



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# **Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

**Paula Andrea López García**

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina- Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014

# **Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

**Paula Andrea López García**

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de:  
**Especialista en Dermatología**

Director:

Doctor Héctor José Castellanos Lorduy

Codirector:

Doctora Ismena Ona Mockus Sivikas

Doctora Luz Helena Aranzález

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina- Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014



*A Tita, la abuela más hermosa del mundo, por ser incondicional*

*A mis padres, por su compañía, por ser como hermanos*

*A mi hermano menor que es el más grande de todos, por ser mi modelo a seguir*

*A mis tías por darme la mano en éste camino*

*A mi amado novio por llenar mi corazón.*

*Principalmente a mi pequeño hijo Juan Santiago,*

*por hacer que todo lo imposible sea posible*

*por permitirme ser madre y dermatóloga durante éstos tres años*

*por compartirme con los pacientes y con los libros.*

*A la vida, porque cada reto está perfectamente diseñado para crecer*

*A Dios, por la justicia.*



## **Agradecimientos**

Deseo expresar agradecimiento al profesor Héctor José Castellanos Lorduy, quien con su experiencia en el tema de la psoriasis, deseaba estudiar el papel de la leptina en ésta patología.

A las profesoras Ismena Ona Mockus Sivikas y Luz Helena Aranzález Ramírez, quienes con su experiencia de investigación en el tema de las adipoquinas, deseaban realizar una investigación sobre éstas hormonas en la psoriasis.

A Flor Elena Chávarro, por su gran disposición.

A todo el grupo de investigación, por unir armoniosamente sus ideas y trabajar juntos.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar los valores séricos de leptina, adiponectina, ghrelina y el índice HOMA-IR, en pacientes con diagnóstico de psoriasis y establecer si existe una asociación entre éstos valores y la severidad de su patología.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron 14 pacientes con psoriasis en placas, se realizó la clasificación de gravedad de la enfermedad mediante el PASI, el cálculo del IMC, la medición de leptina, adiponectina e insulina mediante ELISA, ghrelina por RIA y el cálculo del HOMA-IR a partir del valor de glucemia (método colorimétrico) e insulina.

**Resultados:** El 57% (8/14) presentó un IMC mayor a 25, aunque solo 5 de 14 pacientes presentaron hiperglucemia, el 85.7% (12/14) presentó resistencia a la insulina. El 42.8% (6/14) presentó un PASI mayor a 5, el 14% (2/14) presentó PASI mayor de 10, el 80% tuvo psoriasis leve (PASI menor de 10). Los valores de ghrelina, leptina y adiponectina fueron mayores en mujeres. La diferencia del valor de la leptina en mujeres comparado con hombres fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). El 64% de los pacientes (9 de 14) presentó hiperleptinemia. El valor de leptina tuvo una tendencia a aumentar a mayor IMC. El valor de ghrelina tuvo una tendencia a disminuir a mayor IMC. Se encontraron valores elevados de ghrelina en el 28% de los pacientes, aunque no tuvieron significancia estadística. Los pacientes con PASI  $\geq 5$  presentaron valores mayores de IMC, leptina, ghrelina, glucemia, HOMA-IR y niveles menores de adiponectina en comparación con los pacientes con PASI  $< 5$ , aún cuando éstas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** se encontró coexistencia de psoriasis y resistencia a la insulina en el 85.7% de los pacientes, mayores valores hormonales en el género femenino comparado con el género masculino, siendo la elevación de la leptina en las pacientes de género femenino, estadísticamente significativa. Se observó una tendencia al aumento de leptina, ghrelina, glucemia y HOMA-IR en pacientes con PASI  $\geq 5$  y menores de adiponectina comparado con los pacientes con PASI  $< 5$ , aún cuando éstas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Palabras clave:** Psoriasis, Leptina, Adiponectina, Ghrelina, Insulina, PASI, Adipoquinas.

## **Abstract**

**Objective:** To determine serum levels of leptin, adiponectin, ghrelin and HOMA-IR index in patients diagnosed with psoriasis and to establish if an association between these values and the severity of their condition exists.

**Methods and materials:** 14 patients with plaque psoriasis were included, the classification of disease severity was performed using the PASI, the BMI calculation, measurement of leptin, adiponectin and insulin by ELISA, RIA and ghrelin by calculating the HOMA -IR from the value of glucose (colorimetric method) and insulin.

**Conclusions:** coexistence of psoriasis and insulin resistance in 85.7% of patients, higher hormone levels in female compared with male gender was found, being the elevation of leptin in female patients, statistically significant. An increasing trend of leptin, ghrelin, glucose and HOMA-IR in patients with PASI > 5 and lower levels of adiponectin compared with patients with PASI <5, even though these differences were not statistically significant was observed.

**Keywords:** Psoriasis, Leptin, Adiponectin, Ghrelin, Insulin, PASI, Adipokines.



# Contenido

	pág.
INTRODUCCIÓN.....	17
OBJETIVOS .....	19
OBJETIVO GENERAL .....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
1. LA PSORIASIS .....	20
1.1 DEFINICIÓN .....	20
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.3 PATOGÉNESIS .....	21
1.3.1 Factores Genéticos. ....	21
1.3.2 Factores Ambientales.....	22
1.3.3 Factores Inmunológicos. ....	24
1.3.4 Angiogénesis.....	26
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	27
1.5 MEDIDAS DE LA SEVERIDAD DE LA PSORIASIS.....	39
2. ADIPOQUINAS.....	44
2.1 GENERALIDADES.....	44
Figura elaborada por LÓPEZ P. Las acciones proinflamatorias de la leptina y antiinflamatorias de la adiponectina. ....	45
2.2 LEPTINA.....	46
2.2.1 Generalidades.....	46
2.2.2 Mecanismo de Acción. Actúa en el sistema nervioso central y tejidos periféricos uniéndose a los receptores codificados por lepr en humanos (obr), que pertenece a la familia de receptores de citoquinas clase 1, entre los cuales, es el LEP-Rb el que tiene el papel más importante en la función hipotalámica, con mayor expresión en los núcleos arcuato, dorsomedial, ventromedial y ventral premamilar. ....	46
2.2.3 Efectos.....	47
2.2.4 Leptina y Psoriasis. En la hipótesis de la leptina se plantea que la leptina contribuye a la patogénesis y mantenimiento de la autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos, en cambio la malnutrición y estados de deficiencia nutricional podrían proteger al individuo de los procesos autoinmunes pero predisponer a infecciones. ....	48
2.3 ADIPONECTINA.....	48

## Contenido

---

2.3.1 Generalidades.....	48
2.3.2 Estructura.....	49
2.3.3 Mecanismo de acción.....	49
2.3.4 Efectos clínicos. ....	49
2.4 OTRAS ADIPOQUINAS.....	52
3. GHRELINA.....	53
RESULTADOS ESPERADOS.....	55
DISEÑO METODOLÓGICO.....	56
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	56
Pacientes con diagnóstico clínico y/o histológico de psoriasis realizado por el dermatólogo.....	56
Mayores de 18 años. ....	56
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	56
VARIABLES CLÍNICAS DE MEDICIÓN.....	56
VARIABLES PARACLÍNICAS DE MEDICIÓN.....	56
PROCEDIMIENTOS.....	58
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	59
COSTOS Y FINANCIACIÓN.....	60
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	61
RESULTADOS.....	62
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	66
CONCLUSIONES.....	67
BIBLIOGRAFÍA.....	68
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	77
ANEXO 2. INSTRUMENTO 1: VARIABLES CLÍNICAS.....	80
ANEXO 3. INSTRUMENTO 2: VARIABLES PARACLÍNICAS.....	81

## Lista de Ilustraciones

Ilustración 1. Fenómeno de Koebner en Psoriasis .....	23
Ilustración 2. Psoriasis en área de un tatuaje.....	24
Ilustración 3. Psoriasis en placas.....	28
Ilustración 4. Placa de psoriasis.....	28
Ilustración 5. Signo de Auspitz o rocío sangrante en una placa de psoriasis. ....	29
Ilustración 6. (Izquierda) Hiperplasia psoriasiforme e hiperqueratosis confluyente .....	30
Ilustración 7. Dilatación de los vasos sanguíneos de la dermis papilar. ....	30
Ilustración 8. Micropústula de Kogoj (izquierda) y microabsceso de Munro (derecha) .....	30
Ilustración 9. Generalidades y clínica de la psoriasis .....	32
Ilustración 10. Psoriasis en gotas o guttata.....	33
Ilustración 11. Psoriasis pustulosa.....	34
Ilustración 12. Acrodermatitis continua .....	35
Ilustración 13. Psoriasis inversa.....	35
Ilustración 14. Hoyuelos (pits) ungulares. ....	36
Ilustración 15. Onicolisis distal.....	37
Ilustración 16. Signo de la gota de aceite, onicolisis distal y hemorragias en astilla (flechas) imagen de la izquierda. Onicolisis, líneas de Beau y hemorragias en astilla (central) e hiperqueratosis subungular (derecha).....	37
Ilustración 17. Índice de área y gravedad de la psoriasis: PASI .....	40
Ilustración 18. El tejido adiposo y sus efectos en las células inflamatorias.....	45
Ilustración 19. Efectos de las adipoquinas: Leptina y Adiponectina.....	51
Ilustración 20. Efectos de la Ghrelina.....	54
Ilustración 21. Metodología.....	57
Ilustración 22. Variables paraclínicas.....	59

## Lista de Tablas

Tabla 1. PGA ( <i>Physician Global Assessment</i> ) .....	41
Tabla 2. Caracterización de los sujetos incluidos.....	62
Tabla 3. Hormonas y HOMAR-IR según el género .....	63
Tabla 4. Variables vs PASI .....	65

## Lista de Símbolos y Abreviaturas

<b>Símbolo</b>	<b>Término</b>
<	Menor a
≤	Menor o igual a
>	Mayor
≥	Mayor o igual a
=	Igual
#	Número

<b>Subíndice</b>	<b>Término</b>
dL	Decilitros
ml	Mililitros
mg	Miligramos
ng	nano gramos
mm <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
μL	micro litros
L	Litros
UI	Unidades Internacionales

<b>Abreviatura</b>	<b>Término</b>
ELISA	Ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas o <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
HLA	Antígeno leucocitario humano
HOMA-IR	<i>Homeostatic model assessment for insulin resistance</i>
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
INF	Interferón
JAK	Janus quinasas
Linfocitos Th	Linfocitos T ayudadores, sean 1, 2 o 17
NFκB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
PASI	Índice de área y gravedad de la psoriasis ( <i>Psoriasis area and severity index</i> )
PGA	Evaluación Global del Médico o <i>Physicians Global Assesment</i>
RIA	<i>Radioimmunoassay</i> o radioinmunoanálisis
TCR	Receptor de célula T
TLR	Receptores tipo toll ( <i>toll like receptors</i> )
TNF	Factor de Necrosis Tumoral

## Glosario

**ADIPONECTINA:** es una adipoquina importante en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos, sus niveles son inversamente proporcionales al índice de masa corporal y aumenta la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos.

**ADIPOQUINA:** polipéptidos producidos por los adipocitos con importantes funciones autocrinas, paracrinas y endocrinas.

**AUTOANTÍGENOS:** antígeno capaz de estimular la producción de anticuerpos del mismo sujeto al que pertenece el antígeno.

**AUTOCRINO:** mecanismo mediante el cual una sustancia secretada actúa en los receptores de superficie de la misma célula que la produce.

**CITOCINAS:** son proteínas que regulan la función celular de las células que las producen y de otros tipos celulares, tienen funciones de comunicación intercelular, proliferación, diferenciación celular, quimiotaxis, modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas a las producidas por los linfocitos, monocinas por monocitos, adipoquinas por adipocitos o interleucinas por células hematopoyéticas. Hay citocinas con efecto pro inflamatorio y anti inflamatorio.

**COMUNICACIÓN ENDOCRINA:** es aquella en la cual la célula endocrina secreta una hormona para que actúe en una célula blanco.

**ELISA:** Ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas o *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, es una técnica de inmunoensayo en la cual un antígeno se detecta mediante un anticuerpo enlazado a una enzima capaz de generar un producto detectable mediante espectrofotometría. En ésta técnica se aprovecha la especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo y la sensibilidad de las pruebas enzimáticas.

**EPIGENÉTICA:** son fenómenos que no alteran la secuencia de ADN pero sí su expresión, tales como los patrones de metilación del ADN, la impronta genética, la acetilación, metilación y fosforilación de histonas.

**GHRELINA:** es una hormona sintetizada en el estómago, es el ligando natural del receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento, tiene un papel en la regulación del metabolismo energético.

**HOMA-IR *Homeostatic model assessment for insulin resistance*:** es un índice simple, usado frecuentemente en la clínica y en actividades de investigación para determinar si existe resistencia a la insulina. Usa el valor de la glucosa en ayunas en mg/dL multiplicado por la insulina en ayunas en micro unidades/mL / 405 (constante). Un valor mayor de 2 indica resistencia a la insulina.

## Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)

---

**INTERFERÓN:** son citocinas secretadas por múltiples células del sistema inmunológico, reciben su nombre por su capacidad de interferir con la replicación viral. Los interferones tipo 1 están representados por el interferón alfa y beta, los primeros producidos principalmente por leucocitos y los segundos por fibroblastos. Los interferones tipo 2 están representados por el interferón gamma producido por los linfocitos activados, actuando como una linfocina.

**INTERLEUCINAS:** son citocinas producidas principalmente por los leucocitos.

**IMPRINTING:** son genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de tener un cambio en la secuencia de ADN.

**ÍNDICE DE MASA CORPORAL:** es una medida clínica indirecta del grado de grasa corporal. La fórmula es  $\text{peso} / (\text{talla}/100)^2$ . Expresando el peso en kilogramos y la talla en metros.

**INSULINA:** es una hormona producida por las células beta del páncreas, es esencial para la vida e interviene principalmente en el metabolismo de los carbohidratos.

**JAK:** *Janus quinasas* son una familia de proteínas pertenecientes a las enzimas asociadas a receptores de citocinas, son tirosinas quinasas no específicas y forman parte de la vía de señalización que regula la expresión génica

**LEPTINA:** péptido no glicosilado, perteneciente a la super familia de las citoquinas tipo 1, con actividad hormonal y efectos en la regulación energética y del apetito. Es producida por los adipocitos del tejido adiposo blanco, considerándose la principal adipoquina.

**LIPOTOXICIDAD:** el exceso de ácidos grasos que se acompaña de la acumulación de triglicéridos en las células de gran variedad de tejidos, incluyendo los miocitos esqueléticos y cardíacos, hepatocitos y células beta pancreáticas, produciendo crónicamente disfunción e injuria celular.

**LOCUS:** es una posición fija en un cromosoma, como la posición de un gen.

**NFκB:** factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, es un complejo proteico que controla la transcripción del ADN, se encuentra en la mayoría de células y está implicado en la respuesta celular a diversos estímulos como la radiación UV, citocinas, antígenos bacterianos y virales.

**ob/ob:** modelo mudo con delección del gen de leptina.

**OBESIDAD:** es una pandemia, caracterizada por un estado de exceso de tejido adiposo, si bien los adipocitos pueden ser hipertróficos o hiperplasia de los mismos y los mecanismos fisiopatológicos tanto genéticos como ambientales. La clasificación más aceptada es la de la organización mundial de la salud. Obesidad grado 1 (sobrepeso) índice de masa corporal de 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, grado 2: 30-39.9 kg/m<sup>2</sup>, grado 3 (obesidad severa o mórbida): mayor o igual a 40 kg/m<sup>2</sup>.

**OREXIGÉNICO:** con efecto estimulante del apetito.



## Glosario

---

**PARACRINO:** modo de acción hormonal en el cual la hormona se une a los receptores y afecta la función de células cercanas a la célula que la produjo.

**PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*):** índice clinimétrico cuyo objetivo es evaluar la severidad de la psoriasis en un punto en el tiempo, teniendo en cuenta el porcentaje de superficie corporal comprometida y las características clínicas de las placas de psoriasis tales como el eritema, la induración y la descamación, guiando la elección del tratamiento y evaluando la respuesta terapéutica.

**PPARs *Peroxisomme proliferator activated receptors*:** grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción, regulando la expresión de genes. Tienen un rol esencial en la regulación de la diferenciación celular, desarrollo y metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas.

**PSORIASIS:** enfermedad inflamatoria multisistémica crónica, de severidad variable, mediada inmunológicamente, con trasfondo genético y factores ambientales asociados a su exacerbación. Se caracteriza por la hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos que clínicamente se expresa como lesiones cutáneas tipo placas eritematosas y descamativas caracterizadas por exacerbaciones y remisiones en su presentación más común. Asociada a múltiples patologías como artritis psoriática, enfermedad coronaria, obesidad y síndrome metabólico, con gran impacto en la calidad de vida del paciente.

**QUERATINOCITO:** son las células predominantes en la epidermis, su origen es ectodérmico, se encuentran en constante recambio y pasan por modificaciones importantes desde la capa basal hasta el estrato córneo.

**QUIMIOKINAS:** son proteínas de pequeño tamaño pertenecientes a la familia de citoquinas, tienen la capacidad de inducir quimiotaxis.

**RIA: *Radioimmunoassay* o radioinmunoanálisis,** es una técnica de laboratorio usada para medir la concentración de antígenos (como hormonas) basándose en la detección de la reacción de los complejos antígeno anticuerpo usando sustancias marcadas radiactivamente (radioligandos) de manera directa o indirecta.

**SÍNDROME METABÓLICO:** es una constelación de manifestaciones que se conforman en un factor de riesgo importante para enfermedad arterial coronaria, diabetes, enfermedad cerebro vascular, hígado graso y cáncer. Según las guías de la AHA (American Heart Association) de 2005, se diagnostica si cumple 3 de los 5 criterios siguientes: 1. Glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dL o que reciba medicamentos para el manejo de la hiperglicemia 2. Presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg o que reciba medicamentos antihipertensivos 3. Triglicéridos  $\geq 150$  mg/dL o manejo para hipertrigliceridemia 4. HDL-C  $< 40$  mg/dL en hombres o  $50$  mg/dL en mujeres o recibiendo medicamentos para reducir el nivel de colesterol HDL 5. Circunferencia abdominal  $\geq 90$  cm en hombres y  $\geq 80$  cm en mujeres.

