

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**Niveles séricos de IL-38 en pacientes con psoriasis de
grandes placas y su relación con gravedad de la
enfermedad.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
AMAIRANI MANRIQUEZ ROBLES

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:
DERMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:
DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR

COASESOR DE TESIS:
DRA. MARÍA TERESA BARRÓN TAPIA

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
180.2023

Cd. Mx. 2023



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.



**Niveles séricos de IL-38 en pacientes con psoriasis de grandes
placas y su relación con gravedad de la enfermedad.**

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. LUIS SERAFÍN ALCÁZAR ÁLVAREZ
JEFA DE ENSEÑANZA MÉDICA

DRA. RUTH IXEL RIVAS BUCIO
JEFA DE INVESTIGACIÓN



**Niveles séricos de IL-38 en pacientes con psoriasis de grandes
placas y su relación con gravedad de la enfermedad.**

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
PROFESOR TITULAR

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR
ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA TERESA BARRÓN TAPIA
COASESOR DE TESIS

DRA. HELENA VIDAURRI DE LA CRUZ
ASESOR EXTERNO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Arturo Manriquez García y Esmeralda Robles Arias, por todo su amor y apoyo incondicional, gracias a ustedes hoy soy lo que siempre soñé.

A ti Asher, mi amigo fiel, por tus sonrisas que iluminan mis días y ser mi mayor fuente de inspiración.

A Viridiana Manriquez por siempre confiar en mí, ser mi compañera y cómplice.

A mis profesores, Esther Guevara Sanginés, Lorena Estrada Aguilar, Teresa Barrón Tapia, Mariana Pérez Luna, Ana Elena Domínguez y Diego Pérez Rojas, les agradezco por compartir su conocimiento, ser una guía y darme la oportunidad.

A la resistencia (ustedes saben quienes son), por su amistad, hacer más divertido el camino y compartirlo conmigo.

A la vida, que me ha dado tanto.



ÍNDICE

1.RESUMEN.....	6
2.MARCO TEÓRICO	7
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
4.JUSTIFICACIÓN	14
5.OBJETIVOS	15
5.1 Objetivo general.....	15
5.2 Objetivos específicos.....	15
6.MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
6.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	19
6.11 Criterios de inclusión:	19
6.12 Criterios de exclusión:	19
6.13 Criterios de eliminación:.....	20
6.2 Variables.....	21
7.RESULTADOS.....	23
8.DISCUSIÓN	29
9.CONCLUSIONES.....	34
10.BIBLIOGRAFÍA	36
11.ANEXOS.....	44



1. RESUMEN

La interleucina 38 (IL-38) es un miembro recientemente conocido de la superfamilia de la familia de IL-1, ha sido estudiada en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas, recientemente se ha demostrado su papel en la patogénesis de la psoriasis, ya que sus niveles séricos tienen relación con la gravedad de la enfermedad.

En este estudio, examinamos las concentraciones en suero de IL-38 en pacientes con psoriasis. Además, correlacionamos su nivel con parámetros de actividad de la enfermedad y otros parámetros clínicos seleccionados como al área de superficie corporal afectada, índice de calidad de vida en dermatología e índice de masa corporal y el tiempo de evolución de la enfermedad.



2. MARCO TEÓRICO

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la piel. Tiene una prevalencia mundial estimada del 2% al 3%, es decir, aproximadamente 125 millones de personas afectadas. ^(1, 2)

Se presenta a cualquier edad, con un ligero predominio por el sexo masculino, afecta predominantemente la piel y ésta se manifiesta con varios fenotipos dentro de los que se encuentran: psoriasis en placas (más conocida como psoriasis vulgar), psoriasis en gotas, psoriasis inversa, las formas pustulosas (pustulosis palmoplantar, la acrodermatitis continua de Hallopeau y la psoriasis pustulosa generalizada), psoriasis palmoplantar y psoriasis eritrodérmica. Múltiples variantes pueden ocurrir en el mismo individuo, pero la psoriasis de grandes placas es la forma clínica más frecuente. Los síntomas que comparten pueden incluir prurito, ardor y en pocos pacientes dolor. El grado de compromiso de la piel es variable. La mayoría de los tipos de psoriasis tienen una evolución cíclica, agudizándose durante algunas semanas o meses y luego remitiendo durante un tiempo o incluso entrando en un período de remisión. ^(1,2,3,4)

Actualmente, la actividad de la psoriasis se evalúa mediante los índices PASI (índice de gravedad de la psoriasis por áreas), BSA (área de superficie corporal afectada) y DLQI (índice de calidad de vida en dermatología). Uno de los índices más utilizados en la práctica clínica para evaluar la gravedad de la psoriasis es la escala PASI. Considera la presencia de eritema, el grado de infiltración de la lesión y la acumulación de escamas, así como el porcentaje de superficie cutánea ocupada en cuatro segmentos corporales: cabeza, tronco y extremidades superiores



e inferiores. BSA es un índice que evalúa el porcentaje del área de la piel afectada por lesiones psoriásicas. El DLQI es una de las escalas más utilizadas para evaluar el impacto de la presencia de las lesiones cutáneas en la calidad de vida de los pacientes y, en qué medida el tratamiento la mejora. ^(1,2,3,4)

La patogenia de la psoriasis es complicada, se considera una enfermedad multifactorial, ya que implica la interacción entre factores ambientales, desencadenantes (infección estreptocócica, estrés, tabaquismo, obesidad y consumo de alcohol) en personas con susceptibilidad genética portadoras de alelos de predisposición o de genes asociados a la psoriasis, lo que provoca la aparición de la enfermedad. ^(1,2,5,6)

En la patogénesis de la psoriasis se han descrito múltiples linajes de células T, incluidas las células TH1, TH2, TH9, TH17, TH22, las células T reguladoras, linfocitos $T\gamma\delta$ y células linfoides innatas (CLI). Cada linaje de células T produce sus propias citocinas, las células TH1 se asocian con IFN γ e IL-12, las células TH17 con IL-17 e IL-23 y las células TH22 con IL-22, mientras que el TNF no es específico de un solo perfil de células TH y la acción concertada de estas citocinas induce el estado hiperproliferativo de queratinocitos que al ser activados por estas citocinas, como la IL-17, producen péptidos antimicrobianos y quimiocinas, lo que contribuye a la amplificación de la inflamación, induce vasodilatación mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, incrementa la angiogénesis por el factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGFA) y estimula aún más la atracción de linfocitos T, debido a la expresión de distintas quimiocinas como CXCL8 que es un mediador del reclutamiento de neutrófilos, CCL17, CCL20, CCL27 y CXCL9-11. ^(7,8,9,10)



En su fisiopatología están involucradas varias citocinas de la familia IL-1 (IL-1F), la cual está compuesta por citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias. En la psoriasis, se ha descrito la participación importante de interleucinas de la familia IL-1: IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 γ , IL-37 e IL-38, las cuales son moduladores extremadamente potentes de la inflamación. Sus actividades están reguladas en varios niveles: transcripción de genes, expresión como proformas inactivas, secreción y unión a nivel de los receptores celulares. ⁽¹¹⁻²⁰⁾

Actualmente se conocen 11 citocinas y 10 receptores que son considerados miembros de esta familia de citocinas como se muestra en la tabla 1. ^(14,15,16)

Citocina	Número en la familia	Receptor	Propiedades
IL-1 α	IL-1F1	IL-1R1	Proinflamatoria
IL-1 β	IL-1F2	IL-1R1	Proinflamatoria
IL-1Ra	IL-1F3	IL-1R1	Antagonista de IL-1 α , IL-1 β
IL-18	IL-1F4	IL-18R	Proinflamatoria
IL-36Ra	IL-1F5	IL-36R	Antagonista de IL36 α , IL-36 β , IL-36 γ
IL-36 α	IL-1F6	IL-36R	Proinflamatoria
IL-37	IL-1F7	Desconocido	Antiinflamatoria
IL-36 β	IL-1F8	IL-1RAcp	Proinflamatoria
IL-36 γ	IL-1F9	IL-1RAcp	Proinflamatoria
IL-38	IL-1F10	Desconocido	Antiinflamatoria y Antagonista de IL36 α , IL-36 β , IL-36 γ
IL-33	IL-1F11	IL-1RAcp	Proinflamatoria

Tabla 1. Familia de citocinas IL-1, receptores y su acción principal.

