



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DR. EDUARDO LICEAGA



RELACIÓN ENTRE EL PASI Y LOS ÍNDICES HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS

Tesis que para obtener el grado de especialista médico en
DERMATOLOGÍA

Presenta
RUBÉN FLORES CAMACHO

Director de tesis y profesor titular
DR. MARIO RAMÓN MAGAÑA GARCÍA
Médico adscrito y jefe del servicio de Dermatología

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

NOVIEMBRE 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.

DRA. ROCÍO NATALIA GÓMEZ LÓPEZ
Jefa del Comité de Investigación

DR. RICARDO JUAN GARCÍA CAVAZOS
Jefe del Servicio de Investigación

DR. MARIO RAMÓN MAGAÑA GARCÍA
Jefe del Servicio de Neurocirugía

DR. RUBÉN FLORES CAMACHO
Tesisista

RELACIÓN ENTRE EL PASI Y LOS ÍNDICES
HEMATOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis profesores, al servicio de Dermatología y al Hospital General de México por acogerme y permitirme formarme como Dermatólogo.

Gracias a mis familia y amigos por todos estos años de apoyo.

En especial, gracias a la Dra. Rebeca Flores, a quien dedico este trabajo. Sin ti nunca habría llegado hasta aquí.

ÍNDICE

Agradecimientos	IV
Índice	V
Resumen	6
Marco teórico	7
Piel y sistema inmune	7
Características clínicas y dermatopatología de la psoriasis	8
Inmunopatología de la psoriasis	11
Inmunología clínica y factores inflamatorios en la psoriasis	13
Antecedentes	16
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Pregunta de investigación, hipótesis y objetivos	19
Métodos	21
Diseño del estudio	21
Población y tamaño de la muestra	21
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	22
Definición de las variables a evaluar	22
Procedimientos	24
Cronograma de actividades	25
Análisis estadístico	25
Aspectos éticos y de bioseguridad	26
Relevancia y expectativas	26
Recursos disponibles	26
Resultados	28
Características demográficas	28
Relación del PASI con los índices hematológicos	31
Variables asociadas con el PASI basal	33
Discusión	34
Conclusiones	37
Referencias	38
Anexos	42

RESUMEN

Introducción. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune. Este padecimiento tiene un impacto muy relevante en la calidad de vida de las personas afectadas y, dada la participación del sistema inmune, su severidad es modulada por múltiples factores ambientales y genéticos. El *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) es una escala ampliamente utilizada para evaluar el grado de afectación de la psoriasis, pero está sujeta a una gran variabilidad inter-sujeto por la naturaleza subjetiva de la misma. Es por ello que el uso de biomarcadores objetivos representa un área de oportunidad para mejorar la atención de los pacientes con psoriasis. Los conteos celulares sanguíneos y sus subtipos por citometría de flujo automatizada (como linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas), así como sus índices, han servido como indicadores indirectos de severidad o de pronóstico en otras patologías con componente inflamatorio. Es por ello que estos conteos celulares y sus índices podrían funcionar como marcadores subrogados de la severidad de la psoriasis y, en última instancia, del PASI.

Objetivo. Determinar el grado de asociación estadística entre los diferentes conteos celulares e índices hematológicos con el PASI en una cohorte de pacientes con psoriasis atendidos por primera vez en el Hospital General de México.

Material y métodos. Se recolectó la información clínica de una cohorte retrospectiva de pacientes atendidos por primera vez por psoriasis en el servicio de Dermatología de enero de 2019 a enero de 2021. Además de información demográfica y sobre características de la enfermedad, se capturaron los valores de PASI y de los conteos celulares basales, a los 3, 6 y 9 meses y, con ello, se calcularon los índices hematológicos. Finalmente, se calcularon los coeficientes de correlación y *odds ratio* de la asociación entre dichos parámetros con el PASI basal.

Resultados. La cohorte de pacientes con psoriasis presentó características clínicas consistentes con lo reportado en la literatura. Se encontró correlación significativa sólo entre los conteos celulares basales con el puntaje PASI basal; ninguno de los índices hematológicos mostró correlación. Cuando se controlaron confusores, sólo los índices neutrófilo-monocito y monocito-linfocito a los 3 meses estuvieron significativamente asociados con el PASI basal.

Conclusiones. Los índices hematológicos basales no reflejan el comportamiento del PASI basal, por lo que tienen valor muy limitado para su uso clínico en la evaluación de la severidad de la psoriasis.

MARCO TEÓRICO

PIEL Y SISTEMA INMUNE

Además de ser uno de los órganos más grandes del cuerpo humano, la piel actúa como una barrera protectora entre los ambientes interno y externo. Aunque la epidermis actúa como una barrera física y fisiológica a la entrada de comensales y patógenos, la exposición casi constante a una variedad de microorganismos benignos y dañinos y otros factores estresantes en la piel ha promovido la evolución de una compleja red inmunitaria, que involucra tanto las ramas innata como la adaptativa del sistema inmune. Esto asegura respuestas adecuadas contra patógenos, así como mecanismos para promover la homeostasis y controlar la respuesta inflamatoria excesiva. Esta red en la piel se ha denominado sistema inmunitario de la piel (SIP) y consiste en un gran número de células inmunitarias residentes en la piel especializadas, así como linfocitos circulantes que recirculan constantemente entre la piel, los ganglios linfáticos que drenan la piel y la circulación periférica¹. Los constituyentes celulares del SIP involucran múltiples subtipos de células inmunitarias y, a menudo, implican la participación de células parenquimatosas, incluidos queratinocitos, células endoteliales y fibroblastos. Las interacciones entre estos son muy complejas y cada tipo de célula a menudo tiene funciones tanto específicas como redundantes en las respuestas inmunitarias².

La función principal del sistema inmunitario innato es proporcionar una primera línea de defensa rápida contra los patógenos microbianos para contenerlos, mientras se activa la parte adaptativa mucho más lenta pero más poderosa del sistema inmunitario³. La activación del sistema inmunitario innato promueve la activación del sistema inmunitario adaptativo y dicta qué tipo de respuesta inmunitaria adaptativa se monta contra el patógeno invasor. Por lo tanto, ambos sistemas actúan en sinergia para defender al huésped pero su activación anormal puede conducir a diversas afecciones y enfermedades inflamatorias⁴.

Los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (*T helper cell* –Th1) se caracterizan por la producción de interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN γ) y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* –TNF α) y son los principales responsables de la inmunidad mediada por células. Estas células se caracterizan por la expresión del factor de transcripción T-box T-bet, que induce tanto la activación transcripcional del locus del gen IFN γ como la capacidad de respuesta polarizadora a la IL-12. Las células Th1, principalmente mediante la liberación de IFN γ , activan los macrófagos para matar o inhibir el crecimiento de patógenos y desencadenar respuestas de células T citotóxicas⁵.

Las células Th2 se caracterizan por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. El factor de transcripción con dominios de dedos de zinc GATA-3 es crítico para inducir el programa Th2 de estas células. A diferencia de las células Th1, las células Th2 facilitan las respuestas humorales (de anticuerpos) e inhiben algunas respuestas inmunitarias mediadas por células. Existe una regulación cruzada significativa entre estos brazos del sistema inmunitario. Por

lo tanto, la citocina Th1 IFN γ regula a la baja las respuestas Th2 y, a la inversa, la IL-4 regula a la baja tanto las respuestas Th1 como la función de los macrófagos⁶.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DERMOPATOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad relativamente común, mediada por el sistema inmune, caracterizada por inflamación de la piel, hiperplasia epidérmica y mayor riesgo de artritis dolorosa y destructiva, así como morbilidad cardiovascular y desafíos psicosociales. La carga económica y sanitaria de esta constelación de patologías es muy importante, pero su causa sigue siendo desconocida. Hace más de 2000 años, Hipócrates usó los términos *psora* y *lepra* para las condiciones que pueden reconocerse como psoriasis. Más tarde, Celso (ca. 25 a. C.) describió una forma de impétigo que Robert Willan (1757-1812) interpretó como psoriasis. Willan separó dos enfermedades como entidades psoriasiformes, una lepra graecorum discoide y una psora leprosa confluyente policíclica, que más tarde se denominó psoriasis. En 1841, el dermatólogo vienés Ferdinand von Hebra (1816–1880) demostró inequívocamente que la lepra graecorum y la psora leprosa de Willan eran una enfermedad que había causado mucha confusión debido a las diferencias en el tamaño, distribución, crecimiento e involución de las lesiones⁷.

La psoriasis es de ocurrencia universal, aunque su prevalencia informada en diferentes poblaciones varía considerablemente: desde el 0.91% en los Estados Unidos hasta el 8.5% en Noruega⁸. La prevalencia de la psoriasis es menor en los asiáticos, y en un estudio de más de 25.000 indios andinos, no se detectó ni un solo caso. La psoriasis parece ser igualmente común en hombres y mujeres y, aunque puede comenzar a cualquier edad, es poco común antes de los 10 años de edad y es más probable que aparezca entre los 15 y los 30 años⁹. Ser portador de ciertos alelos de la clase I del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen* -HLA), particularmente HLA-Cw*6, se asocia con una edad de inicio más temprana y con antecedentes familiares positivos. Este hallazgo llevó a Henseler y Christophers (1985) a proponer que existen dos formas diferentes de psoriasis: tipo I, con edad de inicio antes de los 40 años y asociada a HLA, y tipo II, con edad de inicio después de los 40 años; sin embargo, muchos pacientes no encajan en esta clasificación.¹⁰

La lesión clásica de la psoriasis es una placa roja o eritematosa, elevada, bien delimitada, con una superficie escamosa de color blanco. Las lesiones pueden variar en tamaño desde pápulas puntiformes hasta placas que cubren grandes áreas del cuerpo. Debajo de la escama, la piel presenta un eritema homogéneo brillante, y al retirar la escama aparecen puntos sangrantes que traumatizan los capilares dilatados que se encuentran debajo (signo de Auspitz). La psoriasis tiende a ser una erupción simétrica, y la simetría es una característica útil para establecer un diagnóstico; sin embargo, puede ocurrir afectación unilateral. El fenotipo psoriásico puede presentar un espectro cambiante de expresión de la enfermedad incluso dentro del mismo paciente. El fenómeno de Koebner (también conocido como respuesta isomórfica) es la inducción traumática de psoriasis

en piel no lesionada; ocurre con más frecuencia durante los brotes de la enfermedad y es un fenómeno de todo o nada (es decir, si la psoriasis ocurre en un sitio de lesión, ocurrirá en todos los sitios de lesión). La reacción de Koebner generalmente ocurre de 7 a 14 días después de la lesión, y del 25% al 75% de los pacientes pueden desarrollar el fenómeno de Koebner relacionado con el trauma en algún momento de su enfermedad¹¹.