**SUPERANTÍGENOS:** son un grupo de proteínas virales y bacterianas con la capacidad de activar simultáneamente grandes números de células T.

**RESISTENCIA A LA INSULINA:** es un estado en el cual cierta concentración de insulina produce un efecto biológico menor al esperado. En la resistencia a la insulina hay mayor secreción hormonal para intentar mantener una homeostasis de los lípidos y la glucosa. Se presenta resistencia a la insulina en una variedad de entidades como la obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, síndrome metabólico. Clínicamente no hay un solo test de laboratorio para diagnosticar el síndrome de resistencia a la insulina.

**TLR:** *toll like receptor* son una familia de proteínas que hacen parte del sistema inmune innato, reconocen patrones moleculares de agentes infecciosos y estimulan la respuesta inflamatoria.

**TNF:** *tumor necrosis factor o factor de necrosis tumoral*, es una citocina, ha recibido otros nombres como caquexina. Es un glucopéptido, su gen está localizado en el cromosoma 6, región 6p21.

# Introducción

La psoriasis corresponde al 8% de las consultas dermatológicas y tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, es una patología inflamatoria sistémica y crónica, con manifestaciones principalmente cutáneas. Aunque la mayoría de los pacientes exhiben lesiones dermatológicas, que en el 90% de los casos son placas eritematosas descamativas y pruriginosas, no debe olvidarse la existencia de diversas variedades clínicas de la misma, así como sus manifestaciones unguales y articulares, además de la concurrencia con patologías como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria.

En la práctica diaria de la formación como dermatólogos, los estudiantes se ven enfrentados a pacientes con psoriasis, a su vez, los médicos generales y especialistas de otras ramas de la medicina atienden frecuentemente a pacientes con antecedente de psoriasis.

Desde hace unos años, se resalta la importancia de las adipoquinas, hormonas producidas por el tejido adiposo, con importantes funciones en la regulación metabólica. También se ha descrito su papel en los mecanismos inmunológicos, realizando mediciones de los niveles hormonales de leptina, adiponectina, y ghrelina en diversas entidades cuyo mecanismo patológico esencial es la inflamación, siendo la psoriasis una enfermedad inflamatoria en la cual las alteraciones inmunológicas y la asociación con patologías hormonales, es importante estudiar ésta materia.

No existen en Colombia otros trabajos de investigación en psoriasis que intenten establecer la relación entre los niveles hormonales y la gravedad de la patología. Deseamos abrir las puertas a una línea de investigación en la que confluyen la dermatología y la endocrinología, ampliando el conocimiento respecto a los mecanismos fisiopatológicos de la psoriasis, en miras a objetivos terapéuticos novedosos basados en éstas descripciones y en implementar conductas de control de los factores externos relacionados con la exacerbación y severidad de la psoriasis, para ofrecer al paciente condiciones de tratamiento y seguimiento óptimos.

## **Justificación**

La psoriasis es una patología crónica, multisistémica, inflamatoria y con trasfondo genético, que tiene como principales manifestaciones las derivadas de la inflamación cutánea crónica, pero cuya fisiopatología va más allá de los límites de la piel. Es clara la frecuencia de artritis psoriásica y la asociación de la psoriasis con patologías relacionadas con disfunción del sistema endocrinológico.

Son cada vez más frecuentes las descripciones en la literatura de las adipoquinas, hormonas producidas por el tejido adiposo con funciones hormonales complejas, y también con importantes efectos inmunológicos, siendo las principales la leptina y adiponectina. A su vez, la ghrelina, hormona sintetizada por células gástricas, desempeña un papel sobre el apetito y participa en funciones metabólicas diversas. Todas tienen efectos sobre las células del sistema inmunológico.

Los pacientes con psoriasis presentan alteraciones de la sensibilidad a la insulina y disfunción de ejes hormonales relacionados con el tejido adiposo. Los valores circulantes de ghrelina, adiponectina y leptina han sido descritos como alterados en patologías inflamatorias.

Es nuestro objetivo realizar la determinación de los valores séricos hormonales en pacientes con psoriasis, como aproximación inicial de esta extensa área del conocimiento y establecer si se asocian a la severidad de la psoriasis. No conocemos reportes de estudios similares en pacientes con psoriasis en nuestro país y anticipamos la necesidad de iniciar el camino de investigación en ésta línea.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Determinar los niveles séricos de leptina, adiponectina, ghrelina y el HOMA-IR, en pacientes con diagnóstico de psoriasis y establecer si existe una asociación entre estos valores y la severidad de su patología.

### **Objetivos Específicos**

1. Establecer el nivel sérico de leptina, adiponectina, ghrelina y determinar el índice HOMA-IR en pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en Bogotá, Colombia.
2. Comparar los niveles séricos de leptina, adiponectina, ghrelina y el índice HOMA-IR en pacientes con psoriasis asociada a sobrepeso y en pacientes con psoriasis e índice de masa corporal normal.
3. Determinar el nivel sérico de leptina, adiponectina y ghrelina en función del género en pacientes con psoriasis.
4. Comparar el valor de leptina, adiponectina y ghrelina en los pacientes con psoriasis no severa y con psoriasis severa.
5. Establecer si existe una relación entre el nivel sérico de leptina, adiponectina y ghrelina, y la resistencia a la insulina medida por el índice HOMA-IR.

# 1. La Psoriasis

## 1.1 Definición

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, frecuente y multifactorial, mediada inmunológicamente, caracterizada por la proliferación exagerada de queratinocitos en regiones focales de la epidermis, secundaria a la activación de los linfocitos T. Su evolución clínica es crónica, caracterizada por recaídas y periodos libres de síntomas, presenta compromiso multisistémico, siendo las manifestaciones cutáneas las más frecuentes, seguidas por las articulares en hasta una tercera parte de los pacientes. La inflamación cutánea crónica es un componente imprescindible tanto en la patogénesis como en la persistencia de la misma. Se describe la asociación de la psoriasis con diversas patologías sistémicas de origen inmunológico e inflamatorio. Dada su frecuencia e importantes comorbilidades, tiene un impacto social importante, así como en la calidad de vida de los pacientes.

Como menciona Cowden et al<sup>1</sup>, antiguamente la psoriasis, lepra y otras enfermedades cutáneas inflamatorias eran consideradas la misma patología. En el siglo XIX iniciaron descripciones que la diferenciaban de otros procesos dermatológicos. Bechet expresó “La psoriasis es el antídoto para el ego de los dermatólogos”.

*Psora* se refiere a lo pruriginoso, *Lepra* de la palabra griega *lopos* (epidermis) y *lepo* (escama). Hipócrates 460-377 DC utilizaba la palabra *lopoi* para describir las erupciones secas, descamativas y desfigurantes. Celso 25 AC-45 DC, describió una enfermedad papuloescamosa. Galeno 133-200 DC fue el primero en utilizar el término psoriasis, pero su descripción no concuerda con la patología que actualmente llamamos psoriasis, sino con la dermatitis seborreica. Por siglos, hubo estigmatización de los pacientes con psoriasis recibiendo el mismo trato de los pacientes con lepra. En 1809 Willan describió la psoriasis bajo el término *lepra vulgaris*, finalmente Gibert y Hebra llamaron psoriasis a la descripción de Willan.

---

<sup>1</sup> COWDEN A, VAN VOORHEES A. *Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. Treatment of Psoriasis*. En: Milestones in Drug Therapy 2008, pp 1-9

## 1.2 Epidemiología

La psoriasis presenta una distribución mundial. Los datos epidemiológicos estiman una prevalencia del 1 -2% en la población de Estados Unidos, con 150 000 casos diagnosticados anualmente, describen 2.5% en caucásicos, 1.2% en afroamericanos y 0.4% en asiáticos<sup>1</sup>. Se describe una prevalencia de 0-11.8% en diferentes poblaciones, según el método utilizado para obtener estos datos epidemiológicos se requieren estudios más grandes que determinen los datos epidemiológicos concernientes a esta patología en Colombia<sup>2</sup>.

En la ciudad de Bogotá, se describió en el año 2004, que la psoriasis comprendía el 3% de las consultas de dermatología<sup>3</sup>. La psoriasis vulgar compromete al 85-90% de los pacientes con psoriasis<sup>4</sup> y la psoriasis en gotas (guttata) el 10%<sup>5</sup>. En un estudio observacional descriptivo realizado en la ciudad de Medellín por Vélez et al<sup>2</sup>, de los 93 pacientes en manejo con fototerapia, la edad promedio fue de 45 años, el promedio de evolución de la enfermedad de 14 años y el 43% tenía enfermedades asociadas.

La distribución de la psoriasis es igual en ambos géneros y el comportamiento según la edad es bimodal, presenta un pico de incidencia entre los 15-30 años y otro entre los 50-60 años, siendo más severa a menor edad de presentación<sup>6</sup>.

La prevalencia de artritis psoriática en la población general se describe entre el 0.04-0.4% y en pacientes con psoriasis se estima entre un 5-40%<sup>7</sup>.

## 1.3 Patogénesis

La psoriasis es mediada por elementos de la inmunidad innata y adaptativa, por la interrelación de los factores inmunes producidos por las células dendríticas, queratinocitos y linfocitos T en las placas psoriáticas<sup>8</sup>, se describe su asociación a otras patologías de origen inflamatorio como la artritis psoriática, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad coronaria, así como componentes del síndrome metabólico. Por lo tanto, sus implicaciones clínicas y de tratamiento van más allá del compromiso cutáneo<sup>9</sup>. La etiología de la psoriasis es desconocida, sin embargo en su patogénesis hay una confluencia de factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

**1.3.1 Factores Genéticos.** La psoriasis es considerada una enfermedad genética compleja caracterizada por el fenómeno inflamatorio no regulado. Una tercera parte de los pacientes con psoriasis refieren antecedentes familiares de la misma entidad<sup>10, 11</sup>. La incidencia es mayor en el primer y segundo grado de consanguinidad,

---

<sup>2</sup> VÉLEZ N, BOHORQUEZ L, CORRALES M, ORREGO S, JIMENEZ S, ZULUAGA DE CADENA A et al. Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia. En: Rev Asoc Colomb Dermatol 2011;19:100-6

con riesgo dos a tres veces mayor en gemelos monocigóticos (70%) versus dicigóticos (20%). Cuando ambos padres están afectados, el 41-50% de los hijos presenta la enfermedad y cuando un solo progenitor tiene psoriasis, el 16% de los hijos tiene el riesgo de padecer psoriasis<sup>12</sup>. Si un familiar tiene psoriasis, el 6% tendrá riesgo de tener psoriasis<sup>13</sup>.

Según el modelo poli génico, hay un  $\lambda_1$  de 8 para los familiares en primer grado de consanguinidad de las Islas Faeroe, 4 para la cohorte Sueca y 10 para la cohorte alemana. El  $\lambda_1$  es el riesgo comparado con la población general<sup>2</sup>. Según un modelo no mendeliano llamado *genomic imprinting*, el sexo del padre afectado podría tener implicaciones en el modo de transmisión y ha sido propuesto en psoriasis, artritis psoriática y otras enfermedades autoinmunes. Se han descrito implicaciones relacionadas con el complejo mayor de histocompatibilidad y genes de citocinas como la subunidad p40 de la IL12 e IL23, diferencias epigenéticas de citoquinas pro inflamatorias como la IL13, TNF $\alpha$  e IL23R y de señalización intracelular como JAK3 y polimorfismos de nucleótido único<sup>14</sup>.

El mecanismo de herencia no ha sido completamente definido, sin embargo los genes de susceptibilidad más implicados residen en el complejo mayor de histocompatibilidad. Se han identificado 8 loci cromosómicos conocidos como PSORS, siendo el alelo HLA-Cw6 (PSORS1) el de mayor susceptibilidad, localizado en la región del complejo mayor de histocompatibilidad en el cromosoma 6 (6p21.3), presentándose en el 35% de los casos, y solo el 10% de los portadores de HLA-Cw6 tienen psoriasis. En esa región están codificados los genes de la corneodesmosina (proteína de adhesión de los queratinocitos). Otros loci de susceptibilidad están localizados en el cromosoma 17q25 (PSORS2), 4q34 (PSORS3), 1q (PSORS4), 3q21 (PSORS5), 19p13 (PSORS6), 1p (PSORS7), 4q28-31 (PSORS9)<sup>2,15</sup>. La evidencia apunta a que se trata de una enfermedad poligénica influenciada por factores externos.

**1.3.2 Factores Ambientales.** Han sido implicados gran variedad de factores ambientales, escasamente algunos como disparadores y de manera más frecuente como exacerbantes o modificadores de la enfermedad. La importancia se destaca en la variable concordancia para ésta patología entre gemelos monocigóticos. La aparición de las lesiones cutáneas puede ser disparada o exacerbada por el uso de medicamentos como los beta bloqueadores, antimaláricos, litio, anti inflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, corticoesteroides, gemfibrozilo, interferón alfa y gamma e imiquimod, éstos últimos al estimular la respuesta T<sub>H</sub><sup>16</sup>. El estrés, y las infecciones bacterianas, fúngicas y virales, siendo la infección por *Streptococcus pyogenes* la más frecuentemente asociada<sup>17</sup>.

De los factores previamente mencionados, es la infección estreptocócica la mejor caracterizada, descrita como disparadora de la enfermedad y como un factor inductor de exacerbación de la psoriasis en placas. En la psoriasis *guttata* hay una fuerte asociación con HLA-Cw6, se han identificado epítopes de la proteína M estreptocócica que son homólogos a las queratinas hiperproliferativas K16 y K17 se ha sugerido por lo tanto, que la psoriasis en gotas (*guttata*), es provocada por reactividad cruzada de linfocitos T activados por la infección estreptocócica de tracto respiratorio superior, mientras que la psoriasis en placas se mantiene por linfocitos T autoreactivos que responden continuamente a los péptidos de queratina<sup>2</sup>. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se asocia a exacerbación severa de la psoriasis y al avanzar el estado de inmunodeficiencia se observa una remisión de la severidad de la misma<sup>18,19</sup>.



Los eventos estresantes se asocian con exacerbación de la enfermedad y mayor PASI (índice de área y gravedad de la psoriasis), resaltando el papel de la modulación neuroendocrina de las funciones inmunológicas<sup>20, 21</sup>.

Como mencionan Sagi et al<sup>3</sup> en una revisión sobre el tema, el trauma cutáneo es inductor de psoriasis en la piel sin lesiones clínicas, se conoce como *respuesta isomórfica o fenómeno de Koebner*. Fue descrito en 1876 por Heinrich Koebner, un dermatólogo alemán, que estableció la formación de lesiones psoriasiformes en la piel clínicamente sana de pacientes con diagnóstico de psoriasis posterior al trauma cutáneo como “excoriaciones, tatuajes y mordedura de caballos”. Posteriormente se describió el fenómeno en el vitiligo, liquen plano, enfermedad de Darier y dermatosis ampollosas. Si se presenta éste fenómeno en la psoriasis, se presentará en todos los sitios donde haya trauma 7-14 días después ya sea durante los periodos de enfermedad activa o remisión. La prevalencia es del 25% de los pacientes con psoriasis, y si además presenta estrés emocional, reacción a medicamentos o infecciones la incidencia del fenómeno de Koebner se triplica<sup>22</sup>. También ha sido descrito el fenómeno de Koebner reverso que consiste en mejoría de las lesiones de psoriasis en los sitios de trauma. Ambos son excluyentes, es decir, puede presentarse fenómeno de Koebner o fenómeno de Koebner reverso, pero no ambos (Ilustración 1 y 2).

Ilustración 1. Fenómeno de Koebner en Psoriasis<sup>4</sup>



---

<sup>3</sup> SAGI L, TRAU H. *The Koebner phenomenon*. En: Clinics in Dermatology (2011)29,231-236

<sup>4</sup> WILLIAM L. WESTON, MD, ALFRED T. LANE, MD, JOSEPH G. MORELLI, Capítulo 9 – Trastornos papuloescamosos En: Dermatología pediátrica (4a ed.) Texto y Atlas en Color, Barcelona, 2008, pág. 149–180

Ilustración 2. Psoriasis en área de un tatuaje



Tomado de Clinics in Dermatology<sup>5</sup>

El estilo de vida también es un factor ambiental que influencia de manera importante la progresión de la psoriasis. Se ha determinado la mayor frecuencia de tabaquismo entre los pacientes con psoriasis comparada con la población general, el 78% inició el tabaquismo antes del diagnóstico de psoriasis. Hay mayor prevalencia del consumo de alcohol en los pacientes con psoriasis y este puede aumentar la severidad y el porcentaje de superficie corporal afectada, en los pacientes con tabaquismo severo (más de 20 cigarrillos diarios), aumenta dos veces el riesgo de enfermedad severa<sup>23</sup>. Ambos factores se han descrito como desencadenantes. El consumo de grasas poli insaturadas, asociado con la producción incrementada de eicosanoides derivados del ácido araquidónico y la dieta rica en gluten, por el incremento de anticuerpos anti gliadina que se encuentra en el gluten.

Se ha encontrado mayor índice de masa corporal en pacientes con psoriasis comparados con pacientes sanos, la obesidad se considera un factor de riesgo para la presentación de psoriasis severa, pero no como un factor desencadenante de la enfermedad. Hay reportes de caso que muestran remisión completa de la enfermedad en pacientes obesos posterior a la realización de bypass gástrico y disminución del peso<sup>24,25</sup>.

La radiación ultravioleta podría ser un factor ambiental terapéutico, con menor concordancia entre gemelos en Australia comparada con Dinamarca. Se ha postulado la existencia de un estado de “pre-psoriasis”, en el cual la radiación ultravioleta suprime a los linfocitos T y no se produzcan las manifestaciones cutáneas por un periodo de tiempo<sup>2</sup>.

