



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA SUR CDMX
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”, HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DR EDUARDO BERNARDO SEPULVEDA
COORDINACION CLINICA DE EDUCACION E INVESTIGACIÓN EN SALUD

TESIS

COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA

ANTEPROYECTO QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA

OSCAR ENRIQUE LIZÁRRAGA BENAVIDES

Residente de Dermatología, Matrícula: 97113152, adscripción Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” CMN SXXI, IMSS Teléfono: 55 56276900 Fax: No fax.
Email: euqirne_92@hotmail.com



ALICIA LEMINI LÓPEZ

DIRECTORA DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Médica Dermatóloga. Matrícula: 8942536, adscripción Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, CMN SXXI, IMSS Teléfono: 55 56276900 Fax: No fax.
Email: aleminil65@gmail.com

EDUARDO VILCHIS CHAPARRO

ASESOR METODOLÓGICO

Médico Familiar. Maestro en Ciencias de la Educación. Doctor en Ciencias para la Familia
Doctor en Alta Dirección en Establecimientos de Salud
Profesor Médico del Centro de Investigación Educativa y Formación Docente Siglo XXI
Matrícula: 99377278 Adscripción: Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS
Teléfono: 5556276900 ext. 21742 Fax: No Fax
Email: eduardo.vilchisch@imss.gob.mx

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

COORDINADORA CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CIUDAD DE MÉXICO. 2022
No. DE REGISTRO:



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES



DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA CLÍNICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ
DIRECTORA DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DR. EDUARDO VILCHIS CHAPARRO
PROFESOR MÉDICO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN EDUCATIVA Y
PROFESIONALIZACIÓN DOCENTE
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
ASESOR METODOLÓGICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRAS 17 CE 09 055 034
Registro CONADICTICA CONADICTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Martes, 30 de mayo de 2023

M.E. ALICIA LEMINI LOPEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
R-2023-3601-104

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

ATENTAMENTE

M.C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Original

IMSS
NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL

ÍNDICE

RESUMEN	3
TÍTULO	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	5
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	11
MATERIALES Y METODOS	12
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	12
MUESTRA	13
UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	15
VARIABLES	16
DEFINICIÓN CONCEPTUAL	18
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
DISEÑO ESTADÍSTICO	23
METODO DE RECOLECCIÓN	24
MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SESGOS	24
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FÍSICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
RESULTADOS	30
DISCUSION	31
CONCLUSION	34
ABREVIATURAS	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	38
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	39
SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	40
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	41

COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA

INTRODUCCIÓN:

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria. El índice neutrófilo/linfocito (INL) se ha empleado como estatus de inflamación sistémica y determinar respuesta al tratamiento.

OBJETIVO:

Comparar la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.

MATERIALES Y METODOS:

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo, en paciente con Psoriasis tratados con anti TNF alfa, del Servicio de Dermatología del CMN siglo XXI. Se buscaron en sus expedientes la primera biometría hemática realizada previa al inicio con tratamiento biológico y al año del tratamiento para realizar la razón neutrófilo/linfocito. Se compararon los INL antes y después del tratamiento. Los datos fueron analizados en SPSS v26.

RESULTADOS

Se observó una disminución significativa del INL antes y después del tratamiento con anti TNF-alfa ($p < 0.05$). Sin embargo, no hubo correlación significativa entre el INL y la severidad de la enfermedad antes y después del tratamiento. El área bajo la curva fue no significativo (AUC 0.445, IC95%: 0.234-0.655; $p = 0.588$)

Conclusión

El INL disminuye significativamente antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa. Se deben realizar estudios con mayor muestra para poder determinar el punto de corte para predecir la respuesta al tratamiento con estos fármacos.

**COMPARACIÓN DEL ÍNDICE
NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y
DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-
TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS
EN PLACAS DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR BERNARDO
SEPULVEDA**

INTRODUCCIÓN

La Psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, que padecen alrededor de 60 millones de personas en el mundo. Afecta de manera igual tanto a hombres como mujeres, con una edad promedio de inicio a los 33 años. Tiene un importante efecto en la calidad de vida de quienes la padecen y esta asociada a múltiples comorbilidades, principalmente cardiovasculares.

La patogénesis de Psoriasis esta mediada por una excesiva activación del sistema inmune innato, que lleva a la activación de las células dendríticas mieloides, con la ulterior liberación de IL-23, el cual media la activación de la vía TH17, la cual es la citosina predominante en esta enfermedad. Estas citosinas provocan la proliferación de los queratinocitos, la expresión de mediadores angiogénicos, moléculas de adhesión endoteliales y la infiltración de las células del sistema inmune a las lesiones.

La psoriasis se asocia fuertemente con síndrome metabólico, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y obesidad; esto probablemente relacionado a vías comunes inflamatorias, lo cual les confiere un riesgo cardiovascular más alto que la población en general. La inflamación debida a la activación de las células del sistema inmune innato y adaptativo contribuye al desarrollo de aterosclerosis en pacientes con Psoriasis.

Existen escalas para determinar de manera clínica el nivel de severidad de Psoriasis, el más utilizado es el índice de la severidad del área de Psoriasis, PASI por sus siglas en inglés. Sin embargo, no esta bien determinado como identificar el nivel de inflamación a nivel sistémico. En la búsqueda de marcadores de inflamación que sean de fácil acceso ha surgido el índice neutrófilo/linfócito, con resultados prometedores en estudios realizados en otros países, donde se ha observado una relación con el nivel de actividad clínica y otros marcadores de inflamación. En nuestro país no existen estudios previos que analicen dicho marcador en el contexto de Psoriasis.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La Psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica, inmunomediada, que afecta el 2-3% de la población general. Afecta de manera igual tanto a hombres como mujeres, con una edad promedio de inicio a los 33 años. Tiene un importante efecto en la calidad de vida de quienes la padecen y esta asociada a múltiples comorbilidades, principalmente cardiovasculares. (1).

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es un trastorno común que afecta a niños y adultos en todo el mundo, con una prevalencia diferente en cada población. Se estima que a nivel mundial la prevalencia de Psoriasis se encuentra en adultos entre el 0.5% y el 11.4%, y en niños del 0 al 1.4%. Se desconoce el motivo, pero se ha observado que la prevalencia de psoriasis tiene una relación directamente proporcional a la distancia del Ecuador, es decir, tiende a aumentar a medida que aumenta la distancia desde el Ecuador.(2)

No se ha encontrado una clara predilección por el sexo, con resultados discordantes entre las distintas series. El inicio de la enfermedad puede ser a cualquier edad, con una mayor afección a la población adulta. Las edades de inicio de la psoriasis son entre los 30 y los 39 años y entre los 50 y los 69 años.(3,4)

Es muy probable que la incidencia esté incrementando a nivel mundial. En Estados Unidos se ha observado un aumento en la incidencia de psoriasis entre los años 1970 a 1974 (50,8 casos por 100 000) y 1995 a 1999 (100,5 casos por 100 000). Se desconoce el motivo del aumento de su incidencia, se sospecha pueda corresponder a factores ambientales relacionados con la urbanización y contaminación, aunque los cambios en los patrones de diagnóstico a lo largo del tiempo también pueden contribuir a aumentar las tasas de diagnóstico. (5)

PATRONES CLÍNICOS

Existen 5 tipos clínicos de psoriasis: Psoriasis vulgar, guttata o eruptiva, inversa, pustulosa y eritrodérmica. La mayoría de los pacientes se presenta con formas leves de la enfermedad, a pesar de ello, afecta la calidad de vida de estos pacientes. Además, se asocia a múltiples comorbilidades, como artritis psoriásica, artritis reumatoide, síndrome metabólico, enfermedad inflamatoria intestinal (1).

FISIOPATOLÓGIA

Se debe a una disrupción del epitelio y del sistema inmune, el cual es potenciado por factores genéticos y ambientales. Con respecto al estado inmunológico, es una enfermedad mediada por Linfocitos T; sin embargo, los neutrófilos presentan un papel crucial en el curso de la enfermedad. Los pacientes con psoriasis presentan con frecuencia elevación de leucocitos, principalmente neutrófilos. También se ha observado infiltración de neutrófilos en las lesiones, dentro de la epidermis y dermis; en la epidermis se agrupan formando microabscesos subcorneales (pústulas de Kojoj o microabscesos de Munro), lo anterior se induce por múltiples factores quimiotácticos, tales como: IL-8, NAP-2, NAP-3 y LPS. Los neutrófilos producen y liberan muchas citosinas proinflamatorias, tales como: IL1 beta, TNF-alfa, lo que lleva a una reacción sistémica importante. Por lo tanto, el desarrollo de psoriasis implica un desbalance entre los productos de activación de neutrófilos y sus inhibidores, entre el sistema inmune innato y adaptativo, así como la interrelación entre esta falta de regulación y las vías que causan inflamación sistémica (6, 7).