Tres agonistas, IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ , así como dos antagonistas de los receptores, IL-36R α e IL-38 se expresan



fuertemente en la piel de individuos afectados por psoriasis en placas. Dichas citocinas tienen efectos inflamatorios sobre los queratinocitos, al interferir con sus programas de cornificación, en los neutrófilos y en los linfocitos Th17 induciendo la liberación de péptidos antimicrobianos y quimiocinas activas. La IL-36 promueve la proliferación y migración de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas, lo que favorece la dilatación capilar dérmica típica de las lesiones psoriásicas. Aunque los linfocitos T humanos no expresan el receptor IL-36, las citocinas variantes de IL-36 promueven indirectamente la polarización de los linfocitos Th17 al activar la maduración de las células dendríticas. La IL-17, junto con el TNF- α y la IL-22, regulan positivamente a la propia IL-36, lo que da lugar a un bucle de autoamplificación local. ⁽¹⁷⁻²⁴⁾

La IL-38 se añadió como miembro de la superfamilia IL-1 en 2001. El gen que la codifica se encuentra localizado en el cromosoma 2q14 y codifica para una proteína de peso molecular de 17 kDa. Su configuración espacial se asemeja a la de IL-1Ra, aunque IL-38 tiene menos del 50% de homología con IL-1Ra (41%) e IL-36Ra (43%). ^(26, 27, 28) Se expresa en múltiples tejidos como corazón, placenta y pulmones, así como órganos inmunitarios (hígado fetal, bazo, timo, glándulas salivales), actualmente se sabe que el mayor nivel de expresión se encuentra en la piel, específicamente en los queratinocitos que son las principales células productoras de esta interleucina. ^(18, 23, 24, 25)

La IL-38 ejerce una función antiinflamatoria a través de los receptores de la interleucina 36 (IL-36R), interleucina 1 similar a la proteína 1 (IL-1RAPL1) y de interleucina 1 (IL-1R1), además de actuar en conjunto con otras citocinas proinflamatorias para



inhibir las vías de señalización. La IL-38 mediante estos efectos regula la diferenciación y función de las células T, de los monocitos de sangre periférica, los macrófagos y de las células dendríticas. (18, 23, 24, 26,27,28)

La IL-38 se ha estudiado en enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes como: dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren primario, enfermedad inflamatoria intestinal, vitiligo, hidradenitis supurativa, espondilitis anquilosante, glaucoma, diabetes mellitus y en enfermedades infecciosas con respuesta inflamatoria grave como COVID-19. En individuos sanos, ejerce efecto antiinflamatorio. (28-41)

Por otro lado, la IL-38 contribuye a la diferenciación de los queratinocitos, se ha demostrado que su expresión se encuentra disminuida en queratinocitos no diferenciados. Además, puede suprimir la producción de IL-17A por las células $T\gamma\delta$ (31,32). Sin embargo, aún queda por aclarar cómo la IL-38 ejerce exactamente sus acciones antiinflamatorias y por lo tanto su papel en la patogénesis en la psoriasis. (23,24, 31, 32)

Recientemente, se informó que la concentración de IL-38, en la piel de pacientes con psoriasis es menor que en los individuos sanos. Se ha demostrado que tras administrar IL38 se logra restaurar el proceso fisiológico de proliferación y diferenciación de queratinocitos, se reduce la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y mejora notablemente la gravedad del fenotipo similar a la psoriasis inducido por imiquimod (IMQ) en modelos murinos (42, 43, 44, 45 ,46). En resumen, el nivel de expresión de IL-38 en la psoriasis podría servir como biomarcador de la enfermedad. (21,45, 46 47)



Mora y colaboradores ⁽³²⁾ investigaron los blancos de acción de IL-38 durante la progresión de la psoriasis inducida por imiquimod en ratones. En este modelo mostraron que la exacerbación de la inflamación mediada por IL-17 revirtió tras la administración de IL-38, antagonizó el receptor de IL-1 ligado a X similar a la proteína 1 (IL1RAPL1), y reguló negativamente la activación de las células $T\gamma\delta$ al amplificar la producción de IL-17. En este estudio se demostraron los efectos antiinflamatorios de IL-38 en la patogenia de la psoriasis ^(44, 45, 46).

Mercurio y Morelli ⁽⁴³⁾ describieron que la IL-38 aumenta con el tratamiento biológico anti-IL-17 y dicho incremento se relaciona con la eficacia terapéutica de secukinumab en pacientes con psoriasis. Por otro lado, la administración de IL-38 recombinante contrarresta los procesos biológicos inducidos por IL-36 γ en queratinocitos humanos y células endoteliales, además de atenuar la gravedad del fenotipo psoriasiforme inducido por IMQ en ratones. La IL-38 logra restaurar los programas fisiológicos de proliferación y diferenciación de queratinocitos y reducir los infiltrados de células inmunitarias. ^(44, 45, 46, 47, 48)



3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La interleucina 38, miembro recientemente conocido de la superfamilia de la familia IL-1, ha sido estudiada en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas, se ha demostrado su papel antiinflamatorio, ya que sus niveles séricos tienen relación directamente proporcional con la gravedad de la psoriasis. En modelos murinos con psoriasis inducida por imiquimod y tejido *ex vivo*, se observó que la IL-38 disminuyó significativamente comparada con los controles, además de regular negativamente la expresión de IL-36 e IL-17 (moléculas asociadas en la patogenia de la psoriasis), sin embargo no existen estudios en humanos donde se determine la concentración sérica de esta citocina, con lo que nos preguntamos si ¿Los niveles séricos de interleucina 38 se relacionarán de manera directamente proporcional con la actividad y con la respuesta al tratamiento en pacientes con psoriasis en grandes placas?