**1.3.3 Factores Inmunológicos.** Hay varias razones para considerar que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria en la cual tienen una crucial importancia los factores inmunológicos, entre éstos: la eficacia de la terapia inmunosupresora con metotrexate, ciclosporina, biológicos, inmunotoxinas y bloqueadores del TNF y la exacerbación de la psoriasis con terapias a base de citoquinas como el interferón alfa,

---

<sup>5</sup> KAATZ M, ELSNER P, BAUER A. Body-modifying concepts and dermatologic problems tattooing and piercing. En: Clinics in Dermatology (2008)26,35-44

## Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)

---

beta, gamma, interleuquina 2, factor estimulante de granulocitos macrófagos y superantígenos<sup>26</sup>; la transferencia de la enfermedad mediante el trasplante de médula ósea y la presencia de clones del receptor de células T (TCR) en la piel afectada; el infiltrado inflamatorio de linfocitos T en la unión dermo-epidérmica, la presencia incrementada de células dendríticas, el aumento de las células asesinas naturales (*natural killer*), todos éstos han sido implicados en la patogénesis inicial y la respuesta hiperplásica proliferativa<sup>27,28,29</sup>.

Existe evidencia de la desregulación del sistema inmune innato en la psoriasis y su interacción con la inmunidad adaptativa. En la fase de inicio de la enfermedad, por mecanismos desconocidos, ocurre la sensibilización en la cual hay activación de las células dendríticas plasmocitoides y producción de INF. Las células dendríticas plasmocitoides productoras de INF $\alpha$ , se encuentran aumentadas en las lesiones iniciales de psoriasis e inducen la auto proliferación de linfocitos T. Son activadas por complejos como el péptido antimicrobiano LL-37 cathelicidina y por el TLR9 (receptor tipo toll), que podría explicar la pérdida de la tolerancia inmunológica en la psoriasis. Las células dendríticas mieloides activadas migran a los ganglios linfáticos e inducen la diferenciación de los linfocitos T naive en Linfocitos Th17, linfocitos T citotóxicos Tc17 y linfocitos T helper 1 (Th1).

Ante un disparador (como los factores ambientales y medicamentos antes mencionados) en un paciente predispuesto genéticamente, las células efectoras migran a la piel siguiendo el gradiente de quemoquinas. Los Th1 producen TNF $\alpha$  e INF $\gamma$  y los Th17: IL17A, IL17F, IL22; mediadores que actúan en los queratinocitos desencadenando su activación, proliferación y producción de péptidos antimicrobianos, quemoquinas y proteínas S100, obteniendo las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Los macrófagos producen quemoquinas como la CCL19 que inducen la acumulación de células dendríticas alrededor de los vasos sanguíneos cutáneos. Se presenta también, la migración de los linfocitos T de la dermis a la epidermis por la interacción de  $\alpha_1\beta_1$  integrina (VLA1 *very late antigen 1*) de los linfocitos T y el colágeno tipo IV de la membrana basal. Las células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos se encuentran en un ciclo de realimentación contribuyendo a la reorganización tisular y depósito de matriz extracelular.

Clásicamente, los queratinocitos, han tenido un papel central, pues además de existir histológicamente hiperplasia epidérmica (acantosis), paraqueratosis y ausencia o disminución de la capa granular; tienen un papel importante en el reclutamiento y activación de las células inmunes, así como la producción de citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF $\alpha$ . Son además una fuente importante de péptidos antimicrobianos como IL-37,  $\beta$  defensina y psoriasina (S100A7), los cuales no solo poseen actividad antimicrobiana sino funciones quimiotácticas. Los queratinocitos tendrían un papel en la estimulación de la producción de citoquinas derivadas de los linfocitos T y células dendríticas, como la IL17, IL20, TNF $\alpha$ .

Posteriormente se ha resaltado el papel central de los linfocitos T, los cuales deben pasar por una fase de sensibilización, ante la cual no se ha identificado el antígeno, que se ha postulado que podría tratarse de auto antígenos patógenos o super antígenos bacterianos; una fase de migración hacia la piel y una fase efectora en la cual se producen citoquinas. Una vez activados los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+ (ambos se han encontrado en la piel afectada), hay un predominio de la respuesta hacia citoquinas Th1 como el Interferón gamma y la IL-12 y Th17<sup>30</sup>. **El viraje hacia la**

**respuesta Th1 es a su vez estimulado por la IL12** producida por las células dendríticas que se encuentran además en número incrementado<sup>31</sup>. **Se ha encontrado una sobre expresión de IL 23/Th 17 en las lesiones de psoriasis, la cual es más abundante que la IL12 en las lesiones de psoriasis.** La IL 23 es una citoquina heterodimérica producida por las células dendríticas y los macrófagos, y se requiere para el crecimiento, supervivencia y funciones efectoras de las células Th17. Las células Th17 son linfocitos T efectores CD4+ que tienen la habilidad de secretar citoquinas y que participan en la inmunidad adaptativa. La sobreproducción de éstos en la psoriasis podría explicar la sobreproducción de psoriasisina (S100A7) y otras moléculas de la inmunidad innata, claves como inductores y perpetuadores de la inflamación. La IL-22 también se encuentra sobre expresada en psoriasis, media la acantosis y diferenciación anormal de los queratinocitos. Como es conocido, las lesiones de psoriasis tienen exceso de Linfocitos Th1 que son activados y producen INF gamma, que a su vez induce numerosas moléculas proinflamatorias, como las células dendríticas para que produzcan IL-1 e IL-23 que promueven las citoquinas Th17 y Th22.

**La IL-4 y la IL-13 son producidas principalmente por células del linaje Th2, tienen una regulación negativa del factor de necrosis tumoral, IL 12, Th1, Th17. Se ha encontrado que la expresión de Linfocitos Th2 y por ende IL-4 e IL-13 se encuentra reducido en la psoriasis, por lo tanto su supresión sobre los linfocitos Th1 y Th17 está ausente.** La activación no regulada del factor de transcripción NF kappa B, puede llevar a la transcripción de genes pro inflamatorios. El TNF alfa, es producido por los queratinocitos, células dendríticas, monocitos, macrófagos, mastocitos y linfocitos T activados, tiene efectos pro inflamatorios mediante la inducción de citoquinas como la IL-1, IL-6, IL-8, factor nuclear kappa beta, aumento de las moléculas de adhesión ICAM-1, factor de crecimiento endotelial y aumento de la proliferación de los queratinocitos<sup>32, 33</sup>. La resolución de la psoriasis se asocia con disminución del infiltrado de linfocitos T, células dendríticas, células de Langerhans y neutrófilos, además de la disminución en la expresión de TNF alfa, INF gamma, IL 12-23<sup>34</sup>.

El tratamiento de la psoriasis con inhibidores del TNF alfa (factor de necrosis tumoral alfa), como el etanercept, resulta en una reducción rápida y significativa de IL-1 e IL-8, células dendríticas y linfocitos T. También han demostrado la disminución del NF kappa B, que se asocia a la disminución del grosor epidérmico y el resultado clínico<sup>35</sup>.

**1.3.4 Angiogénesis.** Se han descrito capilares tortuosos, dilatados y anormales en la psoriasis, los vasos sanguíneos peri lesionales tienen un flujo sanguíneo 3.5 veces mayor, soportando la hipótesis de que hay cambios microvasculares que preceden la aparición de las placas de psoriasis. Hay angiogénesis en la psoriasis disparada por la disrupción de la barrera epidérmica y la hipoxia como resultado del proceso inflamatorio activo o disminución del aporte de oxígeno. La IL-8 tiene propiedades angiogénicas y se encuentra elevada en los pacientes con psoriasis, además el VEGF (*Vascular endotelial growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), HIF-1 (*Hypoxia inducible factor-1*), TNF (*Tumor Necrosis factor*), TGF-alfa (*transforming growth factor alfa*), angiopoyetinas, IL17 y ESAF (*endotelial cell stimulating angiogenesis factor*), todos asociados con la activación de las células endoteliales dérmicas. Estos mecanismos se comparten con los de la aterosclerosis, tal vez explicando el riesgo cardiovascular incrementado en los pacientes con psoriasis y la incidencia incrementada de enfermedad coronaria, diabetes, hiperlipidemia, síndrome metabólico, obesidad e hipertensión arterial<sup>36</sup>.

## 1.4 Manifestaciones Clínicas

La psoriasis es una enfermedad de curso crónico, caracterizada por periodos de exacerbación y remisión a lo largo de la vida, presentando diferentes grados de severidad y gran variedad en su presentación clínica. El 85% (80-90%) corresponde a la psoriasis vulgar, en la cual hay presencia de pápulas y placas, eritematosas, con descamación variable en la superficie, algunos con una escama plateada, de bordes bien definidos, redondeadas u ovals, de uno a varios centímetros de diámetro, con grados variables de compromiso de la superficie corporal (desde pocas placas hasta toda la superficie corporal) (Ilustración 3 y 4).

Los sitios más frecuentemente afectados son el cuero cabelludo, tronco, glúteos, extremidades con predominio de las superficies extensoras como codos y rodillas y áreas de trauma, presentando fenómeno de Koebner, las lesiones pueden coalescer y generalmente son simétricas. Estas placas producen prurito y dolor, principalmente en áreas de roce, palmas y plantas.

La evolución de la psoriasis en placas, generalmente inicia como máculas eritematosas que se extienden periféricamente y confluyen formando placas. La extensión centrífuga de las placas puede desarrollar varias configuraciones como la *psoriasis gyrata* y *psoriasis anular*. Puede presentarse también con pápulas descamativas foliculares en la *psoriasis folicular*.

En la psoriasis en placas, al desprender la escama de espesor variable, se presenta rocío sangrante o signo de Auspitz, por el adelgazamiento de la placa suprapapilar y dilatación de los capilares de las papilas dérmicas (Ilustración 5).

Otras variantes de presentación son la psoriasis palmo-plantar no pustulosa, la psoriasis del cuero cabelludo y sebo psoriasis.

Ilustración 3. Psoriasis en placas.



Tomado del European Journal of Pharmacology<sup>6</sup>

Ilustración 4. Placa de psoriasis.

---

<sup>6</sup> MROWIETZ U, REICH K. Ten years of infliximab: Its role in dermatology. En: European Journal of Pharmacology 623 (2009) S10-S16



Tomado de The Lancet<sup>7</sup>

Ilustración 5. Signo de Auspitz o rocío sangrante en una placa de psoriasis.



Tomado del libro de Dermatología Pediátrica<sup>8</sup>

La psoriasis es una patología dinámica, las manifestaciones histológicas también exhiben un comportamiento variable en el tiempo. Los primeros cambios son la dilatación y congestión de los vasos sanguíneos de la dermis papilar, con escaso infiltrado inflamatorio linfocítico peri vascular, leve espongirosis y exocitosis de linfocitos. En las placas de psoriasis establecida se encuentra paraqueratosis (retención de los núcleos por los corneocitos) , *acantosis* (engrosamiento epidérmico) (Ilustración 6), explicado por la proliferación rápida de queratinocitos; la cual es regular, uniforme y homogénea, con adelgazamiento suprapapilar (Ilustración 7) ,disminución o ausencia de la capa granular (hipogranulosis), el infiltrado inflamatorio dérmico se hace más pronunciado con el tiempo

---

<sup>7</sup> VAN DE KERKHOFF P. Apremilast: a step forward in the treatment of psoriasis?. En: The Lancet vol 380 August 25,2012.

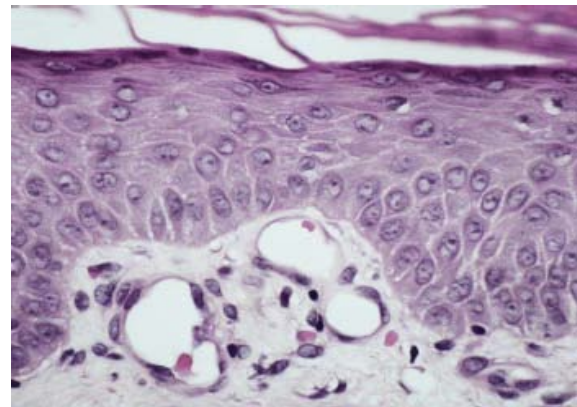
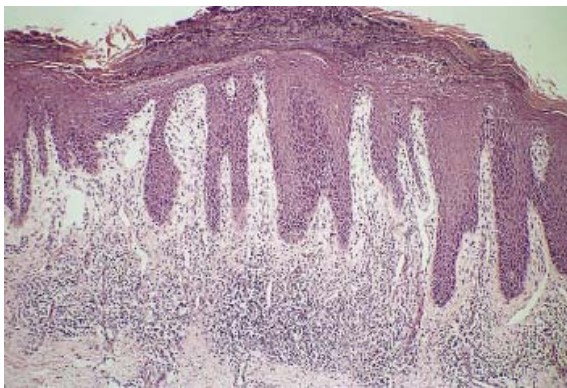
<sup>8</sup> WESTON W, LANE A, MORELLI J. Trastornos papuloescamosos, capítulo 9. En: Dermatología pediátrica 4 edición. 2008, páginas 149-180.

## Revisión de tema: Psoriasis

---

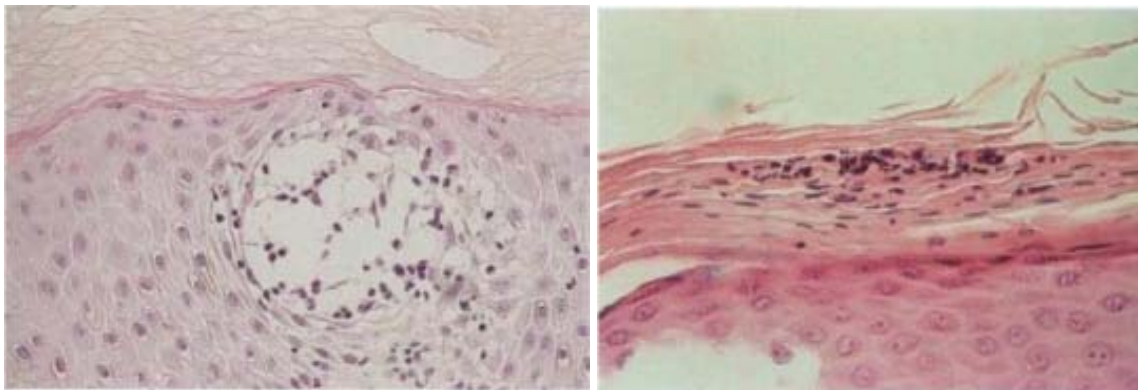
y consiste principalmente en linfocitos CD4+ y células dendríticas. A la colección de neutrófilos intracórneos se denomina *Microabscesos de Munro* y la colección de neutrófilos en el estrato espinoso se denomina *Pústulas espongiiformes de Kogoj*, que no son tan comunes en la psoriasis en placas, pero más frecuentes en la psoriasis pustulosa (Ilustración 8).

Ilustración 6. (Izquierda) Hiperplasia psoriasiforme e hiperqueratosis confluyente  
Ilustración 7. Dilatación de los vasos sanguíneos de la dermis papilar.



Ilustraciones tomadas del libro de Dermatopatología Weedon<sup>9</sup>

Ilustración 8. Micropústula de Kogoj (izquierda) y microabsceso de Munro (derecha)



Tomados del Textbook of Psoriasis<sup>10</sup>

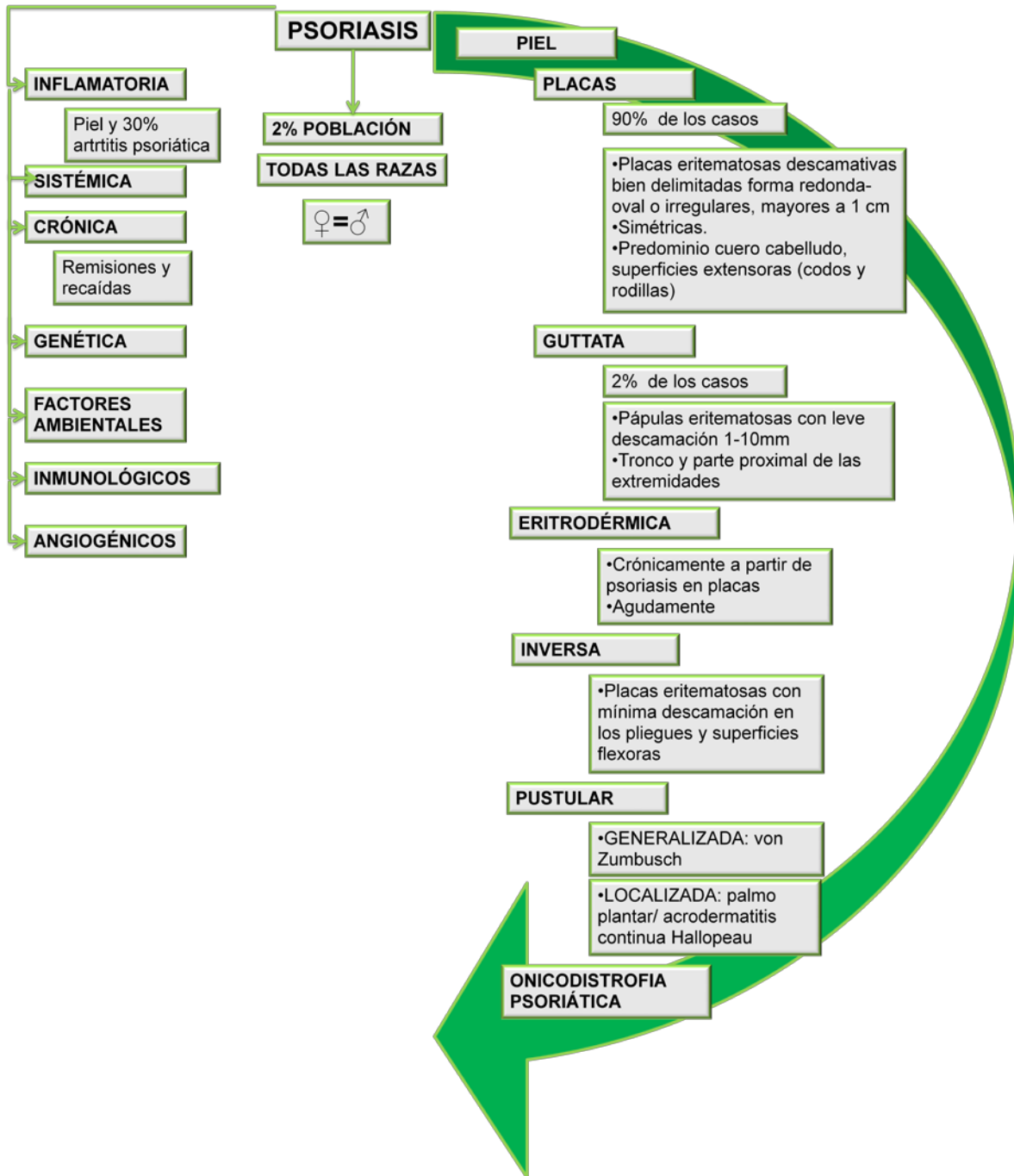
<sup>9</sup> WEEDON'S SKIN PATHOLOGY, 3 ED. The psoriasiform reaction pattern. Capítulo 4 página 72-81

<sup>10</sup> VAN DE KERKHOFF. Textbook of Psoriasis. Segunda edición Blackwell publishing pg 351.





