.5)
○ De 10 a 15%	2 (4.8)
○ Más de 15%	1 (2.4)
<hr/>	
<b>Puntaje de evaluación global del médico (PGA)</b>	<b>n%</b>
○ 0 puntos	7 (16.7)
○ 1 punto	13 (31)
○ 2 puntos	4 (9.5)
○ 3 puntos	6 (14.3)
○ 4 puntos	10 (23.8)
○ 5 puntos	2 (4.8)
<hr/>	
<b>Total</b>	<b>42</b>

Fuente: Originales del autor

De los 42 pacientes, 20 pacientes contaban con un estudio de biopsia de piel y de sangre para la determinación de citocinas en piel y sangre (47.6%). Los 22 pacientes restantes (52.4%) no tenían estos estudios, debido a que no presentaban actividad cutánea o el PASI era igual o menor a 1.

Se realizaron estudios en el laboratorio de inmunología y mediante citometría de flujo se obtuvo el porcentaje de células Th17 (CD4 ROR $\gamma$  t+) que expresaban las citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17. **(Anexo 4)** Las citocinas en sangre fueron de predominio de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con un valor promedio de 41.9%, seguido de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ +), con un valor promedio de 2% y en menor cantidad interleucina 17 (IL-17), con un valor promedio de 1.4%.

Se realizó inmunofluorescencia de las biopsias de piel y se realizó la cuantificación para obtener un porcentaje de células que expresaban las citocinas IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17. **(Anexo 4)** Las citocinas en piel fueron de predominio de interleucina 17 (IL-17), con un valor promedio de 8.7%, seguido de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ +), con un valor promedio de 6.8%, y en menor cantidad interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con un valor promedio de 4.8%. **(Cuadro 7)**

**Cuadro 7: Estudios: (Determinación de citocinas en sangre y piel)**

<b>Determinación de citocinas en sangre</b>	<b>*DE (Desviación estándar)</b>
Expresión de IL-17 en sangre (DE)	1.4 +/- 1.83
Expresión de IFN- $\gamma$ en sangre (DE)	41.9 +/- 20.3
Expresión de TNF- $\alpha$ + en sangre (DE)	2.0 +/- 2.83
<b>Determinación de citocinas en piel</b>	
Expresión de IL-17 en piel (DE)	8.7 +/- 3.49
Expresión de IFN- $\gamma$ en piel (DE)	4.8 +/- 4.70
Expresión de TNF- $\alpha$ + en piel (DE)	6.8 +/- 4.13
<b>Biopsia de piel</b>	<b>n (%)</b>
Sí	20 (47.6)
No	22 (52.4)
<b>Total</b>	<b>42</b>

*Fuente: Originales del autor*

## Análisis inferencial

Se comparó el sexo femenino con el masculino y no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ( $p=0.187$ ), sin embargo al comparar la edad de diagnóstico se encontró una diferencia significativa entre mujeres y hombres en cuanto a la edad en años de diagnóstico de psoriasis y de artritis psoriásica siendo mayor la edad de diagnóstico de estas enfermedades en el sexo femenino ( $p=0.006$ ,  $0.026$  respectivamente). **(Cuadro 8)**

**Cuadro 8: Comparación de variables demográficas y el sexo.**

<b>Variables</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>p</b>
<b>Edad en años (DE)</b>	57.73 +/- 10.89	58.50 +/- 13.34	0.0187
<b>Edad en años de diagnóstico de Psoriasis (DE)</b>	33.8 +/- 11.46	34.33 +/- 17.58	<b>0.006</b>
<b>Edad en años de diagnóstico de Artritis Psoriásica (DE)</b>	47.83 +/-12.07	48.5 +/- 17.05	<b>0.026</b>

\*t de Student

Fuente: Originales del autor

Al analizar los pacientes a los que se les realizó toma de biopsia de los que no se tomó biopsia para perfil de citocinas con respecto al grado de afección, no se encontró una diferencia significativa en cuanto al DLQI ( $p=0.13$ ), sin embargo, al compararlo con el PASI ( $p=0.020$ ), si se encontró una diferencia estadísticamente significativa. **(Cuadro 9)**

**Cuadro 9: Comparación de variables de escalas de severidad y la biopsia**

<b>Variables</b>	<b>Con Biopsia</b>	<b>Sin Biopsia</b>	<b>p</b>
<b>Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) (DE)</b>	9.3 +/- 6.53	7.7 +/- 8.15	0.13
<b>Índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI) (DE)</b>	4.87 +/- 6.95	0.68 +/- 0.96	<b>0.020</b>

\*t de Student

Fuente: Originales del autor



Se realizó la comparación de los pacientes con actividad de los que no presentaban actividad con respecto al grado de afección y no se encontró una diferencia significativa en cuanto al DLQI ( $p=0.37$ ) y al PASI ( $p=0.072$ ). **(Cuadro 10)**