La psoriasis vulgar es la forma más común de psoriasis y se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes. Las placas rojas, descamativas y distribuidas simétricamente se localizan característicamente en las caras extensoras de las extremidades (en particular los codos y las rodillas), así como en el cuero cabelludo, y en las regiones lumbosacra inferior, en glúteos y en genitales. Otros sitios de predilección incluyen el ombligo y el pliegue interglúteo. El grado de afectación varía ampliamente de un paciente a otro. Las lesiones pueden extenderse lateralmente y volverse circinadas debido a la confluencia de varias placas (psoriasis gyrata). Ocasionalmente, hay aclaramiento central parcial, lo que resulta en lesiones anulares (psoriasis anular). Esto generalmente se asocia con aclaramiento lesional y presagia un buen pronóstico. Se han descrito otras variantes clínicas de la psoriasis en placas en función de la morfología de las lesiones, en particular las asociadas a hiperqueratosis macroscópica. La psoriasis rupioide se refiere a lesiones en forma de cono o lapa. Psoriasis ostrácea, un término utilizado con poca frecuencia, se refiere a una lesión cóncava hiperqueratósica en forma de anillo, que se asemeja a una concha de ostra. Finalmente, la psoriasis elefantina es una forma poco común caracterizada por grandes placas descamativas, generalmente en las extremidades inferiores. Ocasionalmente se puede observar un anillo hipopigmentado (anillo de Woronoff) que rodea las lesiones psoriásicas individuales y generalmente se asocia con el tratamiento, más comúnmente radiación UV o corticosteroides tópicos. La patogenia del anillo de Woronoff no se conoce bien, pero puede deberse a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.¹¹

La psoriasis en gotas (del latín *gutta*, que significa "una gota") se caracteriza por la erupción de pequeñas pápulas (de 0,5 a 1,5 cm de diámetro) en la parte superior del tronco y las extremidades proximales. Por lo general, se manifiesta a una edad temprana y, como tal, se encuentra con frecuencia en adultos jóvenes. Esta forma de psoriasis tiene la asociación más fuerte con HLA-Cw*0605 y la faringitis estreptocócica frecuentemente precede, o es concomitante con, el inicio o brote de psoriasis guttata¹². Sin embargo, el tratamiento con antibióticos no ha demostrado ser beneficioso o acortar el curso de la enfermedad¹³. Los pacientes con antecedentes de psoriasis crónica en placas pueden desarrollar lesiones guttatas, con o sin empeoramiento de sus placas crónicas. Las lesiones de la psoriasis en gotas pueden localizarse en los principales pliegues de la piel, como las axilas, la región genitocrural y el cuello. La descamación suele ser mínima o está ausente, y las lesiones muestran un eritema brillante bien delimitado, que a menudo se localiza en áreas de contacto piel con piel. La sudoración se ve afectada en las áreas afectadas.¹¹

La eritrodermia psoriásica afecta a todas las partes del cuerpo, incluidos el rostro, las manos, los pies, las uñas, el tronco y las extremidades. Aunque todos los síntomas de la psoriasis están presentes, el eritema es la característica más destacada y la descamación es diferente en comparación con la psoriasis crónica estacionaria. En lugar de una escama blanca gruesa y adherente, hay una escama superficial. Los pacientes con psoriasis eritrodérmica pierden calor excesivo debido a la vasodilatación generalizada y esto puede causar hipotermia. Los pacientes pueden temblar en un intento de elevar su temperatura corporal. La piel psoriásica a menudo es hipohidrótica debido a la oclusión de los conductos sudoríparos y existe un riesgo concomitante de hipertermia en climas cálidos. El edema de las extremidades inferiores es frecuente debido a la vasodilatación y la pérdida de proteínas de los vasos sanguíneos a los tejidos. También puede ocurrir insuficiencia cardíaca de alto gasto y deterioro de la función hepática y renal. La eritrodermia psoriásica tiene una presentación variable, pero se cree que existen dos formas. En la primera forma, la psoriasis en placas crónica puede empeorar hasta afectar la mayor parte o la totalidad de la superficie de la piel, y los pacientes siguen respondiendo relativamente al tratamiento. En la segunda forma, la eritrodermia generalizada puede presentarse de manera repentina e inesperada o ser el resultado de un tratamiento externo no tolerado (por ejemplo, luz ultravioleta B o antralina), lo que representa una reacción de Koebner generalizada. La psoriasis pustulosa generalizada (véase más adelante) puede revertir a eritrodermia con formación de pústulas disminuida o ausente. Pueden surgir problemas de diagnóstico ocasionales al diferenciar la eritrodermia psoriásica de otras causas^{11,14}.

Existen varias variantes clínicas de psoriasis pustulosa: psoriasis pustulosa generalizada (tipo von Zumbusch), psoriasis pustulosa anular, impétigo herpetiforme y dos variantes de psoriasis pustulosa localizada (pustulosis palmaris et plantaris y acrodermatitis continua de Hallopeau). En los niños, la psoriasis pustulosa puede complicarse con lesiones estériles y líticas de los huesos y puede ser una manifestación del síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis)¹⁴.

Los cambios en las uñas son frecuentes en la psoriasis, se encuentran hasta en el 40% de los pacientes¹⁵, y son raros en ausencia de enfermedad de la piel en otra parte. La afectación ungueal aumenta con la edad, con la duración y extensión de la enfermedad, y con la presencia de artritis psoriásica (*psoriatic arthritis* -PsA). Se han descrito varios cambios distintos y se pueden agrupar según la porción de la uña afectada. La formación de hoyuelos en las uñas es una de las características más frecuentes de la psoriasis y afecta con mayor frecuencia a los dedos de las manos que a los de los pies. Los hoyos varían de 0.5 a 2.0 mm de tamaño y pueden ser únicos o múltiples. La matriz ungueal proximal forma la porción dorsal (superficial) de la lámina ungueal, y la afectación psoriásica de esta región produce picaduras causadas por queratinización defectuosa. Otras alteraciones en la matriz de la uña que dan como resultado la deformidad de la lámina ungueal (onicodistrofia) incluyen leuconiquia, desmoronamiento de la uña y manchas rojas en la lúnula. La onicodistrofia tiene una asociación más fuerte con la PsA que otros cambios en las uñas¹⁶. Las manchas de aceite y los parches de color salmón son decoloraciones translúcidas de color rojo amarillento que se observan debajo de la placa de la uña y que a menudo se extienden distalmente hacia el hiponiquio causado por hiperplasia psoriasiforme,

paraqueratosis, cambios microvasculares, y atrapamiento de neutrófilos en el lecho ungueal¹⁵. A diferencia de las picaduras, que también se observan en la alopecia areata y otros trastornos, las manchas de aceite se consideran casi específicas de la psoriasis. Las hemorragias en astilla resultan del sangrado capilar debajo de la delgada placa suprapapilar del lecho ungueal psoriásico. La hiperqueratosis subungueal está causada por hiperqueratosis del lecho ungueal y suele ir acompañada de onicólisis (separación de la placa ungueal del lecho ungueal), que suele afectar a la cara distal de la uña. La anoniquia es la pérdida total de la superficie de la uña. Aunque rara vez se observan cambios ungueales en la variante pustulosa localizada de pustulosis palmaris et plantaris, se puede observar anoniquia en otras formas de psoriasis pustulosa¹⁶. La PsA es una manifestación extracutánea común de la psoriasis que se observa en hasta el 40% de los pacientes. Tiene un fuerte componente genético y existen varios subtipos superpuestos^{11,14}.

INMUNOPATOLOGÍA DE LA PSORIASIS

Detallados estudios con microscopía óptica, electrónica, inmunohistoquímica y con técnicas moleculares de la piel afectada y no afectada de lesiones psoriásicas nuevas y establecidas proporcionan un marco útil para relacionar los muchos eventos celulares que tienen lugar en una lesión psoriásica. Se sabe desde hace mucho tiempo que la piel de apariencia normal de los pacientes con psoriasis manifiesta cambios morfológicos y bioquímicos subclínicos, particularmente relacionados con la biosíntesis de lípidos, generalmente confinado al área de una o dos papilas¹⁷. La epidermis suprayacente pronto se vuelve esponjosa, con pérdida focal de la capa granular. Las vénulas de la dermis superior se dilatan y quedan rodeadas por un infiltrado de células mononucleares. Se han descrito hallazgos similares en las máculas y pápulas tempranas de la psoriasis y en la piel no afectada de la psoriasis en gotas. y aumento de mastocitos y macrófagos dérmicos con aumento de la desgranulación de mastocitos, así como aumento de células T dérmicas y células dendríticas (DC). Hacia el centro de estas lesiones en evolución aumenta el grosor epidérmico en banda, hay paraqueratosis y elongación capilar, así como infiltración perivascular de linfocitos y macrófagos sin exudación en la epidermis. Las células escamosas manifiestan espacios extracelulares aumentados de tamaño con sólo unas pocas conexiones desmosómicas y la paraqueratosis suele ser abultada o manchada. Las lesiones más maduras de psoriasis manifiestan un alargamiento uniforme de las crestas interpapilares, con adelgazamiento de la epidermis que recubre las papilas dérmicas¹⁸. La masa epidérmica aumenta de tres a cinco veces y se observan muchas más mitosis, con frecuencia por encima de la capa basal. Alrededor del 10% de los queratinocitos basales están ciclando en la piel normal, pero este valor aumenta al 100% en la piel psoriásica lesional¹⁹. El ensanchamiento de los espacios extracelulares entre los queratinocitos persiste pero es menos prominente que en las lesiones en desarrollo y es más uniforme que la espongirosis típica lesiones cutáneas eccematosas. Las puntas de las crestas interpapilares suelen estar aplastadas o fusionadas con las adyacentes, con papilas delgadas, alargadas y edematosas que contienen capilares dilatados y tortuosos. La paraqueratosis, acompañada de la pérdida de la capa granular, suele confluir horizontalmente, pero puede alternar con la ortoqueratosis. El infiltrado inflamatorio

alrededor de los vasos sanguíneos en la dermis papilar se vuelve más intenso pero aún consiste en linfocitos, macrófagos, CD y mastocitos. A diferencia de la lesión inicial y la zona de transición, los linfocitos se observan en la epidermis de la lesión madura. Los neutrófilos salen de las puntas de un subconjunto de capilares dérmicos ("papilas en chorro"), lo que conduce a su acumulación en el estrato córneo paraqueratósico suprayacente (microabscesos de Munro) y, con menos frecuencia, en la capa espinosa (pústulas espongiformes de Kogoj). También se pueden observar colecciones de suero en la epidermis y el estrato córneo¹⁷.

Las células T desempeñan un papel esencial en la psoriasis, como se demostró en 1996, cuando se demostró que la psoriasis podía inducirse mediante la inyección de células T autólogas activadas en piel psoriásica no afectada trasplantada a ratones con inmunodeficiencia combinada severa²⁰. Los primeros estudios sugirieron que al menos algunas células T. Las respuestas de células T en la psoriasis son específicas de antígeno porque se han identificado repetidamente expansiones oligoclonales de células T CD4+ y CD8+ en lesiones psoriásicas, aunque también son policlonales con aproximadamente la misma diversidad²¹ y, por lo tanto, pueden acumularse en respuesta al entorno de citoquinas de la lesión. Prácticamente no hay evidencia de participación de células B o procesos mediados por anticuerpos en la psoriasis. Las células T mejor caracterizadas son los subconjuntos CD4+ y CD8+, predominantemente del fenotipo de memoria (CD45RO+). Éstas células expresan el antígeno linfocitario cutáneo (CLA), un ligando para la selectina E, que se expresa selectivamente en los capilares de la piel y, por lo tanto, les proporciona acceso a la piel²². Mientras que las células T CD8+ se localizan predominantemente en la epidermis, las células T CD4+ se localizan predominantemente en la dermis superior²³. Las células T epidérmicas, particularmente las CD8+, parecen tener un papel fundamental en el desarrollo de las placas psoriásicas, ya sea bloqueando la entrada de estas células en la epidermis²⁴, o neutralizando las células T CD8+²⁵, lo que previene el desarrollo de la psoriasis en un modelo de xenoinjerto.

El perfil de citocinas de las lesiones psoriásicas es rico en IFN γ , indicativo de la polarización Th1 de las células CD4+ y la polarización T citotóxica 1 (Tc1) de las células CD8+. Otros dos subgrupos de linfocitos T CD4+, aquellos estimulados por la IL-23 y caracterizados por la producción de IL-17 (Th17, ~20% de los linfocitos T) o por IL-22 (Th22, ~15% de los linfocitos T), se han demostrado que desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la inflamación crónica en la psoriasis²⁶, así como en otras enfermedades autoinflamatorias. Además de las células Tc1 productoras de IFN γ , en la psoriasis se encuentran células T CD8+ productoras de IL-17 (Tc17) e IL-22 (Tc22), la mayoría de las cuales se localizan en la epidermis. Estos subconjuntos de células T tienen una plasticidad funcional considerable y se han descrito conversiones de Tc17 a Tc1 y de Th17 a Th1. Los linfocitos T reguladores (Treg) suprimen las respuestas inmunitarias de forma específica para el antígeno y son responsables no solo de la regulación a la baja de las respuestas exitosas a los patógenos, sino también del mantenimiento de la tolerancia inmunológica. Existen varias poblaciones diferentes de células Treg, pero la mejor caracterizada es el subconjunto CD4+CD25+²⁷. Las células Treg manifiestan una función inhibitoria alterada y falla para suprimir la proliferación de células T efectoras en la psoriasis²⁸. Otros linfocitos "no

convencionales" implicados en la patogenia de la psoriasis incluyen células asesinas naturales (NK), células NK-T, células T $\gamma\delta$, células T invariantes asociadas a la mucosa (MAIT) y células linfoides innatas (ILC). Estas poblaciones también representan fuentes importantes de IL-17, IFN γ , TNF α y otras citoquinas^{29,30}.