ESCALAS DE MEDICIÓN

La escala de PASI (índice del área de severidad de pacientes con Psoriasis) se emplea para determinar de forma clínica la severidad de la Psoriasis. Esta evalúa el grado de eritema, escama y engrosamiento de las áreas del cuerpo afectadas, teniendo en cuenta la superficie corporal afectada (SCA), que comprende 4 segmentos corporales; cabeza, tronco, miembros superiores y miembros inferiores. Este índice permite cuantificar el grado de afección en un paciente y especialmente es útil para estimar mejoría y/o exacerbación cuando se administra algún tipo de tratamiento para control de la psoriasis. (8).

La Psoriasis moderada y severa se define por un valor PASI mayor de 10.2. La respuesta PASI 75 y PASI 90 es un parámetro dinámico que indica el porcentaje de pacientes que presentan una mejoría del 75% ó 90% respectivamente, de su PASI basal durante un tratamiento. (9)

La Psoriasis no solamente afecta la piel, sino que también tiene un importante componente sistémico y no se han estudiado herramientas accesibles para valorar el grado de afección sistémica. Se han tratado de crear herramientas que sean fáciles de utilizar, rápidas y cuya realización sea asequible en lugares con recursos limitados. El INL ha mostrado resultados prometedores, para ser una buena alternativa para la evaluación de la afección sistémica de Psoriasis, sin embargo son aun muy pocos los estudios que existen al respecto (10).

PSORIASIS E INFLAMACIÓN

La relación entre la Psoriasis y la Inflamación sistémica se ha investigado recientemente. La inflamación debido a la activación de las células del sistema inmune innato y adaptativo contribuye al desarrollo de aterosclerosis en pacientes con Psoriasis. Otras vías aceptadas para el desarrollo de enfermedad cardiometabólica son disfunción de lipoproteínas y disfunción del tejido adiposo, incluyendo resistencia a la insulina. La inflamación vascular por sí misma lleva al desarrollo de la placa de aterosclerosis. También la función de los lipoproteínas esta alterada, con un aumento de la oxidación del colesterol llevando a una aterosclerosis prematura. (11)

Se han utilizado distintos marcadores para determinar el nivel de inflamación en pacientes con Psoriasis, como Velocidad de sedimentación y Proteína C reactiva (PCR), sin embargo la mayoría de estos marcadores no se realizan de rutina en todos los centros que atienden pacientes con Psoriasis. Sin embargo, existe evidencia que cuestiona la utilidad clínica de la PCR para evaluar el riesgo cardiovascular en personas con afecciones inflamatorias. como la psoriasis, lo que indica la necesidad de marcadores alternativos de inflamación en pacientes con condiciones inflamatorias subyacentes como Psoriasis . (12)

TRATAMIENTO

La psoriasis es una enfermedad crónica que puede tener un efecto significativo en la calidad de vida. Por lo tanto, el manejo de la psoriasis implica abordar los aspectos tanto psicosociales como físicos de la enfermedad. Múltiples terapias tópicas y sistémicas están disponibles para el tratamiento de las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. La modalidad de tratamiento a seguir se determina en función de la gravedad de la enfermedad, la comorbilidad, la eficacia de los tratamientos demostrada en ensayos clínicos y previos, además de la seguridad de la terapia; y muy importante la preferencia del paciente, que incluye el costo y la conveniencia. (13)

El paciente juega un rol esencial en el tratamiento y determina importantemente la elección del mismo. El resultado deseado, depende entre otras cosas, de factores como las preferencias del paciente con respecto a la cantidad preferida de control de la enfermedad y la tolerancia de tratamientos específicos. Un panel de expertos en psoriasis convocado por la Fundación Nacional de Psoriasis identificó la respuesta aceptable para la psoriasis en placas después de tres meses de tratamiento como menos del 3 por ciento de participación del área de superficie corporal o una mejora del 75 por ciento en comparación con la afección basal y la respuesta objetivo después de seis meses como 1 por ciento de superficie corporal afectada. Pero dichos objetivos siempre se deben individualizar en cada paciente. (14)

Acorde a las nuevas guías en pacientes con Psoriasis moderada a severa se recomienda el uso de terapia sistémica, dentro de la cual destaca la terapia con medicamentos biológicos, mismos que pueden ser utilizados de primera línea dada su efectividad demostrada. Las 4 clases de productos biológicos aprobados para tratar psoriasis son inhibidores de TNF, inhibidores de IL-12/23, inhibidores de IL-17 e Inhibidores de IL-23. Todos los productos biológicos utilizados para tratar la psoriasis se administran por vía subcutánea excepto infliximab, que requiere de la administración intravenosa en centros con experiencia. En general se considera que son medicamentos con un perfil de seguridad aceptable y una buena tolerabilidad por el paciente. (15)

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LEUCOCITO (NLR)

NLR indica el equilibrio entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas y es un excelente indicador de inflamación y estrés juntos. Los cambios opuestos en los recuentos de neutrófilos y linfocitos son un proceso dinámico multifactorial que depende del ajuste y la regulación de diversos procesos inmunológicos, neuroendócrinos, humorales y biológicos, como la marginación/desmarginación, la movilización/redistribución, la apoptosis acelerada/retrasada, la influencia de las hormonas del estrés y el sistema simpático/desequilibrio parasimpático del sistema nervioso vegetativo (14).

Los valores elevados de NLR, la alta actividad de los neutrófilos y la menor actividad de los linfocitos (supresión inmunitaria) y los eosinófilos se asocian con un mayor volumen y anchos de distribución del tamaño de las células sanguíneas (RDW% - anchos de distribución de glóbulos rojos, MDW% - anchos de distribución de monocitos%) ahora se miden bien por citometría de flujo del nuevo tipo de analizadores de células hematológicas (14).

NLR está influenciado por muchas condiciones, incluyendo la edad, la raza, los medicamentos (corticoides) y las enfermedades crónicas, como cardiopatía isquémica, cardiopatía crónica, anemia, diabetes, obesidad, trastornos de depresión y cáncer; es decir, aquellas que afectan la función, actividad, comportamiento y cambios dinámicos en los recuentos de neutrófilos y linfocitos (14).

El índice neutrófilo/linfocito (RNL) se ha empleado como estatus de inflamación sistémica. Esta se obtiene dividiendo el conteo total de neutrófilos entre el conteo total de linfocitos. Funge como un marcador de mal pronóstico en varias enfermedades, tales como: Neoplasias hematológicas, cáncer de piel melanoma; así como pronóstico de respuesta al tratamiento y severidad de la enfermedad, específicamente en las enfermedades inflamatorias como la Psoriasis (16). También es útil para el diagnóstico y evaluación de la severidad clínica en estas enfermedades (1). Este índice es relativamente estable. Este marcador se ha estudiado en pacientes con Psoriasis para determinar la respuesta al tratamiento con biológico, su severidad y, en pocos estudios, para pronosticar el desarrollo de comorbilidad como la Artritis Psoriásica (1,14).

JUSTIFICACIÓN

Magnitud: La psoriasis es una enfermedad autoinflamatoria, crónica, que conlleva a una importante disminución de la calidad de vida. Se caracteriza por presentar un estado de inflamación elevado que lleva al desarrollo de comorbilidades incapacitantes y de alta morbilidad como la artritis psoriásica.

Viabilidad: Se cuenta con los insumos necesarios para llevar a cabo con éxito el estudio planteado. Uno de los tratamientos que han revolucionado el manejo y mejorado el pronóstico de la enfermedad son los fármacos biológicos, entre ellos los inhibidores TNF-alfa. Para determinar la respuesta terapéutica de este fármaco, se emplean principalmente dos escalas clínicas, el PASI y el DLQI. Sin embargo, estas son subjetivas, lo cual lleva a errores importantes para poder definir si se tiene buena o mala respuesta terapéutica.