**Cuadro 10: Comparación de variables de escalas de severidad y la actividad**

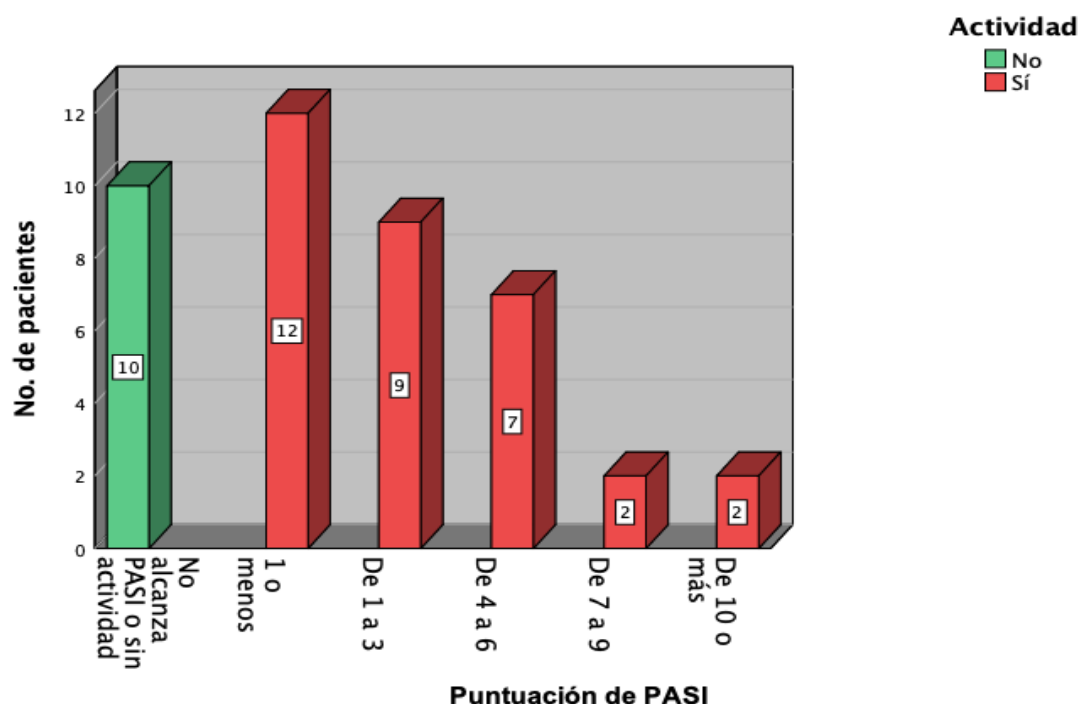
Variables	Con actividad	Sin actividad	p
Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). (DE)	9 +/- 7.18	6.9 +/- 8.13	0.37
Índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI) (DE)	3.51 +/- 5.75	0	0.072

\*t de Student

Fuente: Originales del autor

Del total de 42 pacientes, 10 no alcanzaron puntuación de PASI o no presentaban actividad, y 12 presentaron un PASI menor o igual a 1, lo que representa los grupos de puntuación de PASI más frecuentes. **(Gráfico 2)**

**Gráfico 2. Puntuación de Índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI)**



*Fuente: Originales del autor*

Cuando se revisó la variable del sexo de los pacientes con respecto a la actividad no se encontró una diferencia significativa ( $p=0.400$ ). Sin embargo, la actividad cutánea presentó una correlación moderada del sexo masculino con una  $r$  de Pearson de 0.504. Además, el riesgo de ser hombre y tener actividad cutánea de la enfermedad fue de 1.81 para presentar la actividad mayor que en el sexo femenino. **(Cuadro 11)**

**Cuadro 11: Comparación de variables demográficas y el sexo.**

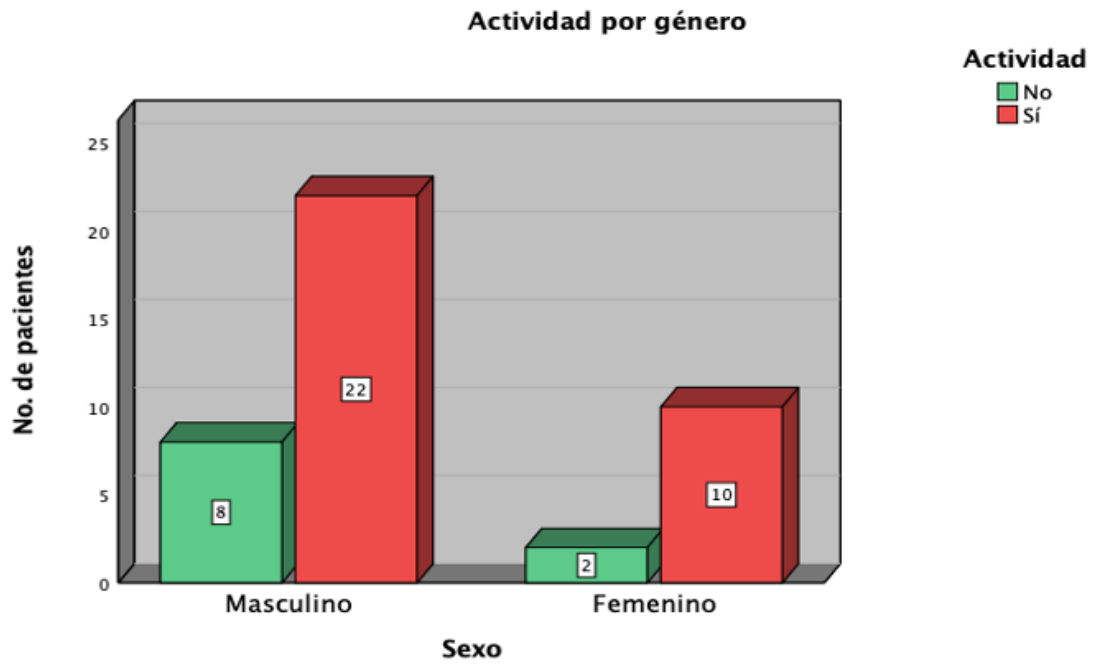
<b>Variables</b>	<b>Con Actividad</b>	<b>Sin Actividad</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			
○ Masculino	22 (68.75%)	8 (80%)	0.400
○ Femenino	10 (31.25%)	2 (20%)	
<b>Actividad/sexo</b>	<b>R de pearson</b>	0.504	0.400
<b>Riesgo sexo masculino</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	1.81 (0.32-10.1)	0.400
<b>Edades</b>			
○ 40 años o menos	2 (6.2%)	2 (20%)	
○ 41 a 55 años	10 (31.2%)	3 (30%)	
○ 56 a 70 años	17 (53.3%)	4 (40%)	
○ 70 años o más	3 (9.3%)	1 (10%)	