Los linfocitos T en las lesiones psoriásicas están en comunicación constante con las DCs, que desempeñan un papel tanto en la preparación de las respuestas inmunitarias adaptativas como en la inducción de la autotolerancia. Se han definido varios subconjuntos de DCs, y muchos de ellos se encuentran en números notablemente mayores dentro de las lesiones psoriásicas³¹. Sin embargo, el papel específico de cada subconjunto aún no está claro. Como se señaló anteriormente, los macrófagos son prominentes en el desarrollo de lesiones de psoriasis, y los neutrófilos aparecen un poco más tarde. Los estudios en un modelo de ratón que se usó para implicar a los macrófagos sugirieron que los neutrófilos pueden no ser necesarios para el desarrollo de lesiones³². Sin embargo, es probable que los neutrófilos desempeñen un papel importante en la psoriasis pustular al amplificar la reacción inflamatoria local a través de la secreción de proteasas como la catepsina G, la elastasa y la proteinasa-3. Estas proteasas son capaces de procesar las citocinas de la familia IL-36 inactivas (IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) secretadas por los queratinocitos a sus formas activas. Cuando se activan, las citocinas IL-36 son potentes activadores de los queratinocitos, lo que conduce a la secreción de proteínas quimiotácticas, en particular quimiocinas de neutrófilos, lo que amplifica y mantiene el proceso inflamatorio.

Los queratinocitos, que comprenden la mayor parte de la epidermis y sus apéndices, son un importante productor de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento, así como de otros mediadores inflamatorios como los eicosanoides y mediadores de la inmunidad innata como las catelicidinas, defensinas y proteínas S100. Los queratinocitos psoriásicos participan en una vía alternativa de diferenciación de queratinocitos llamada maduración regenerativa³³. La maduración regenerativa se activa en respuesta a la estimulación inmunológica. Además de los queratinocitos, otros tipos de células residentes en la piel, como las células endoteliales y los fibroblastos, también participan probablemente en el proceso patogénico³¹.

INMUNOLOGÍA CLÍNICA Y FACTORES INFLAMATORIOS EN LA PSORIASIS

Se ha identificado numerosos factores de riesgo y del estilo de vida que pueden modular la aparición o la severidad de la psoriasis. Comúnmente estos factores modifican, mediante mecanismos conocidos o aún por describir, la respuesta inflamatoria y la conducta del sistema inmune. Por ejemplo, se ha demostrado que las personas obesas tienen más probabilidades de presentar psoriasis grave; sin embargo, la obesidad no parece tener un papel en la definición de la aparición de psoriasis³⁴. El tabaquismo intenso (>20 cigarrillos al día) se ha asociado con un aumento de más del doble del riesgo de psoriasis grave³⁴, y a diferencia de la obesidad, el tabaquismo parece tener un papel en la aparición de la psoriasis³⁵. También se ha demostrado que las infecciones de garganta por estreptococos exacerbaban la psoriasis en placas crónica preexistente³⁶, y se ha

demostrado que la amigdalectomía conduce a una mejoría a largo plazo en la psoriasis, particularmente en portadores de HLA-Cw*6³⁷. La exacerbación grave de la psoriasis puede ser una manifestación de la infección por el VIH. La prevalencia de psoriasis en la infección por VIH no es mayor que en la población general, lo que indica que esta infección no es un desencadenante de la psoriasis sino un agente modificador. La psoriasis es cada vez más grave con la progresión de la inmunodeficiencia, pero puede remitir en la fase terminal. Esta exacerbación paradójica de la psoriasis puede ser causada por la pérdida de Tregs y el aumento de la actividad del subconjunto de células T CD8. La exacerbación de la psoriasis en la enfermedad por VIH puede tratarse eficazmente con terapia antirretroviral. La psoriasis también se ha asociado con la infección por hepatitis C³⁸.

Los medicamentos que exacerbaban la psoriasis incluyen antipalúdicos, bloqueadores β , litio, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), IFN α e IFN γ , imiquimod, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y gemfibrozilo. El imiquimod actúa sobre las células dendríticas plasmocitoides (pDC) y estimula la producción de IFN α , que luego fortalece las respuestas inmunitarias innata y dependiente de Th1³⁹. Se han descrito exacerbaciones y aparición de psoriasis en pacientes que reciben terapia con inhibidores del TNF. La mayoría de estos pacientes tienen PPP, pero aproximadamente un tercio desarrolla psoriasis crónica en placas⁴⁰. También se ha descrito psoriasis de nueva aparición después del tratamiento anti-IL-6 con tocilizumab. Se ha propuesto que el litio causa la exacerbación al interferir con la liberación de calcio dentro de los queratinocitos, mientras que se cree que los bloqueadores β interfieren con los niveles de monofosfato de adenosina cíclico intracelular⁴¹. Se desconocen en gran medida los mecanismos por los cuales los medicamentos restantes exacerbaban la psoriasis.

Es útil determinar la edad de inicio y la presencia o ausencia de antecedentes familiares de psoriasis porque una edad más temprana de inicio y antecedentes familiares positivos se han asociado con una enfermedad más diseminada y recurrente^{9,11}. Además, el médico debe preguntar sobre el curso previo de la enfermedad porque existen grandes diferencias entre la enfermedad aguda y la crónica. En la última forma, las lesiones pueden persistir sin cambios durante meses o incluso años, pero la enfermedad aguda muestra un brote repentino de lesiones en poco tiempo (días). Asimismo, los pacientes tienen una gran variabilidad en cuanto a las recaídas. Algunos pacientes tienen recaídas frecuentes semanales o mensuales, pero otros tienen una enfermedad más estable con recurrencias ocasionales. Los pacientes con recaídas frecuentes tienden a desarrollar una enfermedad más grave con lesiones de rápido crecimiento que cubren porciones significativas de la superficie corporal⁴² y pueden requerir un tratamiento más riguroso que aquellos con una enfermedad más estable. El médico también debe preguntar acerca de las molestias articulares. Aunque la osteoartritis es muy común y puede coexistir con la psoriasis, los antecedentes de aparición de síntomas articulares antes de la cuarta década de vida o los antecedentes de articulaciones inflamadas deben hacer sospechar PsA. La psoriasis en gotas es a menudo una enfermedad autolimitada, que dura de 12 a 16 semanas sin tratamiento. Se ha estimado que entre un tercio y dos tercios de estos pacientes desarrollan posteriormente el tipo de psoriasis crónica en placas⁴³. Por el contrario, la psoriasis crónica en placas es en la mayoría de los casos una enfermedad de por vida, que se

manifiesta a intervalos impredecibles. Las remisiones espontáneas, que duran períodos de tiempo variables, pueden ocurrir en el curso de la psoriasis en hasta el 50% de los pacientes. La duración de la remisión varía de 1 año a varias décadas. La psoriasis eritrodérmica y pustulosa generalizada tienen peor pronóstico, y la enfermedad tiende a ser grave y persistente⁴².

ANTECEDENTES

El índice neutrófilos-linfocitos (INL) ha demostrado ser un índice con capacidad pronóstica en enfermedades cardiovasculares, infecciones, enfermedades inflamatorias y en varios tipos de cáncer. Los valores normales de INL en población adulta, no geriátrica, en buen estado de salud se han propuesto que sean entre 0,78 y 3,53⁴⁴. En contraste, la relación entre el recuento de monocitos y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad ha demostrado ser un marcador inflamatorio y un nuevo predictor y factor pronóstico de enfermedades cardiovasculares⁴⁵. Además, se han encontrado que el INL, el índice plaquetas-linfocitos (IPL) y el índice monocitos-linfocitos (IML) son indicadores de inflamación sistémica y mal pronóstico en una variedad de enfermedades, como cáncer, ECV y enfermedades inflamatorias autoinmunes^{46,47}.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel mediada por el sistema inmune. Patológicamente, se caracteriza por infiltración de células inmunitarias (leucocitos mononucleares y neutrófilos) en la piel, así como por una proliferación anormal de queratinocitos. Está bien establecido que la psoriasis aumenta el riesgo de otras enfermedades caracterizadas por inflamación, como la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, ya que comparten vías comunes⁴⁸. Por ejemplo, se ha demostrado que los niveles de proteína C reactiva (PCR), un biomarcador bien conocido de inflamación, están elevados en pacientes con psoriasis, lo que refuerza esta noción de vías inflamatorias comunes⁴⁹. También, se demostró que el volumen plaquetario medio (VPM), un marcador de activación plaquetaria, aumenta en la psoriasis y se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad. Otros estudios previos también avalan el hecho de que las plaquetas están implicadas en la patogenia de la psoriasis⁵⁰. Sin embargo, el papel de otros biomarcadores, como los índices hematológicos, no han sido bien investigados en la psoriasis^{46,47}.

El diagnóstico precoz y la intervención en la PsA son cruciales para prevenir la artritis, daño articular, así como la reducción del dolor y la mejora funcional. Sin embargo, aunque se han hecho muchos esfuerzos para identificar biomarcadores específicos, no se ha identificado ninguno definitivo. Se ha demostrado que la NLR, la PLR y la velocidad de sedimentación globular elevados pueden ser marcadores para predecir PsA y tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁵⁰.

Por otro lado, la disminución de la inflamación mediante el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad resulta en valores de recuento de neutrófilos, linfocitos, plaquetas, INL, IPL, VPM y PCR estadísticamente disminuidos tras 3 y 6 meses de tratamiento. Se observó que los valores de NLR, PLR, VPM y PCR disminuyeron independientemente del tipo de agente biológico utilizado. Por lo tanto, estos parámetros se pueden utilizar para evaluar los efectos de la terapia biológica y de la inflamación sistémica en pacientes con psoriasis, así como para controlar el curso de la enfermedad⁵¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis es un trastorno inflamatorio sistémico, caracterizado por manifestaciones dermatológicas y articulares principalmente. El *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) es una escala que permite monitorear la progresión y severidad de la enfermedad, pero depende de la observación subjetiva del médico y, por tanto, está sujeta a presentar una gran variabilidad interobservador. En otras patologías caracterizadas por inflamación, como enfermedad cardiovascular, cáncer y autoinmunidad, se ha demostrado la utilidad de otros biomarcadores, como los índices hematológicos y, en particular, del índice neutrófilo-linfocito (INL). El INL tiene características que lo hacen ser un biomarcador de utilidad práctica: es fácil de obtener, es económico, consume muy poco tiempo, es poco invasivo, y es un indicador de un proceso fisiopatológico. No se ha determinado la utilidad del INL en la psoriasis, ya sea en pronóstico o monitorización. En este trabajo, pretendemos estudiar si el INL está relacionado con el PASI, lo que brindaría una herramienta adicional al médico dermatólogo para el seguimiento de los pacientes con psoriasis.