Ilustración 9. Generalidades y clínica de la psoriasis<sup>11</sup>



La psoriasis en gotas o *guttata*, se caracteriza por la presencia de pápulas eritemato-descamativas de 1-10 mm de diámetro con descamación fina. Representa el 2% de los casos de psoriasis y su inicio es agudo y eruptivo.

<sup>11</sup> Ilustración elaborada por LÓPEZ P.

## Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)

---

Se presenta más frecuentemente en menores de 30 años y compromete el tronco y la región proximal de las extremidades, hay antecedente de infección de tracto respiratorio superior por estreptococo B hemolítico del grupo A en las dos a tres semanas previas al inicio de la manifestación cutánea. Un 15% de las psoriasis en placas están antecedidas por una psoriasis en gotas <sup>37</sup>(Ilustración 10).

Ilustración 10. Psoriasis en gotas o guttata.



Tomado de Clinics in Dermatology<sup>12</sup>

Aunque como se mencionó todas las formas contienen neutrófilos en el estrato córneo, cuando la colección de neutrófilos es tan grande que se visualiza clínicamente como pústulas, se denomina psoriasis pustulosa, puede ser localizada o generalizada <sup>38</sup>. Representa menos del 5% de los casos de psoriasis. Puede estar precedida por sensación de dolor urente y alteraciones en el cuadro hemático como leucocitosis con neutrofilia, linfopenia e hipocalcemia. Puede presentarse a su vez como localizada o generalizada tipo *von Zumbusch* (Ilustración 11). La psoriasis pustulosa localizada exhibe dos variedades, una llamada *psoriasis palmo plantar de Barber* y la *acrodermatitis continua de Hallopeau* (Ilustración 12), ambas pueden estar o no asociadas a psoriasis en placas. La psoriasis palmo plantar presenta pústulas estériles sobre un componente eritematoso con hiperqueratosis variable, se asocia a psoriasis vulgar en el 25% de los casos. La psoriasis pustular generalizada o tipo *von Zumbusch*, es la más frecuente dentro de las psoriasis pustulosas y en ésta se presenta fiebre, compromiso del estado

---

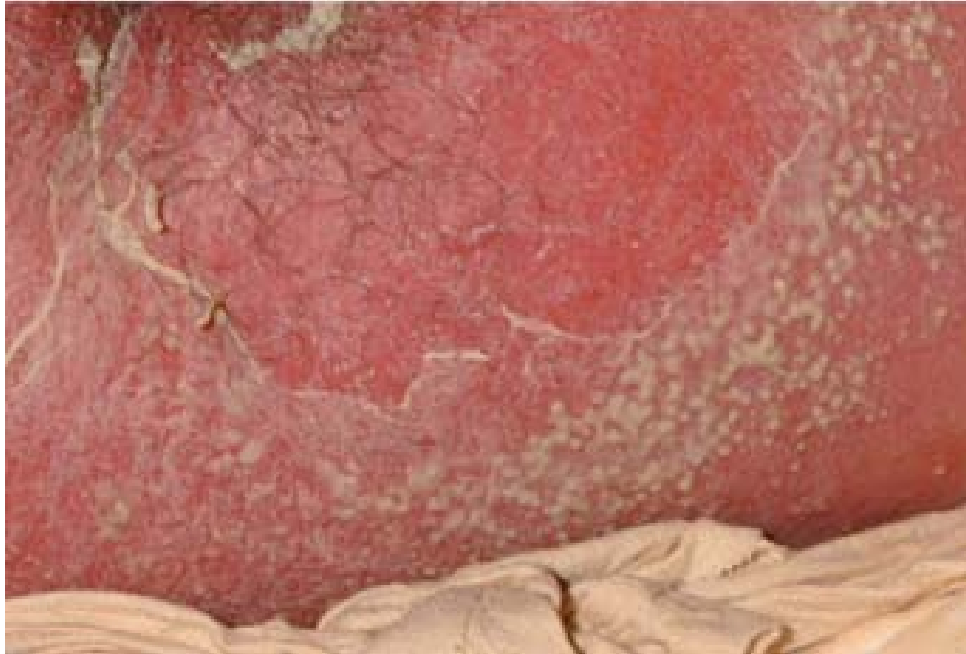
<sup>12</sup> BENOIT S, HAMM H. Childhood psoriasis. Clinics in Dermatology (2007) 25, 555-562

## Revisión de tema: Psoriasis

---

general asociado a pústulas estériles sobre base eritematosa, produciendo eritrodermia. Se presenta posterior a la suspensión de tratamientos sistémicos, tópicos potentes o infecciones. Durante el embarazo se denomina *impétigo herpetiforme*.

Ilustración 11. Psoriasis pustulosa.



Tomado de The American Journal of Human Genetics<sup>13</sup>

---

<sup>13</sup> ONOUFRIADIS A, SIMPSON M, PINK A, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 Are Associated with the Severe Episodic Inflammatory Skin Disease Known as Generalized Pustular Psoriasis. En: The American Journal of Human Genetics 89,432-437, September 9,2011

Ilustración 12. Acrodermatitis continua



Tomado de Clinics in Dermatology<sup>14</sup>

Existe una variedad clínica caracterizada por la presencia de lesiones en los pliegues, llamada psoriasis flexural o invertida. Las lesiones son máculas o placas eritematosas con mínima descamación y se presentan en la región axilar, genital, perineal, inter glútea e infra mamaria (Ilustración 13).

Ilustración 13. Psoriasis inversa.

---

<sup>14</sup> NALDI L, GAMBINI D. The Clinical spectrum of psoriasis. En: Clinics in Dermatology (2007) 25,510-518



Tomado del Journal of the American Academy of Dermatology<sup>15</sup>

El eritema que compromete casi la totalidad de la superficie corporal con variabilidad en la descamación se denomina psoriasis eritrodérmica, puede desarrollarse gradualmente a partir de la psoriasis en placas o agudamente. Representa el 2% de los casos de psoriasis y explica el 20% de las eritrodermias. Es una variante con alta morbilidad y mortalidad explicada por la falla cutánea aguda que representa.

El compromiso ungular, puede presentarse en todas las formas de psoriasis, el 50% de los pacientes con psoriasis presenta compromiso de las uñas de las manos y el 35% de las uñas de los pies<sup>29</sup>. Solo el 1-10% de los pacientes presenta manifestaciones solo limitadas a las uñas. Como mencionan van der Velden et al, en su artículo sobre la psoriasis ungular<sup>16</sup>, pueden encontrarse hallazgos compatibles con la inflamación de la matriz ungular como pits, puntos rojos en la lúnula, leuconiquia y distrofia. Los hallazgos compatibles con alteración de la placa ungular son el signo de la mancha en aceite, onicolisis, hemorragias en astilla e hiperqueratosis subungular. Otras manifestaciones descritas en la literatura son las líneas de Beau, onicomadesis, compromiso del pliegue ungular. El NAPSI (Nail psoriasis severity index) evalúa los cuatro hallazgos de compromiso de matriz y los cuatro hallazgos de compromiso de placa ungular en el cuadrante de cada uña, se suman los hallazgos en cada uña dando un valor de 0-80. El hallazgo más frecuente es la onicolisis, seguido de las hemorragias en astilla. El 90% de los pacientes con artritis psoriásica tienen manifestaciones ungulares<sup>40, 41</sup>. Y de los pacientes con compromiso ungular tienen artropatía el 50-80%<sup>42</sup>.

Ilustración 14. Hoyuelos (pits) ungulares.

---

<sup>15</sup> Inverse psoriasis. YOSIPOVITCH G, DEVORE A, DAWN A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. En: J Am Acad Dermatol 2007;56:901-16

<sup>16</sup> VAN DER VELDEN H, KLAASSEN K, VAN DE KERKHOF P, PASCHH M. Fingernail psoriasis reconsidered: A case-control study. En: J Am Acad Dermatol 10.1016/j.jaad.2013.02.009



Ilustración 15. Onicolisis distal.



Ilustraciones tomadas de la revista Medicine<sup>17</sup>

Ilustración 16. Signo de la gota de aceite, onicolisis distal y hemorragias en astilla (flechas) imagen de la izquierda. Onicolisis, líneas de Beau y hemorragias en astilla (central) e hiperqueratosis subungular (derecha).



<sup>17</sup> BERTH J. Psoriasis. En: MEDICINE 33:1.

Tomado de VAN DER VELDEN et al.

La relación entre psoriasis y obesidad está claramente establecida. Un 46% de los pacientes con psoriasis moderada a severa son obesos y se describe una prevalencia dos veces mayor de obesidad en los pacientes con psoriasis, es así como la obesidad como entidad inflamatoria crónica de bajo grado también se ha vinculado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes. El síndrome metabólico es una comorbilidad importante, todas veces que incrementa el riesgo de enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y diabetes<sup>43</sup>. Tanto la obesidad como la psoriasis son patologías que presentan inflamación crónica, la adiposidad incrementa la producción de citoquinas como el TNF $\alpha$  y adipoquinas como la leptina<sup>44, 45</sup>.

Los niveles incrementados de TNF $\alpha$ , inducen hiperinsulinemia y con ésta, resistencia a la insulina; produce un aumento de los ácidos grasos; reduce la síntesis de adiponectina y limita la señalización de la insulina. La obesidad puede por tanto, potenciar la inflamación en la psoriasis y facilitar el desarrollo de síndrome metabólico.

La artritis psoriática es una espondiloartropatía seronegativa que se caracteriza por dolor articular, edema tanto de las articulaciones como de los tendones y ligamentos. Es frecuentemente erosiva y destructiva. La mayoría de los pacientes presenta inicialmente solo manifestaciones cutáneas. Los criterios de artritis psoriática son la evidencia personal o familiar de psoriasis, la distrofia ungueal (onicolisis, pits e hiperqueratosis), la negatividad del factor reumatoideo, historia actual o pasada de dactilitis, evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxta articular, de los cuales se requieren tres<sup>46,47</sup>.

Se ha descrito la presentación 3.8-7.5 veces mayor de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa en pacientes con psoriasis comparado con la población general, los cuales comparten una región del cromosoma 16 que estaría implicada. La esclerosis múltiple, la enfermedad celiaca, diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad de Grave's también han sido asociados a psoriasis<sup>48, 49</sup>.

La psoriasis es un factor de riesgo independiente para infarto del miocardio, principalmente en hombres jóvenes con psoriasis severa. También para enfermedad cardíaca isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad. El estado de inflamación crónica de la psoriasis sería el mecanismo clave para la aterogénesis y la enfermedad coronaria, como las citoquinas IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, INF $\gamma$  y TNF $\alpha$ . La psoriasis es un factor de riesgo independiente de mortalidad con un odds ratio de 1.86 con intervalo de confianza del 95%, por lo cual es esencial el manejo de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis<sup>50-53</sup>. Los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de padecer psoriasis con pobre evolución clínica, la pérdida de peso se ha asociado con la mejoría de la psoriasis. La inflamación crónica de bajo grado que se presenta en la psoriasis podría ser la causa de la extensión de las lesiones de psoriasis en los pacientes obesos. La sobreproducción de factor de necrosis tumoral que se presenta en la obesidad podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y aterosclerosis.

En una cohorte inglesa de 2700 pacientes se encontró un riesgo 3 veces mayor de linfomas en los pacientes con psoriasis, principalmente linfoma cutáneo de células T y



linfoma de Hodgkin<sup>54, 55</sup>. Aunque el papel de la psoriasis en la génesis de neoplasias es un punto controversial.

## **1.5 Medidas de la Severidad de la Psoriasis**

Definiciones de la severidad de psoriasis. Según la EMEA (*European Medicines Agency*) en 2002, definieron la psoriasis en remisión /mínima: como psoriasis en remisión sin lesiones de psoriasis, signos de psoriasis *borderline* como hoyuelos (pits) ungulares, descamación en cuero cabelludo. Leve cuando la superficie corporal comprometida es menor al 10% o PASI menor de 10 con buen control con la terapia tópica. Moderada cuando el compromiso es mayor del 10% de superficie corporal, pero la terapia tópica es posible. Moderada a Severa cuando el compromiso es mayor del 10% de la superficie corporal y la terapia tópica no controla la enfermedad o compromiso menor del 10% en áreas como cara, manos y pies o con componente desfigurante o que altere la calidad de vida. Severa, como la psoriasis con compromiso mayor del 20% o PASI mayor a 20 con necesidad de manejo sistémico, compromiso cutáneo de más del 10% pero menor del 20% en áreas difíciles, efecto estresante o incapacitante o psoriasis de rápida progresión. Sin embargo debe individualizarse cada paciente, teniendo en cuenta la localización de las lesiones.

El PASI Psoriasis Area and Severity Index fue introducido en 1978 por Fredriksson y Pettersson como una estrategia para evaluar la respuesta al acitretín. Es una medida de la gravedad de la psoriasis, en la cual se divide la superficie corporal en cuatro regiones: cabeza, miembros superiores, tronco y miembros inferiores. En cada segmento se evalúa el promedio de gravedad de compromiso respecto al eritema, descamación e induración de las placas de psoriasis dando una puntuación de 0-4 para cada uno (0: sin alteración, 4: compromiso severo), además se asigna un valor a la superficie corporal comprometida en cada segmento de 0-6 según el porcentaje comprometido. El total teórico puede estar entre 0 y 72 (Ilustración 17)<sup>18</sup>. El PASI es usado en estudios clínicos y de tratamiento de la psoriasis. Se ha usado el PASI 75, es decir, un 75% de mejoría en el PASI para documentar la efectividad de una terapia. El PASI es menos sensible en pacientes con menor porcentaje de superficie corporal comprometida<sup>57</sup>. El PASI es el índice de gravedad más ampliamente estudiado y mejor validado, aunque también tiene limitaciones como no tener buena sensibilidad para los pacientes con psoriasis leve, no evaluar los síntomas ungulares, en cara, genitales, palmo plantares ni el impacto en la calidad de vida.

Aunque en los últimos años se ha recomendado utilizar el PASI y el PGA (*Physicians Global Assessment*) para los estudios clínicos, una revisión sistemática estableció que se correlacionan adecuadamente y que es redundante utilizar ambas escalas en los estudios de 8-24 semanas de duración<sup>58</sup>.

---

<sup>18</sup> Las *GUÍAS BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA EL MANEJO DE LA PSORIASIS EN COLOMBIA* de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica / Grupo Colombiano de Psoriasis y artritis psoriásica, ofrecen en el capítulo 5, página 53 una guía visual para la aplicación del PASI muy útil en la práctica clínica.

Ilustración 17. Índice de área y gravedad de la psoriasis: PASI

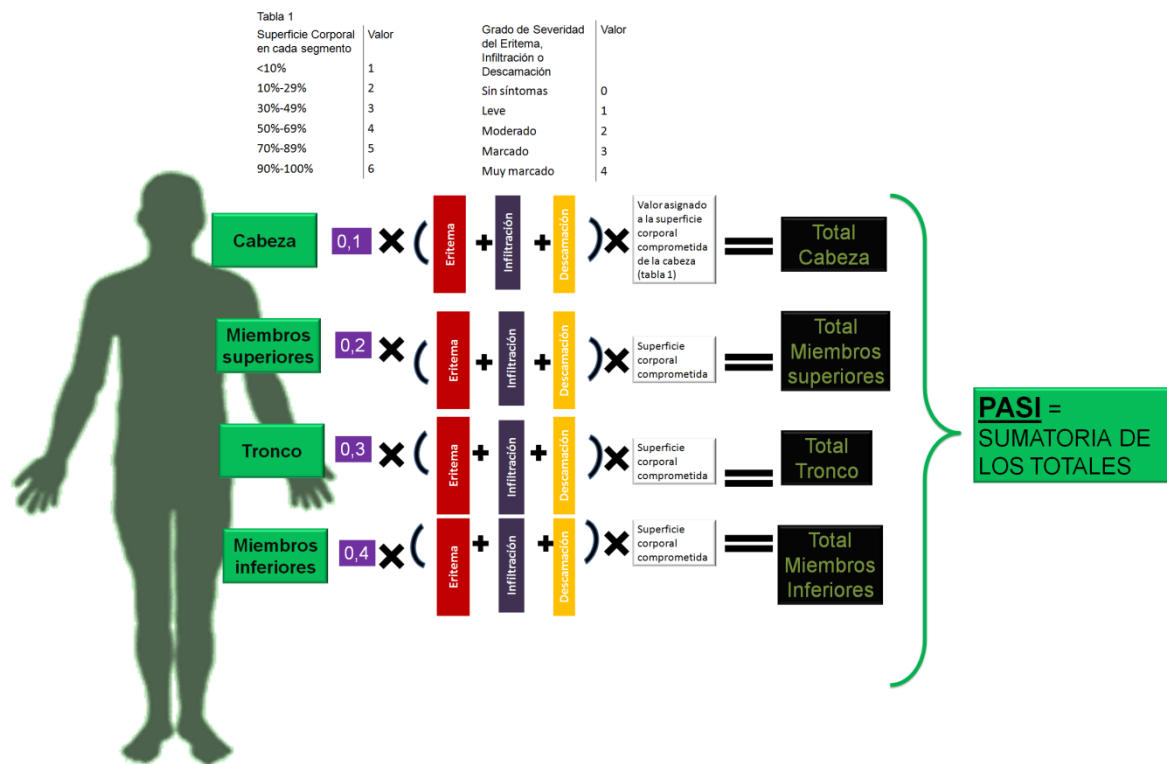


Ilustración modificada de FREDRIKSSON T<sup>19</sup> por LÓPEZ P.