**\*chi cuadrada**

*Fuente: Originales del autor*

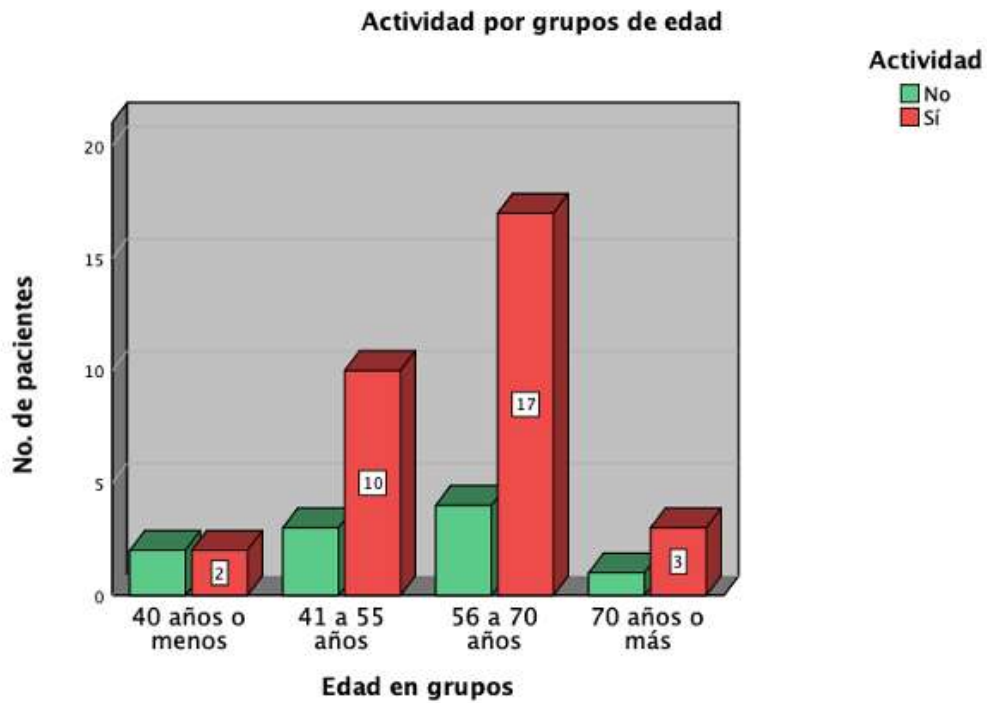
De los 30 pacientes del sexo masculino, 22 pacientes (68.75%) presentaron actividad cutánea de la enfermedad y de las 10 pacientes del sexo femenino, 8 pacientes (80%) presentaron actividad cutánea. **(Gráfico 3)**. De los grupos por edad, el grupo de edad con mayor cantidad de pacientes que presentaban actividad en piel fue el de 56 a 70 años. **(Gráfico 4)**

**Gráfico 3: Actividad cutánea de psoriasis por género**



*Fuente: Originales del autor*

**Gráfico 4: Actividad cutánea de psoriasis por grupos de edad**



*Fuente: Originales del autor*

## DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel que se presenta en el 2% de la población mundial y hasta un 30% de los pacientes con psoriasis tienen artritis psoriásica, lo que requiere de tratamiento sistémico e incluso el uso de terapias biológicas. Sin embargo, a pesar del tratamiento, algunos pacientes continúan con expresión clínica de la enfermedad en piel, manifestada con placas de psoriasis. Por lo que consideramos importante, determinar el grado de la actividad cutánea de estos pacientes.

En el presente estudio se realizó la evaluación del grado de actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico. Dentro de las características demográficas de nuestra población se encontró que la edad media de nuestros pacientes fue de 57 años, lo que concuerda con lo reportado en la literatura como uno de los periodos de máxima incidencia de los 50 a los 60 años. La edad de diagnóstico de psoriasis fue de 33 años lo que también se correlaciona ya que hasta en el 75% de los pacientes inicia antes de los 40 años.<sup>1</sup>

Al comparar la edad de diagnóstico de psoriasis entre el sexo femenino con el masculino se encontró una diferencia significativa entre mujeres y hombres en cuanto a la edad en años de diagnóstico de psoriasis y de artritis psoriásica, con mayor edad de diagnóstico de estas enfermedades en el sexo femenino ( $p=0.006$ ,  $0.026$  respectivamente), lo que difiere en lo reportado previamente, donde la edad de comienzo es más temprana en mujeres que en hombres.<sup>6</sup>

La artritis psoriásica es la principal extensión de la psoriasis y la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con psoriasis se basa en la evaluación de la gravedad de la enfermedad, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y la comorbilidad asociada. La comorbilidad encontrada fue: obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y síndrome metabólico.

En nuestra población la comorbilidad que predominó fue la obesidad (23.8%), seguido de hipertensión arterial sistémica (14.3%); sin embargo, el 50% de los pacientes presentó más de dos enfermedades (obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus). Un metanálisis de 16 estudios observacionales encontró un cociente de probabilidades combinado [OR] para la asociación entre psoriasis y obesidad de 1,66 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,46–1,89).<sup>49</sup> Otro metanálisis de 24 estudios observacionales encontró un OR combinado para la asociación entre psoriasis e hipertensión de 1,58 (IC del 95 %: 1,42–1,76).<sup>50</sup>

La psoriasis se asocia con un mayor riesgo de diabetes, independientemente de otros factores de riesgo, un metanálisis de cinco estudios de cohortes que evaluaron el riesgo de diabetes incidente entre pacientes con psoriasis encontró un riesgo relativo (RR) combinado de diabetes de 1,27 (IC 95 %, 1,16–1,40).<sup>51</sup> La dislipidemia puede ser más prevalente entre pacientes con psoriasis que sin ella. En una revisión sistemática, 20 de los 25 estudios incluidos encontraron asociaciones significativas entre psoriasis y dislipidemia con OR que oscilaban entre 1,04 y 5,55.<sup>52</sup>