4. JUSTIFICACIÓN

La IL-38 tiene efectos antiinflamatorios en las respuestas inducidas por IL-36 en la piel psoriásica en ratones. Los ensayos clínicos donde se han determinado niveles de IL-38 se han realizado en modelos murinos. Sin embargo, hasta ahora no se ha realizado ningún estudio en humanos, ni en población mexicana donde se determinen los niveles séricos de IL-38, su correlación con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, por lo que, relacionar los niveles séricos de IL-38 con la gravedad de la psoriasis y con la respuesta al tratamiento, podría representar una pauta para el estudio de la inhibición de las respuestas inducidas por otras citocinas inflamatorias, además de aportar información para mejorar la comprensión de su papel en la patogénesis en la psoriasis y así proporcionar una base teórica potencial para el desarrollo de fármacos en el futuro.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Determinar si los niveles séricos de interleucina 38 en pacientes con psoriasis en grandes placas correlacionan con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

5.2 Objetivos específicos

- Comparar las concentraciones séricas de IL38 en sujetos sanos con las concentraciones séricas de IL38 en pacientes con diagnóstico de psoriasis.
- Correlacionar los hallazgos clínicos con los niveles séricos de IL38.
- Correlacionar los niveles séricos de IL-38 y la intensidad de la enfermedad medido con PASI.
- Correlacionar los niveles séricos de IL-38 y el grado de respuesta al tratamiento.



6. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se diseñó un estudio prospectivo, transversal, observacional, prolectivo y descriptivo en el que se incluyeron sujetos de 18 años cumplidos o más, que cumplieron con criterios clínicos de diagnóstico de psoriasis en placas del Servicio de Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ISSSTE, Ciudad de México, que se encontraran sin tratamiento o bajo tratamiento biológico (secukinumab a dosis de 300mg/mes vía subcutánea) del 1 febrero al 10 de marzo de 2023 y que cumplieron con los criterios de inclusión. El tamaño de la muestra fue a conveniencia debido a la disponibilidad de recursos materiales.

Se realizó revisión de los pacientes seleccionados, así como del expediente clínico correspondiente, se solicitó la participación en el estudio tanto a los sujetos de estudio, como a sujetos sanos, mediante el formato de consentimiento bajo información.

En la evaluación clínica se obtuvo información sobre factores de estilo de vida e historial médico. Una historia detallada incluyó la duración de la enfermedad, la edad en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y los factores del estilo de vida, como el tabaquismo, el consumo de alcohol y presencia de neoplasias, enfermedades infecciosas, embarazo u otras enfermedades autoinmunes.

Cada participante fue examinado minuciosamente por un dermatólogo, que clasificó su psoriasis de acuerdo con el fenotipo de la enfermedad. El diagnóstico se determinó por las características clínicas y la actividad de la enfermedad que se



midió utilizando el índice de gravedad de la actividad de la psoriasis (PASI), el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI) y el porcentaje del área de superficie corporal afectada (BSA). Estos índices fueron evaluados por el mismo investigador.

El mismo día que fue evaluado el sujeto de estudio que aceptó participar y firmó el consentimiento bajo información y el de uso de datos personales, se procedió a la toma de muestra sanguínea.

Se tomó una muestra de 5ml de sangre venosa en tubo de ensayo sin anticoagulante mediante equipo vacutainer. La cual se centrifugó a 1500 rpm durante 10 minutos para obtener el suero que fue procesado para la determinación sérica de niveles de IL-38.

El suero obtenido fue congelado a -20°C hasta juntar las muestras necesarias para su proceso mediante ELISA en técnica de sándwich, a través de mediciones uniformes de anticuerpos biotinilados unidos a una proteína de estreptavidina que se conjuga de forma covalente a la enzima de peroxidasa de rábano picante (HRP), la cual en su forma conjugada posee actividad enzimática fácilmente detectable por colorimetría para posteriormente ser medida mediante espectrofotometría.

Todo esto se realizó en un kit de 96 pozos lo que garantizó el procesamiento de un total de 28 muestras de acuerdo con el protocolo del fabricante (MyBiosource®).

Los datos obtenidos se colectaron en una base de datos en Microsoft Excel y posteriormente se analizaron con el programa GraphPad Prism 9.



Se realizó estadística descriptiva mediante, media, frecuencia, promedio y porcentaje para variables nominales, frecuencias y porcentajes para variables numéricas.

Dado que las distribuciones de las variables cuantitativas diferían significativamente de la distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk), se utilizaron pruebas no paramétricas. Los valores se compararon entre grupos con una prueba de Mann-Whitney y las correlaciones dentro de los grupos se evaluaron con el coeficiente de correlación de Spearman. Se consideró que un valor de $P < 0,05$ indicaba un resultado estadísticamente significativo y se estableció un intervalo de confianza del 95%.

Los datos obtenidos fueron capturados en los siguientes documentos:

- Consentimiento bajo información (Anexo 1)
- Hoja de captura de datos (Anexo 2)
- PASI (Anexo 3)
- DLQI (Anexo 4)

Este estudio se realizó de acuerdo con las normas tanto nacionales como internacionales de investigación en salud, respetando lo establecido en la Declaración de Helsinki y todos los procedimientos que involucran sujetos/pacientes humanos, el protocolo de investigación fue aprobado por el comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” ISSSTE, con el número de registro institucional 180.2023.



6.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

6.11. Criterios de inclusión:

Controles: sujetos sanos hombres y/o mujeres mayores de 18 años o más que hayan aceptado participar en el estudio mediante la firma del consentimiento bajo información previo a la toma de la muestra.

Casos: pacientes mexicanos hombres y/o mujeres de 18 o más, que cumplan criterios de diagnóstico clínico de psoriasis en placas, sin tratamiento, que hayan aceptado participar en el estudio mediante la firma del consentimiento bajo información previo a la toma de la muestra.

Casos: pacientes mexicanos hombres y/o mujeres de 18 años o más, que cumplan criterios de diagnóstico clínico de psoriasis en placas en tratamiento biológico (secukinumab 300mg/mensuales, por vía subcutánea) durante al menos 3 meses, que hayan aceptado participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado previo a la toma de la muestra.

6.12 Criterios de exclusión:

Casos:

- Mal apego a tratamiento en los últimos 3 meses.
- Pacientes con expediente clínico incompleto.
- Diagnóstico de otras enfermedades inflamatorias sistémicas, autoinmunes, infecciosas o neoplasias asociadas en el momento de la toma de la muestra.
- Embarazo.



Controles:

- Sujetos que no deseen participar en el estudio o que al momento de la toma de la muestra no den su consentimiento bajo información para participar en el estudio.

6.13 Criterios de eliminación:

- Pacientes sin determinación de niveles séricos de IL-38.
- Pacientes que retiren su consentimiento para participar en el estudio una vez que haya sido tomada la muestra.
- Pacientes con clinimetría incompleta.
- Sujetos controles que retiren su consentimiento para participar en el estudio una vez que haya sido tomada la muestra.



6.2 Variables

Las variables contempladas se definen en la tabla 2.