El PGA, *Physicians Global Assesment*, es otra medida usada frecuentemente para evaluar la severidad de los pacientes con enfermedad leve, es una escala de 7 puntos<sup>59</sup>. Siendo 1 el no tener lesiones de psoriasis y 7 lesiones severas (Tabla 1). El PGA es

<sup>19</sup> FREDRIKSSON T, PETTERSON U. Severe Psoriasis- oral therapy with a new retinoid. *En: Dermatologica*. 1978; 157:238-44 y LANGLEY R, ELLIS C. Evaluating Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Aesessment. *En: J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.

## Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)

práctico y fácil de evaluar, pero también presenta dificultades como la variabilidad inter observador.

Tabla 1. PGA (*Physician Global Assessment*)

Puntaje	Categoría	Características Clínicas
7	Grave	Elevación, descamación y/o eritema muy marcado de las placas de psoriasis
6	Moderado a grave	Marcada elevación, descamación y/o eritema de las placas de psoriasis
5	Moderado	Compromiso moderado
4	Leve a Moderado	Compromiso intermedio entre moderado y leve
3	Compromiso leve	Leve elevación, descamación y/o eritema de las placas de psoriasis
2	Compromiso mínimo	Compromiso entre leve y sin lesiones
1	Sin lesiones	Sin signos de psoriasis, puede presentar hipo pigmentación o hiperpigmentación postinflamatoria

Fuente: Shikiar et al<sup>20</sup>

El LS-PGA o Lattice System Physician's Global Assessment, brinda un puntaje a la psoriasis en una escala de 8, desde sin lesiones hasta grave. Se evalúa la elevación (induración), eritema y descamación en una escala de 4 (desde sin lesiones hasta manifestaciones graves) y se calcula la superficie corporal total comprometida, como se describe Langley<sup>21</sup>. Como menciona Feldman<sup>22</sup> éste sistema muestra una buena correlación con el PGA y el PASI.

El NPF-PS o National Psoriasis Foundation Psoriasis Score, evalúa de 0-5 la induración de dos lesiones representativas (utiliza cartillas de comparación de elevación como guía), la superficie corporal comprometida al inicio como porcentaje (cada 20% da un punto), el PGA estático, la evaluación global del paciente respecto al momento en el que peor ha estado y la valoración del paciente del prurito en promedio en 24 horas. EL NPF-PS se correlaciona con la calidad de vida, el componente predominante es la induración de la placa, sin embargo no ha sido ampliamente evaluado ni aceptado.

<sup>20</sup> SHIKIAR R, WILLIAN M, OKUN M, THOMPSON C, REVICKI D. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. En: Health and Quality of Life Outcomes 2006,4:71

<sup>21</sup> LANGLEY R, ELLIS C. Evaluating Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. En: J Am Acad Dermatol 2004;51:563-9.

<sup>22</sup> FELDMAN S, KRUEGER G. Psoriasis assessment tools in clinical trials. En: Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl II): ii65-ii68.

Cada vez se describen más en la literatura médica, las escalas de calidad de vida del paciente, pues si bien la gravedad de una patología puede tener un valor numérico, éste no se correlaciona con el impacto en la calidad de vida del paciente. Estas escalas miden el impacto de la patología en la vida del paciente y como un tratamiento puede mejorar la vida del paciente. Ya que la mejoría en la calidad de vida del paciente es un objetivo primordial, las escalas de calidad de vida son importantes en la valoración de la gravedad de la psoriasis. El DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) evalúa en 10 preguntas seis áreas específicas que son los síntomas y sentimientos, actividades diarias, oficio, relaciones personales, malestar causado por el tratamiento de la psoriasis, dando una puntuación a cada respuesta entre 0-3.. Sin embargo para los estudios clínicos, se requieren medidas más objetivas, como las anteriormente mencionadas.



## 2. Adipoquinas

### 2.1 Generalidades

Las adipoquinas son péptidos señalizadores con diversas funciones biológicas, secretados por el tejido adiposo blanco, que está constituido predominantemente por adipocitos, pre adipocitos, macrófagos (10% son macrófagos CD14<sup>+</sup> CD31<sup>+</sup>), fibroblastos y otras células del sistema inmune<sup>60</sup>. Debe recordarse que hay tejido adiposo blanco y pardo, la mayoría está representado por el blanco, mientras que el pardo es importante en la termogénesis de pequeños mamíferos y neonatos. El tejido adiposo no solo es una reserva energética, sino que es un órgano endocrino que secreta hormonas como la leptina, adiponectina, resistina, visfatina, y citoquinas pro-inflamatorias como la interleuquina-6 (IL-6) y el TNF- $\alpha$ <sup>61</sup>. El TNF $\alpha$  y la IL 6 son principalmente producidos por los macrófagos que infiltran el tejido adiposo. Las adipoquinas tienen acciones de homeostasis, regulación de la presión arterial, metabolismo lipídico, metabolismo de la glucosa, inflamación y aterosclerosis. La leptina y la adiponectina se presentan como verdaderas adipoquinas (producidas por los adipocitos) y son las más abundantes; otros mediadores son producidos por células del sistema inmune presentes en el tejido adiposo. La adiponectina es una proteína plasmática similar al colágeno, es una hormona sensibilizante a la insulina con propiedades anti inflamatorias, cuyo valor disminuye al aumentar el tejido adiposo; y la leptina tiene una estructura similar a la de las citoquinas pro inflamatorias y juega un papel importante en la regulación del peso corporal, siendo la grasa subcutánea determinante de sus niveles plasmáticos<sup>62</sup>, los cuales son directamente proporcionales a la resistencia a la insulina, obesidad y factores de riesgo cardiovascular. Se ha propuesto a la leptina y adiponectina como biomarcadores de la función del tejido adiposo y el riesgo cardiovascular<sup>63, 64, 65,66</sup>. Con la incidencia incrementada de obesidad a nivel mundial se ha observado cómo se acompaña de condiciones inflamatorias, y con esto el puente entre las adipoquinas y las enfermedades inflamatorias (Ilustración 18).

Ilustración 18. El tejido adiposo y sus efectos en las células inflamatorias

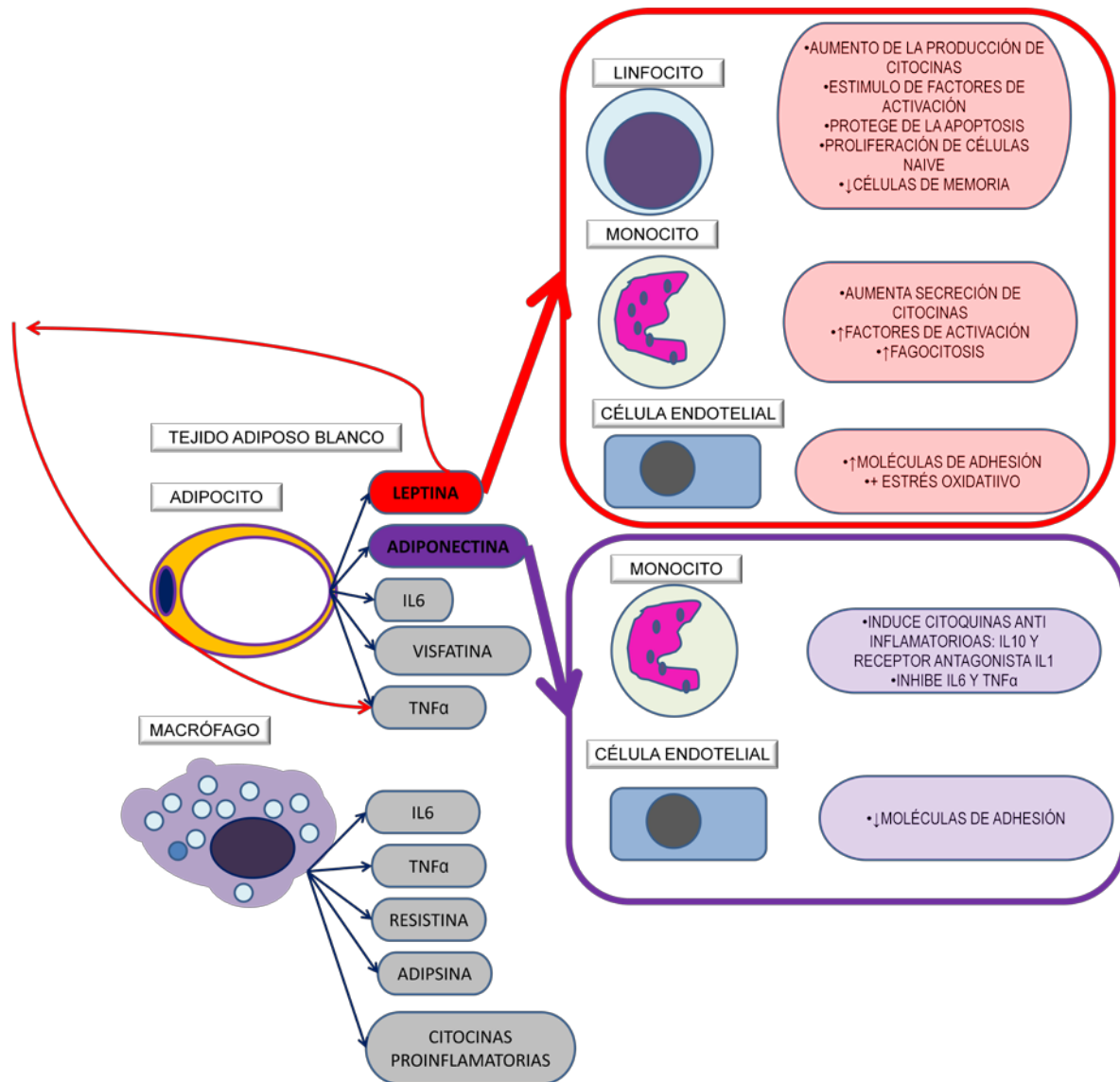


Figura elaborada por LÓPEZ P. Las acciones proinflamatorias de la leptina y antiinflamatorias de la adiponectina.

## 2.2 Leptina

**2.2.1 Generalidades.** El nombre leptina proviene del griego “Leptos” que significa “delgado”, inicialmente fue conocida como la *hormona anti obesidad*. Su descubrimiento en 1994, transformó el concepto del tejido adiposo como órgano de almacenamiento a órgano con funciones endocrinológicas. Es la adipoquina prototípica, debido a que es producida por el adipocito del tejido adiposo blanco, un 80% por la grasa subcutánea<sup>67</sup>, y en menores niveles por las células del fundus gástrico, intestino, placenta, músculo esquelético, epitelio mamario y cerebro. Fue estudiada inicialmente en múridos con deficiencia del gen *ob* (*obese*), la contraparte del gen *lep* humano<sup>73</sup>, localizado en el cromosoma 7q31, el cual posee más de 15000 pares de bases y produce una proteína de 167 aminoácidos, que pertenece a la superfamilia de las citoquinas tipo I, constituido por 4 alfa hélices<sup>68</sup>. Su secreción presenta un ciclo circadiano, con una concentración 75.6% mayor en la noche que en la tarde. Es considerada importante en el control de la homeostasis energética, el peso corporal, la ingesta de alimentos, el apetito y el gasto energético; interactuando con numerosas vías neuronales y péptidos anorexígenos y orexígenos. Se encuentra aumentada en las mujeres, para lo cual se propone un papel de las hormonas ováricas como factores que estimulan la leptina, proponiéndose como relevante en la frecuencia de enfermedades como la osteoartritis y su diferencia entre ambos géneros. Es *una hormona similar a citoquinas con acciones pleiotrópicas*<sup>73</sup>. Se correlaciona con el índice de masa corporal en humanos y roedores. Reduce la acumulación de grasa en tejidos periféricos, reduciendo así los efectos lipotóxicos de la sensibilidad a la insulina<sup>69</sup>.

**2.2.2 Mecanismo de Acción.** Actúa en el sistema nervioso central y tejidos periféricos uniéndose a los receptores codificados por *lepr* en humanos (*obr*), que pertenece a la familia de receptores de citoquinas clase 1, entre los cuales, es el LEP-Rb el que tiene el papel más importante en la función hipotalámica, con mayor expresión en los núcleos arcuato, dorsomedial, ventromedial y ventral premamilar.

Actúa por varias vías de señalización principalmente la de STAT3, estimulando la síntesis de la pro opio melanocortina (POMC), así como la disminución del neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con el agouti (AgRP). La POMC es precursora de la hormona alfa-melanocito estimulante (alfa-MSH) y del transcripto regulado por cocaína y anfetaminas, los cuales son anorexígenos. La leptina disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto energético. Una de las vías de señalización estimulada por la leptina es la de las protein quinasas activadas por mitógenos (MAPK). En las áreas mesolímbicas disminuye la excitabilidad de las neuronas dopaminérgicas, disminuyendo la ingesta de alimentos. La regulación del gasto energético se correlaciona con su actividad sobre el sistema adrenérgico. En los tejidos periféricos actúa por la 5 adenosin monofosfato proteína quinasa (AMPK) y p38, aumentando la oxidación de lípidos, previniendo la lipotoxicidad y la resistencia a la insulina<sup>68, 70,71</sup>.



**2.2.3 Efectos.** La acción neta de la leptina es inhibir el apetito, estimular la termogénesis, aumentar la oxidación de ácidos grasos, disminuir los niveles de glucosa, reducir el peso y la grasa corporal<sup>67</sup>. La concentración sérica refleja la cantidad de energía almacenada en el cuerpo y es sensible a la privación energética, se aumenta en la obesidad y disminuye durante el ayuno junto con la insulina y suprime la hormona tiroidea, hormona del crecimiento y hormonas reproductivas, es un indicador de la cantidad de grasa total<sup>67</sup>. Sus niveles son inversos a los de glucocorticoides<sup>72</sup>. El déficit congénito de leptina se asocia a hiperfagia, alteración en la termogénesis, resistencia a la insulina, hiperlipidemia, e hipogonadismo. Tiene funciones reguladoras de la homeostasis energética, neuroendocrinas, hematopoyéticas, termogénicas, efectos en la reproducción y en la angiogénesis<sup>68</sup>. También se describe el papel de la leptina asociado con la proliferación de linfocitos T CD4+, protegiendo a los linfocitos T de la apoptosis y regulando la proliferación y activación de los linfocitos T, secreción de citoquinas, favoreciendo la respuesta T<sub>H1</sub>, regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

En cuanto a las funciones inmunológicas, cabe aclarar que es una citoquina. Los estados de hipoleptinemia se asocian a un riesgo aumentado de infección. A su vez, los muridos con deficiencia de leptina ob/ob, presentan defectos en la inmunidad celular y humoral, son inmunodeficientes y los muridos con deficiencia en los receptores de leptina Db/db tienen atrofia del timo<sup>72</sup>. Estudios ex vivo demuestran la expresión del receptor ObRb en múltiples células del sistema inmunológico. En los macrófagos, promueve la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, IL-6, IL-12, promueve la función fagocítica e induce la síntesis de eicosanoides e incrementa la producción de óxido nítrico inducida por INF $\gamma$  en muridos<sup>73</sup>, induce la quimiotaxis de neutrófilos, sobre los cuales ejerce una acción indirecta por medio del TNF alfa producido por los monocitos; y la secreción de anión superóxido y peróxido de hidrógeno<sup>74</sup>. Participa en los procesos de desarrollo, diferenciación, proliferación, activación y citotoxicidad de los linfocitos asesinos naturales. Induce el aumento de los LT CD4+, a demás promueve la diferenciación Th1 y la producción de otras citoquinas pro inflamatorias<sup>68, 69,72</sup>. Estimula la proliferación de queratinocitos y la angiogénesis<sup>68</sup>. Actúa como señal negativa para la expansión de células T reguladoras por medio de la inhibición de mTOR, que normalmente inhibe la proliferación de LT reg de manera autocrina manteniendo el estado de hipo respuesta. Previene la apoptosis de los timocitos inducida por glucocorticoides e incrementa el conteo celular en el timo, se sugiere que tiene actividad en la activación, y diferenciación de los linfocitos T. **La evidencia indica que la leptina actúa como una citoquina proinflamatoria, cobrando importancia en el desarrollo de enfermedades autoinmunes<sup>68-70</sup>. Los muridos deficientes en leptina son menos propensos que los no deficientes a desarrollar enfermedades inflamatorias, a nivel de laboratorio como colitis, encefalomiелitis autoinmune, diabetes tipo I y hepatitis<sup>75</sup>.**

La administración de leptina reduce la acumulación de lípidos en el hígado y músculo esquelético. En algunos pacientes obesos puede encontrarse resistencia a la leptina. Al parecer se produce por saturación del transporte de leptina a través de la barrera hematoencefálica<sup>76</sup>.

**2.2.4 Leptina y Psoriasis.** En la hipótesis de la leptina se plantea que la leptina contribuye a la patogénesis y mantenimiento de la autoinmunidad en individuos genéticamente predispuestos, en cambio la malnutrición y estados de deficiencia nutricional podrían proteger al individuo de los procesos autoinmunes pero predisponer a infecciones.