Se realizó la medición del grado de actividad cutánea mediante las escalas del grado de afección de psoriasis con el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI), la superficie corporal afectada (SCA), la evaluación global del médico (PGA) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), que son los instrumentos más adecuados para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea y su impacto en la calidad de vida, como se ha publicado previamente.<sup>37</sup>

En cuanto a la actividad cutánea, 32 pacientes (76.2%) presentaban algún grado de actividad, dado principalmente por el índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI). El PASI se trata de una puntuación calculada a partir de la superficie corporal afectada (cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores) y la graduación clínica de eritema, escama y

engrosamiento, estimación con una puntuación de 0 a 72 (Fredriksson y Pettersson, 1979). El Psoriasis Area Severity Index (PASI) es la escala de medida más utilizada para la valoración de la gravedad de la psoriasis y la toma de decisión para la indicación de tratamiento.

El PASI promedio fue de 2.67 +/- 5.23, el puntaje más alto de PASI fue de 32 puntos en un paciente. El DLQI promedio fue de 8.5 +/- 7.37 y el de SCA promedio fue de 5.02 +/- 13.79. La determinación de la actividad cutánea en pacientes con artritis psoriásica, no se había realizado previamente con las características de nuestro estudio. Existe un estudio donde se incluyeron 647 pacientes con artritis psoriásica, el 47 % presentaba un porcentaje de SCA de 0–1 %; 19% SCA de 1 a 3%; 21% SCA de 3 a 10 y 13% SCA >10%.<sup>53</sup>

En otro estudio de psoriasis, sin ser una población exclusiva de pacientes con artritis psoriásica, se estudió a 51 pacientes, 11 mujeres (21,6%) y 40 hombres (78,4%). La edad promedio fue de 44,76 ± 11,14, mientras que la duración promedio de la enfermedad fue de 20,74 ± 7,94. Los valores promedio de PASI fue de 17,27 ± 7,49, SCA 33,90 ± 13,87 y DLQI 15,09 ± 7,48.<sup>54</sup>

El grado de actividad cutánea se clasificó según PASI, DLQI, SCA, <10= leve y ≥10= moderado-severo. Según el PASI, en 40 pacientes (95.2%) fue un grado leve de afección y en 2 pacientes (4.8%) fue un grado moderado-severo. De acuerdo al DLQI, 23 pacientes (54.8%) presentaron un grado leve, sin embargo, en 19 pacientes (45.2%) fue moderado-severo, lo que traduce el grado de afección de la calidad de vida de los pacientes. En función de la SCA, 39 pacientes (92.9%) presentaron un grado leve y 3 pacientes (7.1%) presentaron un grado moderado-severo.

Sin embargo, aunque se ha diferenciado la gravedad en 2 grupos de pacientes: psoriasis leve y moderada-grave, un estudio en donde se elaboró una propuesta para la definición de la psoriasis moderada mediante el PASI y el DLQI,

que tienen igual relevancia a la hora de determinar la gravedad de la psoriasis, determinaron otra clasificación a) leve: PASI <7 y DLQI <7; b) moderada: PASI 7-15 y DLQI 5-15 (grave) y c) grave: PASI >15, independientemente de la puntuación DLQI, lo que podría traducir mejor el estado de gravedad de los pacientes.<sup>55</sup>

De los 42 pacientes, 20 pacientes contaban con un estudio de biopsia de piel y de sangre para la determinación de citocinas en piel y sangre (47.6%). Los 22 pacientes restantes (52.4%) no tenían estos estudios, debido a que no presentaban actividad cutánea o el PASI era igual o menor a 1.

Se realizó un estudio donde se incluyeron 60 pacientes mayores de 18 años (24 mujeres y 36 hombres), diagnosticados y tratados por psoriasis severa (PASI, SCA>10) con artritis psoriásica que se diagnosticó según los criterios de Caspar (2006) donde se determinó el valor de TNF- $\alpha$  de  $1.98 \pm 1.50$  y de IL-17 de  $2.56 \pm 3.15$ .

En nuestro estudio la expresión de citocinas en sangre fue de predominio de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con un valor promedio de 41.9%, lo cual no había sido estudiado previamente, seguido de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), con un valor promedio de 2%, el cual va de la mano con lo reportado en el estudio previamente mencionado y en menor cantidad interleucina 17 (IL-17), con un valor promedio de 1.4.

El primer estudio que destacó el papel de los linfocitos T<sub>RM</sub> de piel en la psoriasis fue de Boyman, *et al.* (2004), que observó la proliferación de células T<sub>RM</sub> humanas y la formación de placas de psoriasis, localizándose principalmente en la epidermis y en la unión dermo-epidérmica.<sup>23</sup>

A su vez, Vo, *et al.* (2019) evaluó las características fenotípicas de linfocitos T<sub>RM</sub> en la piel de pacientes con psoriasis que presentaban placas de psoriasis o no, y en la piel sana de voluntarios sin psoriasis. El estudio de inmunofluorescencia mostró que el número de linfocitos T<sub>RM</sub> en epidermis era mayor con respecto a la

piel de voluntarios sanos y la producción de IL-17A fue mayor en pacientes con enfermedad de mayor duración.<sup>26</sup>

Sin embargo, los hallazgos en piel en nuestro estudio, coinciden con lo descrito anteriormente, las citocinas que predominaron fue en primer lugar interleucina 17 (IL-17), con un valor promedio de 8.7%, seguido de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), con un valor promedio de 6.8%, y en menor cantidad interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), con un valor promedio de 4.8%.

Además, se realizó la comparación entre los pacientes a los que se les solicitó estudios de sangre y biopsia de piel, de los que no se les realizó esos estudios para la determinación del perfil de citocinas comparándolos con respecto al PASI con una diferencia significativa ( $p=0.020$ ).