Vulnerabilidad: El índice neutrófilo/linfocito es un marcador de inflamación indirecto, este se ha asociado con la severidad de la enfermedad, pronóstico y respuesta al tratamiento de neoplasias y enfermedades autoinmunes. Hay pocos reportes acerca de su papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento en pacientes con Psoriasis.

Factibilidad: Este estudio es factible puesto que se cuenta con una población de pacientes suficiente para el estudio. Además, realizarlo es de bajo costo, pues no se requieren estudios extra de laboratorio o imagen, solo los registros electrónicos de estos pacientes.

Trascendencia: Realizar este estudio permitirá determinar la utilidad de la razón neutrófilo/linfocito para la monitorización de la respuesta a anti-TNF-alfa en pacientes con Psoriasis. Además, permitirá dar un aporte nacional e internacional sobre el conocimiento de esta enfermedad en la población mexicana.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica, de origen multifactorial, la cual presenta muchas comorbilidades por su estado de inflamación sistémica; tales como: artritis psoriásica, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) es uno de los componentes más implicados, ya que forma parte de las vías principales de inflamación y por lo tanto, es un sitio de terapia específico para el manejo y control de la enfermedad.

Los fármacos anti TNF-alfa son uno de los fármacos biológicos más efectivos para los pacientes con Psoriasis, los cuales ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Parte de la evaluación de los pacientes con Psoriasis con respecto a la respuesta al tratamiento, se realiza con el PASI y el DLQI; sin embargo, ambas escalas son meramente clínicas y subjetivas, por lo que no carecen de errores a la hora de determinar si el fármaco empleado, en este caso los anti TNF alfa, están teniendo buena o mala respuesta.

La razón neutrófilo linfocito se ha implementado como una medida indirecta del estado inflamatorio, específicamente del desarrollado por la inmunidad innata. Se ha empleado como factor de predicción de mortalidad y respuesta terapéutica en neoplasias hematológicas y enfermedades autoinmunes. Su índice es poco variable en el tiempo, lo que lo hace más objetivo para la evaluación de estos factores.

Existen pocos estudios acerca de la razón neutrófilo/linfocito y su uso para monitorizar la respuesta al tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con Psoriasis. En nuestra población no contamos con estudios que hablen al respecto.

Por lo anterior, se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la diferencia entre la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti-TNF alfa en los pacientes con Psoriasis en placas?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.

OBJETIVO ESPECIFICO (SI FUESE NECESARIO)

- Comparar el nivel de PASI antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.
- Correlacionar el nivel de PASI con la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.
- Determinar Sensibilidad y Especificidad del índice Neutrófilo/Linfocito para la predicción de la respuesta al tratamiento con biológico de los pacientes con Psoriasis
- Determinar el punto de corte del índice neutrófilo/linfocito para la predicción de la respuesta al tratamiento con biológico de los pacientes con Psoriasis
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo/linfocito para la predicción de la respuesta al tratamiento con biológico de los pacientes con Psoriasis

HIPÓTESIS

Existe una disminución de la razón neutrófilo/linfocito posterior al tratamiento con anti-TNFalfa en pacientes con psoriasis en placas.

HIPÓTESIS NULA

- H_0 : No existe diferencia estadísticamente significativa entre la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti.TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.

HIPÓTESIS ALTERNA

- H_1 : Existe diferencia estadísticamente significativa entre la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti.TNF-alfa en pacientes con psoriasis en placas.

MATERIALES Y METODOS

Tipo de investigación

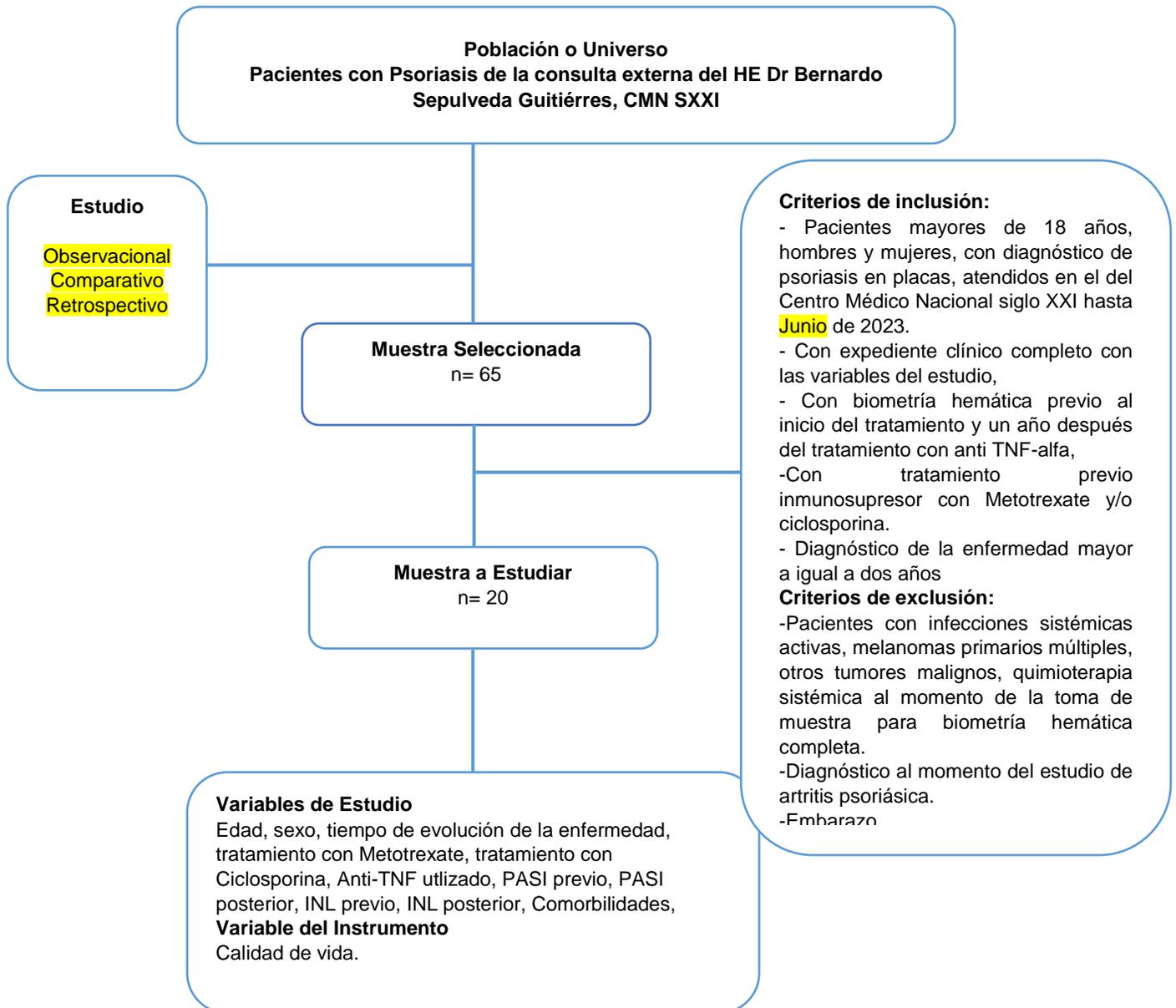
Estudio observacional, retrospectivo, comparativo.

COMPARATIVO: Se compara el antes y después de los valores mencionados.

RETROSPECTIVO: De acuerdo con el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información.

OBSERVACIONAL: Conforme la inferencia del investigador en el fenómeno que se analizará.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN



Elaboró: Dr Oscar Enrique Lizárraga Benavides.