JUSTIFICACIÓN

El INL es un biomarcador con utilidad práctica y es muy económico. Por otro lado, ofrece un valor numérico, que es objetivo y no está sujeto a variabilidad interobservador (a diferencia del PASI). Contar con un biomarcador objetivo le permitirá al médico dermatólogo llevar un seguimiento más estrecho del paciente con psoriasis y detectar actividad inflamatoria de manera subclínica que, finalmente, se vería reflejado en mejor calidad de vida del paciente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Hay correlación estadísticamente significativa entre el PASI y alguno de los índices hematológicos (INL, IPL, IML, VPM) en pacientes con psoriasis que acuden por primera vez a consulta al servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga?

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Existe correlación entre el PASI y alguno de los índices hematológicos (INL, IPL, IML, VPM), que es estadísticamente significativa (diferente de 0), en pacientes con psoriasis que acuden por primera vez a consulta al servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Hipótesis alternativa

Existe correlación entre el PASI y alguno de los índices hematológicos (INL, IPL, IML, VPM), que es estadísticamente significativa (diferente de 0), en pacientes con psoriasis que acuden por primera vez a consulta al servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

OBJETIVOS

Objetivo general

Calcular los coeficientes de correlación, y realizar pruebas de hipótesis sobre los mismos (versus coeficiente de correlación igual a 0), entre el PASI y los índices hematológicos (INL, IPL, IML, VPM) en pacientes con psoriasis que acuden por primera vez a consulta al servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Objetivos específicos

En los pacientes con psoriasis que acuden por primera vez a consulta al servicio de Dermatología del Hospital General de México, se buscará:

- Determinar las características demográficas (como edad, género, situación socioeconómica, antecedentes y comorbilidad, entre otras);
- Determinar las características de la enfermedad (como subtipo de psoriasis, severidad, tiempo desde el diagnóstico, entre otras);
- Calcular los índices hematológicos (INL, IPL, IML y VPM);
- Reportar la evolución a lo largo del tiempo, en aquellos con un seguimiento mensual mínimo de 12 meses, del PASI y de los índices hematológicos;
- Determinar el cambio que ocurre en el PASI y en los índices hematológicos una vez iniciado el tratamiento, en aquellos con seguimiento mínimo mensual de 12 meses.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población estará comprendida por los pacientes atendidos en consulta de primera vez del servicio de Dermatología con diagnóstico de psoriasis. La muestra se tomará a partir de un procedimiento aleatorio sistematizado. Se tomará la información de cada tercer expediente cuyo último número termine en impar, a partir de 2019 hasta 2022, puesto que es más probable que cuenten con la información completa.

Considerando el valor mínimo del rango de valores de correlación considerados como altos (de 0.7 a 1.0), se calculó un tamaño de muestra de 45 pacientes para alcanzar una confianza estadística del 95% ($z_{1-\alpha}$, a una cola) y un poder del 80% ($z_{1-\beta}$), de acuerdo con la fórmula⁵²:

$$N = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{u^2} + 3$$

en donde se calcula como:

$$u = \frac{1}{2} \log \left[\frac{1+\rho}{1-\rho} \right],$$

en donde, a su vez, es el coeficiente de correlación planeado o propuesto entre dos variables cuantitativas que se distribuyen de manera normal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Inclusión

Pacientes diagnosticados con psoriasis que acudan a su consulta de primera vez al servicio de Dermatología del Hospital General de México entre 2019 y 2022.

Pacientes que cuenten con citometría hemática completa al momento de la consulta de primera vez o antes del inicio de tratamiento.

Exclusión

Pacientes con diagnóstico de otra enfermedad hematológica comórbida con psoriasis que pudiera alterar el valor del INL.

Pacientes bajo investigación diagnóstica por sospecha de psoriasis, pero sin diagnóstico definitivo.

Pacientes con diagnóstico de psoriasis bajo tratamiento modificador de la enfermedad.

Eliminación

Información incompleta del expediente.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS

Variable	Definición	Codificación/unidad de medida	Nivel de medición
<i>Covariables</i>			
Género	Identidad de género auto-atribuido por el paciente	Masculino, femenino	Cualitativo, nominal, dicotómico
Edad	Tiempo (en años) desde el nacimiento hasta el momento de inclusión	Años	Cuantitativo, discreto
Peso	Cantidad de masa corporal	Kilogramos	Cuantitativo, continuo
Talla	Altura corporal total	Metros	Cuantitativo, continuo
Índice de masa corporal	Peso entre talla al cuadrado	kg/m ²	Cuantitativo, continuo

Variable	Definición	Codificación/unidad de medida	Nivel de medición
Variedad de psoriasis	Tipo clínico/histopatológico de psoriasis	En placas, en gotas, eritrodérmica, inversa, ungueal, pustulosa	Cualitativo, nominal, politómica
Presencia de artritis psoriática	Actividad inflamatoria erosiva de las articulaciones relacionada con la fisiopatogenia de la psoriasis	Presente, ausente	Cualitativo, nominal, dicotómico
Tiempo de evolución de la enfermedad	Período desde el inicio de los síntomas hasta el momento de inclusión en el estudio	Meses	Cuantitativo, continuo
Tratamiento previo	Uso de tratamiento modificador de la enfermedad antes de la inclusión en el estudio	Presente, ausente	Cualitativo, nominal, dicotómico
Último tratamiento previo	Tipo de tratamiento modificador de la enfermedad usando antes de la inclusión en el estudio	Categorías por definir	Cualitativo, nominal, politómica
Tiempo sin tratamiento	Período desde que se suspendió el último tratamiento modificador de la enfermedad usado antes de la inclusión en el estudio	Meses	Cuantitativo, continuo
Tiempo con tratamiento	Período desde el inicio hasta la suspensión del último tratamiento modificador de la enfermedad utilizado	Meses	Cuantitativo, continuo
Comorbilidades	Entidades clínicas patológicas coexistentes con la psoriasis al momento de la inclusión en el estudio	Diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedad cardiovascular	Cualitativo, nominal, politómica
Tabaquismo	Antecedente personal sobre el estilo de vida que consiste en el consumo de producto derivados del tabaco	Presente, ausente	Cualitativo, nominal, dicotómico
Variable independiente			
Puntaje PASI en la primera valoración	Escala utilizada para valorar la severidad de lesiones y el área afectada por psoriasis	0–72	Cuantitativo, discreto
Variables dependientes			
Leucocitos	Número de glóbulos blancos totales medidos por citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Células/mm ³	Cuantitativo, discreto
Linfocitos	Número de glóbulos blancos identificados como linfocitos medidos por citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Células/mm ³	Cuantitativo, discreto

Variable	Definición	Codificación/unidad de medida	Nivel de medición
Neutrófilos	Número de glóbulos blancos identificados como neutrófilos medidos por citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Células/mm ³	Cuantitativo, discreto
Monocitos	Número de glóbulos blancos identificados como monocitos medidos por citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Células/mm ³	Cuantitativo, discreto
Plaquetas	Número de células identificadas como plaquetas medidos por citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Células/mm ³	Cuantitativo, discreto
Índice neutrófilo/linfocito	Cociente de la cantidad de neutrófilos y linfocitos reportados en la citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Adimensional	Cuantitativo, continuo
Índice monocito/linfocito	Cociente de la cantidad de monocitos y linfocitos reportados en la citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Adimensional	Cuantitativo, continuo
Índice plaqueta/linfocito	Cociente de la cantidad de plaquetas y linfocitos reportados en la citometría hemática en el primer mes después de la inclusión en el estudio	Adimensional	Cuantitativo, continuo

PROCEDIMIENTOS

Para poder integrar esta cohorte retrospectiva (histórica) se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que cumplían la definición dada por los criterios de inclusión y exclusión con fechas de inicio de atención por consulta externa en el servicio de Dermatología por psoriasis comprendidas entre el 01 de enero de 2019 y el 31 de diciembre de 2021. Se realizó la identificación consecutiva de casos hasta obtener al menos el número de muestra calculado, de acuerdo con el procedimiento de muestro aleatorio sistematizado descrito en el cálculo del tamaño de muestra (ver arriba).

La información será recolectada en una hoja de cálculo *ad hoc* (Microsoft Office Excel 360; Washington, Estados Unidos) que funcionará como base de datos centralizada. Basado en la integridad de la información se eliminarán a los pacientes con información incompleta. Se recolectó información acerca de las características demográficas de los pacientes, clínicas de la enfermedad (como puntajes PASI a lo largo del tiempo y

variedades) y los resultados pertinentes de las biometría hemáticas (leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos, monocitos y plaquetas) al inicio de la atención (tiempo basal), a los 3, 6 y 9 meses. Se extremaron precauciones para evitar recolectar información sensible de los pacientes que permitiera su identificación, como nombre, fecha de nacimiento, número de expediente, entre otros. La base de datos completa se exportó a formato .csv para su posterior análisis estadístico en RStudio (ver abajo).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (2022)

Actividades	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre
Elaboración de protocolo					
Solicitud de aprobación ante comité de investigación					
Recopilación de datos					
Análisis y obtención de resultados					
Desarrollo de trabajo de tesis					
Presentación de trabajo de tesis					

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico de libre acceso RStudio (versión 2022.07.1 "Spotted Wakerobin" – © 2009-2022 RStudio, Inc.; La Jolla, California, EUA) basado en el lenguaje R (versión 3.5.2 2018, The R Foundation for Statistical Computing) para MacOS Ventura (versión 13.0). Las variables cuantitativas continuas se expresarán como medias y desviación estándar (DE) y las discretas como medianas y rango intercuartil (RIC). Las variables cualitativas se describirán con conteos absolutos y proporciones (porcentajes). Para las comparaciones (análisis bivariado) entre los grupos se analizará, primero, la bondad de ajuste a la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Los coeficientes ρ se calcularon mediante la prueba de correlación de Spearman y se sometieron a una prueba de hipótesis contra un coeficiente 0, de la que se obtuvieron los valores p asintóticos mediante aproximación a una distribución F . Las comparaciones de varias medias se realizaron con análisis de la varianza de una vía de medidas repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser, y el análisis *post hoc* se realizó mediante la prueba de Bonferroni. Finalmente, se realizó un análisis multivariado de selección de variables paso a paso, de ambos sentidos, guiado por el coeficiente de información Akaike a partir de un modelo nulo y uno completo (con todas las variables disponibles), en los que la variable dependiente fue el puntaje PASI basal. Se consideró que una variable contribuía significativamente si el valor $p < 0.05$ mediante prueba t de Student en la comparación

sucesiva de los modelos. Una vez seleccionadas las variables con contribución significativa se realizó un modelo de regresión lineal múltiple, llamado modelo simplificado. De manera similar, aquellas variables con $p < 0.05$ mediante prueba de Wald, se consideró que contribuían significativamente a explicar la variable dependiente. A partir de los coeficientes de regresión se calcularon los *odds ratio* y los intervalos de confianza del 95%.

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987; última reforma publicada DOF 02.04.2014; TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. CAPITULO I Disposiciones Comunes. ARTICULO 17) se trata de una investigación sin riesgo, la cual se considera estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas o revisión de expedientes clínicos como lo fue en este caso, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Es por ello que no se requirió carta de consentimiento informado. También, en esta investigación se respetaron los principios de investigación en humanos tratados en la 18ª Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 (Declaración de Helsinki), así como las modificaciones hechas por la asamblea de Tokio, Japón en 1975 y en 2001.

La información recolectada se manejó de forma confidencial y utilizó exclusivamente para los fines de establecidos en este estudio. El estudio se realizó sólo por los investigadores aquí mencionados, que actuarán bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes. Este estudio fue revisado y aprobado por comité local de ética e investigación del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga (número de aprobación DECS/JPO-CT-1360-2022).

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Tesis para obtener el grado de especialista en Dermatología y generación de nuevo conocimiento científico.

RECURSOS DISPONIBLES

Recursos humanos

Dr. Rubén Flores Camacho. Investigador principal.

Dr. Mario Ramón Magaña García. Investigador coordinador.

Recursos materiales

Equipo de cómputo y expedientes clínicos del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Recursos por adquirir

Ningún recurso por adquirir.