Estudios previos demuestran que en la patogenia de la psoriasis juegan un papel especial las subpoblaciones de linfocitos Th y células dendríticas junto con las citocinas y estas citocinas no solo con la actividad cutánea de la psoriasis si no también en función con la actividad a nivel articular de la artritis psoriásica, ya que también se ha demostrado un nivel más alto de IL-17 pacientes con artritis psoriásica en comparación con pacientes con psoriasis sin artritis psoriásica.<sup>53</sup>

En un estudio realizado se confirmó una débil correlación de la intensidad de la enfermedad con la concentración de TNF- $\alpha$ , no significativa estadísticamente. Sin embargo, hay informes que confirman una fuerte correlación entre la intensidad de la enfermedad y el TNF- $\alpha$ . No se ha demostrado en estudios previos relación entre IL-17 y PASI y resultados similares de estudios, fueron obtenidos por Kyriakou *et al.* Por otro lado, Michalak-Stoma *et al.* y Arican *et al.* confirmó una correlación positiva entre la intensidad de la psoriasis y el nivel de IL-17.<sup>56,57</sup>

En un trabajo previo se encontró la correlación positiva entre las las células que expresaban IFN- $\gamma$ + y el puntaje PASI, lo que indica que estas células están



asociadas con la severidad, donde encontrarón un alto porcentaje de células Th17 productoras de IFN- $\gamma$ .<sup>58</sup>

Finalmente estos estudios nos demuestran la importancia de realizar no solo la determinación clínica de la actividad cutánea de la psoriasis, si no también la determinación del perfil inmunológico de las citocinas que expresan los pacientes, con el fin de establecer una terapia dirigida, que se traduzca en una mayor eficacia en la actividad cutánea y articular de la psoriasis.

## CONCLUSIÓN

En este estudio determinó el grado de actividad cutánea que presentaban los pacientes con artritis psoriásica, lo cual no se había evaluado previamente mediante escalas de severidad de la psoriasis para la evaluación clínica y mediante expresión de citocinas en sangre y piel para la determinación inmunológica de la actividad de la psoriasis.

Nuestra hipótesis fue que se presentaba un grado leve de actividad cutánea en más del 50% de los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico. El PASI, DLQI y SCA son, en orden de prioridad, los parámetros a emplear en la práctica clínica para la clasificación de la psoriasis en leve y moderada a grave. A través de estas escalas se determinó que la mayor parte de nuestros pacientes presentan un grado leve de actividad cutánea, por PASI (95.2%), por DLQI (54.8%) y por SCA (92.9%), del total de los 32 pacientes (76.2%) que presentaron actividad cutánea de nuestro grupo de estudio.

Finalmente se evaluó las determinaciones de citocinas en piel y sangre, debido a que se ha relacionado a estas citocinas como las causantes de la inflamación tanto local como sistémica que conlleva a la persistencia o recidiva de la actividad cutánea a pesar del tratamiento sistémico. Encontramos una diferencia en las concentraciones séricas y cutáneas de estas citocinas, donde la principal citocina reportada en sangre fue IFN- $\gamma$  en comparación con la más reportada en piel que fue IL-17.

La evaluación de la actividad cutánea clínica e inmunológica, nos permite comprender mejor por qué persiste o recidiva la actividad de psoriasis en los pacientes con artritis psoriásica y el grado de respuesta cutánea que presentan al tratamiento, lo que favorecerá en el futuro establecer nuevas líneas de tratamiento con mayor eficacia en la actividad cutánea y mejorar así la calidad de vida de los pacientes con psoriasis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nestle FO, Kaplan DH, Baker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496–509.
2. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(5):871-81.
3. Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, Ibler KS, Vinding GR, Knudsen KM, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population and hospitalbased crosssectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):490–7.
4. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee K-A, Chandran V, Cook R, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A prospective cohort study: Incidence and risk factors for PsA. *Arthritis rheumatol.* 2016;68(4):915–23.
5. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):251-265.
6. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology.* 2015;231(1):35–40.
7. Wright V, Moll JMH. Psoriatic arthritis. Seronegative polyarthritis. *Amsterdam: North Holland Publishing Co.* 1978;21(3):398–9.

8. López-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Actualización en artritis psoriásica. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(10):913–22.
9. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet.* 2018;391(10136):2273–84.
10. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *BMJ.* 1990;300(6729):908.
11. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, Boasson M, Saint Andre JP, Verret JL. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol.* 1990;126(11):1523.
12. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64.
13. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339–50.
14. Ortega C, Fernández-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86(2):435–43.
15. Diani M, Altomare G, Reali E. T helper cell subsets in clinical manifestations of psoriasis. *J Immunol Res.* 2016;2016:17.
16. Casey KA, Fraser KA, Schenkel JM, Moran A, Abt MC, Beura LK, et al. Antigen-independent differentiation and maintenance of effector-like resident memory T cells in tissues. *J Immunol.* 2012;188(10):4866–75.

17. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol.* 2000;165(7):4076–85.
18. Owczarczyk Saczonek A, Krajewska-Włodarczyk M, Kasprowicz-Furmańczyk M, Placek W. Immunological memory of psoriatic lesions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(2):625.
19. Tokura Y, Mori T, Hino R. Psoriasis and other Th17-mediated skin diseases. *J UOEH.* 2010;32(4):317–28.
20. Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, Nakamizo S, Sawada Y, Sugita K, et al. IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing  $\gamma\delta$  T cells. *J Invest Dermatol.* 2014;134(7):1912–21.
21. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605–13.
22. Tokura Y, Phadungsaksawasdi P, Kurihara K, Fujiyama T, Honda T. Pathophysiology of skin resident memory T cells. *Front Immunol.* 2020;11:618897.
23. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med.* 2004;199(5):731–6.
24. Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, et al. Targeting CD8+ T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):274-276.