MUESTRA (población finita)

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra para un estudio descriptivo con una población finita de variable dicotómica, requirió de 94 pacientes con un intervalo de confianza del 95%. Con una prevalencia del 2%. Con una proporción esperada del 0.02. Con amplitud total del intervalo de confianza de 0.10.

$$n = \frac{N Z^2 S^2}{d^2(N - 1) + Z^2 S^2}$$

DEFINICIÓN DE CONCEPTOS DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$n_1 = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \bar{p}\bar{q}(r+1)}{r(p_1 - p_2)^2}$$

and

$$n_2 = r n_1$$

where

n_1 = number of exposed

n_2 = number of unexposed

$Z_{\alpha/2}$ = standard normal deviate for two-tailed test based on alpha level (relates to the confidence interval level)

$Z_{1-\beta}$ = standard normal deviate for one-tailed test based on beta level (relates to the power level)

r = ratio of unexposed to exposed

p_1 = proportion of exposed with disease and $q_1 = 1 - p_1$

p_2 = proportion of unexposed with disease and $q_2 = 1 - p_2$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + r p_2}{r + 1} \quad \text{and} \quad \bar{q} = 1 - \bar{p}$$

Tamaño de la muestra para comparar dos medias

Información de entrada

Intervalo de confianza (2 lados)	95%
Potencia	80%
Razón del tamaño de la muestra (Grupo2/ Grupo 1)	1
Grupo 1	Grupo 2
	Diferencia *

Media	4.76	1.71	3.05
Desviación estándar	2.12	0.93	
Varianza	4.4944	0.8649	

Tamaño total de la muestra 20

Las medias y DS de la razón neutrófilo/linfocito antes y después de tratamiento con anti-TNF-alfa, se obtuvieron del estudio realizado por Nobari y colaboradores, quienes encontraron las medias expresadas en la tabla anterior. En total se emplearán 20 pacientes con psoriasis tratados con anti-TNF-alfa, que cumplan los criterios de inclusión.

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL DE LA POBLACIÓN

POBLACIÓN O UNIVERSO:

Población urbana, derechohabiente del Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepúlveda, CMN SXXI, adultos con diagnóstico de Psoriasis en placas

LUGAR:

La investigación se realizara en el Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepulveda Gutiérrez del CMN Siglo XXI, en la Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc.

TIEMPO:

Desde su aprobación hasta junio del 2023

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico de psoriasis en placas, atendidos en el del Centro Médico Nacional siglo XXI hasta Junio de 2023.
2. Expediente clínico completo con las variables del estudio
3. Expedientes de pacientes con resultado de biometría hemática previo al inicio con terapia biológica
4. Expedientes de pacientes con resultado de biometría hemática al año después del tratamiento con anti TNF-alfa.
5. Expedientes de pacientes con tratamiento previo inmunosupresor con Metotrexate y/o ciclosporina.
6. Expedientes de pacientes con mayor a igual a dos años del diagnóstico de psoriasis.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con infecciones sistémicas activas
2. Expedientes de pacientes con melanomas primarios múltiples, otros tumores malignos
3. Expedientes de pacientes con quimioterapia sistémica al momento de la toma de muestra para biometría hemática completa.
4. Expedientes de pacientes con artritis psoriásica.
5. Expedientes de pacientes embarazadas con psoriasis

VARIABLES

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:

1. Edad
2. Sexo
3. Comorbilidad
4. Tiempo de diagnóstico de la enfermedad
5. Tratamiento con Metotrexate
6. Tratamiento con Ciclosporina
7. Tratamiento Anti-TNF utilizado

VARIABLES DE LA PATOLOGÍA:

1. Psoriasis en placas

VARIABLES A EVALUAR

1. Índice Neutrófilo/Linfocito previo
2. Índice Neutrófilo/Linfocito posterior
3. PASI previo
4. PASI posterior

ESPECIFICACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- Psoriasis en placas

VARIABLE DEPENDIENTE:

- Índice Neutrófilo/Linfocito
- PASI

DEFINICIÓN CONCEPTUAL

VARIABLE DEPENDIENTE

Índice neutrófilo/linfocito: El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas.

índice de la severidad del área de Psoriasis: Escala de medida más utilizada para la valoración de la gravedad de la psoriasis y la toma de decisión para la indicación de tratamiento. Atendiendo a su valor se han diferenciado 2 grupos de pacientes: psoriasis leve y moderada-grave. PASI combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (enfermedad máxima).

VARIABLE INDEPENDIENTE

Psoriasis: Una enfermedad de la piel inflamatoria, crónica, determinada genéticamente, que se caracteriza por placas elevadas de bordes bien definidos, eritematosas con escama gruesa adherente. Las lesiones tienen predilección por las uñas, piel cabelluda, genitales, superficies extensoras y región lumbosacra. La epidermopoyesis acelerada se considera la característica patológica fundamental en la psoriasis.

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

EDAD: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el momento de realizar la encuesta.

SEXO: Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO CON LA ENFERMEDAD: Meses transcurridos desde el diagnóstico de Psoriasis hasta el momento de inicio de terapia biológica.

COMORBILIDAD: Enfermedad coexistente o adicional con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición índice objeto de estudio, en este caso diferentes a Psoriasis.

TRATAMIENTO CON METOTREXATE: Paciente en tratamiento con Metotrexate al inicio de la terapia biológica.

TRATAMIENTO CON CICLOSPORINA: Paciente en tratamiento con Ciclosporina al inicio de la terapia biológica.

TRATAMIENTO ANTI-TNF ALFA: Medicamento de tipo biológico, anticuerpo monoclonal, dirigido contra TNF-alfa: Etanercept, Adalimumab o Infliximab

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	VD O VI	D. conceptual	D. operacional	Tipo de variable	Nivel de medición
Edad Variable independiente	VI	Número de cumpleaños en una población dada por año o por unidad de tiempo.	Número de años cumplidos desde el nacimiento hasta la actualidad.	Cuantitativa continua de razón	Años
Sexo Variable independiente	VI	Totalidad de características de estructura reproductiva, funciones, fenotipo y genotipo, que diferencia al organismo en masculino y femenino	Tipo de característica genética que determine la reproducción sexual dada de un individuo (hombre o mujer)	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre Mujer
Comorbilidad Variable independiente	VI	Enfermedad coexistente o adicional con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición índice que es objeto de estudio.	Enfermedad coexistente o adicional con referencia a un diagnóstico inicial o con referencia a la condición índice que es objeto de estudio. Ej: Diabetes mellitus tipo2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, obesidad, entre otras.	Cualitativa nominal politómica	1) Ninguna comorbilidad 2) 1 Comorbilidad 3) 2 Comorbilidades 4) 3 ó más comorbilidades.
Tiempo de evolución de Psoriasis Variable independiente	VI	Diferencia en meses del momento del diagnóstico hasta el desenlace.	Meses transcurridos desde la fecha del diagnóstico de Psoriasis hasta Junio 2023.	Cuantitativa continua	Meses.
índice neutrófilo/linfocito previa al tratamiento Variable independiente	VI	Es una herramienta que mide el nivel de autoinflamación del cuerpo por medio del conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos.	El índice neutrófilo/linfocito se calcula dividiendo el conteo de neutrófilos absolutos entre el conteo de linfocitos	Cuantitativa continua	Números arábigos

			absolutos de la Biometría hemática realizada previo a terapia biológica en la consulta del Servicio de Dermatología del CMN SXXI.		
índice neutrófilo/linfocito posterior al tratamiento Variable independiente	VI	Es una herramienta que mide el nivel de autoinflamación del cuerpo por medio del conteo absoluto de neutrófilos y linfocitos.	El índice neutrófilo/linfocito se calcula dividiendo el conteo de neutrófilos absolutos entre el conteo de linfocitos absolutos de la Biometría hemática realizada un año después del inicio de terapia biológica en la consulta del Servicio de Dermatología del CMN SXXI.	Cuantitativa continua	Números arábigos
Severidad de la Psoriasis, previa al inicio del tratamiento	VI	Hace referencia al grado de severidad de Psoriasis mediante el PASI	escala de severidad de Psoriasis, combina la valoración de la severidad de lesiones (eritema, escama y engrosamiento) y el área afectada (miembros inferiores 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%) en una sola cifra que va de 0 a 72 (0-7 leve, 7-12 moderado > 12	Cualitativa ordinal	1.-Leve (0-7) 2.-Moderada (7-12) 3. Severa (>12)

			severo)		
Severidad de la Psoriasis, posterior al inicio del tratamiento	VI	Hace referencia al grado de severidad de Psoriasis mediante el PASI	escala de severidad de Psoriasis, combina la valoración de la severidad de lesiones (eritema, escama y engrosamiento) y el área afectada (miembros inferiores 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%) en una sola cifra que va de 0 a 72 (0-7 leve, 7-12 moderado >12 severo). Realizada un año después del inicio de terapia biológica	Cualitativa ordinal	1.-Leve (0-7) 2.-Moderada (7-12) 3. Severa (>12)

DISEÑO ESTADÍSTICO

Se empleará estadística descriptiva: media con desviación estándar, mediana con rangos intercuantiles, de acuerdo con las curvas de normalidad de cada variable cuantitativa determinadas por la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y frecuencias con porcentajes para las variables cualitativas.