Fuente de financiación

Este estudio fue financiado con recursos propios.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se recolectaron del expediente clínica la información de 51 pacientes diagnosticados con psoriasis en el Hospital General de México de 2019 a 2021, los cuales conformaron esta cohorte retrospectiva. La información demográfica y de los antecedentes clínicos se muestra en la TABLA 1. Aproximadamente la mitad de los pacientes fueron mujeres (24 pacientes, 47.1%), de 37.35±8.17 años de edad (media±desviación estándar) y con un índice de masa corporal promedio discretamente elevado (27.82±4.02 kg/m²). El antecedente más comúnmente observado en esta cohorte fue tabaquismo (29 pacientes, 56.9%), seguido de hipertensión arterial sistémica (25 pacientes, 49.0%) y diabetes mellitus (21 pacientes, 41.2%).

En la TABLA 2 se resumen las características de la psoriasis observados en estos pacientes al momento de la primera evaluación (basal). Dieciocho pacientes (35.3%) presentaban artritis psoriásica, mientras que las variedades más frecuentes fueron en placas (35 pacientes, 68.6%) y ungueal (27 pacientes, 52.9%). El puntaje PASI basal tuvo una mediana [rango intercuartil] de 19.4 [14.0] puntos y presentó una reducción significativa cada mes y hasta el mes 10, cuando alcanzó 3.4 [4.9] puntos ($p < 0.0001$; análisis de la varianza –ANOVA– de una vía de medidas repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser) (FIGURA 1). También se observó que el tiempo de evolución de la enfermedad era de 24 [70.5] meses al momento de la evaluación basal y poco más de la mitad de los pacientes (29, 56.9%) ya habían recibido algún tratamiento; la modalidad más comúnmente utilizada fue tópico (17 pacientes, 33.3 %). También fue notable que aquellos pacientes tratados sólo lo habían estado por 5 [3.75] meses antes de la evaluación en el Hospital General de México.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES

Demográficas	
Mujeres, <i>n</i> (%)	24 (47.1)
Edad (años), <i>media</i> ± <i>DE</i>	37.35±8.17
Peso (kg), <i>media</i> ± <i>DE</i>	76.45±12.18
Talla (m), <i>media</i> ± <i>DE</i>	1.66±0.06
IMC (kg/m ²), <i>media</i> ± <i>DE</i>	27.82±4.02
Comorbilidades, <i>n</i> (%)	
Cardiovascular	11 (21.6)
Diabetes mellitus	21 (41.2)
Dislipidemia	20 (39.2)
Hipertensión arterial sistémica	25 (49.0)
Tabaquismo	29 (56.9)

DE, desviación estándar

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LA PSORIASIS Y DEL TRATAMIENTO

Variedades, <i>n</i> (%)	
Artritis psoriásica	18 (35.3)
Eritrodérmica	2 (3.9)
Guttata	8 (15.7)
Inversa	3 (5.9)
Placas	35 (68.6)
Pustulosa	3 (5.9)
Ungueal	27 (52.9)
Tratamiento	
Tiempo de evolución (meses), <i>mediana</i> [RIC]	24 [70.5]
Tratamiento previo, <i>n</i> (%)	29 (56.9)
Modalidad de tratamiento, <i>n</i> (%)	
Combinado	6 (11.8)
Fototerapia	1 (2.0)
Sistémico	5 (9.8)
Tópico	17 (33.3)
Tiempo con tratamiento (meses), <i>mediana</i> [RIC]	5 [3.75]
Tiempo sin tratamiento (meses), <i>mediana</i> [RIC]	22 [66.25]

RIC, rango intercuartil

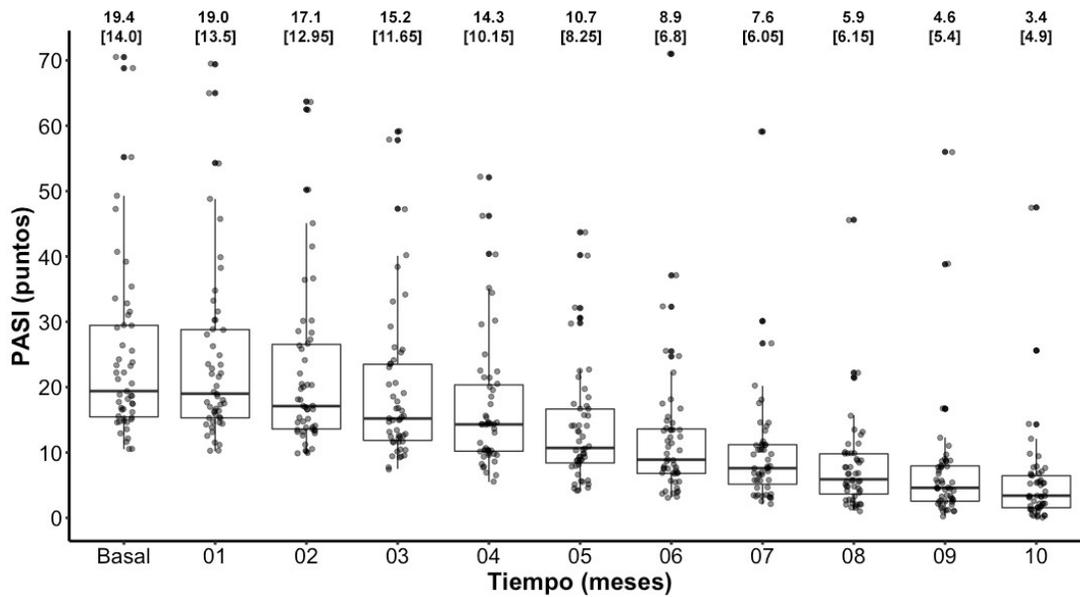


FIGURA 1. Gráfico de cajas y bigotes del valor del puntaje PASI a lo largo del tiempo, que demuestra el valor mediano (línea gruesa), los cuartiles primero y tercero (líneas inferiores y superiores de la caja) y hasta 1.5 veces el valor del rango intercuartil (bigotes); cada uno de los puntos representa a un paciente y en la parte superior se muestra el valor mediano y del rango intercuartil (en corchetes) del puntaje.

TABLA 3. RESULTADOS DE LOS ÍNDICES HEMATOLÓGICOS

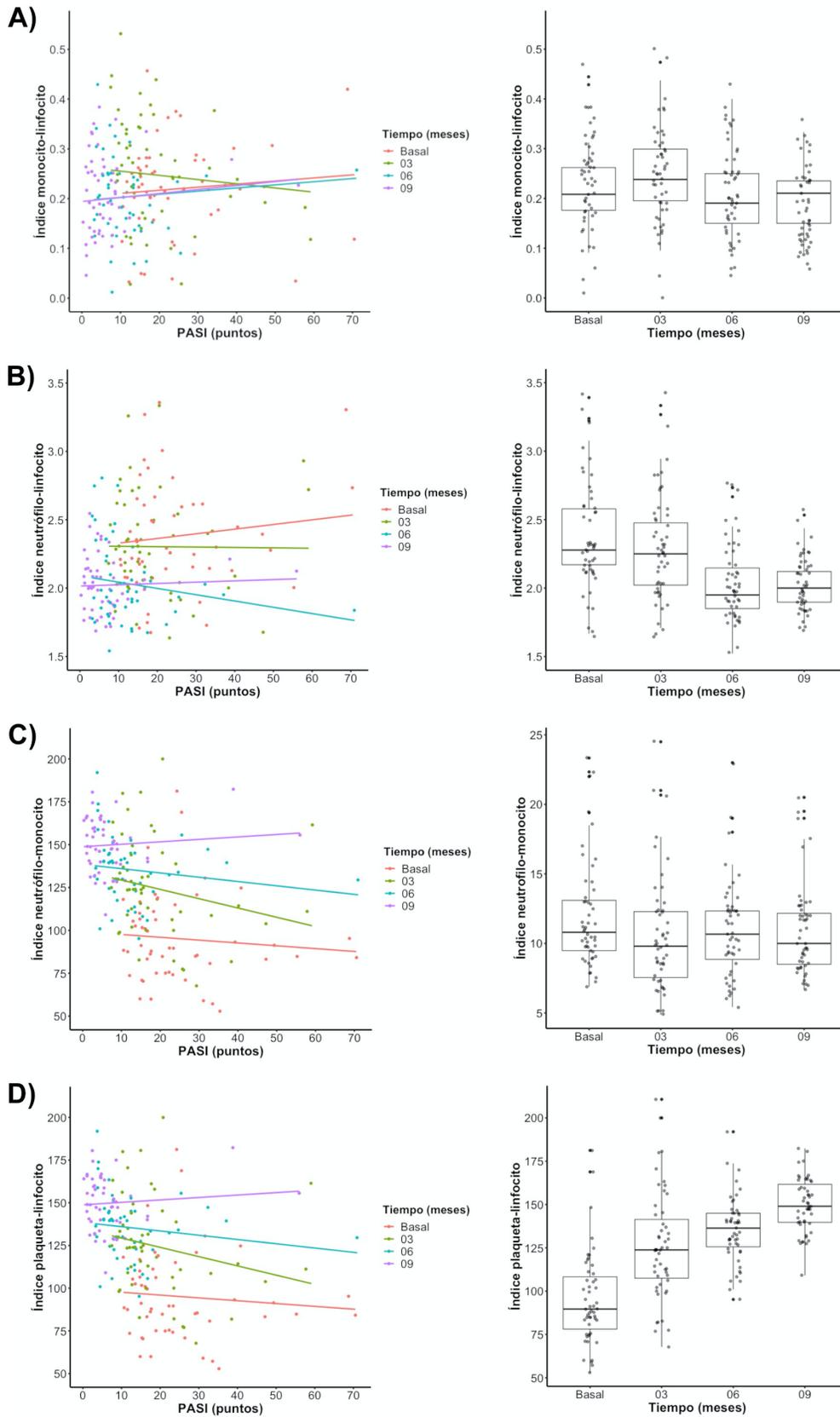
Parámetro, media±DE	Basal	3 meses	6 meses	9 meses	p
Leucocitos (células/ μ L)	13.13±2.7	9.6±2.14	6.2±1.44	5.01±0.5	<0.0001
Linfocitos (células/ μ L)	2.64±0.52	2.1±0.45	1.96±0.2	1.82±0.16	<0.0001
Neutrófilos (células/ μ L)	6.3±1.18	4.73±0.74	3.95±0.42	3.65±0.27	<0.0001
Monocitos (células/ μ L)	0.56±0.15	0.5±0.17	0.39±0.12	0.36±0.09	<0.0001
Plaquetas (células/ μ L)	240.47±31.05	253±26.85	262.18±20.58	270.39±18.01	<0.0001
INL	2.44±0.61	2.3±0.38	2.03±0.28	2.02±0.19	<0.0001
IML	0.22±0.07	0.25±0.09	0.2±0.07	0.2±0.06	<0.0001
IPL	95.19±26.19	126.03±31	135.42±18.82	149.83±15.47	<0.0001
INM	11.98±3.89	10.56±4.2	10.94±3.45	10.91±3.24	<0.0001

p obtenida mediante ANOVA de una vía de medidas repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser.

DE, desviación estándar; INL, índice neutrófilo-linfocito; IML, índice monocito-linfocito; IPL, índice plaqueta-linfocito; INM, índice neutrófilo-monocito (INM)

→
página siguiente

FIGURA 2. Gráfica de dispersión con curvas de regresión lineal versus puntaje PASI basal (columna izquierda) y de cajas y bigotes versus tiempo (columna derecha) de los índices monolito-linfocito (A), neutrófilo-linfocito (B), neutrófilo-monocito (C) y plaqueta-linfocito (D).