25. Kurihara K, Fujiyama T, Phadungsaksawasdi P, Ito T, Tokura Y. Significance of IL-17A-producing CD8+CD103+ skin resident memory T cells in psoriasis lesion and their possible relationship to clinical course. *J Dermatol Sci.* 2019;95(1):21–7.
26. Vo S, Watanabe R, Koguchi-Yoshioka H, Matsumura Y, Ishitsuka Y, Nakamura Y, et al. CD 8 resident memory T cells with interleukin 17A-producing potential are accumulated in disease-naïve nonlesional sites of psoriasis possibly in correlation with disease duration. *Br J Dermatol.* 2019;181(2):410–2.
27. Cui G, Staron MM, Gray SM, Ho P-C, Amezcua RA, Wu J, et al. IL-7-induced glycerol transport and TAG synthesis promotes memory CD8+ T cell longevity. *Cell.* 2015;161(4):750–61.
28. Hirai T, Zenke Y, Yang Y, Bartholin L, Beura LK, Masopust D, et al. Keratinocyte-mediated activation of the cytokine TGF- $\beta$  maintains skin recirculating memory CD8+ T cells. *Immunity.* 2019;50(5):1249-1261.
29. Khalil S, Bardawil T, Kurban M, Abbas O. Tissue-resident memory T cells in the skin. *Inflamm Res.* 2020;69(3):245–54.
30. Van de Kerkhof PCM, Frank O. Nestlé. Psoriasis. En: Bolognia, J, Schaffer, J, Cerroni, L. Dermatología. Elsevier; 2019. p. 138–60.
31. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365(7):620–8.
32. Rouzaud M, Sevrain M, Villani AP, Barnetche T, Paul C, Richard M-A, et al. Is there a psoriasis skin phenotype associated with psoriatic arthritis? Systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(5):17–26.

33. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1):67–72.
34. Božek A, Reich A. The reliability of three psoriasis assessment tools: Psoriasis area and severity index, body surface area and physician global assessment. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(5):851–6.
35. Spuls PI, Lecluse LLA, Poulsen M-LNF, Bos JD, Stern RS, Nijsten T. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *J Invest Dermatol.* 2010;130(4):933–43.
36. Mazzotti E, Barbaranelli C, Picardi A, Abeni D, Pasquini P. Psychometric properties of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) in 900 Italian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(5):409–13.
37. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud P-A, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24 Suppl 2:10–6.
38. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):369–75.
39. Chalmers RJG. Assessing psoriasis severity and outcomes for clinical trials and routine clinical practice. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):57–71.

40. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040–7.
41. Torre Alonso JC. Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Reumatol Clin*. 2010;6(1):18–21.
42. Gottlieb A, Merola JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(7):662–79.
43. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643–59.
44. Van de Kerkhof PCM, Kragballe K, Segaert S, Lebwohl M, International Psoriasis Council. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the International Psoriasis Council: Topical corticosteroids for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1130–9.
45. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaert S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009;161(1):159–66.
46. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–94.



47. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, Dhillon AP, Barker JN, Smith CH. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):17–29.
48. Belinchón I, Salgado-Boquete L, López-Ferrer A, Ferran M, Coto-Segura P, Rivera R, et al. Dermatologists' role in the early diagnosis of psoriatic arthritis: Expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(10):835–46.
49. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012 Dec 3;2(12):e54.
50. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013 Mar;31(3):433-42; discussion 442-3.
51. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013 Jan;149(1):84-91.
52. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Mar;168(3):486-95.
53. Mease PJ, Etzel CJ, Huster WJ, Armstrong AW, Muram TM, Lisse J, et al. Evaluation of Changes in Skin and Joint Outcomes and Associated Treatment Changes in Psoriatic Arthritis (PsA): Experience From the Corrona PsA/SpA Registry. *J Rheumatol*. 2021 Mar;48(3):376-384.

54. Gundogdu M, Kundakci N. Evaluation of the correlation between scales determining disease severity in patients with moderate-severe chronic plaque-type psoriasis. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jul;20(7):2328-2331.
55. Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Dec;108(10):911-917.
56. Kyriakou A, Patsatsi A, Vyzantiadis TA, Sotiriadis D. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-12/23p40, and IL-17 in plaque psoriasis and their correlation with disease severity. *J Immunol Res*. 2014;2014:467541.
57. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005 Oct 24;2005(5):273-9.
58. Aguilar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, Maldonado-García C, Jurado-Santa Cruz F, Pérez-Montesinos G, et al. Association of Pathogenic Th17 Cells with the Disease Severity and Its Potential Implication for Biological Treatment Selection in Psoriasis Patients. *Mediators Inflamm*. 2020 Jul 31;2020:8065147.