Para la comparación de los grupos se realizará T de Student pareada o test de Wilcoxon, de acuerdo con la normalidad de las variables. Para la correlación de la razón neutrófilo/linfocito vs PASI, se empleará rho de Pearson o Spearman, según la normalidad de las variables.

Se determinará el punto de corte del índice de neutrófilo/linfocito por medio de la curva ROC y el área bajo la curva, el cual será sometido a un análisis para determinar la Sensibilidad, Especificidad, coeficiente de verosimilitud positivo y negativo y la determinación de los valores predictivos positivos y negativos.

Se realizará regresión de Cox para determinar el HR de la variable índice Neutrófilo/linfocito.

Se considerará como significativa una $p < 0.05$.

METODO DE RECOLECCIÓN

Se identificarán a los pacientes con Psoriasis de la base de datos de pacientes atendidos en el servicio de dermatología.

Se buscarán los expedientes electrónicos de cada uno de los pacientes con Psoriasis tratados con anti-TNF-alfa, que cumplan con los criterios de inclusión y se registrará el índice neutrófilo/linfocito de las biometrías hemáticas de estos pacientes desde la primera cita en el servicio de dermatología y al año del tratamiento con anti-TNF-alfa.

Se realizará el índice neutrófilo/linfocito, obteniendo la información de las biometrías hemáticas de estos pacientes desde la primera cita en el servicio de dermatología y al año del tratamiento con anti-TNF-alfa y se identificarán las variables de estudio del sistema electrónico ECE (<http://ece.imss.gob.mx/ece/pages/acceso/login.jsf>).

Se vaciarán los datos en una hoja de captura de datos y en el programa EXCEL y se analizará con el paquete estadístico SPSS v26.

MANIOBRAS PARA EVITAR Y CONTROLAR SEGOS

Control de sesgos de información:

- Se realizará una revisión sistemática de la literatura de la medicina basada en evidencia y de fuentes de información confiable.
- Se utilizarán artículos recientes en fuentes bibliográficas reconocidas.

Control de sesgos de medición:

- Se utilizarán solo biometrías hemáticas realizadas en el Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepúlveda.

Control de sesgos de selección:

- Se evaluará cuidadosamente los criterios de inclusión, exclusión y eliminación durante la selección de los participantes para el estudio.
- Se calculará el tamaño de la muestra para un estudio descriptivo con una población de 10 pacientes, con un intervalo de confianza del 95%.

PRUEBA PILOTO

Se utilizará para evaluar un instrumento ya validado en estudios previos por lo que no se realizará prueba piloto.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA SUR CDMX
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ CMN SXXI
 COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



TÍTULO DEL PROYECTO:
COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ

2022-2023

FECHA	JUN 2022	JUL 2022	AGO 2022	SEP 2022	OCT 2022	NOV 2022	DIC 2022	ENE 2022	FEB 2023	MAR 2023	ABR 2023	MAY 2023
TÍTULO	x											
ANTECEDENTES	x											
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	x											
OBJETIVOS		X										
HIPÓTESIS		X										
PROPÓSITOS			x									
DISEÑO METODOLÓGICO				x								
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					x							
CONSIDERACIONES ÉTICAS						x						
RECURSOS							x					
BIBLIOGRAFÍA								x	x			
ASPECTOS GENERALES										x	X	
ACEPTACIÓN Y AUTORIZACIÓN POR CLIS												+

(PENDIENTE + / APROBADO X)

2023-2024

FECHA	MAY 2023	JUN 2023	JUL 2023	AGO 2023	SEP 2023	OCT 2023	NOV 2023	DIC 2023	ENE 2023	FEB 2023	MAR 2024	ABR 2024
PRUEBA PILOTO	+											
ETAPA DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO		+										
RECOLECCIÓN DE DATOS		+	+									
ALMACENAMIENTO DE DATOS				+								
ANÁLISIS DE DATOS				+	+							
DESCRIPCIÓN DE DATOS					+							
DISCUSIÓN DE DATOS						+						
CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO						+						
INTEGRACIÓN Y REVISIÓN FINAL							+					
REPORTE FINAL							+					
AUTORIZACIONES								+	+			
IMPRESIÓN DEL TRABAJO										+		

PUBLICACIÓN											+		
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

(PENDIENTE + /APROBADO X)

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES, FÍSICOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO

RECURSOS FÍSICOS: Instalaciones del Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepulveda CMN SXXI

RECURSOS MATERIALES: Expedientes electrónicos, computadora VAIO 2018, Programa SPSS v 26, Excel, papelería.

RECURSOS HUMANOS:

- Investigador: Oscar Enrique Lizárraga Benavides
- Asesor metodológico: Eduardo Vilchis Chaparro.
- Asesora clínica: Alicia Lemini López

FINANCIAMIENTO: El hospital cuenta con los recursos necesarios para el estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio será sometido para su aprobación por el Comité de Ética e Investigación, del Hospital de Especialidades Dr Bernardo Sepulveda del Centro Médico Nacional siglo XXI

El presente proyecto de investigación está bajo las consideraciones del Reglamento de la Ley General de Salud, que hace referencia a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, así como también bajo los criterios de la Norma Oficial de Investigación Científica (Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012) que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Para garantizar la pertinencia ética de esta investigación, se parte del reconocimiento de los principios establecidos en el Código de Núremberg, la declaración de Helsinki y las diferentes declaraciones de la Asociación Médica Mundial, la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, además de los principios establecidos en el Informe Belmont en materia de investigación en seres humanos.

Declaración de Helsinki

La Declaración fue originalmente adoptada en junio de 1964 en Helsinki, Finlandia, y ha sido sometida a cinco revisiones y dos clarificaciones, creciendo considerablemente de 11 a 37 párrafos. La Asociación Médica Mundial (AMM) promulgó la Declaración de Helsinki como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Se agregan los párrafos más relevantes sobre los cuales se fundamenta el actual protocolo de investigación:

Párrafo 6: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

Párrafo 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

Párrafo 10: Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta Declaración.

Párrafo 22: El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente y ser justificados en un protocolo de investigación. El protocolo debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración.

Párrafo 25: La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria.

El trabajo de investigación que se llevará a cabo se sujeta al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (1983). De acuerdo con el Art. 17 de este reglamento la investigación deberá de ser considerada "INVESTIGACIÓN SIN RIESGO", en la cual no se realizará ninguna intervención, sin interacción directa con los pacientes y no se utilizarán ni expondrán la identidad o datos personales del sujeto de estudio.

Debido a lo expresado anteriormente, no se incluirá carta de consentimiento bajo información por escrito, previa autorización por el comité local de ética en investigación.

Por lo tanto, durante todo el proceso de la investigación y publicación de resultados se contemplan:

1. Confidencialidad: Los datos obtenidos de cada uno de los participantes serán utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven del estudio y que los datos respecto a su privacidad serán tratados de una forma confidencial. Se protegerá la confidencialidad de los datos de los participantes en la investigación conforme a lo establecido en el artículo 120 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud y en la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Por ello, los datos personales que se registrarán serán disociados registrándolos por claves, serán protegidos por los investigadores y por el propio Centro Médico Nacional siglo XXI, no se reflejará ningún dato sensible, sólo podrá ser revisada por los primeros, y en caso requerido por los comités y autoridades correspondientes.

PAUTAS ÉTICAS INTERNACIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN SERES HUMANOS Preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS/OMS)

1. Respeto a las personas: Todo participante será respetado como agentes autónomos.
2. Beneficencia: Todos los datos obtenidos serán utilizados para brindar conocimiento a las sociedades científicas a fin de mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

El respeto por las personas incluye, a lo menos, dos consideraciones éticas fundamentales:

Respeto por la autonomía, que implica que las personas capaces de deliberar sobre sus decisiones sean tratadas con respeto por su capacidad de autodeterminación; y protección de las personas con autonomía disminuida o deteriorada, que implica que se debe proporcionar seguridad contra daño o abuso a todas las personas dependientes o vulnerables.