RELACIÓN DEL PASI CON LOS ÍNDICES HEMATOLÓGICOS

Se obtuvieron los valores de los conteos celulares absolutos (de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, monocitos y plaquetas) de las biometrías hemáticas tomadas de manera basal y a los 3, 6 y 9 meses tras iniciado el manejo de los pacientes que integraron esta cohorte. A partir de estos conteos absolutos se calcularon los índices

TABLA 4. COEFICIENTES RHO DE SPEARMAN DE LOS ÍNDICES HEMATOLÓGICOS CON EL PUNTAJE PASI BASAL

Parámetro	Basal	3 meses	6 meses	9 meses
Leucocitos (células/ μ L)	0.46 (0.0007)	0.41 (0.0029)	0.25 (0.0792)	0.11 (0.4354)
Linfocitos (células/ μ L)	0.18 (0.1969)	0.22 (0.1263)	0.31 (0.0267)	0.13 (0.3550)
Neutrófilos (células/ μ L)	0.3 (0.0344)	0.16 (0.2621)	0.08 (0.5683)	0.03 (0.8211)
Monocitos (células/ μ L)	0.25 (0.0772)	-0.09 (0.5326)	-0.07 (0.6253)	0.04 (0.7655)
Plaquetas (células/ μ L)	0.08 (0.5738)	-0.14 (0.3178)	-0.14 (0.3156)	-0.12 (0.4187)
INL	0.18 (0.2120)	-0.15 (0.2859)	-0.15 (0.2836)	-0.09 (0.5232)
IML	0.11 (0.4373)	-0.17 (0.2271)	-0.17 (0.2260)	0.01 (0.9713)
IPL	-0.11 (0.4364)	-0.27 (0.0574)	-0.34 (0.0132)	-0.22 (0.1194)
INM	-0.05 (0.7164)	0.11 (0.4320)	0.1 (0.5026)	-0.05 (0.7349)

p asintótica obtenida mediante aproximación con distribución *F* (entre paréntesis).

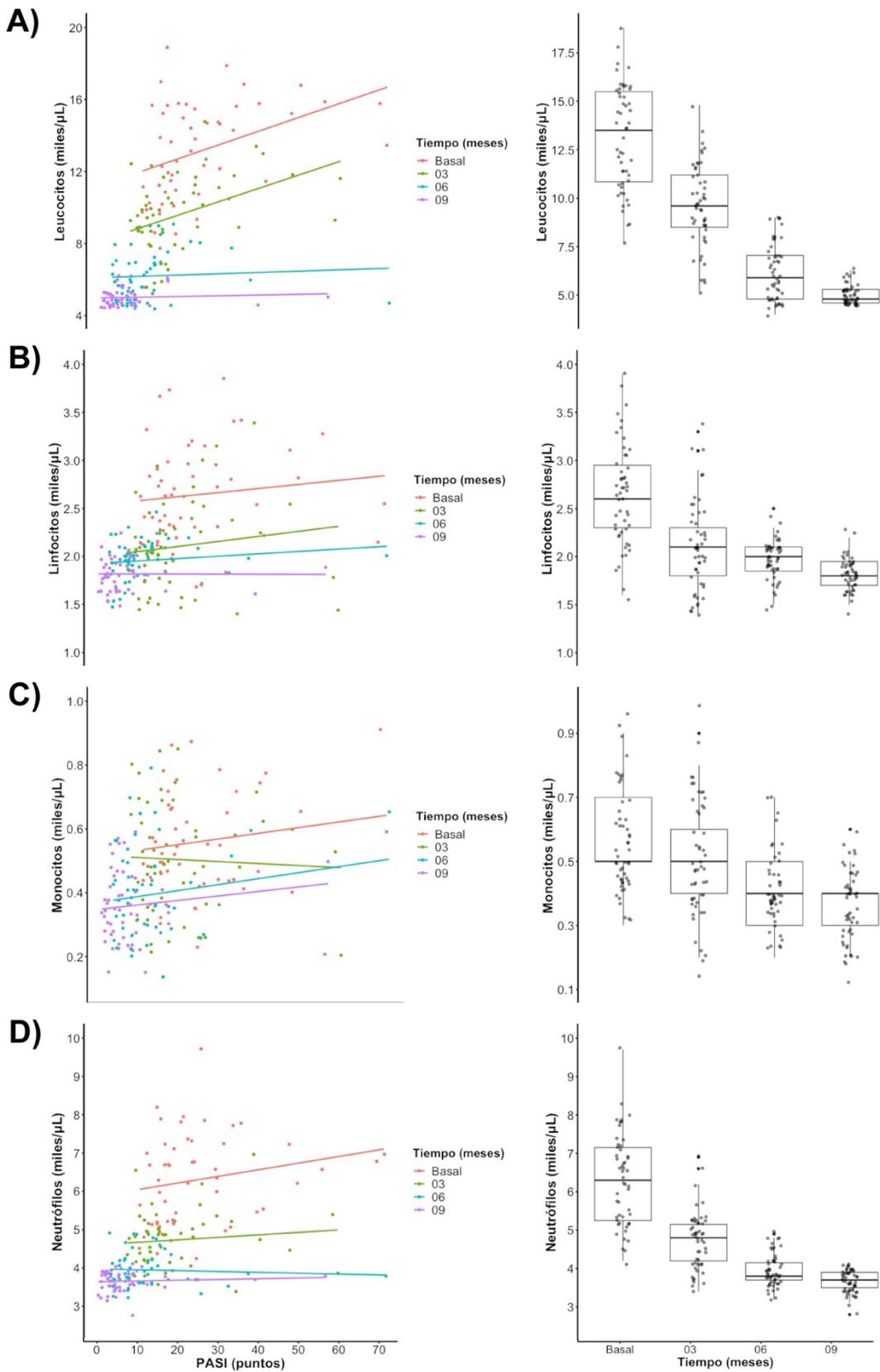
DE, desviación estándar; INL, índice neutrófilo-linfocito; IML, índice monocito-linfocito; IPL, índice plaqueta-linfocito; INM, índice neutrófilo-monocito (INM)

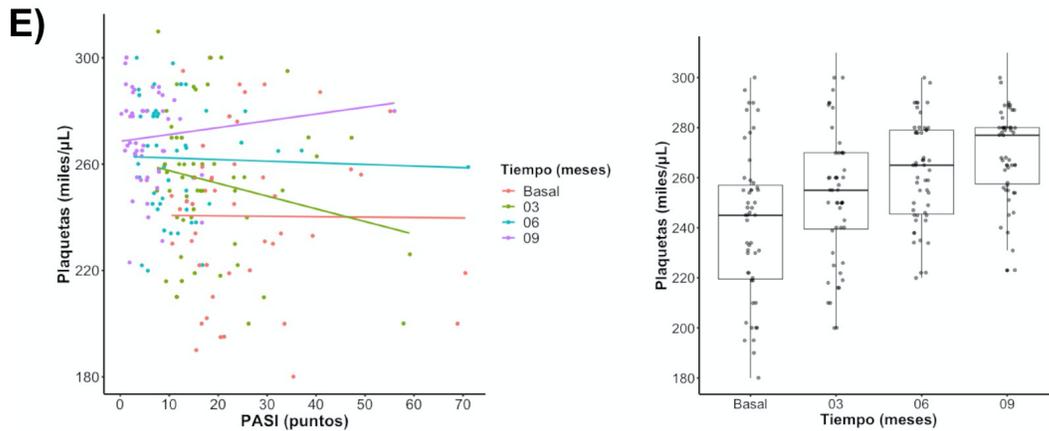
TABLA 5. VARIABLES DEL MODELO DE REGRESIÓN LINEAL MÚLTIPLE SIMPLIFICADO

Parámetro	Odds ratio	IC95%	p
Variedad eritrodérmica	54.16	42.94, 65.37	<0.0001
Leucocitos a los 3 meses	2.03	0.92, 3.15	0.0009
Variedad guttata	-15.73	-22.47, -9.00	<0.0001
Linfocitos a los 9 meses	17.61	3.98, 31.24	0.0156
Leucocitos a los 9 meses	-7.93	-13.31, -2.55	0.0063
INM basal	0.51	-0.04, 1.05	0.0781
INM a los 3 meses	-1.78	-2.70, -0.85	0.0005
IML a los 3 meses	-59.17	-103.45, -14.89	0.0127
Peso	-0.23	-0.43, -0.03	0.0280
Comorbilidad cardiovascular	-5.22	-10.40, -0.04	0.0557
Genero masculino	3.17	-1.30, 7.63	0.1729
Variedad ungueal	3.48	-1.57, 8.55	0.1854
Artritis psoriásica	2.87	-1.52, 7.28	0.2080

p obtenida mediante prueba de Wald.

IC95%, intervalo de confianza del 95%; INL, índice neutrófilo-linfocito; IML, índice monocito-linfocito; IPL, índice plaqueta-linfocito; INM, índice neutrófilo-monocito (INM)





←
página actual y anterior

FIGURA 3. Gráfica de dispersión con curvas de regresión lineal versus puntaje PASI basal (columna izquierda) y de cajas y bigotes versus tiempo (columna derecha) de los conteos absolutos de leucocitos (A), linfocitos (B), neutrófilos (C), monocitos (D) y plaquetas (E).

neutrófilo-linfocito (INL), monocito-linfocito (IML), plaqueta-linfocito (IPL) y neutrófilo-monocito (INM) (TABLA 3). En todos los casos se observó una clara y significativa disminución a partir del valor basal ($p < 0.0001$, ANOVA de una vía de medidas repetidas con corrección de Greenhouse-Geisser). Posteriormente se calculó el coeficiente ρ de Spearman (puesto que la prueba de Shapiro-Wilks fue significativa $-p < 0.05-$ en la mayoría de los casos) y su valor p (versus coeficiente de 0) de cada uno de los parámetros hematológicos estudiados con el puntaje PASI basal (TABLA 4 y FIGURAS 2 y 3). Sólo cinco parámetros mostraron un coeficiente ρ significativo (mostrados en negritas en la TABLA 4); en el momento basal los valores absolutos de leucocitos y de neutrófilos presentaron correlaciones débiles (0.46 y 0.30, respectivamente).

VARIABLES ASOCIADAS CON EL PASI BASAL

Finalmente, se realizó un abordaje paso a paso para la selección de variables de un modelo de regresión lineal múltiple. El objetivo de dicho modelo fue el control de variables confusoras y la identificación de variables significativamente asociadas con el puntaje PASI basal (variable dependiente) (TABLA 5). Ninguno de los parámetros hematológicos (conteos absolutos o índices) basales estuvo significativamente asociado con el puntaje PASI basal; sin embargo, se encontró que el número de leucocitos a los 3 y 9 meses, los linfocitos a los 9 meses, el INM a los 3 meses y el IML a los 3 meses tuvieron valores significativos. Por otro lado, otras variables como el peso y la presencia de variedades eritodérmica o guttata también tuvieron asociación significativa.

DISCUSIÓN

En esta cohorte histórica de pacientes con psoriasis que acudieron a atención al Hospital General de México se encontró que la mayoría mostraban sobrepeso y obesidad y cursaban la cuarta década de la vida. La psoriasis puede presentarse a cualquier edad, sin embargo, las comorbilidades y la interacción entre el sistema inmune innato y adaptativo la hacen presentarse de mayor grado en poblaciones adultas como en nuestro caso⁵³. Destaca la frecuencia con la que se presentan comorbilidades del síndrome metabólico (como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y sobrepeso/obesidad) así como su relación con la evolución y la respuesta al manejo de la psoriasis. Esta relación y sus implicaciones coinciden con la literatura actual y, aunque dicha relación no está del todo esclarecida, es de suma importancia porque incrementa de manera significativa el riesgo de mortalidad^{54,55}. Un resultado de interés fue el hecho de que el peso de los pacientes en esta cohorte tuvo un coeficiente de regresión negativo en el análisis multivariado, que controla confusores, lo que sugiere una relación inversamente proporcional con el puntaje PASI basal. Este hallazgo no coincide con la literatura mundial, puesto que la evidencia señala que la obesidad es un factor de riesgo independiente para la incidencia de psoriasis, agrava la psoriasis existente y que la reducción de peso puede mejorar la gravedad de la psoriasis en personas con sobrepeso. El exceso de peso corporal puede interferir con el tratamiento médico utilizado en la psoriasis y se suma al perfil de riesgo cardiovascular de estos pacientes, lo que subraya la importancia de regímenes efectivos de control de peso⁵⁶.