# ANEXOS

## Anexo 1. Consentimiento informado

	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b>	
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>		
Nombre del estudio:	"Evaluación de la actividad cutánea en relación al grado de afectación de la psoriasis, en pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico, en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI."	
Patrocinador externo (si aplica):	---	
Lugar y fecha:	Ciudad de México, a _____	
Número de registro:	<b>R-2021-3601-212</b>	
Justificación y objetivo del estudio:	La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria de la piel frecuente hasta el 2% de la población mundial, del 5-30% de los pacientes tienen artritis psoriásica y a pesar del tratamiento sistémico presentan algún grado de actividad cutánea que puede medirse mediante escalas de severidad de la psoriasis y marcadores de inflamación en sangre y en piel.	
Procedimientos:	Revisión dermatológica.	
Posibles riesgos y molestias:	Riesgo mínimo.	
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La evaluación de la actividad cutánea nos permitirá comprender mejor la persistencia o recurrencia de la actividad de la psoriasis en los pacientes con artritis psoriásica en tratamiento sistémico y el grado de respuesta terapéutica que presentan.	
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En citas programadas, se comentará a los pacientes sobre los resultados y el protocolo terapéutico a seguir.	
Participación o retiro:	Una vez informado del protocolo de estudio, los pacientes tendrán la libertad de participar o no hacerlo; si participan podrán retirarse en el momento que lo decidan.	
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.	
En caso de colección de material biológico (si aplica):		
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.	
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):		
Beneficios al término del estudio:	Permitirá en un futuro la investigación de nuevas líneas de tratamiento con mayor eficacia en la actividad de la enfermedad y predecir el grado de respuesta terapéutica en los pacientes.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:		
Investigador Responsable:	Dra. Yadira Valladares Gómez. (Residente de Dermatología) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: drayadira.valladares@gmail.com	
Colaboradores:	Dra. Alicia Lemini López. (Médico adscrito) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: alemnin@yehoo.com.mx Dra. Ana Pamela Guadalupe Marín Hernández (Médico adscrito) Servicio de Reumatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 22122. E-mail: an.pam.marin1@hotmail.com	
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité de Ética en Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Especialidades No. 1 Centro Médico Nacional del Bajío, IMSS. Blvd Adolfo López Mateos sin número Esq. Av. Insurgentes. Col. Los Paraísos. CP 37320. Tel 477 71714800 extensión 31315. Correo electrónico: ctefikaleon@gmail.com.		
_____ Nombre y firma del sujeto	<b>Dra. Yadira Valladares Gómez</b> Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2	
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio		
<b>Clave: 2810-009-013</b>		

## Anexo 2. Formato de registro

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
 DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA  
**VALORACIÓN DERMATOLÓGICA DEL PACIENTE CON ARTRITIS PSORIÁSICA**

Fecha:

Número progresivo:

Teléfono:

### 1. Ficha de identificación

<b>a. Nombre:</b>			
<b>b. NSS:</b>			
<b>c. Edad:</b> <40 años (1) 41-55 (2) 56-70 (3) >70 (4)		<b>d. Género:</b> H (1) M (2)	

### 2. Antecedentes:

<b>a. Dermatitis previas:</b>	No (0) Sí (1) <b>Especifique:</b>				
<b>b. Comorbilidad:</b>	No (0) Sí (1) <b>Especifique:</b> (1) Hipertensión arterial sistémica, (2) Dislipidemia, (3) Obesidad, (4) 2 Comorbilidades, (5) Síndrome metabólico, (6) Cáncer.				
<b>c. Año de diagnóstico:</b>	Psoriasis: Artritis psoriásica:				
<b>d. Tratamiento:</b> Dosis: Año de inicio: Año de término: Duración del tratamiento:	Metotrexato(1)	Leflunomida(2)	Ciclosporina(3)	Aminosalicilato(4)	Prednisona(5)
<b>e. Biológico:</b> Dosis: Año de inicio: Año de término: Duración del tratamiento:	Adalimumab (1)	Infliximab (2)	Etanercept(3)	Certolizumab (4)	Secukinumab (5)
<b>f. Remisión de la actividad cutánea:</b>	No (0) Sí (1) <b>¿Cuándo y con qué tratamiento?</b>				
<b>g. Actividad Actual de Psoriasis:</b>	No (0) Sí (1)				
<b>h. Tratamiento por Dermatología:</b>	No (0) Sí (1) <b>Especifique cuál:</b>				

**3. Afección cutánea:**

a. SCA %	
b. PASI	
c. PGA	
d. DLQI	

**3. Imágen clínica:**

**4. Histopatología:**

a. Biopsia: No (0) Sí (1)	Fecha: Folio:
b. Hallazgos histopatológicos:	

**5. Inmunología:**

	Citometría % de células positivas Sin estímulo	% de células positivas Con estímulo	Resultado y comentario	Piel afectada % de células positivas Sin estímulo	% de células positivas Con estímulo	Resultado y comentario
IFN gama						
IL-17						
TNF						
Dobles positivas						

**Barrera epidermal**

Unión Estrecha	Patrón de expresión y distribución en piel afectada
Claudina-1	
Ocludina	

**Conclusión:**

### Anexo 3. Imágenes clínicas



**Figura 1.** Dermatitis localizada a la cabeza, que afecta región temporo-occipital, caracterizada por una placa de 12 x 10 cm cartográfica, de bordes bien definidos, constituida por eritema 2, escama 1 y engrosamiento 1.



**Figura 2.** Dermatitis localizada a tronco, que afecta región lumbar, caracterizada por una placa circular de 8x8 cm, de bordes bien definidos, constituida por eritema 2, escama 1 y engrosamiento 1.



**Figura 3.** Afección articular y Dermatitis localizada a extremidades superiores, que afecta dorso de manos, caracterizada por cuatro placas circulares, de 2 cm, de bordes bien definidos, constituidas por eritema 2, escama 1 y engrosamiento 1.



**Figura 4.** Afección articular y Dermatitis localizada a extremidades inferiores, que afecta dorso de pies, caracterizada por diez placas circulares, de 2 cm, de bordes bien definidos, constituidas por eritema 2, escama 1 y engrosamiento 1.



**Figura 5.** Dermatitis localizada a extremidades inferiores, que afecta cara anterior de piernas, caracterizada por dos placas cartográficas que abarcan casi la totalidad de la pierna, de bordes bien definidos, constituidas por eritema 3, escama 1 y engrosamiento 1 y algunas costras melicéricas.