La beneficencia se refiere a la obligación ética de maximizar el beneficio y minimizar el daño. Este principio da lugar a pautas que establecen que los riesgos de la investigación sean razonables a la luz de los beneficios esperados, que el diseño de la investigación sea válido y que los investigadores sean competentes para conducir la investigación y para proteger el bienestar de los sujetos de investigación. Además, la beneficencia prohíbe causar daño deliberado a las personas; este aspecto de la beneficencia a veces se expresa como un

principio separado, no maleficencia (no causar daño). La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que se considera moralmente correcto y apropiado, dar a cada uno lo debido.

En la ética de la investigación en seres humanos el principio se refiere, especialmente, a la justicia distributiva, que establece la distribución equitativa de cargas y beneficios al participar en investigación.

NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Los beneficios de este estudio es comparar la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento anti-TNF alfa en pacientes con psoriasis en placas. Los resultados del presente estudio serán manejados de manera confidencial con fines del desarrollo de la estrategia educativa, el desarrollo del estudio y la publicación de los resultados, previa revisión y análisis por parte de asesores, comités revisores y comité editorial. El presente estudio se ajusta a los lineamientos generales en materia de investigación, buenas prácticas médicas y de protección de datos, por lo que:

- Se apegará a las recomendaciones del comité local de investigación y ética.
- Se apega a la normatividad en relación con protección de datos, los cuales serán de uso exclusivo para la investigación.

Resultados

Se incluyeron 34 pacientes con psoriasis tratados con terapia biológica. La mayoría fueron hombres (79.4%), con una mediana de edad de 49 años. La mayoría de los pacientes fueron tratados previamente con metotrexato (50%). El fármaco biológico más empleado fue el adalimumab (85.3%). En cuanto a las comorbilidades, se observó tuberculosis latente en gran parte de los pacientes (32.4%). Se observó un control de la enfermedad importante posterior al fármaco biológico en 58.8% de los pacientes con psoriasis. (Tabla 1, Gráfica 1-2, Figura1)

Al comparar las características bioquímicas antes y después del tratamiento con fármaco biológico de los pacientes con Psoriasis, se obtuvieron los siguientes resultados significativos: Neutrófilos totales, Linfocitos totales, Índice Neutrófilo/Linfocito (INL), PCR, PASI ($p < 0.05$, tabla 2, Gráfica 3)

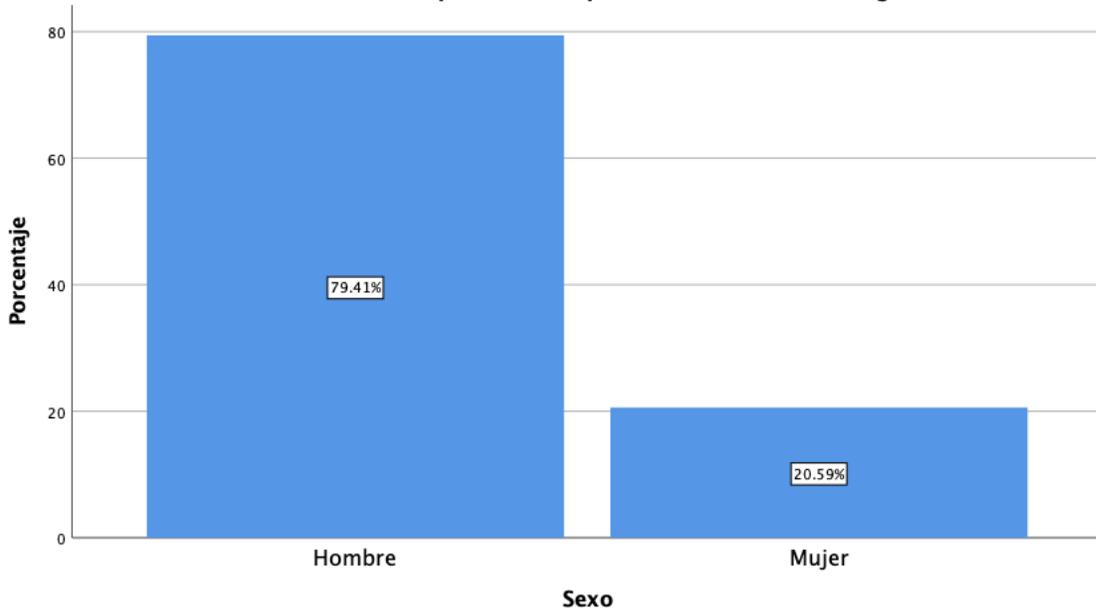
Se correlacionó el INL vs el PASI de los pacientes con psoriasis antes y después del tratamiento con fármaco biológico, sin observarse diferencia significativa entre estos:

Antes, $r=1$, $p=0.321$ y después, $r=0.334$, $p=0.053$.

Se trató de identificar el punto de corte del INL para predecir la respuesta al tratamiento con biológico; sin embargo, no se obtuvo un área bajo la curva significativa, por lo que no se logró obtener la sensibilidad y especificidad de este índice (Gráfica 4. AUC 0.445, IC95%: 0.234-0.655; $p=0.588$).

Población (n)	34
Edad (años)	49 (34.5-61.5)
Género	
Hombre	27 (79.4%)
Mujer	7 (20.6%)
Tratamiento previo a biológico	
Metotrexato	17 (50%)
Ciclosporina	13 (39.4%)
Prednisona	5 (14.7%)
Ácido micofenólico	3 (8.8%)
Tipo de fármaco biológico	
Adalimumab	29 (85.3%)
Etarnecept	3 (8.8%)
Infliximab	1 (2.9%)
Secukinumab	1 (2.9%)
Comorbilidades	
Artritis psoriásica	7 (20.6%)
Diabetes mellitus tipo 2	8 (23.5%)
Hipertensión arterial sistémica	10 (29.4%)
Tuberculosis latente	11 (32.4%)
Control de la enfermedad posterior a fármaco biológico (PASI ≤ 1)	20 (58.8%)
Los resultados se presentan en frecuencias (%) y medianas (q1-q3)	

Gráfica 1. Género de los pacientes con psoriasis tratados con biológico



Gráfica 2. Tipo de biológico empleado para el tratamiento de los pacientes con Psoriasis