Se ha reportado la asociación de la psoriasis con la obesidad, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y síndrome metabólico. Los eventos vasculares oclusivos son más comunes en pacientes con psoriasis comparados con la población general.

La psoriasis y la obesidad comparten mediadores de inflamación como el Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la IL-6 y los efectores de la inflamación (adipocitos y macrófagos) comparten el origen mesotelial. El nivel normal de leptina es de 1-15 ng/mL. En un estudio realizado en Taiwán, entre enero de 2006 y mayo de 2007, en pacientes con psoriasis, usando nivel de leptina con punto de corte de 7397,43 pg/mL, se encontró la asociación entre la hiperleptinemia y el género femenino, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión arterial, y como **factor de riesgo independiente para hiperleptinemia se encontró la psoriasis**. La hiperleptinemia en psoriasis puede contribuir al desarrollo de síndrome metabólico. Es así como se vincula la inflamación crónica de la psoriasis con las alteraciones metabólicas. **Al parecer los niveles elevados de leptina en la psoriasis no sólo derivan del tejido adiposo sino también del proceso inflamatorio**<sup>71</sup>.

La leptina también tiene un papel en la inflamación aguda y crónica, modulando el balance Th1 y Th2, así como la expresión de citoquinas. La leptina ha sido implicada en la patogénesis de enfermedades inflamatorias autoinmunes como la Diabetes Mellitus tipo 1, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal<sup>71, 72</sup>, se encuentra incrementada en el periodo agudo de las infecciones y sepsis<sup>72</sup>. En pacientes con artritis reumatoide los niveles de leptina se encuentran elevados y la producción de leptina es mayor en el cartílago de esos pacientes que en el cartílago normal. En un estudio de pacientes con espondilitis anquilosante, por el contrario, se encontraron disminuidos los niveles de leptina, tal vez como mecanismo para controlar la respuesta inflamatoria<sup>78, 77</sup>.

## 2.3 Adiponectina

**2.3.1 Generalidades.** Es una proteína plasmática de 30KDa, identificada en 1990, inicialmente recibió el nombre de *ApM1 (adipose most abundant gene transcript 1)*, *Acrp30/ AdipoQ (30KDa adipocyte complement related protein)* o *GBP28 (gelatin binding protein 28)*. Es codificada por el gen *Adipo Q* en el cromosoma 3q27, en el cual se han encontrado regiones con susceptibilidad para diabetes tipo 2 y síndrome metabólico. El

gen *Adipo Q* se expresa principalmente en los adipocitos, también en hepatocitos, músculo esquelético y miofibrillas, células formadoras de hueso y cardiomiocitos. En contraste con las otras adipoquinas, se encuentra disminuida en los pacientes obesos con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y enfermedad coronaria<sup>64</sup>, es decir, sus niveles tienen una relación inversa con la resistencia a la insulina. Incrementa la oxidación de ácidos grasos y reduce la síntesis de glucosa hepática. Es la adipoquina circulante en mayor proporción, en microgramos/mL versus nano gramos/mL de la leptina. Los niveles normales son de 5-30 microgramos/mL. Es conocida principalmente con su asociación con la sensibilidad a la insulina<sup>79, 80, 81, 82, 83,84</sup>.

**2.3.2 Estructura.** Consiste en una región variable amino terminal seguida de un dominio de colágeno que es homólogo a la del colágeno VII y X, y un carboxiterminal similar al factor del complemento C1q. Es una proteína de 244 residuos y es producida principalmente por el tejido adiposo blanco. La estructura terciaria es similar a la del TNF- $\alpha$ . La hidroxilación y glicosilación de las lisinas del dominio colágeno están asociadas a la actividad de inhibición de la gluconeogénesis hepática. La adiponectina forma homodímeros, trímeros y complejos de alto peso molecular. La mutación del gen *Adipo Q* resulta en la incapacidad para multimerizarse o secretar adiponectina que se ha asociado al desarrollo de diabetes tipo 2, dislipidemia, resistencia a la insulina y aterosclerosis en roedores y humanos. Hay receptores de adiponectina AdipoR1 y AdipoR2. El primero se expresa principalmente en el tejido esquelético y el segundo en el hepático. También se han encontrado en tejidos periféricos y a nivel cerebral. Tienen 7 dominios transmembrana pero son diferentes a los receptores acoplados a proteína G, pues median la fosforilación de AMPK y Acetil CoA carboxilasa, produciendo un aumento de la actividad de PPAR alfa.

Puede encontrarse formando complejos de bajo y alto peso molecular. Se ha reportado que la adiponectina de alto peso molecular es la forma más activa y se correlaciona con marcadores del síndrome metabólico. Los niveles plasmáticos son de 5-30 mg/L y representa el 0.01% de las proteínas plasmáticas<sup>85</sup>.

**2.3.3 Mecanismo de acción.** La adiponectina tiene un papel importante en la regulación del tejido adiposo por vías autocrinas y/o paracrinas. Tiene efectos de sensibilización a la insulina, en primer lugar reduce el contenido tisular de triglicéridos y produce una regulación a la alta de la insulina, mejorando la transducción de señales; activa el PPAR $\alpha$  produciendo como resultado ácidos grasos, disminución de los triglicéridos en el músculo y tejido hepático, aumentando la sensibilidad a la insulina y estimulando la beta oxidación y la absorción de glucosa a través de la vía AMPK, reduciendo la gluconeogenesis hepática.

**2.3.4 Efectos clínicos.** Los niveles séricos de adiponectina disminuyen con la obesidad y la diabetes mellitus, además se asocian positivamente con la sensibilidad a la insulina, la pérdida de peso aumenta los niveles de adiponectina<sup>58</sup>.

Como menciona LaFontan<sup>23</sup>, la hipo adiponectinemia y la resistencia a la leptina se asocian con resistencia a la insulina en pacientes con obesidad y diabetes tipo 2, dado que estas hormonas tienen un papel importante en la regulación sistémica del metabolismo.

Se han descrito niveles bajos de adiponectina en diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares y enfermedad renal crónica. **Se reconoce la actividad anti inflamatoria de la adiponectina**<sup>66</sup>. También se describe como un factor anti aterogénico potente y protector endotelial, inhibe la adhesión de monocitos, reduce las moléculas de adhesión, el TNF y los niveles de NFκB, describiéndose los niveles bajos de adiponectina en la aterosclerosis.

La asociación entre la adiponectina e inflamación es que la secreción de adiponectina es inhibida por citoquinas proinflamatorias como la IL6 y TNFα. Es necesaria entonces, una explicación de cómo una hormona con propiedades anti inflamatorias como la adiponectina esté implicada en el desarrollo de enfermedades inflamatorias. Se sugiere que la adiponectina promueve la fagocitosis de las células apoptóticas al interactuar con la calreticulina y al estar alterado este proceso en la hipo adiponectinemia sería la base del desarrollo de enfermedades inflamatorias como la enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y artritis reumatoidea<sup>86</sup>.

En contraste a las acciones descritas hasta el momento, al parecer, la adiponectina exhibe acciones proinflamatorias en las articulaciones, siendo implicada en la degradación de matriz. Los niveles plasmáticos de adiponectina son mayores en pacientes con artritis reumatoide que en los pacientes con osteoartritis y normales, sin embargo, éste fenómeno puede ser interpretado como un intento de aumentar la adiponectina buscando sus acciones anti inflamatorias<sup>87</sup>.

En un estudio realizado en Tokyo, Japón, se realizó la medición de adiponectina de alto peso molecular en pacientes con psoriasis para evaluar el rol de la misma en la inmunofisiopatología. Los resultados mostraron menores niveles de adiponectina de alto peso molecular y de adiponectina total en los pacientes con psoriasis comparados con los controles sanos y no hubo correlación negativa con el parámetro de medida de severidad en la psoriasis (PASI). Siendo la de adiponectina de alto peso molecular en pacientes con psoriasis 1.82±/ 1.15 vs controles sanos 3.60 ±/ 2.76 microgramos/mL (p= 0,025) y en nivel total de adiponectina 3.78 ±/ 1.86 vs 6.38±/ 4-07 mg/mL (p=0,028), comprobando que en la psoriasis se encuentra disminuido el valor de adiponectina de alto peso molecular, posiblemente por la inhibición de la adiponectina ejercida por las citoquinas pro inflamatorias que se encuentran incrementadas en la psoriasis<sup>88</sup>.

Se postula que las citoquinas pro inflamatorias (IL-6, TNF-α), el estrés endotelial y la hipertrofia del tejido adiposo, pueden causar la disminución en la producción de adiponectina en el tejido adiposo subcutáneo y visceral, produciendo un aumento en la resistencia a la insulina y promoviendo la inflamación. Se ha encontrado disminución de los niveles de esta adipocitina en las condiciones inflamatorias asociadas a hipertrofia del tejido adiposo. Sin embargo, se presenta una aparente paradoja, al describirse niveles elevados de adiponectina en condiciones inflamatorias autoinmunes que no se asocian a aumento del tejido adiposo, como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad inflamatoria intestinal<sup>79, 80, 81</sup>.

---

<sup>23</sup> LAFONTAN M, VIGUERIE N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. En: Current Opinion in Pharmacology 2006, 6:580-585

## Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)

En un estudio realizado en Singapur, en el cual el objetivo principal fue determinar la relación entre la severidad de la psoriasis y la adiponectina, encontraron una media de adiponectina de  $2.80 \pm 1.31$  ng/mL, los cuales se correlacionaron con la severidad de la psoriasis medida por el PASI y negativamente con el índice de masa corporal, encontrando aumento de los niveles de adiponectina asociados a la actividad de la psoriasis<sup>89</sup>.

En un estudio realizado en Portugal, en pacientes con psoriasis, se encontraron menores niveles de adiponectina, medidos por ELISA, en pacientes con psoriasis moderada a severa (definido como un PASI mayor a 10) comparado con la psoriasis leve. Presentándose un nivel de adiponectina de  $4130$  ng ml<sup>-1</sup> versus  $6122$  ng ml<sup>-1</sup> en los controles, resultados similares a los descritos por Takahashi et al, quienes describieron valores similares de leptina y adiponectina en pacientes con psoriasis<sup>90</sup>.

En un estudio realizado por Takahashi et al, en 122 pacientes con psoriasis, 78 pacientes control, midieron los niveles de leptina, adiponectina y TNF $\alpha$ . Encontraron niveles aumentados de leptina en pacientes japoneses con psoriasis y la adiponectina se correlacionó negativamente con la adiposidad. La hiperleptinemia podría estar asociada con el desarrollo de psoriasis por la vía STAT3. En la psoriasis se encuentra alta prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, esclerosis de las coronarias, los niveles altos de adiponectina se asocian a menor riesgo de éstas patologías, al describir niveles bajos de adiponectina en los pacientes con psoriasis, podría explicarse la mayor prevalencia de éstas patologías en los pacientes con psoriasis<sup>91</sup> (Ilustración 19).

Ilustración 19. Efectos de las adipoquinas: Leptina y Adiponectina

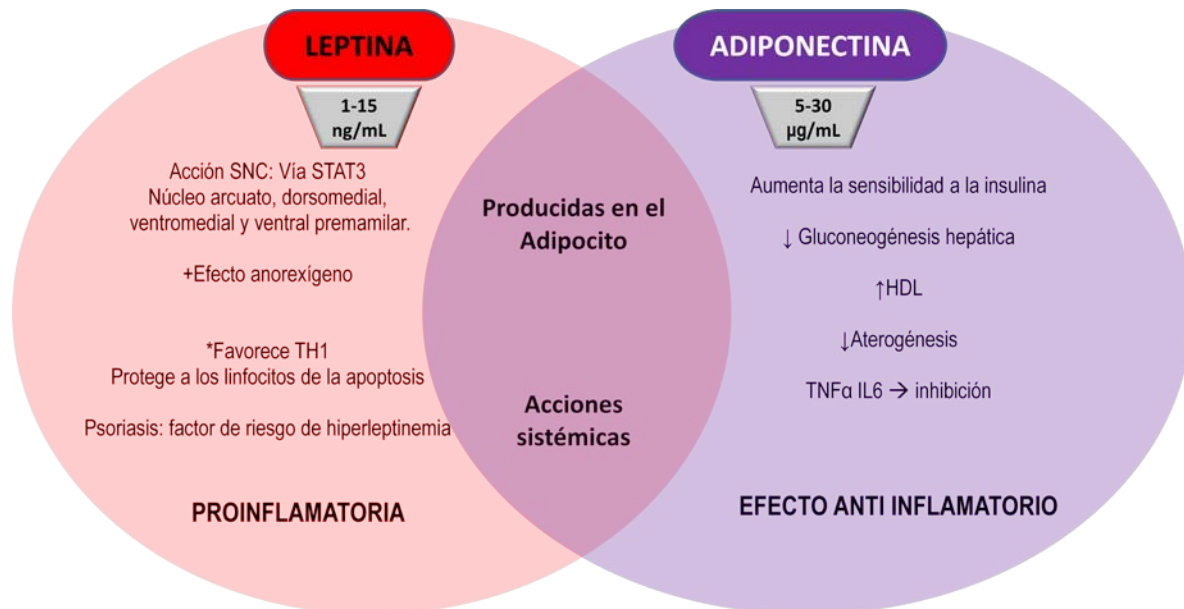


Figura elaborada por LÓPEZ P. NPY: neuropéptido Y. AgRP (Agouti). HDL: lipoproteínas de alta densidad. GCC: glucocorticoides. S: sensibilidad. CCA: Catecolaminas. TNF: factor de necrosis tumoral.

## 2.4 Otras adipoquinas

La Resistina es una proteína que recibió su nombre por la aparente inducción de resistencia a la insulina en mûridos. Es una proteína dimérica y pertenece al FIZZ *Found in inflammatory zones*. Los hallazgos han sido contradictorios, sus niveles son bajos en el ayuno y la hormona del crecimiento, catecolaminas y endotelina 1 incrementan los niveles de resistina. Es secretada por mononucleares, se asocia positivamente con marcadores de inflamación en pacientes con aterosclerosis y apnea obstructiva del sueño. En humanos se asocia con calcificación de las arterias coronarias. También podría estar implicada en la patogénesis de los pacientes con artritis reumatoidea, la inyección de resistina produce una condición similar a artritis en mûridos. Describen la asociación de la resistencia a la insulina y sepsis. Los efectos de aumentar las moléculas de adhesión son antagonizados por la adiponectina<sup>92, 93</sup>. La Visfatina es una adipoquina insulino mimética, inicialmente descrita como un factor de crecimiento para los precursores de los linfocitos B en el hígado, músculo esquelético y médula ósea. Los niveles de Visfatina se correlacionan con la acumulación de tejido graso. Es inductora de quimiotaxis y producción de IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  e IL6. La Apelina es un péptido inicialmente identificado en el estómago de bovinos, es producida y secretada por los adipocitos maduros humanos y mûridos, se encuentra incrementada en los pacientes obesos. Es inducida por el TNF $\alpha$ . La Vaspina (Visceral adipose tissue derived serpin) es un inhibidor de serin proteasa. En los humanos su mRNA no es detectable en los individuos normales pero puede ser inducida al disminuir la sensibilidad a la insulina, tolerancia a la glucosa y masa de tejido adiposo. Es al parecer, un mecanismo compensatorio en respuesta a la obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2<sup>94</sup>. La Hecpidina fue descrita en el 2001 como un péptido antimicrobiano urinario sintetizado en el hígado y posteriormente como una adipoquina. Es un regulador importante en la homeostasis del hierro, se encuentra alterada en enfermedades inflamatorias. La Adipsina que corresponde al factor del Complemento D, es expresada por los adipocitos y monocitos/macrófagos de humanos. Se encuentra reducida en los modelos mûridos de obesidad, pero sin cambios en los humanos. Chemerin es una adipoquina agonista del CMKLR1 (Chemokine like receptor 1) expresado por células del sistema inmune innato, estimula la quimiotaxis de neutrófilos y células dendríticas plasmocitoides. El alto nivel de Chemerin se ha descrito como un marcador independiente de síndrome metabólico. Realizaron un estudio en el cual describieron la expresión leve de Chemerin en la piel con placas de psoriasis comparada con los controles que exhibían mayor expresión de la misma. Los niveles circulantes de Chemerin y Leptina se encontraron elevados en los pacientes con psoriasis comparados con pacientes con dermatitis crónica diferente a psoriasis y controles sanos. Sin embargo no se encontró una relación con el PASI, aunque su nivel disminuyó luego del tratamiento con ciclosporina y ese cambio se correlacionó con el cambio en el PASI. La Chemerin muestra una correlación con el IMC, triglicéridos y leptina<sup>95</sup>.

### 3. Ghrelina

La ghrelina fue descrita por Kojima et al en 1999 y es el ligando endógeno del receptor del secretagogo de la hormona del crecimiento (GHS-R), que promueve la secreción de hormona del crecimiento en la pituitaria. El gen de la ghrelina codifica para la pre-pro ghrelina que posteriormente madura en un péptido de 28 aminoácidos. Es acetilada en el tercer residuo de serina, lo que le permite unirse a la isoforma GHS-R1. Los GHS-Rs se expresan en la unidad hipotálamo/pituitaria y en otros tejidos centrales y periféricos. La ghrelina circulante es producida predominantemente en el estómago, por las células gástricas X/A. Aunque también se ha encontrado su expresión en el cerebro, yeyuno, duodeno, colon, pulmones, hígado, tejido adiposo, placenta y órganos linfoides, también es expresada constitutivamente en procesos tumorales malignos regulando su crecimiento y motilidad. La forma desacetilada siempre considerada como inactiva, ahora se describe como tres veces más concentrada que la forma acetilada, teniendo funciones metabólicas. La ghrelina es por tanto un potente estimulante de la secreción de la GH (hormona del crecimiento).