Aunque no se registros de decesos, en múltiples ocasiones, se documentaron visitas al cardiólogo por sintomatología torácica opresiva, disnea de esfuerzo, edema pretibial, entre otras (datos no mostrados). Cabe destacar que cerca de una cuarta parte (21.6%) de los pacientes en esta cohorte contaban con antecedentes de eventos cardiovasculares de importancia. Asimismo, destaca el hecho de que más de la mitad de los pacientes eran fumadores activos (56.9%) lo que repercute en la evolución de la enfermedad, como ya ha sido reportado previamente. En efecto, se ha demostrado que el tabaquismo aumenta la incidencia de esta enfermedad y que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la duración de la psoriasis⁵⁷. Estas comorbilidades y hábitos del estilo de vida promueven un estado proinflamatorio crónico, al cual se suman la resistencia a la insulina y la diabetes mellitus. Alrededor del 40% de nuestros casos se trataban de personas diabéticas descontroladas. Esto podría conducir a un curso más grave, con menor respuesta a manejos y que conllevan a mayor grado de enfermedad, no solo metabólica, si no renal, gastrointestinal, infecciosa y neoplásica⁵⁸. Recientemente se han publicado nuevas guías clínicas para el manejo de la artritis psoriásica⁵⁹, en donde se engloba a la psoriasis en 6 rubros a valorar en todos los pacientes: enfermedad axial, artritis periférica, enfermedad cutánea, enfermedad ungueal, comorbilidades y otras relacionadas. Entre las enfermedades relacionadas y comorbilidades se enlistan al síndrome metabólico (como ya se ha discutido), pero también otras, como la uveítis, la enfermedad inflamatoria intestinal, la depresión, la ansiedad, entre otras. Nuestra cohorte cumple con la valoración de prácticamente todos estos rubros y es de suma importancia ya que cada vez más,

se homologa el cómo se categorizan, evalúan y manejan a estos pacientes.

Respecto a la variedad clínica, observamos que la forma de psoriasis en placas fue la de mayor frecuencia, lo cual coincide con otras la literatura mundial. Nuestra cohorte mostró también un alto índice de afección ungueal, lo cual puede conllevar a peor calidad de vida, a tratamientos ineficaces y a afección artrítica concomitante⁶⁰, la cual observamos en más de un tercio de nuestros casos. Dichos datos, implican nuevamente un mayor grado de afección sistémica en esta población. Todos nuestros pacientes con artritis psoriásica fueron enviados y valorados por el servicio de Reumatología. No se estudió el manejo en conjunto respecto a dichos casos, sin embargo, cabe resaltar que, en múltiples ocasiones, los pacientes ameritaron de un aumento de dosis en el manejo ya establecido o precisaron de otro tipo de fármacos, más comúnmente un anti-TNF. Las variedades pustulosas e inversa se encontraron en tres casos respectivamente y cabe resaltar que los dos casos registrados en fase de eritrodermia requirieron de manejo intrahospitalario.

Respecto al tratamiento y al tiempo de evolución de la enfermedad, en la gran mayoría de los casos, se trataban de pacientes con una evolución crónica de más de dos años. La principal causa en la falta de atención la atribuimos al grado socioeconómico al que pertenece esta cohorte. Más de la mitad de los pacientes ya habían recibido algún tratamiento. El de mayor frecuencia fue el manejo tópico, sin embargo, en casi la totalidad de los casos, se registraban manejos con remedios caseros, cremas emolientes e incluso materiales como aceites de cocina, ungüentos de preparación en botica entre otros; puesto que con dichos manejos no presentaron mejoría los pacientes buscaron atención médica. Respecto a los otros manejos, un caso recibió manejo con fototerapia en otra institución médica y los manejos sistémicos en su gran mayoría fueron antibióticos, analgésicos, antihistamínicos, esteroides y fármacos modificadores de la enfermedad, como el metotrexato. El tiempo promedio con manejos previos fue de 5 meses, lo cual implica que los pacientes durante este periodo no mostraron ninguna mejoría y buscaron atención especializada casi a medio año del inicio del manejo de su enfermedad.

Con respecto al puntaje PASI, se observó que, a pesar de ser una escala visual y subjetiva, sus valores disminuyeron de manera significativa y progresiva desde la valoración basales cada mes y hasta 10 meses posterior al inicio de la atención en el servicio de Dermatología. De manera similar, los conteos celulares hematológicos mostraron una reducción significativa en cada valoración, lo cual podría implicar una disminución en el grado de inflamación, respuesta inmune y modulación de la respuesta terapéutica. Resalta el hecho de que la variedad clínica de la enfermedad muestra una clara relación respecto a los valores hematológicos, así como un mayor o menor puntaje PASI tanto basal como a lo largo del tiempo. La fase de eritrodermia mostró una correlación fuerte con el puntaje PASI y la variedad en gotas mostró así mismo un coeficiente de correlación inverso. Dichos resultados se explican debido al porcentaje de superficie corporal afectada: en la eritrodermia más del 90% de superficie corporal se encontró afectada, mientras que en la variedad en gotas se trata de lesiones que, aunque puedan ser diseminadas, son de menor tamaño y cubren un menor porcentaje de área corporal afectada.

Los conteos celulares de leucocitos mostraron tendencia a la baja a lo largo del tiempo; en efecto, los coeficientes de correlación con el PASI basal fueron positivos al inicio y, a los 9 meses, fueron negativos o inversos. Dichos resultados pueden indicar que inicialmente había una mayor respuesta inflamatoria como indicadora del grado de severidad de la enfermedad y que, tras el inicio de la atención médica y del tratamiento, fue revertida o suprimida. Además, se encontró que los 3 meses el INL y el IML estaban significativamente asociados con el PASI basal. Dichos hallazgos sugieren que hubo respuesta terapéutica, así como a una inmunidad variable de paciente a paciente. Se podría inferir que estos 3 meses representaron el inicio de la respuesta terapéutica la cual se sabe comienza alrededor de las 4 semanas. Dicho periodo podría englobar el inicio de una resolución a la enfermedad o cuando menos un estado de mucho menor actividad tanto inflamatoria como inmune. Mucho influye la variedad y la extensión de la enfermedad, ya que para las variedades en gotas y la fase de eritrodermia también hubo una asociación significativa. Dichos resultados son apoyados por literatura y consensos internacionales, los cuales proponen para la terapia sistémica de la psoriasis dos fases de tratamiento: fase de inducción como el período de tratamiento hasta la semana 16; sin embargo, según el tipo de fármaco y la pauta posológica utilizada, esta fase puede extenderse hasta la semana 24⁶¹. Cabe resaltar que las comorbilidades que añaden cierto grado de inflamación dificultan la interpretación de los resultados obtenidos. Esto puede deberse no solo al estado proinflamatorio, sino también a el hecho de que en múltiples casos las lesiones psoriásicas pueden cursar con sobreinfección bacteriana agregada o a que los pacientes reciben medicamentos inmunosupresores, como glucocorticoides sistémicos.

El IML a los 3 meses fue el índice hematológico significativamente asociado con el PASI basal de mayor magnitud, aunque la relación fue inversamente proporcional. La relación entre la enfermedad y los parámetros inflamatorios podría permitir la detección temprana de morbilidades cardiovasculares en pacientes con psoriasis. Dicho índice podría representar una buena herramienta en el seguimiento de estos pacientes. Sin embargo, se requieren de mayores investigaciones para validarlo en el contexto clínico. La literatura señala correlaciones positivas respecto a este índice, lo cual no coincide con nuestros resultados, pero no hay estudios que relacionen temporalidades distintas como se hizo en este estudio. Algunos estudios han evaluado el INL en pacientes con psoriasis, con resultados variables. Previamente se ha informado un aumento en los niveles de INL en pacientes con psoriasis, y algunos informes han mostrado una correlación positiva entre PASI y el INL⁴⁸, lo cual no es consistente con los presentes hallazgos. Sin embargo, existen otros estudios realizados, en donde no se demostró asociación entre INL y PASI⁶². En el presente estudio, se encontró que el INL estaba elevado en la psoriasis y asociada con las puntuaciones PASI.

CONCLUSIONES

Los pacientes con psoriasis atendidos en el Hospital General de México presentan características clínicas y comorbilidades consistentes con lo previamente reportado.

El puntaje PASI está relacionado de manera directamente proporcional con los conteos leucocitarios durante la evaluación. Durante el período de evaluación el puntaje PASI disminuyó en respuesta a la atención médica y se asoció, aunque de manera variable, con los conteos celulares leucocitarios.

Los índices hematológicos basales estudiados (INL, IML, IPL, IMN) no se correlacionan ni se asocian con cambios en el puntaje PASI basal, por lo que su utilidad como biomarcadores de la severidad de la psoriasis es muy limitado. Sin embargo, se identificó que el IML a los 3 meses está intensa e inversamente asociado con el puntaje PASI basal, lo cual indica que los pacientes con puntajes elevados presentarán menores valores del IML a los 3 meses. Esto tiene implicaciones terapéuticas relevantes y de predicción de respuesta, que deberán ser abordadas con otros estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Egbuniwe IU, Karagiannis SN, Nestle FO, Lacy KE. Revisiting the role of B cells in skin immune surveillance. *Trends Immunol.* 2015 Feb;36(2):102-11. doi: 10.1016/j.it.2014.12.006. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25616715.
- 2 Fan X, Rudensky AY. Hallmarks of Tissue-Resident Lymphocytes. *Cell.* 2016 Mar 10;164(6):1198-1211. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.048. PMID: 26967286; PMCID: PMC4973889.
- 3 Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LA, Xavier RJ. Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease. *Science.* 2016 Apr 22;352(6284):aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27102489; PMCID: PMC5087274.
- 4 Schlapbach C, Gehad A, Yang C, Watanabe R, Guenova E, Teague JE, Campbell L, Yawalkar N, Kupper TS, Clark RA. Human TH9 cells are skin-tropic and have autocrine and paracrine proinflammatory capacity. *Sci Transl Med.* 2014 Jan 15;6(219):219ra8. doi: 10.1126/scitranslmed.3007828. PMID: 24431112; PMCID: PMC4102325.
- 5 Meller S, Di Domizio J, Voo KS, Friedrich HC, Chamilos G, Ganguly D, Conrad C, Gregorio J, Le Roy D, Roger T, Ladbury JE, Homey B, Watowich S, Modlin RL, Kontoyiannis DP, Liu YJ, Arold ST, Gilliet M. T(H)17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol.* 2015 Sep;16(9):970-9. doi: 10.1038/ni.3211. Epub 2015 Jul 13. PMID: 26168081; PMCID: PMC4776746.
- 6 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1123-32. doi: 10.1038/ni1254. Epub 2005 Oct 2. PMID: 16200070.
- 7 Sakaguchi S, Sakaguchi N. Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease. *Int Rev Immunol.* 2005 May-Aug;24(3-4):211-26. doi: 10.1080/08830180590934976. PMID: 16036375.
- 8 Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):377-85. doi: 10.1038/jid.2012.339. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23014338.
- 9 Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jan;15(1):16-7. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00192.x. PMID: 11451313.
- 10 Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):450-6. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70188-0. PMID: 4056119.
- 11 Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 Jul 21;370(9583):263-271. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3. PMID: 17658397.
- 12 Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992 Jan;128(1):39-42. PMID: 1739285.
- 13 Chalmers RJ, O'Sullivan T, Owen CM, Griffiths CE. A systematic review of treatments for guttate psoriasis. *Br J Dermatol.* 2001 Dec;145(6):891-4. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04505.x. PMID: 11899141.
- 14 Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):490-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.008. Epub 2014 Jan 13. PMID: 24434359.
- 15 Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, Gulcher J, Stefansson K, Valdimarsson H. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol.* 2006 Apr;126(4):740-5. doi: 10.1038/sj.jid.5700118. PMID: 16439971.
- 16 Kvedar JC, Baden HP. Nail changes in cutaneous disease. *Semin Dermatol.* 1991 Mar;10(1):65-70. PMID: 2018721.
- 17 Christophers E, Parzefall R, Braun-Falco O. Initial events in psoriasis: quantitative assessment. *Br J Dermatol.* 1973 Oct;89(4):327-34. doi: 10.1111/j.1365-2133.1973.tb02986.x. PMID: 4759945.
- 18 Braun-Falco O. Dynamics of growth and regression in psoriatic lesions: alterations in the skin from normal into a psoriatic lesion, and during regression of psoriatic lesions. In: Farber EM, Cox AJ, eds. *Psoriasis: Proceedings of the International Symposium, Stanford University, 1971.* Stanford, CA: Stanford University Press
- 19 Wright NA, Camplejohn RS, eds. *Psoriasis: Cell Proliferation.* Edinburgh: Churchill Livingstone