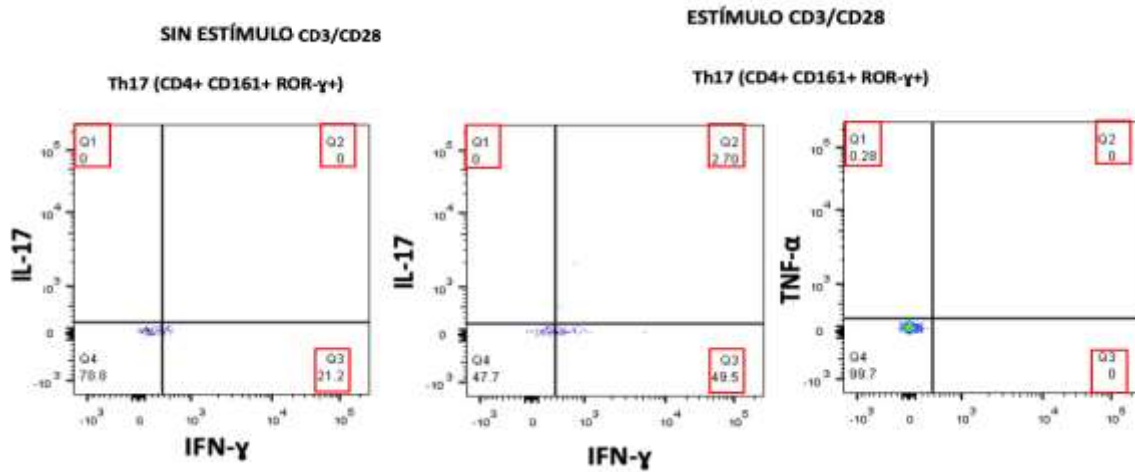
**Figura 6.** Dermatitis localizada a extremidades inferiores, que afecta cara posterior de piernas, caracterizada por dos placas cartográficas que abarcan casi la totalidad de la pierna, de bordes bien definidos, constituidas por eritema 3, escama 1 y engrosamiento 1 y algunas costras melicéricas.



## Anexo 4. Laboratorio de Inmunología

### Producción de citocinas

#### CITOCINAS EN SANGRE

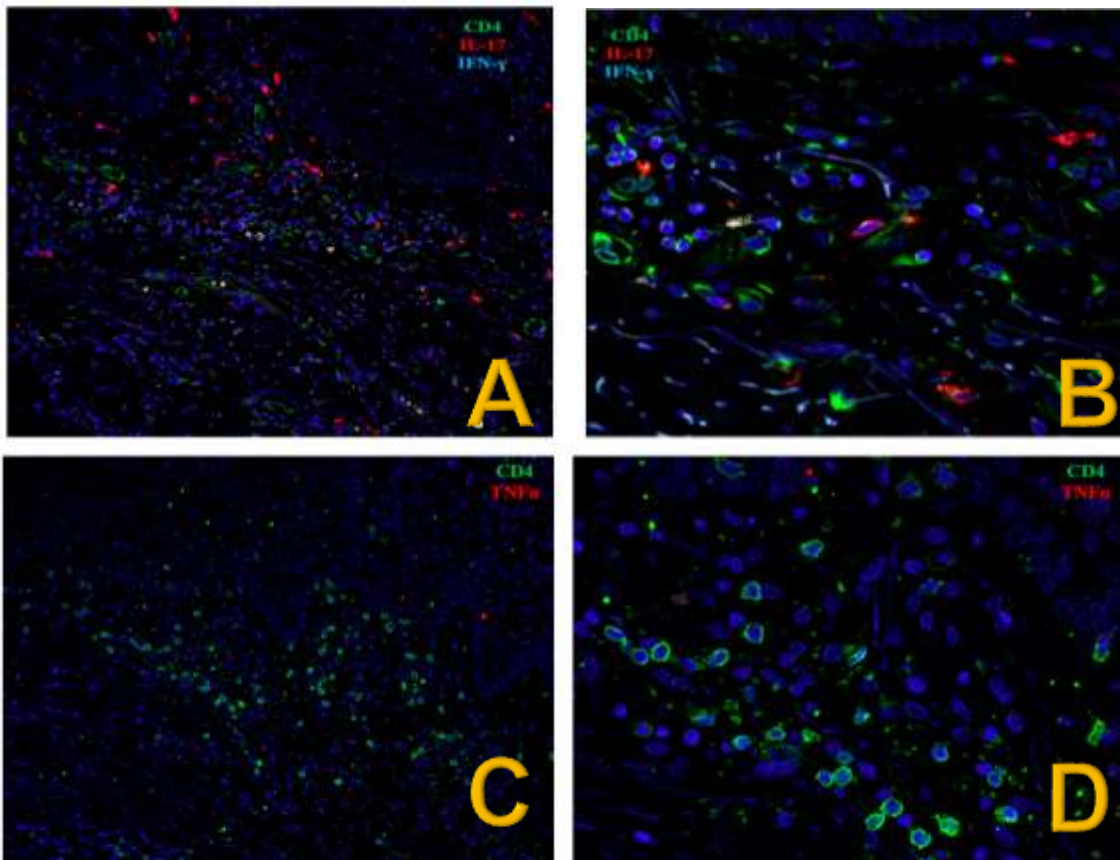


**Figura 7.** Citometría de flujo de sangre que corresponde a muestra del paciente con psoriasis y artritis psoriásica de la Figura 1. Porcentaje de citocinas en sangre periférica.

Cuadro 1 Control sin estímulo de CD3/CD28 IFN $\gamma$ : 21.2% e IL-17: 0%.  
Cuadros 2 y 3 con estímulo de CD3/CD28 IFN $\gamma$ : 49.5%, TNF $\alpha$ : 0.28% e IL-17: 0%. Dobles positivos (IL17/ IFN $\gamma$ ):2.7%.

#### TINCIÓN DE CITOCINAS EN PIEL

#### ZOOM



**Figura 8.** Inmunofluorescencia en un corte de biopsia de piel de muestra de paciente con psoriasis y artritis psoriásica de figura 2.

Porcentaje de citocinas de en piel. En el inciso A y B se ha realizado marcaje para CD4 con IFN $\gamma$ : 11% e IL-17: 3% y en los incisos C y D se realizó marcaje para CD4 con TNF $\alpha$ : 0.66%.