La ghrelina es descrita como uno de los péptidos orexigénicos (estimulantes del apetito) más potentes, junto con el NPY, AgRP, orexina y canabinoides. Es una hormona periférica con acción hipotalámica, que activa las neuronas del núcleo arcuato, productoras de neuropéptido Y/ AgRP, suprimiendo la acción neuronal de la POMC y estimulando así el apetito. Se ha encontrado un aumento de los niveles de ghrelina preprandiales y una disminución en los mismos postprandial, siendo esta supresión proporcional a la ingesta calórica. También tiene efecto en la regulación de la homeostasis energética. **La ghrelina es considerada la contraparte periférica de la insulina y la leptina.**

Reduce el efecto de la insulina sobre los niveles de mRNA de fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, que es la enzima limitante de la gluconeogenesis. La ghrelina produce por lo tanto un aumento de la glicemia y dificulta la tolerancia a la glucosa. Promueve además el aumento del tejido adiposo y del peso corporal, induce obesidad abdominal por medio de la retención de lípidos.

La ghrelina mantiene una relación inversa con el índice de masa corporal, encontrándose disminuida en los pacientes obesos<sup>96</sup>. Inhibe la secreción de insulina en muridos y humanos. Los niveles plasmáticos bajos de ghrelina se correlacionan con aumento de la insulina y resistencia a la insulina. Por lo tanto existe una correlación tanto fisiológica como patológica entre la insulina y la ghrelina. Se ha encontrado inmunoreactividad tanto en humanos como en muridos para la ghrelina y para GHS-R en los islotes pancreáticos, expresada conjuntamente con el glucagón y péptido pancreático. También se han encontrado niveles mayores de ghrelina en la vena pancreática que en la arteria indicando su producción pancreática. Se ha mostrado variabilidad según la edad en ésta expresión. La ghrelina activa los GHS-R en las células beta, que están acoplados a una proteína G heterodimérica Gai2 que atenúa la excitabilidad de la membrana celular por medio de los canales de potasio voltaje dependientes, *suprimiendo el influjo de calcio y la secreción de insulina.*

La obestatina es un péptido de 23 aminoácidos derivado del gen de la preproghrelina, en múridos reduce la ingesta alimentaria, el peso y contracción yeyunal; acciones contrarias a las de la ghrelina. Tiene efectos a nivel cerebral y periférico incluido el páncreas y presenta inmunoreactividad que se correlaciona con la de la insulina, aún se encuentra en estudio<sup>51</sup>.

Se ha descrito el rol de la ghrelina en la regulación de la inflamación y en la expresión de citoquinas inflamatorias en humanos y roedores, el desarrollo de las células T. Se ha descrito el aumento de la ghrelina en estados pro inflamatorios, como la colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, sepsis, pancreatitis, colitis y artritis reumatoide. A pesar de ser inversas la leptina y la ghrelina se describieron aumentadas en el post operatorio de sepsis abdominal, mostrando una correlación positiva con las citoquinas pro inflamatorias y la proteína C reactiva<sup>97, 98</sup>.

En un estudio en el que midieron las adipoquinas y su relación con factores de riesgo cardiovascular, el nivel de ghrelina fue de 103 pg/mL en pacientes con índice de masa corporal normal<sup>99</sup> (Ilustración 20).

Ilustración 20. Efectos de la Ghrelina.

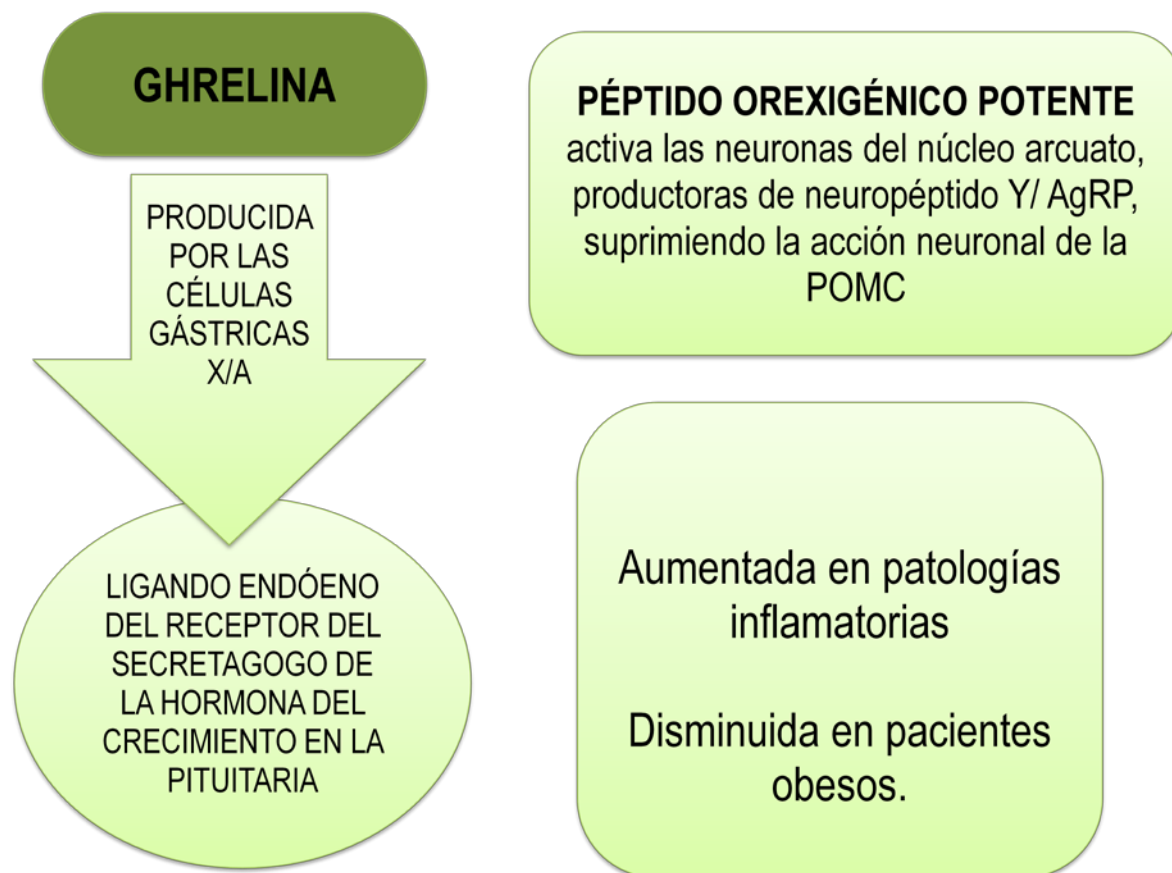


Ilustración elaborada por LÓPEZ P.



## Resultados Esperados

Ha sido descrita la hiperleptinemia en los pacientes con psoriasis, se esperaba encontrar hiperleptinemia y una relación positiva entre el PASI y la leptina.

Se esperaba encontrar niveles bajos de adiponectina en los pacientes con obesidad y una relación negativa con la gravedad de la psoriasis. Sin embargo, los valores de adiponectina en psoriasis han sido variables en la literatura, en algunos estudios se han descrito valores elevados, tal vez como un efecto que busca contrarrestar las citocinas proinflamatorias.

Se esperaba encontrar hiperghrelinemia en los pacientes con psoriasis y correlación positiva con el PASI. Se espera encontrar disminuída en pacientes obesos.

El índice HOMA-IR se espera encontrar aumentado en los pacientes con obesidad.

## **Diseño Metodológico**

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con diagnóstico clínico y/o histológico de psoriasis realizado por el dermatólogo.

Mayores de 18 años.

Que firmaron el consentimiento informado de manera libre y voluntaria siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki.

### **Criterios de Exclusión**

No aceptar la participación en el estudio.

Contraindicaciones para la toma de la muestra en vena periférica.

### **Variables clínicas de medición**

Edad, género, tipo de psoriasis, Índice de área y severidad de la psoriasis (PASI), Índice de masa corporal.

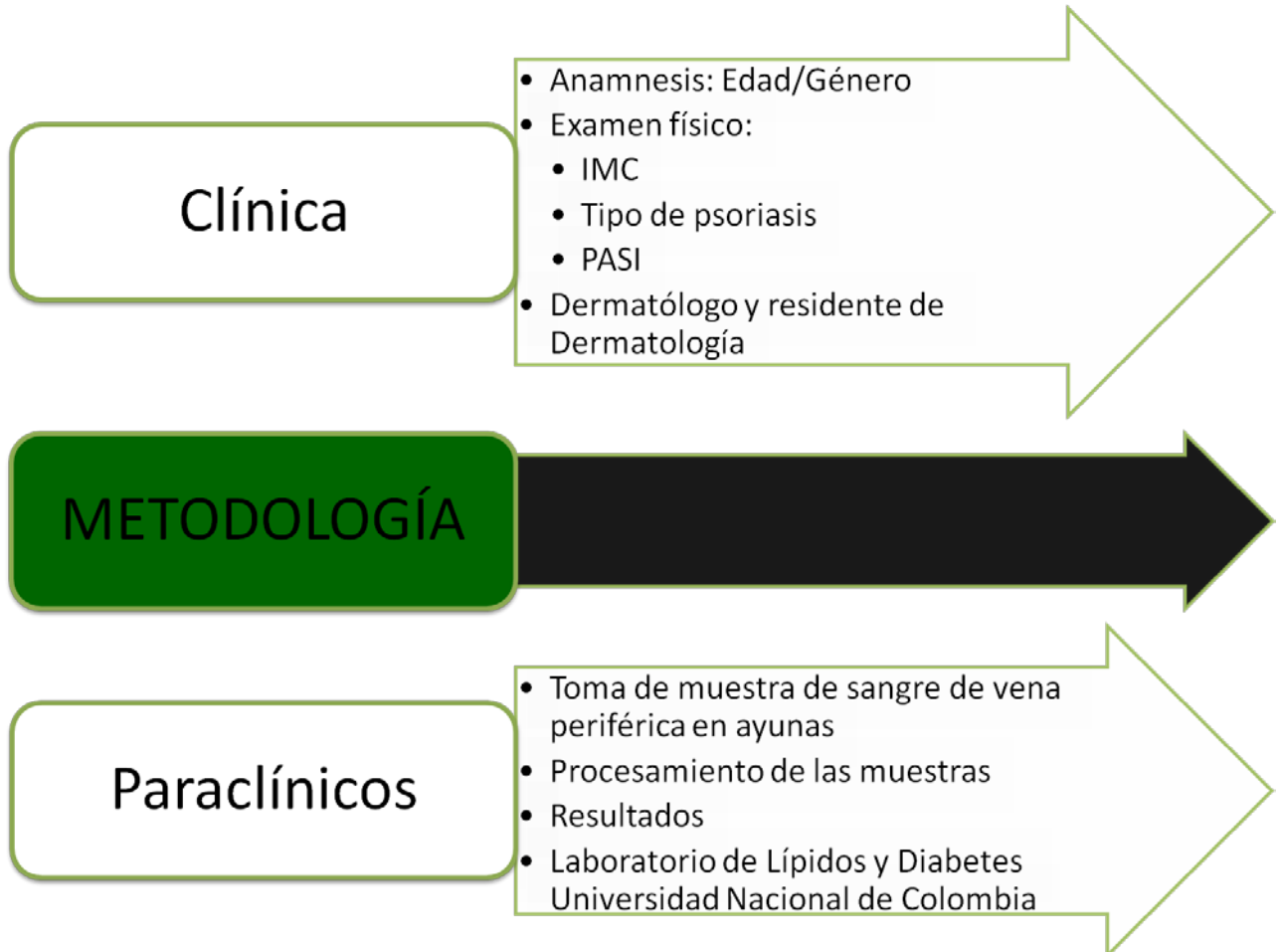
### **Variables paraclínicas de medición**

Valores séricos de leptina, adiponectina, ghrelina , insulina y glucemia. Cálculo del índice HOMA-IR.

## Metodología

Se invitó a participar a 85 pacientes con diagnóstico de psoriasis de la base de datos del grupo de investigación de psoriasis, mediante llamada telefónica, pudo establecerse una comunicación con 77 pacientes, de los cuales acudieron 14 pacientes.

Ilustración 21. Metodología.

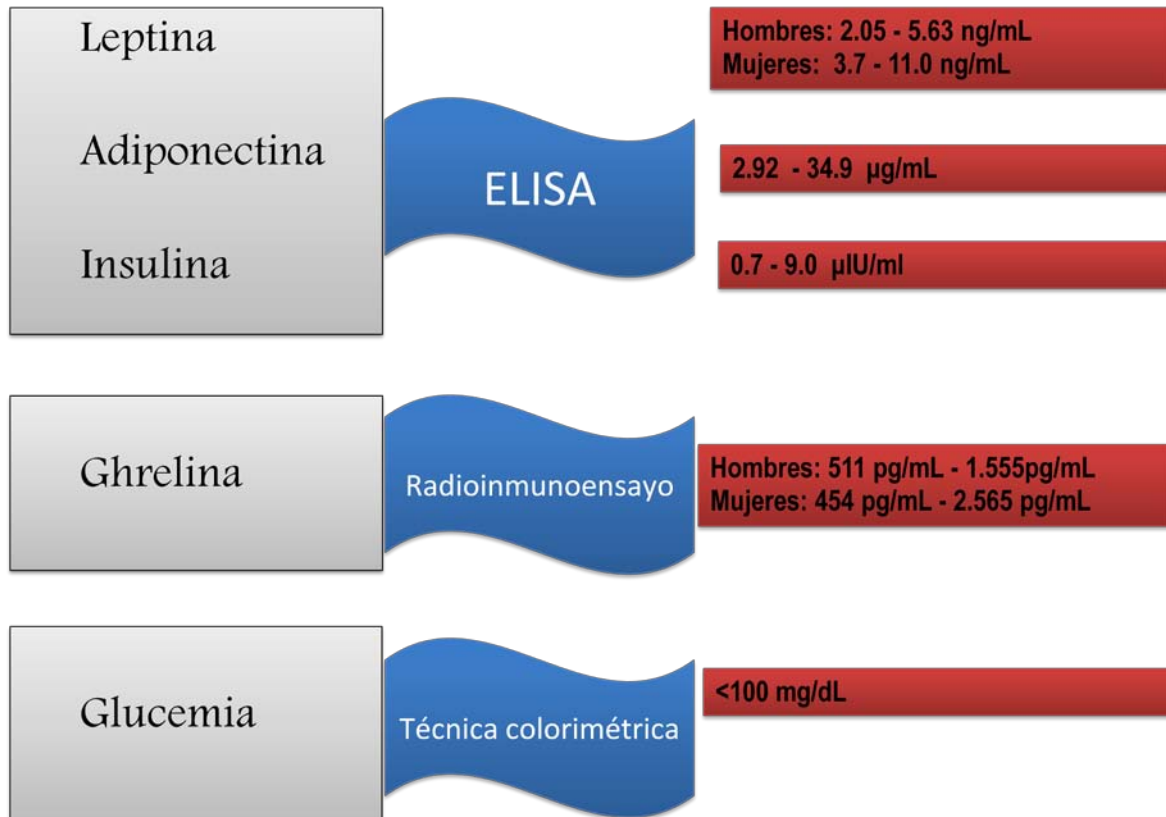


## Procedimientos

Los pacientes con diagnóstico de psoriasis, fueron clasificados según la gravedad de la misma, utilizando el PASI, que es una herramienta para medir la severidad de la psoriasis. En él, se evalúan las placas de psoriasis teniendo en cuenta la superficie corporal afectada de acuerdo a las áreas anatómicas (cabeza, miembros superiores, tórax y miembros inferiores) multiplicadas por la severidad del eritema, descamación e induración (o grosor) de las lesiones. El PASI tiene un valor mínimo de cero y un valor teórico máximo de 72. Según el área anatómica evaluada se tiene en cuenta el porcentaje del área respecto al área corporal total, siendo la cabeza 10%, los miembros superiores 20%, tórax 30% y miembros inferiores 40% y se asigna al porcentaje de superficie corporal afectado un valor numérico, siendo 0 cuando no hay compromiso, 1 si el compromiso es menor del 10%, 2 si el compromiso es del 10-30% , 3 del 30-50%, 4 del 50-70%, 5 del 70-90% y 6 cuando el compromiso en ese segmento corporal es mayor del 90% y se multiplica la sumatoria de la severidad del eritema, induración y descamación en cada área, la severidad de cada uno de los ítems se evalúa en una escala de 0 a 4, siendo 0 el no compromiso y 4 una característica marcada. El eritema, la induración y descamación se califica de 0-4. Dentro de éste índice se evalúan las lesiones activas, las máculas de hipo o hiperpigmentación residual no se califican en el mismo. En general, se establece que el PASI de 10 es el punto de corte entre la psoriasis leve y la moderada-severa. (Anexo 2).

Los pacientes clasificados, fueron invitados a participar, previa explicación del consentimiento informado, se tomaron 10 mL de sangre venosa periférica, obteniendo dos tubos vacutainer, posteriormente centrifugados a 3500 revoluciones por 5 minutos. El suero obtenido fue almacenado a -80°C y posteriormente se realizó ELISA para determinar los valores de leptina, adiponectina e insulina. Realización de radioinmunoensayo para determinar los valores séricos de ghrelina. Determinación de la glucemia mediante método colorimétrico. El índice HOMA-IR se calculó con la siguiente fórmula:  $\text{Glucemia mg/dL} \times \text{Insulina microU/mL} / 405$ , clasificando como resistencia a la insulina los pacientes con un HOMA-IR mayor de 2 (Ilustración 22).

Ilustración 22. Variables paraclínicas.



## Análisis Estadístico

Los valores de insulina, leptina, ghrelina y adiponectina se expresarán como promedio +/- desviación estándar. La correlación entre los niveles de las diferentes hormonas y el parámetro de medida de severidad de la psoriasis (PASI) se realizará mediante el coeficiente de Spearman.

## Costos y Financiación

El presente trabajo de investigación concursó y resultó favorecido para su financiación en la “Convocatoria para el estímulo a la investigación a través de proyectos y trabajos de investigación en los posgrados de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia - apoyo a la investigación en salud – 2012, código: 16645, monto: 8000000 de pesos COP.