Tabla 2. Variables estudiadas			
Variable	Definición	Unidad de medida	Tipo de variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	1. Años	Cuantitativa discreta
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	1. Hombre 2. Mujer	Cualitativa nominal
Índice de masa corporal	Parámetro antropométrico que evalúa el índice del peso de una persona en relación con su altura	Kg/m ²	Cuantitativa continua
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde la aparición de la primera lesión hasta la fecha de primera consulta	1. Años	Cuantitativa continua
Síntomas asociados	Otras manifestaciones clínicas acompañantes de la dermatosis Escala numérica análoga	1. Prurito 2. Asintomático	Cuantitativa discreta

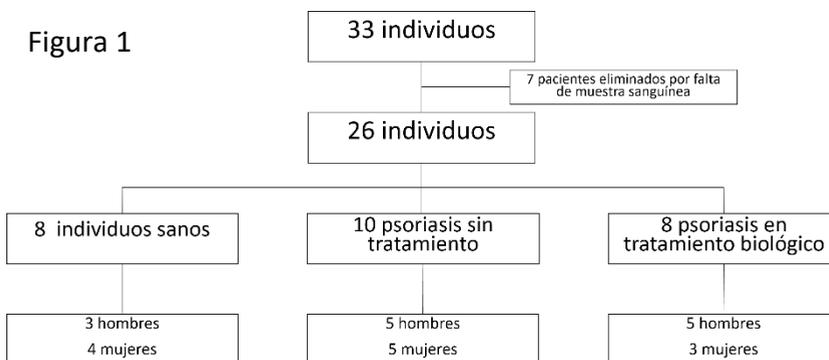


Niveles séricos de IL-38	Caracterización numérica del nivel sérico del marcador	pg/ml	Cuantitativa continua
PASI	Índice de severidad del área de piel afectada por lesiones de psoriasis	0 a 72 puntos 1. Leve 0-4.9 2. Moderado 5-9.9 3. Grave 10	Cuantitativa continua
DLQI	Índice de valoración de calidad de vida	0-10 puntos 1. 0-1 Sin impacto en la calidad de vida 2. 2-5 Impacto leve 3. 6-10 Impacto moderado 4. 11-20 Grave 5. 21-30 Muy grave	Cuantitativa discreta
BSA	Superficie corporal afectada por lesiones de psoriasis	0 a 100% 1. 3% leve 2. 4-9% Moderado 3. >10% Grave	Cuantitativa continua

7. RESULTADOS

Se consideraron 33 pacientes de los cuales 7 fueron eliminados debido a que no acudieron a cita de revisión y no se tomó muestra sanguínea para análisis.

Se incluyeron en total 26 sujetos, 13 eran hombres y 13 mujeres, de los cuales 8 eran individuos sanos (grupo 1), 10 tenían diagnóstico de psoriasis sin tratamiento (grupo 2: Pst), y 8 de encontraban en tratamiento biológico con secukinumab a dosis de 300mg/mes por vía subcutánea (grupo 3: Psk), como se muestra en la figura 1.



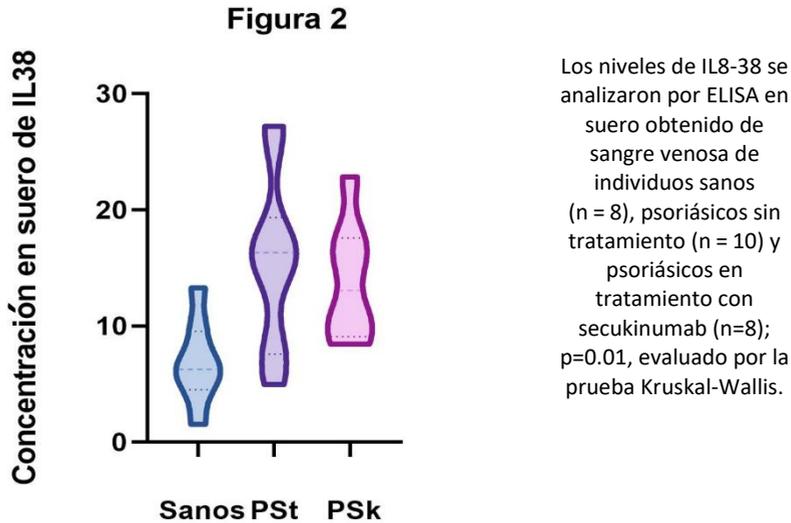
En la tabla 3 se muestran los datos demográficos de cada grupo, así como los valores de las variables estudiadas y el resultado del análisis estadístico de cada una.

La media de edad fue de 50.75 años en el grupo 1, 64.5 años en el grupo 2 y de 60.37 años para el grupo 3 ($P=0.07$). El tiempo de evolución de la enfermedad tuvo una media de 17.4 años en el grupo 2 y de 19 años en el grupo 3 ($P=0.8$). Tabla 3

Tabla 3
Grupo 1. sanos (n=8)

Sexo	Edad años	IL38 pg/dl	IMC Kg/m ²	BSA %	DLQI	PASI	Evolución enfermedad (años)
H	32	1.546	31.1	0	0	0	0
H	47	6.709	31.48	0	0	0	0
H	60	7.897	28.35	0	0	0	0
M	30	5.795	24.3	0	0	0	0
M	49	13.288	24.9	0	0	0	0
M	50	5.704	24.14	0	0	0	0
M	58	4.105	30.4	0	0	0	0
M	80	10.09	32.46	0	0	0	0
Media	50.75	6.891	28.00	0	0	0	0
Grupo 2. Pst: psoriasis sin tratamiento (n=10)							
H	63	16.303	26.6	80	24	42	24
H	63	15.069	33.2	5	2	0.5	3
H	72	26.537	23.8	80	21	55	35
H	77	7.623	25.9	40	8	39.6	20
H	79	16.531	24.5	70	2	39	2
M	30	4.973	21.5	0	0	0	27
M	61	16.946	30.8	30	5	35.5	3
M	62	27.176	25	70	4	45	20
M	64	7.531	24.9	40	21	22	20
M	74	16.303	25.3	80	24	41.1	20
Media	64.5	15.4992	26.15	49.5	11.1	31.97	17.4
Grupo 3. PSk: psoriasis secukinumab 300mg/mes (n=8)							
H	35	8.536	28.7	0	6	0	22
H	53	8.445	24.22	1	1	1	15
H	65	14.887	31.2	10	1	10.6	22
H	66	17.948	24.1	0	11	0	50
H	82	16.486	29.1	0	0	0	7
M	59	22.836	28	0	2	0	5
M	59	10.729	34.6	0	0	0	21
M	64	11.232	36	5	2	6.8	10
Media	60.375	13.887	29.49	2	2.875	2.3	19
Valor de P	0.07	0.01	0.329	0.0016	0.04	0.003	0.8

Respecto a las concentraciones séricas de IL-38 entre los diferentes grupos, se analizaron mediante una prueba de Kruskal-Wallis y encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos con un valor de $P=0.01$. Figura 2



Para medir la fuerza de asociación entre los niveles séricos de IL-38 y el PASI, se utilizó la prueba de correlación de Spearman, se encontró en el grupo 2 un valor de $r=0.72$, con una $P=0.024$ con un intervalo de confianza del 95%; mientras que para el grupo 3 la fuerza de asociación no fue significativa ya que el valor de $r=-0.27$, con una $P=0.5$, todo esto con un intervalo de confianza del 95%. Figuras 3a y 3b