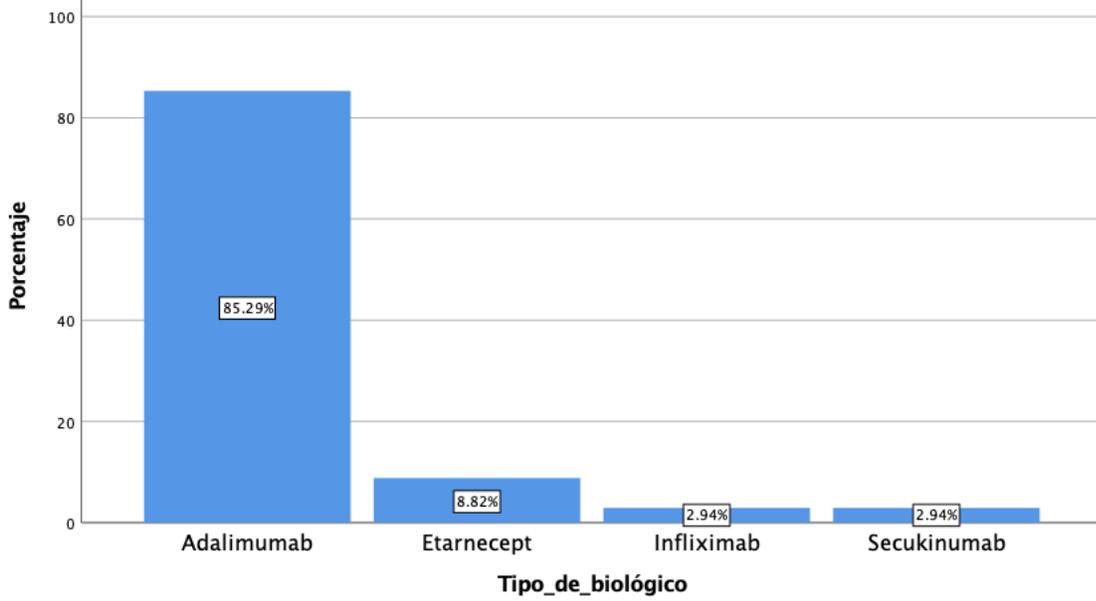
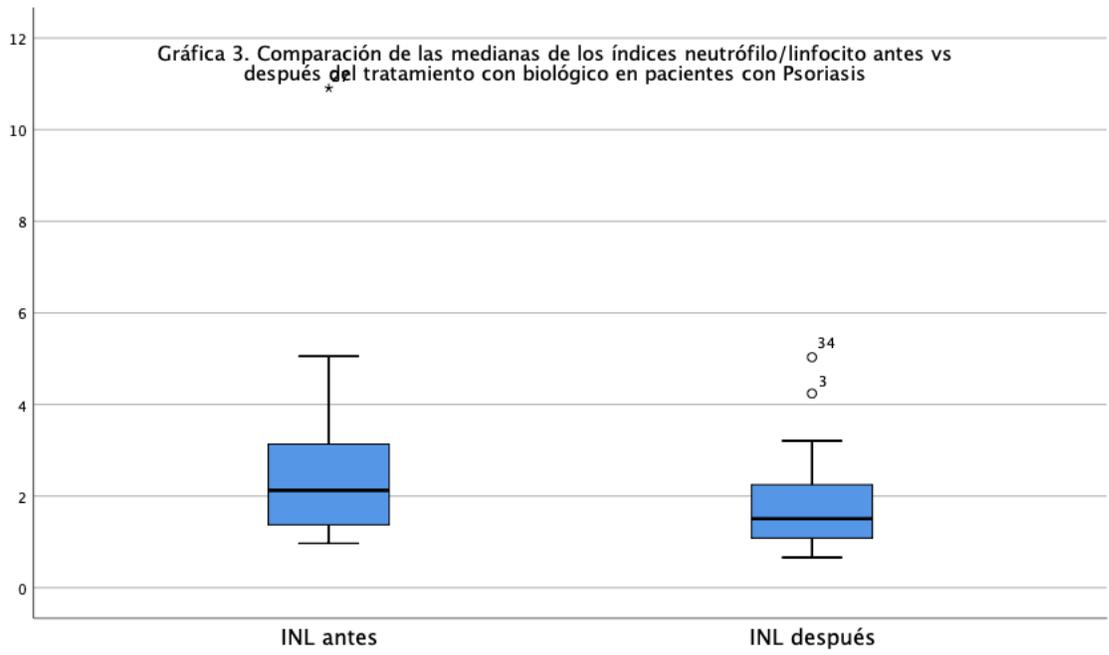
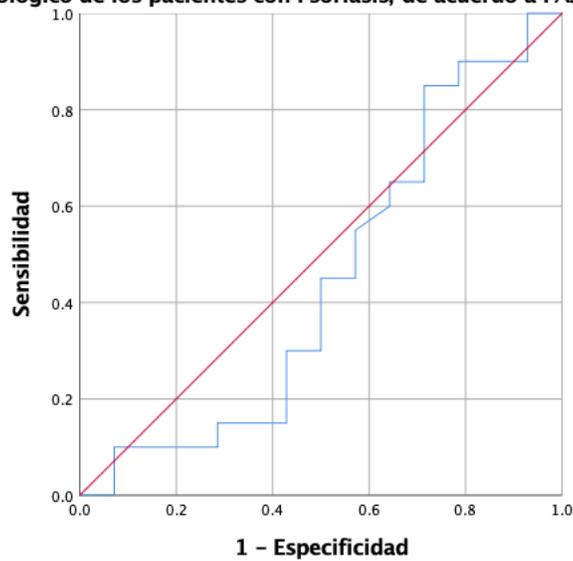


Tabla 2. Comparación de los resultados de laboratorio, índice neutrófilo/linfocito y PASI antes y después del tratamiento con biológico en pacientes con Psoriasis			
	Antes del fármaco biológico	Después del tratamiento biológico	<i>P</i>
Neutrófilos totales/ml	4.5 (3.5-5.6)	3.62 (3.1-4.3)	0.000*
Linfocitos totales/ml	2.08 (1.65-2.6)	2.63 (1.9-3.2)	0.013*
Índice neutrófilo/linfocito	2.1 (1.37-3.14)	1.5 (1.04-2.25)	0.000*
VSG mm/h	10.5 (3.75-23.2)	6 (4-.20.5)	0.332
PCR mg/dl	0.36 (0.22-0.76)	0.22 (0.08-0.51)	0.020*
PASI	6.1 (3.4-7.85)	1 (0-2)	0.000*

Los resultados se presentan en medianas (q1-q3).
 *Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba de Wilcoxon ($p < 0.05$)
 VSG: velocidad de sedimentación globular. PCR: proteína C reactiva. PASI: Índice de la severidad del área de Psoriasis



Gráfica 4. Curva de ROC del índice neutrófilo linfocito para predecir la respuesta al tratamiento con biológico de los pacientes con Psoriasis, de acuerdo a PASI



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Figura 1. Paciente antes y después del tratamiento con terapia biológica



Discusión

Nobari y cols, realizaron un estudio para evaluar la utilidad de la razón neutrófilo/linfocito en la monitorización de la respuesta al tratamiento con anti-TNF-alfa en pacientes con psoriasis. Se incluyeron 80 pacientes, 43 hombres con una media de edad de 39.34 +/- 12.26 años y 37 mujeres con una media de edad de 41.59 +/- 14.28 años. La media de duración de Psoriasis fue de 13.65 +/- 8.41 años para los hombres y de 11-32 +/- 6.98 años para las mujeres. 29% de los pacientes presentaron tabaquismo, 22.5% consumo de alcohol y 55% tuvieron sobrepeso. Se obtuvo una media de la razón neutrófilo/linfocito antes del tratamiento con anti-TNF-alfa de 4.76 +/- 2.12 y posterior al tratamiento de 1.71 +/- 0.93. Con respecto a la severidad de la enfermedad, determinado por el PASI, 2.5% de los pacientes tuvieron una enfermedad de leve

a moderada y 97.5% presentaron enfermedad severa, antes del tratamiento. Posterior al tratamiento, 75% presentaron un PASI leve a moderado y 25% severo. Se observó una diferencia significativa entre la razón neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento con anti-TNF-alfa con una $p = 0.000$, demostrando una disminución importante del índice al año del tratamiento biológico. Con respecto a la diferencia entre la severidad medida con PASI y la razón neutrófilo/linfocito, se observó una disminución significativa del valor del índice en los pacientes con psoriasis leve-moderada y grave, posterior al tratamiento con anti-TNF-alfa. Los autores concluyeron que la razón neutrófilo/linfocito es de utilidad para la monitorización de la respuesta al tratamiento con biológico en los pacientes con Psoriasis (16). En nuestro estudio, se observó una edad similar, los hombres también fueron los más afectados; a diferencia de lo que presentan los autores previos, en nuestro trabajo también incluimos otros fármacos biológicos, tales como el infliximab, etanercept y el secikinumab, aunque la mayor proporción de los pacientes recibieron adalimumab (82.29%). Se observó una disminución significativa en el índice neutrófilo linfocito, al igual que lo presentado por Nobari y cols.

Karabay y cols, realizaron un estudio para evaluar el efecto que tienen los tratamientos sistémicos vs la Psoriasis en la razón neutrófilo/linfocito. Se incluyeron 100 pacientes, 39 mujeres y 61 hombres, con diagnóstico de psoriasis en placas crónica, con una media de edad de 40.8 ± 13.52 años y una duración media de la enfermedad de 150.29 ± 106.4 meses. Se observó una prevalencia de por lo menos una comorbilidad en estos pacientes de 14%; entre estas, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia, fueron la comorbilidad más frecuente. 60% de los pacientes presentaron tabaquismo y 28% consumían alcohol regularmente. La media de PASI basal fue de 15.08 ± 8.81 y de RNL basal fue de 2.34 ± 1.06 . Los pacientes recibieron los siguientes tratamientos: adalimumab (19 pacientes), NB-UVB (7 pacientes), Etanercept (2 pacientes), acitretina (11 pacientes), Metotrexate (30 pacientes), ciclosporina (12 pacientes), ustekinumab (9 pacientes). Se compararon el PASI y RNL a las 12 semanas del tratamiento, encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre el RNL antes y después del tratamiento sistémico, con una $p = 0.001$. (17). Este estudio tiene una semejanza importante con el nuestro, ya que, además del adalimumab, incluye pacientes con otros fármacos biológicos e incluso no biológicos. En sus resultados, también observan una disminución importante entre el índice neutrófilo/linfocito antes y después del tratamiento, lo que sugiere que el índice pudiera ser útil sin importar el tipo de tratamiento sistémico para valorar la respuesta en pacientes con Psoriasis.