- 20 Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest*. 1996 Oct 15;98(8):1878-87. doi: 10.1172/JCI118989. PMID: 8878440; PMCID: PMC507628.
- 21 Harden JL, Hamm D, Gulati N, Lowes MA, Krueger JG. Deep Sequencing of the T-cell Receptor Repertoire Demonstrates Polyclonal T-cell Infiltrates in Psoriasis. *F1000Res*. 2015 Aug 3;4:460. doi: 10.12688/f1000research.6756.1. PMID: 26594339; PMCID: PMC4648215.
- 22 Chang JC, Smith LR, Froning KJ, Schwabe BJ, Laxer JA, Caralli LL, Kurland HH, Karasek MA, Wilkinson DI, Carlo DJ, et al. CD8+ T cells in psoriatic lesions preferentially use T-cell receptor V beta 3 and/or V beta 13.1 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Sep 27;91(20):9282-6. doi: 10.1073/pnas.91.20.9282. PMID: 7937756; PMCID: PMC44796.
- 23 Clark RA. Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med*. 2015 Jan 7;7(269):269rv1. doi: 10.1126/scitranslmed.3010641. PMID: 25568072; PMCID: PMC4425129.
- 24 Conrad C, Boyman O, Tonel G, Tun-Kyi A, Laggner U, de Fougères A, Kotliński V, Gardner H, Nestle FO. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med*. 2007 Jul;13(7):836-42. doi: 10.1038/nm1605. Epub 2007 Jul 1. PMID: 17603494.
- 25 Di Meglio P, Villanova F, Navarini AA, Mylonas A, Tosi I, Nestle FO, Conrad C. Targeting CD8(+) T cells prevents psoriasis development. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):274-276.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.046. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26782974.
- 26 Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Novitskaya I, Khatcherian A, Bluth MJ, Lowes MA, Krueger JG. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007 Dec 24;204(13):3183-94. doi: 10.1084/jem.20071094. Epub 2007 Nov 26. Erratum in: *J Exp Med*. 2008 Aug 4;205(8):1941. Suárez Fariñas, Mayte [corrected to Suárez-Fariñas, Mayte]. PMID: 18039949; PMCID: PMC2150965.
- 27 Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells. *J Invest Dermatol*. 2006 Jan;126(1):15-24. doi: 10.1038/sj.jid.5700004. PMID: 16417213.
- 28 Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, McCormick TS, Cooper KD. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005 Jan 1;174(1):164-73. doi: 10.4049/jimmunol.174.1.164. PMID: 15611238; PMCID: PMC2903964.
- 29 Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, Smith CH, Hayday AC, Nickoloff BJ, Nestle FO. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vγ9Vδ2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol*. 2011 Sep 1;187(5):2783-93. doi: 10.4049/jimmunol.1100804. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21813772; PMCID: PMC3187621.
- 30 Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Te Velde A, Cheuk S, Brouwer MWD, Menting SP, Eidsmo L, Spits H, Hazenberg MD, Mjösberg J. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR(+) ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2014 Sep;134(9):2351-2360. doi: 10.1038/jid.2014.146. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24658504.
- 31 Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:227-55. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225. PMID: 24655295; PMCID: PMC4229247.
- 32 Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, Markur D, Hartmann K, Scharffetter-Kochanek K, Peters T, van Rooijen N, Krieg T, Haase I. Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*. 2006 Aug;116(8):2094-104. doi: 10.1172/JCI27179. PMID: 16886058; PMCID: PMC1525004.
- 33 Mansbridge JN, Knapp AM, Strefling AM. Evidence for an alternative pathway of keratinocyte maturation in psoriasis from an antigen found in psoriatic but not normal epidermis. *J Invest Dermatol*. 1984 Oct;83(4):296-301. doi: 10.1111/1523-1747.ep12340429. PMID: 6207245.
- 34 Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1527-34. doi: 10.1001/archderm.141.12.1527. PMID: 16365253.
- 35 Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, Pasquini P, Abeni D. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005 Dec;141(12):1580-4. doi: 10.1001/archderm.141.12.1580. PMID: 16365261.
- 36 Gudjonsson JE, Thorarinnsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinnsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2003 Sep;149(3):530-4. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05552.x. PMID: 14510985.

- 37 Thorleifsdottir RH, Eysteinsdóttir JH, Olafsson JH, Sigurdsson MI, Johnston A, Valdimarsson H, Sigurgeirsson B. Throat Infections are Associated with Exacerbation in a Substantial Proportion of Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2016 Aug 23;96(6):788-91. doi: 10.2340/00015555-2408. PMID: 26984718; PMCID: PMC4995120.
- 38 Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004 Jan;135(1):1-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x. PMID: 14678257; PMCID: PMC1808928.
- 39 Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, Burg G, Liu YJ, Gilliet M. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005 Jul 4;202(1):135-43. doi: 10.1084/jem.20050500. PMID: 15998792; PMCID: PMC2212894.
- 40 Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(2):100-8. doi: 10.1080/09546630802441234. PMID: 18923992.
- 41 O'Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2006 May;5(5):426-32. PMID: 16703778.
- 42 Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001 Jun;26(4):314-20. doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x. PMID: 11422182.
- 43 Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996 Jun;132(6):717-8. doi: 10.1001/archderm.1996.03890300147032. PMID: 8651734.
- 44 Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017 Jan 3;10(1):12. doi: 10.1186/s13104-016-2335-5. PMID: 28057051; PMCID: PMC5217256.
- 45 Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012 Jan 26;5(1):2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2. PMID: 22281066; PMCID: PMC3277482.
- 46 Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H. Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics. *J Dermatol.* 2017 Oct;44(10):1112-1121. doi: 10.1111/1346-8138.13875. Epub 2017 May 11. PMID: 28493493.
- 47 Wang WM, Wu C, Gao YM, Li F, Yu XL, Jin HZ. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. *BMC Immunol.* 2021 Sep 26;22(1):64. doi: 10.1186/s12865-021-00454-4. PMID: 34565327; PMCID: PMC8474773.
- 48 Aktaş Karabay E, Demir D, Aksu Çerman A. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio, lymphocytes, monocytes, and platelets in psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2020 Jan-Feb;95(1):40-45. doi: 10.1016/j.abd.2019.05.002. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31889591; PMCID: PMC7058861.
- 49 Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, Stavropoulos P, Avgerinou G, Georgala S, Economopoulos T, Stavrianeas NG, Katsambas A. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Dec;36(8):845-50. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04131.x. Epub 2011 Jul 25. PMID: 21790728.
- 50 Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, Lee MG. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol.* 2016 Mar;43(3):305-10. doi: 10.1111/1346-8138.13061. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26381893.
- 51 An I, Ucmak D, Ozturk M. The effect of biological agent treatment on neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, mean platelet volume, and C-reactive protein in psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2020 Apr;37(2):202-206.
- 52 Machin D, Campbell MJ, Tan SB, Tan SH. Sample sizes for clinical, laboratory and epidemiological studies, 4th edition. 2018, John Wiley & Sons Ltd. Publishing.
- 53 Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond).* 2021 May;21(3):170-173. doi: 10.7861/clinmed.2021-0257. PMID: 34001566; PMCID: PMC8140694.
- 54 Hao Y, Zhu YJ, Zou S, Zhou P, Hu YW, Zhao QX, Gu LN, Zhang HZ, Wang Z, Li J. Metabolic Syndrome and Psoriasis: Mechanisms and Future Directions. *Front Immunol.* 2021 Jul 23;12:711060. doi: 10.3389/fimmu.2021.711060. PMID: 34367173; PMCID: PMC8343100.
- 55 Wu JJ, Kavanaugh A, Lebwohl MG, Gniadecki R, Merola JF. Psoriasis and metabolic syndrome: implications for the management and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Jun;36(6):797-806. doi: 10.1111/jdv.18044. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35238067; PMCID: PMC9313585.

- 56 Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-639. doi: 10.1159/000455840. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28226326.
- 57 Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):304-14. doi: 10.1111/bjd.12670. PMID: 24117435.
- 58 Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, Gelfand JM. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):393-403. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.065. PMID: 28212760; PMCID: PMC5839668.
- 59 Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, Chau J, Eder L, Fernández-Ávila DG, FitzGerald O, Garg A, Gladman DD, Goel N, Helliwell PS, Husni ME, Jadon DR, Katz A, Laheru D, Latella J, Leung YY, Lindsay C, Lubrano E, Mazzuocolo LD, Mease PJ, O'Sullivan D, Ogdie A, Olsder W, Palominos PE, Schick L, Steinkoenig I, de Wit M, van der Windt DA, Kavanaugh A; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Aug;18(8):465-479. doi: 10.1038/s41584-022-00798-0. Epub 2022 Jun 27. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Oct 10;: PMID: 35761070; PMCID: PMC9244095.
- 60 Ricardo JW, Lipner SR. Nail Psoriasis in Older Adults: Epidemiology, Diagnosis, and Topical Therapy. *Dermatol Clin*. 2021 Apr;39(2):183-193. doi: 10.1016/j.det.2020.12.011. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33745632.
- 61 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011 Jan;303(1):1-10. doi: 10.1007/s00403-010-1080-1. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20857129; PMCID: PMC3016217.
- 62 Ataseven A, Bilgin AU, Kurtipek GS. The importance of neutrophil lymphocyte ratio in patients with psoriasis. *Mater Sociomed*. 2014 Aug;26(4):231-3. doi: 10.5455/msm.2014.231-233. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25395882; PMCID: PMC4214808.

ANEXOS

CARTA AUTORIZACIÓN DE REALIZACIÓN DE PROTOCOLO

 SALUD SECRETARÍA DE SALUD	 HOSPITAL GENERAL de MÉXICO DR. EDUARDO Liceaga	Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes
Oficio No.: DECS/JPO-1360-2022 Ident. Protocolo: (930-135/22)		
Ciudad de México a 15 de agosto del 2022		
Dr. Ruben Flores Camacho Servicio de Dermatología PRESENTE		
Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: Relación entre el PASI y los índices hematológicos en pacientes con psoriasis del Hospital General de México. como:		
APROBADO (con cambios sugeridos)		
En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:		
DECS/JPO-CT-1360-2022		
En el caso de que su protocolo tenga dictamen de CONDICIONADO A CORRECCIONES , éste NO cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de RECHAZADO , este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.		
Deberá entregar la respuesta a las CORRECCIONES en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico , a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes y su protocolo será cancelado.		
Si su protocolo tiene dictamen de APROBADO , haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada 3 meses a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos.		
Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.		
ATENTAMENTE		
Dra. Rocío Natalia Gómez López Jefa de Posgrado Presidenta del Comité		
Ccp.- Acuse ccgr		
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD www.hgm.salud.gob.mx	Dr. Balmis 148 Colonia Doctores Cuahtémoc 06720	T +52 (55) 5004 3821 Com +52 (55) 2789 2000
		