Figura 3a

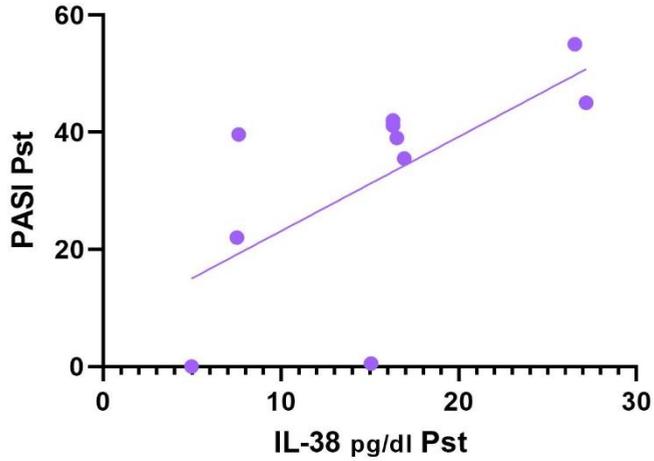
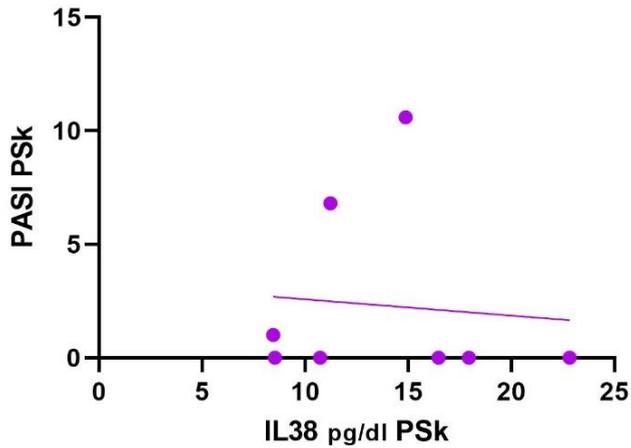
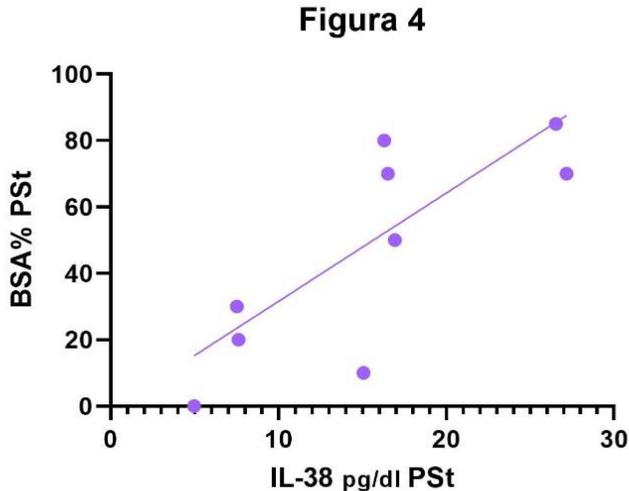


Figura 3b



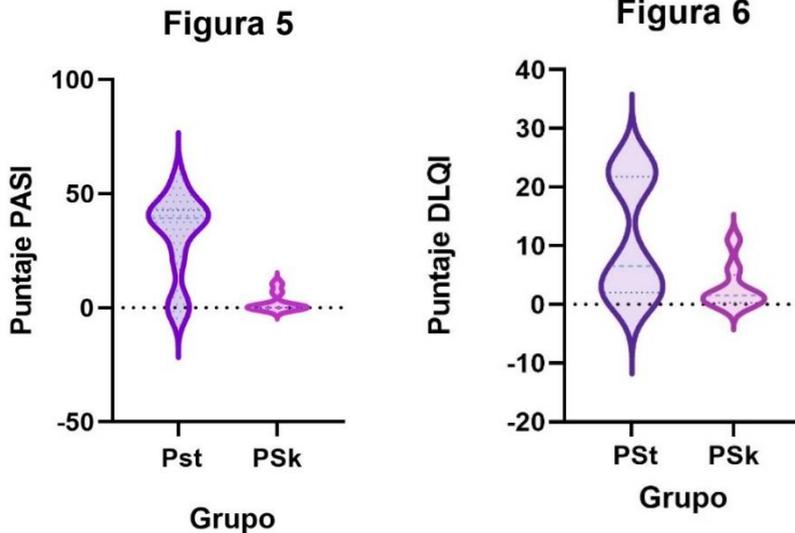
Por otra parte, se encontró una asociación positiva entre la concentración sérica de IL-38 y el área de superficie corporal en el grupo sin tratamiento, con valor de $r=0.7034$ y un valor de $P=0.0270$. Figura 4



En el grupo 2 la relación entre la concentración sérica de IL-38 y DLQI, así como con edad no mostró asociación estadísticamente significativa con valores de $r=0.1350$ y $P=0.70$; $r=0.3654$ y $P=0.2991$ respectivamente. Tampoco se encontró significancia en la relación entre PASI y DLQI, $r=0.5872$ y $P=0.0795$.

Para determinar si existía diferencia respecto a la gravedad de la enfermedad medida mediante PASI del grupo 2 comparada con el grupo 3 se realizó una prueba de Mann-Whitney, en la que se obtuvo un valor de $P=0.0030$, lo que resultó estadísticamente significativo. Con respecto al índice de calidad de vida entre los grupos 2 y 3 también hubo una diferencia estadísticamente

significativa con un valor de $P=0.04$, como se muestra en la figura 5 y figura 6.



No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de IL-38 entre hombres y mujeres con psoriasis ni los individuos sanos, tampoco encontramos correlación entre la concentración en sangre de IL-38 con la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad o con el índice de masa corporal.



8. DISCUSIÓN

En este estudio, examinamos las concentraciones en suero de IL-38 en pacientes con psoriasis. Además, correlacionamos su nivel con parámetros de actividad de la enfermedad y otros parámetros clínicos seleccionados como al área de superficie corporal afectada, índice de calidad de vida en dermatología e índice de masa corporal y el tiempo de evolución de la enfermedad.

La IL-38 es el último miembro agregado de la familia IL-1 de citocinas (compuesta por citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias) en los últimos años se ha demostrado que se encuentra desregulada en una amplia gama de enfermedades como el cáncer, enfermedades infecciosas y la autoinmunidad, por lo que múltiples estudios han relacionado la expresión de IL-38 con la psoriasis. ^(2,3,4,5)

Xu y colaboradores, ^(34, 36, 38) demostraron que en pacientes con concentraciones séricas altas de IL-38, la suplementación adicional con análogos de IL-38 es beneficiosa al aumentar aún más la señal antiinflamatoria, considerando a la IL-38 como un biomarcador que permite discriminar la actividad de la enfermedad, predecir la progresión o la respuesta terapéutica y dadas sus propiedades antiinflamatorias se ha planteado la hipótesis de que el tratamiento con suplementos de IL-38 en la psoriasis podría disminuir la intensidad de las lesiones. ^(5, 17, 19, 21)

Por otra parte, Mercurio y colaboradores evidenciaron que la administración de IL-38 en un modelo murino con lesiones psoriasiformes resultó en un aclaramiento de las lesiones tras administrar análogos de esta interleucina y que los niveles



cutáneos (*ex vivo*) de IL-38 se reducen en pacientes con psoriasis.
(26) Sin embargo, hasta el momento las investigaciones donde se determine la concentración sérica de IL-38 en humanos con psoriasis, son limitadas.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que IL-38 está involucrada en la patogenia de la psoriasis, debido a que la concentración en suero de esta citocina se correlacionó de manera directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad, encontrando niveles más bajos en sujetos sanos comparados con los pacientes con diagnóstico de psoriasis con y sin tratamiento, esto con significancia estadística ($P=0.01$).