An y cols, realizaron un estudio para investigar el cambio en la RNL de los pacientes con psoriasis tratados con biológico. Se estudiaron 75 pacientes con psoriasis vulgar, antes del tratamiento biológico y a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento. La media de edad de los pacientes con Psoriasis fue de 38.7 ± 14.8 años. 50.6% de los pacientes fueron hombres y 49.4% mujeres. La media de duración de la enfermedad fue de 16 ± 8.7 años. Con respecto al tratamiento con biológicos, 34 recibieron adalimumab, 20 infliximab, 11 etanercept y 10 pacientes recibieron ustekinumab. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre la RNL basal, a los 3 y 6 meses posteriores al tratamiento con biológico (1.78 vs 2 vs 1.98 ; $p < 0.001$). Al comparar la RNL entre los diferentes tratamientos biológicos empleados en los 3 tiempos medidos, no se observó diferencia estadísticamente significativa (18,19). Este estudio confirma lo planteado en el párrafo previo; que con cualquier tratamiento biológico se puede observar una diferencia importante en la disminución del índice neutrófilo linfocito antes y después; sin encontrarse diferencias significativas como lo sugiere An y cols.

En nuestro estudio también correlacionamos los índices neutrófilo/linfocito vs PASI antes y después del tratamiento con biológico, sin encontrarse una diferencia significativa. Por lo que no hay relación entre los niveles altos o bajos del INL y la severidad de la enfermedad. Se trató de

obtener un punto de corte del INL de los pacientes antes del tratamiento con biológico para poder determinar su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo; sin embargo, no se obtuvo un resultado significativo en la curva de ROC, por lo que no se logró obtener estos resultados.

Dentro de nuestras limitaciones tenemos un tamaño de muestra pequeño y las dificultades de la falta de datos que se observan en los estudios retrospectivos.

Conclusiones

El índice neutrófilo linfocito tuvo una reducción significativa, respecto a su estado basal, previo a la terapia biológica, comparado a su nivel posterior a la administración de la misma, en pacientes con Psoriasis.

No se observó correlación alguna entre los niveles de INL y la severidad de la enfermedad.

No se observó una curva de ROC significativa, por lo que no se pudo obtener un punto de corte del índice; así como su sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo. Por lo anterior, se sugiere tomar con reserva los resultados de este trabajo y fomentar en otros investigadores realizar otros estudios con los mismos objetivos pero con mayor número de pacientes.

ABREVIATURAS

DLQI Índice de Calidad de Vida en Dermatología

IL Interleucina

LPS Sustancias de origen bacteriano

NAP Proteína activadora de neutrófilos

PASI Índice de la severidad del área de Psoriasis

PCR Proteína C reactiva

RNL Índice neutrofilo/linfocito

SCA Superficie corporal afectada

TNF Factor de necrosis tumoral

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Lancet. 2021 Apr 3;397(10281):1301-1315.
2. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31:205.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133:377.
4. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. J Am Acad Dermatol 2014; 70:512.

5. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:394.
6. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76:290.
7. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370:272.
8. Elmets CA, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 1073-1113.
9. Paliogiannis P, Satta R, Deligia G, Farina G, Bassu S, Mangoni AA, et al. Associations between the neutrophil-to-lymphocyte and the platelet-to-lymphocyte ratios and the presence and severity of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2019 Feb;19(1):37-45.
10. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):223–7.
11. Wang WM, Jin HZ. Role of Neutrophils in Psoriasis. *J Immunol Res*. 2020;2020:3709749.
12. 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;37(2):202–6.
13. Zabotti A, Tinazzi I, Aydin SZ, McGonagle D. From Psoriasis to Psoriatic Arthritis: Insights from Imaging on the Transition to Psoriatic Arthritis and Implications for Arthritis Prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Jun 1;22:23–31.
14. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal*. 2021;122(7):474–88.
15. 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. *Journal of Dermatology*. 2017 Oct 1;44(10):1112–21.
16. Najar Nobari N, Shahidi Dadras M, Nasiri S, Abdollahimajd F, Gheisari M. Neutrophil/platelet to lymphocyte ratio in monitoring of response to TNF- α inhibitors in psoriatic patients. *Dermatol Ther*. 2020 Jul 1;33(4): 30-45
17. Karabay EA, Çerman AA, Demir D, Altunay IK. The effects of systemic Psoriasis therapies on the C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio. *Ann Dermatol*. 2019;31(6):601–10.
18. 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;37(2):202–6.
19. 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 Dec 1;22(1).
20. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3): BMi-BMii.
21. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent*. 2014 Summer;81(3):4-13.

22. Ley General de Salud. Ciudad de México: H. Congreso de la Unión; 1984. Disponible en <https://asociacionale.org.mx/wp-content/upload/2015/12/Ley-General-d-Salud.pdf>
23. Criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012. Diario Oficial de la Federación, 4 de enero de 2013.
24. Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283: 2701-2711

ANEXOS



ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA

Iniciales o NSS: _____

Folio _____

Edad: _____

Sexo: 1 () Femenino 2 () Masculino

Tiempo de diagnóstico de la enfermedad: 1 () Menos de 1 año 2 () De 1 a 5 años
3 () De 5 a 10 años. 4 () Más de 10 años

Tratamiento con Metotrexate: 1 () Si 2 () No

Tratamiento con Ciclosporina: 1 () Si 2 () No

Tratamiento Anti-TNF utilizado:

(Etarnecept) (Adalimumab) (Infliximab)

Escala PASI previo al tratamiento ()

Escala PASI al año de tratamiento ()

INL Inicial ()

INL final ()

Tiempo de evolución de Psoriasis en meses:

Comorbilidad:

- 1) Sin comorbilidad
- 2) 1 comorbilidad
- 3) 2 comorbilidades
- 4) 3 o mas comorbilidades



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMA HOSPITAL DE ESPECIALIDADES

Fecha: Ciudad de México, 09 de Mayo del 2023

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del **Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr Bernardo Sepulveda”** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Biometría hemática
- d) Comorbilidad
- e) Tiempo de evolución de Psoriasis
- f) Tratamiento utilizado
- g) PASI inicial y final

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA”**, cuyo propósito es producto comprometido la elaboración de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente
Nombre: Alicia Lemini López
Categoría contractual:
Investigador(a) Responsable

Paseo de la Reforma No. 476, Mezzanie Oriente, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06600, Ciudad de México
Tel. 55 5238 2700, Ext. 10000, 10000 www.imsss.gob.mx



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 ÓRGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA DESCONCENTRADA SUR CDMX
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ CMN S.
 COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



TÍTULO DEL PROYECTO:
COMPARACIÓN DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCÍTICO ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF ALFA EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ

2022-2023

FECHA	JUN 2022	JUL 2022	AGO 2022	SEP 2022	OCT 2022	NOV 2022	DIC 2022	ENE 2022	FEB 2023	MAR 2023	ABR 2023	MAY 2023
TÍTULO	x											
ANTECEDENTES	x											
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	x											
OBJETIVOS		X										
HIPÓTESIS		X										
PROPÓSITOS			x									
DISEÑO METODOLÓGICO				x								
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					x							
CONSIDERACIONES ÉTICAS						x						
RECURSOS							x					
BIBLIOGRAFÍA								x	x			
ASPECTOS GENERALES										x	X	
ACEPTACIÓN Y AUTORIZACIÓN POR CLIS												+

(PENDIENTE + / APROBADO X)

2023-2024

FECHA	MAY 2023	JUN 2023	JUL 2023	AGO 2023	SEP 2023	OCT 2023	NOV 2023	DIC 2023	ENE 2023	FEB 2023	MAR 2024	ABR 2024
PRUEBA PILOTO	+											
ETAPA DE EJECUCIÓN DEL PROYECTO		+										
RECOLECCIÓN DE DATOS		+	+									
ALMACENAMIENTO DE DATOS				+								
ANÁLISIS DE DATOS				+	+							
DESCRIPCIÓN DE DATOS					+							
DISCUSIÓN DE DATOS						+						
CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO						+						
INTEGRACIÓN Y REVISIÓN FINAL							+					
REPORTE FINAL							+					
AUTORIZACIONES								+	+			
IMPRESIÓN DEL TRABAJO										+		
PUBLICACIÓN										+		

(PENDIENTE + / APROBADO X)