Las concentraciones en sangre de IL-38 también se correlacionaron de forma estadísticamente significativa con los parámetros de actividad de la enfermedad como el área de superficie corporal (BSA) y escala de gravedad de psoriasis (PASI), encontrando diferencias entre los individuos del mismo grupo (psoriasis sin tratamiento), demostrando que aquellos pacientes cuya área de superficie corporal superaba el 70% y presentaban mayor gravedad de las lesiones, medido por el grado infiltración, eritema y escama, tenían niveles séricos más elevados a diferencia de los pacientes con menor área corporal afectada y por lo tanto menor puntuación en la escala de gravedad (PASI).

Un hecho que apoya aún más estos resultados es que en este grupo se incluyó una paciente de 30 años, que, a pesar de tener diagnóstico de psoriasis en placas, al momento del estudio se encontraba sin lesiones cutáneas (BSA 0%, PASI 0 puntos) y fue quien presentó los niveles más bajos de IL-38, en comparación con el resto de los sujetos estudiados del mismo grupo.



Respecto a los efectos del tratamiento anti-IL-17A, Mercurio y Morelli analizaron la expresión de IL-38 *ex vivo* en biopsias de piel tomadas antes y después de 8 semanas de la terapia con secukinumab, en las que se observó un incremento en la expresión de la citocina en la piel de los pacientes tratados. También midieron los niveles séricos de IL-38 de pacientes con psoriasis antes y después del tratamiento, y demostraron una fuerte correlación con la actividad de la enfermedad según lo determinado por las puntuaciones del índice de gravedad y área de la psoriasis; y que los niveles en sangre incrementaban posterior a la administración de la terapia biológica, concluyendo que la expresión de IL-38 responde a la inhibición de IL-17A, ya que sus niveles aumentan significativamente en la piel y en el suero de los pacientes afectados después del tratamiento con secukinumab. ⁽²⁶⁾

Varios estudios han examinado el papel de IL-38 en la patogenia de la psoriasis; sin embargo, la influencia de esta citocina en el curso clínico de la psoriasis aún no se comprende por completo.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la concentración en sangre de IL-38 comparada entre el grupo 2 (psoriasis sin tratamiento) y 3 (psoriasis en tratamiento con secukinumab), a pesar de que el porcentaje de superficie corporal afectado y puntuación de PASI entre ambos grupos mostró diferencias significativas con valores de $P= 0.0016$ y $P=0.003$ respectivamente, como se observa en la tabla 3. Sin embargo, no contamos con mediciones de IL 38 previas al tratamiento, por lo que, una comprensión profunda de este



proceso requiere más investigación, ya que los estudios respecto a esto son escasos.

En cuanto a la escala de gravedad de la psoriasis (PASI), encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 2 y 3, reafirmando que el secukinumab (anti IL-17) es un medicamento eficaz en el aclaramiento de las lesiones, observando que en el grupo 3, el 70% de los pacientes presentaba un BSA menor al 5% y el 60% una puntuación del PASI menor a 1; en comparación con el grupo 2, donde 80% de los pacientes tenían criterios de gravedad de la enfermedad con una puntuación de PASI mayor a 10 y más del 10% en BSA; en este mismo grupo el 30% de los pacientes presentaba al momento de la evaluación clínica una dermatosis generalizada con el 80% de la superficie corporal afectada.

Además de los efectos biológicos que produce la psoriasis en el organismo, se sabe que tiene un importante impacto psicoemocional en los pacientes afectados, por lo que cada vez es más frecuente que entre los diversos estudios que se realizan respecto a la enfermedad, se consideren parámetros que valoran la calidad de vida de los pacientes con diferentes escalas como el DLQI.^(48,49) Recientemente, Stucznowska-Głabowska y colaboradores, realizaron un estudio en el que relacionan la gravedad de la enfermedad y los niveles séricos de interleucina 36 α , 36 β , y 37 con el índice de calidad de vida en dermatología y encontraron una asociación directamente proporcional con la interleucina 36 α y 36 β , pero no con la interleucina 37.⁽⁵⁰⁾

A diferencia de lo reportado con otras citocinas implicadas en la psoriasis, curiosamente en nuestro estudio encontramos que la concentración sérica de IL-38 no tuvo una asociación



estadísticamente significativa con la puntuación en el DLQI, sin embargo, es importante enfatizar que esta se trata de una escala subjetiva en la que se evalúa que tanto ha influido la enfermedad en las actividades de la vida cotidiana del paciente en los últimos 7 días, por lo que su determinación depende de la perspectiva propia del paciente y la manera en la vive su enfermedad.

En relación al Índice de calidad de vida en dermatología observamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 2 y 3, lo que sugiere que a pesar de que los niveles circulantes de IL-38 sean similares entre ambos grupos, la gran diferencia clínica respecto a la gravedad, extensión y apariencia de las lesiones entre ambos grupos, con una media en PASI de 31.07 para el grupo 2 y de 2.3 para el grupo 3 con un valor de $P=0.003$, impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes, ya que la media en el DLQI fue de 11.1 en el grupo 2 y de 2.8 en el grupo 3, esto con significancia estadística con un valor de $P=0.04$.



9. CONCLUSIONES

En vista de los hechos mencionados anteriormente, la IL-38 podría tener efectos antiinflamatorios o proinflamatorios como los miembros de su familia y que su acción depende de un efecto local o sistémico especialmente en trastornos con respuestas dependientes de IL-1 desreguladas.

Con estos hallazgos sugerimos que la IL-38 puede tener un efecto paradójico como otras citocinas de la familia IL-1, en el que, a mayor gravedad de la enfermedad, debido a su efecto antiinflamatorio se induce su síntesis incrementando su concentración en sangre y que si se potencia aún más su efecto con la administración de análogos como lo sugieren diversos estudios, podría ser el estímulo necesario para superar el efecto de las citocinas inflamatorias, e inducir remisión de las lesiones.

Por lo tanto, la IL-38 parece ser un objetivo prometedor como biomarcador y posible diana para la terapia de la psoriasis. El efecto antiinflamatorio de la IL-38 en el curso de la enfermedad ha sido estudiado en varios modelos experimentales. Sin embargo, los estudios en humanos siguen siendo limitados, lo que deja abierta un área de oportunidad para realizar investigación.

En conjunto nuestros hallazgos revelan un papel relevante de la IL-38 en la psoriasis, lo que respalda la hipótesis de que la desregulación de su expresión es patógena en esta enfermedad.

No obstante, será necesario realizar más estudios en una cohorte más grande de pacientes con psoriasis, para comprender la biología funcional de la IL-38 en el contexto de la



piel y su acción sistémica, investigar cuál es su comportamiento bajo otros tratamientos biológicos, como los anticuerpos que bloquean el TNF- α , IL23 y otros anti IL17. Todo esto, con la finalidad de revelar su papel en los nuevos mecanismos de la enfermedad y evaluar el impacto potencial de su manipulación en el tratamiento de la psoriasis.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, Mehta NN, Finlay AY, Gottlieb AB. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082.
2. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):983-94.
3. Gelfand JM, Wang S. Expanding the Global Perspective on Psoriasis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e236802.
4. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271.
5. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347.
6. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and Genetics. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00030.
7. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-1960.
8. de Alcantara CC, Reiche EMV, Simão ANC. Cytokines in psoriasis. *Adv Clin Chem*. 2021;100:171-204.
9. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12793.



10. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102(5S):6-12.
11. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81.
12. Tsai YC, Tsai TF. Anti-interleukin and interleukin therapies for psoriasis: current evidence and clinical usefulness. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9(11):277-294.
13. Krumm B, Xiang Y, Deng J. Structural biology of the IL-1 superfamily: key cytokines in the regulation of immune and inflammatory responses. *Protein Sci*. 2014;23(5):526-38.
14. Migliorini P, Italiani P, Pratesi F, Puxeddu I, Boraschi D. The IL-1 family cytokines and receptors in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020;19(9):102617.
15. Xu D, Mu R, Wei X. The Roles of IL-1 Family Cytokines in the Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:2025.
16. Iznardo H, Puig L. The interleukin-1 family cytokines in psoriasis: pathogenetic role and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(2):187-199.
17. Fields JK, Günther S, Sundberg EJ. Structural Basis of IL-1 Family Cytokine Signaling. *Front Immunol*. 2019;10:1412.



18. Martin P, Goldstein JD, Mermoud L, Diaz-Barreiro A, Palmer G. IL-1 Family Antagonists in Mouse and Human Skin Inflammation. *Front Immunol.* 2021;12:652846.
19. Macleod T, Berekmeri A, Bridgewood C, Stacey M, McGonagle D, Wittmann M. The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier. *Front Immunol.* 2021;12:808012.
20. Shaik Y, Sabatino G, Maccauro G, Varvara G, Murmura G, Saggini A, Rosati M, Conti F, Cianchetti E, Caraffa A, Antinolfi P, Pandolfi F, Potalivo G, Galzio R, Conti P, Theoharides TC. IL-36 receptor antagonist with special emphasis on IL-38. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(1):27-36.
21. D’Erme AM, et al. IL-36 γ (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *J. Invest. Dermatol.* 2017;135:1025–1032.
22. Carrier Y, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and *in vivo*: implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131:2428–2437.
23. Carrier Y, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and *in vivo*: implications in psoriasis pathogenesis. *J. Invest. Dermatol.* 2011;131:2428–2437.
24. de Graaf DM, Teufel LU, Joosten LAB, Dinarello CA. Interleukin-38 in Health and Disease. *Cytokine.* 2022;152:155824.



25. Yuan X, Peng X, Li Y, Li M. Role of IL-38 and its related cytokines in inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:807976.
26. Mermoud L, Shutova M, Diaz-Barreiro A, Talabot-Ayer D, Drukala J, Wolnicki M, Kaya G, Boehncke WH, Palmer G, Borowczyk J. IL-38 orchestrates proliferation and differentiation in human keratinocytes. *Exp Dermatol.* 2022;31(11):1699-1711
27. Han MM, Yuan XR, Shi X, Zhu XY, Su Y, Xiong DK, Zhang XM, Zhou H, Wang JN. The Pathological Mechanism and Potential Application of IL-38 in Autoimmune Diseases. *Front Pharmacol.* 2021;12:732790.
28. Van de Veerdonk FL, de Graaf DM, Joosten LA, Dinarello CA. Biology of IL-38 and its role in disease. *Immunol Rev.* 2018;281(1):191-196.
29. Gao X, Wu G, Tsang MS, Huang D, Lam CW, Wong CK. Novel insights into the role of anti-inflammatory IL-38 in immunity against infection. *Cell Mol Immunol.* 2022;16:1–3.
30. Teufel LU, de Graaf DM, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LAB, Arts RJW. Circulating interleukin-38 concentrations in healthy adults. *Front Immunol.* 2022;13:964365.
31. van de Veerdonk FL, Stoeckman AK, Wu G, Boeckermann AN, Azam T, Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, Hao R, Kalabokis V, Dinarello CA. IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects



- on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(8):3001-5.
32. Han Y, Mora J, Huard A, da Silva P, Wiechmann S, Putyrski M, Schuster C, Elwakeel E, Lang G, Scholz A, Scholz T, Schmid T, de Bruin N, Billuart P, Sala C, Burkhardt H, Parnham MJ, Ernst A, Brüne B, Weigert A. IL-38 Ameliorates Skin Inflammation and Limits IL-17 Production from $\gamma\delta$ T Cells. Cell Rep. 2019;27(3):835-846.e5.
 33. Esmaeilzadeh A, Bahmaie N, Nouri E, Hajkazemi MJ, Zareh Rafie M. Immunobiological Properties and Clinical Applications of Interleukin-38 for Immune-Mediated Disorders: A Systematic Review Study. Int J Mol Sci. 2021;22(22):12552.
 34. Xu WD, Huang AF. Role of Interleukin-38 in Chronic Inflammatory Diseases: A Comprehensive Review. Front Immunol. 2018;9:1462.
 35. Xia HS, Liu Y, Fu Y, Li M, Wu YQ. Biology of interleukin-38 and its role in chronic inflammatory diseases. Int Immunopharmacol. 2021;95:107528.
 36. Xu WD, Su LC, Liu XY, Wang JM, Yuan ZC, Qin Z, Zhou XP, Huang AF. IL-38: A novel cytokine in systemic lupus erythematosus pathogenesis. J Cell Mol Med. 2020;24(21):12379-12389.
 37. Huard A, Do HN, Frank AC, Sirait-Fischer E, Fuhrmann D, Hofmann MCJ, Raue R, Palmer G, Brüne B, de Bruin N, Weigert A. IL-38 Ablation Reduces Local Inflammation and Disease Severity in Experimental



- Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol.* 2021;206(5):1058-1066.
38. Xu WD, Su LC, He CS, Huang AF. Plasma interleukin-38 in patients with rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol.* 2018;65:1-7.
 39. Aravindhana V, Bobhate A, Sathishkumar K, Viswanathan V. Serum levels of novel anti-inflammatory cytokine Interleukin-38 in diabetes patients infected with latent tuberculosis (DM-LTB-3). *J Diabetes Complications.* 2022;36(3):108133.
 40. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D, Zheng S, Yu Y, Zhang J, Kong N, Zhu X, Zou H, Wan W, Xue Y. New Interleukins in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Patients: The Possible Roles of Interleukin-33 to Interleukin-38 in Disease Activities and Bone Erosions. *Dermatology.* 2017;233(1):37-46.
 41. Al-Bassam WW, Al-Karaawi IA, Sharquie IK, Ad'hiah AH. Evaluation of interleukin-38 levels in serum of patients with coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2022;94(8):3642-3652.
 42. Diaz-Barreiro A, Huard A, Palmer G. Multifaceted roles of IL-38 in inflammation and cancer. *Cytokine.* 2022;151:155808.
 43. Mercurio L, Morelli M, Scarponi C, Eisenmesser EZ, Doti N, Pagnanelli G, Gubinelli E, Mazzanti C, Cavani A, Ruvo M, Dinarello CA, Albanesi C, Madonna S. IL-38 has an anti-inflammatory action in psoriasis and its expression correlates with disease severity and



- therapeutic response to anti-IL-17A treatment. *Cell Death Dis.* 2018;9(11):1104.
44. Palomo J, Troccaz S, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, Palmer G. The severity of imiquimod-induced mouse skin inflammation is independent of endogenous IL-38 expression. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194667.
 45. Van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, Cornelissen F, Mus AM, Florencia E, Prens EP, Lubberts E. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182(9):5836-45.
 46. Nadeem A, Al-Harbi NO, Al-Harbi MM, El-Sherbeeney AM, Ahmad SF, Siddiqui N, Ansari MA, Zoheir KM, Attia SM, Al-Hosaini KA, Al-Sharary SD. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation is suppressed by BET bromodomain inhibitor in mice through RORC/IL-17A pathway modulation. *Pharmacol Res.* 2015;99:248-57.
 47. Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, Jonsson R, Bryceson YT, Appel S. Serum cytokine measurements and biological therapy of psoriasis - Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol.* 2018;88(6):e12725.
 48. Liluashvili S, Kituashvili T. Dermatology Life Quality Index and disease coping strategies in psoriasis patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36(4):419-424.



49. Reich K, Gordon KB, Strober BE, Armstrong AW, Miller M, Shen YK, You Y, Han C, Yang YW, Foley P, Griffiths CEM. Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2. *Br J Dermatol.* 2021;185(6):1146-1159.
50. Słucznowska-Głabowska S, Jaworska W, Staniszewska M, Tkacz M, Safranow K, Łuczowska K, Zagrodnik E, Stecewicz I, Machaliński B, Pawlik A. Plasma Levels of Interleukins 36 α , 36 β , and 37 in Patients with Psoriasis and Their Correlation with Disease Activity Parameters. *J Clin Med.* 2022;11(18):5254.



11. ANEXOS

ANEXO 1. Consentimiento informado

Estimado(a) Señor(a):

Usted ha sido invitado a participar en el presente protocolo de investigación que se llevará a cabo en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, cuya finalidad es medir los niveles séricos de Interleucina 38 (IL-38) en individuos sanos y pacientes con diagnóstico de psoriasis y correlacionarlos con la gravedad de la enfermedad, y así poder en el futuro sugerir un nuevo tratamiento para el control de la enfermedad.

Procedimiento: Se otorgará una consulta médica detallada en las que se hará una evaluación completa, posteriormente se tomará una muestra sanguínea venosa a de 5ml y será enviada a procesar para determinar los niveles séricos de IL-38.

Todos los datos obtenidos serán confidenciales, se manejarán de acuerdo con la ley de protección de datos personales establecidos por el Instituto Nacional de Transparencia y Acceso a la Información y protección de datos personales (INAI) y siguiendo la normativa propuesta en la actual revisión de la Declaración de Helsinki o norma internacional para la investigación en salud en seres humanos.

La participación en este estudio es **VOLUNTARIA**. La participación en el estudio o rechazo del mismo, así como su retiro de su autorización para participar en el estudio, en cualquier momento NO implicará ningún tipo de consecuencia ni afectará su seguimiento en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE.

Es importante que conozca que, como todo procedimiento médico, la venopunción para toma de muestras sanguíneas lleva consigo Como riesgo: dolor en el sitio de venopunción, sangrado, infección, flebitis; Que en caso de presentarse será atendido inmediatamente por la responsable del estudio Dra. Amairani Manriquez Robles.

Su participación en el estudio nos ayudará en un futuro a comprender mejor como se produce la inflamación en la psoriasis y si la IL-38 puede ser un blanco terapéutico para el control de la psoriasis.

El presente estudio cumple con lo establecido en La Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares (“Ley de protección de datos”), es aplicable a todos y cada uno de los pacientes que acepten participar en el protocolo de investigación:

Niveles séricos de IL38 en pacientes con psoriasis de grandes placas y su correlación con gravedad de la enfermedad.



**Responsable de procesamiento de información y datos personales:
Amairani Manriquez Robles.**

**Contacto: Dudas, comentarios y sugerencias comunicarse con el médico
responsable de la investigación:**

Dra. Amairani Manriquez Robles

Teléfono: 5513876018

m.r.amairani@gmail.com

Fecha _____

Nombre y firma del paciente	Dra. Amairani Manriquez Robles Investigadora principal
Nombre y firma del testigo 1	Nombre y firma del Testigo 2



ANEXO 2. Hoja de recolección de datos

Iniciales del paciente		Número de sujeto de estudio
Sexo	1. Mujer	2. Hombre
Edad del paciente(años)		IMC: kg/m ²
Prurito 1 a 10 puntos (Escala numérica análoga)		Tiempo de evolución de la enfermedad años:
BSA %	0-100% 1. 0-3% leve 2. 4-9% moderado 3. >10% grave	
PASI	0-72 puntos 1. 0-4.9 leve 2. 5-9.9 moderado 3. >10 grave	
DLQI	1-30 puntos 1. 0-1 sin impacto en la calidad de vida 2. 2-5 impacto leve 3. 6-10 impacto moderado 4. 11-20 impacto grave 5. 21-30 impacto muy grave	
Tratamiento	Especifique:	Dosis:
Enfermedad infecciosa, autoinmune, neoplasia o embarazo	Especifique:	
Concentración sérica de IL-38	_____ pg/dl	



Anexo 3 DLQI: Dermatology life quality index

Nombre del paciente: _____ Fecha: _____

El objetivo de esta encuesta es medir cuánto su psoriasis ha afectado su vida durante la última semana. Por favor marque una casilla para cada pregunta

1. Durante la última semana, ¿cuánta picazón, dolor, mallugado o ardor ha tenido su piel?
 Mucho Demasiado Un poco Nada
2. Durante la última semana, ¿cuánta vergüenza o que consciente ha estado debido a su piel?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
3. Durante la última semana, ¿cuánto ha interferido su piel con que usted valla de compras, cuide de su hogar o ¿jardín?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
4. Durante la última semana, ¿cuánto ha influido su piel en la ropa que usa?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
5. Durante la última semana, ¿cuánto afectó su piel a las actividades sociales o tiempo libre?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
6. Durante la última semana, ¿Qué tan difícil a echo su condición de la piel poder hacer algún deporte?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
7. Durante la última semana, ¿su piel le impidió trabajar o estudiar? Sí No
A. Si "No", durante la última semana, ¿Qué tanto le ha impedido su piel en el trabajo o en el estudio?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
8. Durante la última semana, ¿Qué tanto ha creado su piel problemas con su pareja o cualquiera de sus amigos cercanos o Parientes
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
9. Durante la última semana, ¿cuánto le ha causado su piel alguna dificultad sexual?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D
10. Durante la última semana, ¿cuantos problemas le ha causado el tratamiento de su piel, por ejemplo, toma mucho tiempo, o ase su casa desorganizada?
 Mucho Demasiado Un poco Nada N/D

ANEXO 4. Índice de gravedad por áreas en psoriasis (PASI)

Índice de severidad por área de Psoriasis

Severidad de las lesiones psoriásicas	0 = nada 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = muy severo	Cabeza	Tronco	Brazos	Piernas
	1. Eritema	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2. Induración	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3. Escamas	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4. Suma de 1+2+3	—	—	—	—	—
Extensión de la psoriasis	5. Afectación	0 = nada 4 = 50-70%	1 = menos de 10% 5 = 70-90%	2 = 10-30% 6 = 90-100%	3 = 30-50%
	6. Anotación	—	—	—	—
	7. Fila 4 x fila 6	—	—	—	—
	8. Multiplicación	x0.10	x0.30	x0.20	x0.40
	9. Fila 7 x fila 8	—	—	—	—
Suma de todas las filas 9: PASI					