## **Consideraciones éticas**

El presente trabajo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, mediante el acta de aprobación N°96 del 31 de julio de 2012.

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones en seres humanos según la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se tuvieron en cuenta las normas del Ministerio de Salud de Colombia, resolución 8430 de 1993 en el Título II, Capítulo VI, concerniente a la “Investigación en órganos, tejidos y sus derivados, productos y cadáveres de seres humanos”, Título III referente a “las investigaciones de nuevos recursos profilácticos, de diagnóstico, terapéuticos y de rehabilitación” y Título IV Capítulo I sobre “la bioseguridad de las investigaciones en lo referente a la investigación con microorganismos patógenos o material biológico”.

Según la resolución N°008430 de 1993 (4 de octubre de 1993), es considerada una investigación con riesgo mínimo.

Se realizó consentimiento informado (Anexo 1), en idioma castellano, en términos claros, con explicación por parte de uno de los integrantes del grupo de investigación.

## Resultados

Participaron 14 pacientes, 50% del sexo masculino, con edad promedio de  $48,9 \pm 12,3$  años con un rango de 19 a 67 años. El 57% (8/14) presentó un IMC elevado, mayor de 25. El 21% (3/14) presentó obesidad, determinada por IMC mayor de 30. Los pacientes presentaron glucemias entre 91-106 mg/dL, el 42,9% tuvo elevación del valor de insulina y el 85,7% (12/14) presentó resistencia a la insulina, aunque solo 5 pacientes presentaron hiperglucemia.

El 42,8% (6/14) presentó un PASI mayor a 5, el 14% (2/14) un PASI mayor a 10. El 80% tuvo psoriasis leve según el PASI (tabla 2).

Tabla 2. Caracterización de los sujetos incluidos.

	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Mediana (RI)</b>
<b>Glicemia (gr/dL)</b>	100,3 $\pm$ 14,6	96,1 (91,0 - 106,0)
<b>Insulina (<math>\mu</math>IU/ml)</b>	19,4 $\pm$ 13,7	14,0 (9,0 - 33,0)
<b>Ghrelin (pg/mL)</b>	2324,6 $\pm$ 2266,0	1155,5 (850,0 - 2333,0)
<b>Leptina (ng/mL)</b>	14,9 $\pm$ 13,7	10,4 (6,4 - 17,4)
<b>Adiponectina (<math>\mu</math>g/mL)</b>	17,2 $\pm$ 13,4	13,3 (10,6 - 20,2)
<b>HOMAR_IR</b>	8,8 $\pm$ 9,7	4,7 (2,1 - 11,5)
<b>Edad (años)</b>	48,9 $\pm$ 12,3	53,0 (42,0 - 56,0)
<b>PASI</b>	5,1 $\pm$ 4,1	4,4 (3,6 - 9,3)
<b>IMC</b>	26,3 $\pm$ 3,6	25,7 (24,0 - 28,0)

DE: Desviación Estándar. RI: Rango Intercuartil. HOMAR-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance. PASI: Psoriasis Area and Severity Index. IMC: Índice de Masa Corporal.



**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

Respecto a la asociación entre el género y las adipoquinas, las mujeres presentaron valores estadísticamente más altos de leptina, adiponectina y ghrelina, aunque los resultados no tuvieron significancia estadística. El índice HOMA-IR fue mayor de 2 en ambos grupos (tabla 3).

Tabla 3. Hormonas y HOMAR-IR según el género

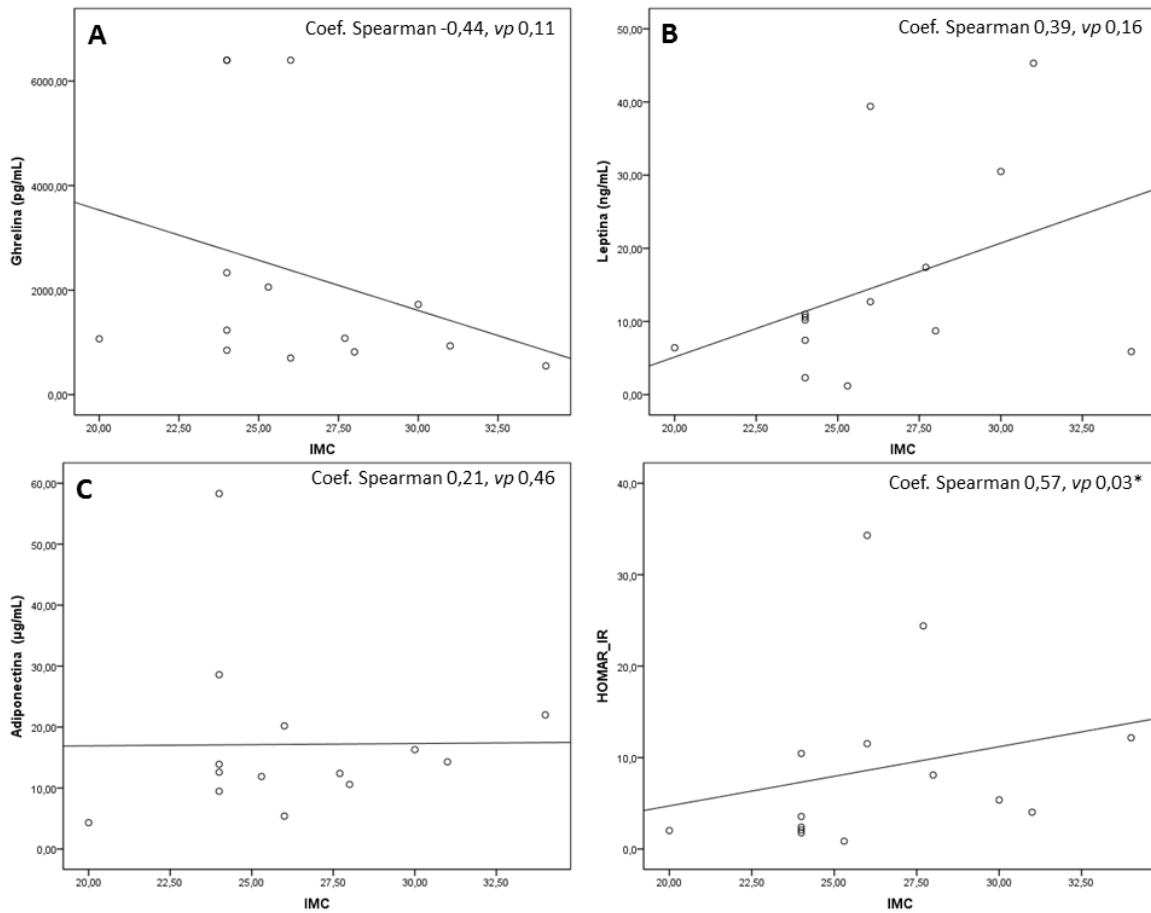
	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>vpt</b>
	<b>Mediana (RI)</b>		
<b>Ghrelina (pg/mL)</b>	1725,0 (933,0 - 6400,0)	1067,0 (701,0 - 2058,0)	0,22
<b>Leptina (ng/mL)</b>	17,4 (10,6 - 39,4)	6,4 (2,3 - 10,2)	0,01*
<b>Adiponectina (µg/mL)</b>	14,3(12,6 - 20,2)	10,6 (5,4 - 22,0)	0,11
<b>HOMAR_IR</b>	4,0 (2,1 - 11,5)	8,1 (2,0 - 12,2)	0,75

† U de Mann-Whitney. \* Nivel de significación menor a 0,05. RI: Rango intercuartil

El 64% de los pacientes (9 de 14) presentó hiperleptinemia. Los valores de adiponectina estuvieron entre 4.33-58.3 µg/mL. El 28%, presentó valores elevados de ghrelina.

Al correlacionar cada una de las hormonas y el índice HOMAR-IR con el IMC, se observó una tendencia al aumento de la leptina correlacionada positivamente con el IMC, sin significancia estadística, y una tendencia a la correlación negativa entre la ghrelina y el IMC. Se encontró una correlación positiva entre el IMC y el HOMA-IR (Coeficiente de correlación de Spearman 0,57, *vp* 0,03) (Gráfica 1).

Gráfica 1. Correlaciones entre el IMC y A) Ghrelina, B) Leptina, C) Adiponectina y D) HOMAR\_IR.



\* Nivel de significación menor a 0,05

Al categorizar la variable PASI en severa (PASI mayor o igual a 10) y leve (PASI menor de 10), se evidenció que los valores de las hormonas, la glicemia, el IMC y el HOMAR-IR en pacientes con psoriasis severa, no difieren estadísticamente de los obtenidos en pacientes con psoriasis no severa.

**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

Hubo una tendencia a presentar niveles mayores de leptina, ghrelina, glicemia, IMC y menores niveles de adiponectina en los pacientes con PASI mayor de 5 comparado con los pacientes con PASI menor de 5 (Tabla 4).

Tabla 4. Variables vs PASI

	PASI	
	<5	≥5
	Mediana	Mediana
Glucemia	94,90	102,45
Insulina	14,00	14,00
Ghrelina	1000,00	1891,50
Leptina	8,07	15,05
Adiponectina	14,10	12,15
HOMAR_IR	3,22	8,45
IMC	24,00	26,00

## Análisis de resultados

En el estudio participaron 14 pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas, el 85.7% presentó un índice HOMA-IR que los cataloga como resistentes a la insulina, aunque solo el 42.9% presentó valores elevados de insulina. El 57% con un IMC que los clasificaba en sobrepeso/obesidad. Se observa por tanto, la coexistencia de psoriasis y resistencia a la insulina.

La mayoría de los pacientes tuvo psoriasis con gravedad leve (80%), el 42% un PASI mayor a 5 y solo el 14% un PASI mayor de 10. Presentando un predominio de psoriasis en placas clasificada como leve según el PASI.

Como se esperaba, los pacientes con mayor índice de masa corporal presentaron aumento del índice HOMA-IR, se encontró además la relación directa entre la leptina y el índice de masa corporal e inversa con la ghrelina, lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura.

Como había sido previamente descrito en la literatura, se encontraron mayores niveles de leptina y otras hormonas en las pacientes de género femenino.

Se evidenció una tendencia al aumento de la leptina, ghrelina, glucemia, IMC y tendencia a la disminución de la adiponectina en pacientes con PASI mayor o igual a 5 comparado con los pacientes con PASI menor de 5, aunque los hallazgos no fueron estadísticamente significativos. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de adipoquinas y la severidad de la psoriasis medida por el PASI, con el punto de corte en 10.

Dentro de las limitaciones del estudio, consideramos que el bajo tamaño de muestra puede derivar en un error beta. Es posible que debido a que la mayoría de los pacientes (80%) tenían una psoriasis clasificada como leve según el PASI, no se obtuvieran relaciones estadísticamente significativas. La adiponectina de alto peso molecular ha sido la más descrita en los diversos estudios, en éste caso se realizó la medición de la adiponectina, sin discriminar el peso molecular de la misma. La exposición a tratamientos previamente es un factor que podría modificar la severidad de la enfermedad y los mediadores inflamatorios, que debería tenerse en cuenta para futuros estudios de éste tipo.

## **Conclusiones**

La psoriasis es una patología inflamatoria crónica. Resaltamos la importancia de estudiar de manera integral al paciente con psoriasis, evidenciando que la mayoría presenta concomitantemente resistencia a la insulina. Se observó una tendencia al aumento de la leptina como hormona con efectos pro inflamatorios y disminución de la adiponectina, hormona con efectos anti inflamatorios en los pacientes con mayor PASI. Además se evidenció una tendencia al aumento de la ghrelina, IMC y glucemia en pacientes con mayor PASI. Aunque los resultados de la relación entre los valores hormonales y el PASI no fueron estadísticamente significativos, se resalta la tendencia de los mismos y consideramos que el bajo tamaño de la muestra puede derivar en un error beta, además que la mayoría tenía una psoriasis leve según el índice de área y severidad de la psoriasis (PASI).

No se encontraron relaciones entre adiponectina y severidad de la psoriasis, en el presente trabajo se determinaron los niveles de adiponectina total. Es necesario realizar más estudios con adiponectina de alto peso molecular.

En pacientes sin sobrepeso, se observó una tendencia a presentar mayores niveles de ghrelina en comparación con los pacientes con IMC >25, lo cual ha sido descrito en la literatura, pero las concentraciones de ghrelina tienden a aumentar a mayor severidad de la psoriasis. Es necesario realizar más estudios para comprender el papel de la ghrelina en la fisiopatología de la psoriasis.

Las adipoquinas, principalmente la leptina, ha sido descrita como una hormona incrementada en patologías inflamatorias, resaltamos la importancia de continuar la línea de investigación en éste tópico.

## Bibliografía

1. GUDJONSSON J, ELDER J. Psoriasis: epidemiology. En: Clinics in Dermatology (2007) 25, 535–546
2. GONZÁLEZ C, CASTRO L, DE LA CRUZ G, ARENAS C, BELTRÁN A, SANTOS AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el hospital Militar Central. Rev Asoc Col Dermatol. 2009;17:11-7
3. GRIFFITHS CE, BARKER JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;370:263-71.
4. CHANDRAN V, RAYDCHAUDHURI SP. Geoepidemiology and enviromental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. J Autoimmun. 2010; 34:J314-21
5. LEVINE D, GOTTLIEB A. Evaluation and Management of Psoriasis: An Internist's Guide. Med Clin N Am 93 (2009) 1291–1303)
6. SALONEN S. The EUROPSO psoriasis patients study: treatment history and satisfaction reported by 17,900 members of European psoriasis patients associations (poster). Spring Symposium of the European Academy of Dermatology and Venereology. Malta, 2003.
7. LOWES MA, BOWCOCK AM, KRUEGER JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature 2007;445(7130):866–73.
8. NESTLE F. O, KAPLAN D. H, AND BARKER J. Mechanisms of Disease Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361:496-509
9. WEINSTEIN GD, MENTER MA. An overview of psoriasis. In: Weinstein GD, Gottlieb AB, editors. Therapy of moderate to severe psoriasis. 2nd ed. New York (NY)7 Marcel Dekker Inc; 2003. p. 1 - 28.
10. LANGLEY RGB, KREUGER GG, GRIFFITHS CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II): ii18 - ii23.
11. SCHÖN M. P AND BOEHNCKE H.W. Psoriasis. N Engl J Med. 2005;352:1899-912
12. ANDRESSEN C, HENSELER T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. Hautarzt 1982; 33:314-7

**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

13. ELDER JT, BRUCE AT, GUDJONSSON JE, JOHNSTON A, STUART PE, TJASVI T, et al. Molecular dissection of psoriasis: Integrating genetics and Biology. *J Invest dermatol.* 2010; 130: 1213-26
14. NAIR R, STUART P, NISTOR I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *En: Am J Hum Genet* 2006;78:827-51
15. O'BRIEN M, KOO J. The mechanism of lithium and beta-bloking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5:426-32
16. FRY L, BAKER B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *En: Clinics in Dermatology (2007)* 25, 606–615
17. MALLO E, YOUNG D, BUNCE M, et al. HLA-Cw\*0602 and HIV-associated psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139:527-33
18. OBUCH M, MAURER T, BECKER B, BERGER T. Psoriasis and human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:667-73.
19. HARVIMA R, VIINAMAKI H, HARVIMA I, et al. Association of psychic stress with clinical severity ad symptoms of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:467-71
20. FORTUNE D, RICHARDS H, GRIFFITHS C. Psychologic factors in psoriasis: consequences, mechanisms and interventions. *Dermatol Clin* 2005; 23:681-94.
21. FARBER E, NALL M. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148:1-18.
22. FORTES C, MASTROENI S, LEFFONDRE K, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141:1580-4
23. DE MENEZES E, AZARO E, DE SOUZA C, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg* 2006; 16:94-7
24. HIGA-SANSONE G, SZOMSTEIN S, SOTO F, BRASEESCO O, et al. Psoriasis remission after laparoscopic Roux en Y gastric bypass for morbid obesity. *Obs Surg* 2004; 12:1132-4
25. PAUL C, BACHELEZ H, pour le groupe francais de recherche sur le psoriasis. Traitement du psoriasis en pratique pours le rhumatologue. Management of psoriasis: Essential information for the rheumatologist. *Rev Ruhm monographies,* 2011;78:145-151

26. BHAGAVATHULA N, NERUSU KC, REDDY M, et al. BP-1107: a novel, synthetic thiazolidinedione that inhibits epidermal hyperplasia in psoriatic skin – SCID mouse transplants following topical application. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; Aug 18.
27. C,ERMAN A et al Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis, , *British Journal of Dermatology* 2008 159, pp 820-826
28. ALBANESI C et al .Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment, , *The Journal of Experimental Medicine*,2008 Vol. 206 No. 1 249-258
29. GOTTLIEB AB, CHAIMAN F, MASUD S, et al. TNF inhibition rapidly downregulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol* 2005; 175:2721 - 9.
30. KREUGER G, ELLIS CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S94-S100
31. NOGRALES K, DAVIDOVICI B, KRUEGER J. New Insights in the Immunologic Basis of Psoriasis.En: *Semin Cutan Med Surg* 29:3-9 2010
32. MYERS W, GOTTLIEB A, MEASE P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clinics in Dermatology* (2006) 24, 438– 447
33. MENTER, A, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50
34. GOTTLIEB A et al .TNF Inhibition Rapidly Down-Regulates Multiple Proinflammatory Pathways in Psoriasis Plaques, *J Immunol* 2005; 175; 2721-2729
35. ARMSTRONG A , VOYLES S, ARMSTRONG E, FULLER E, RUTLEDGE J. Angiogenesis and oxidative stress: Common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis ,*Clinics in Dermatology* (2006) 24, 438– 447
36. BERTH-JONES J. Psoriasis. *Medicine*.2005;33:50-55.
37. BORGES-COSTA J, SILVA R, GONÇALVES L, FILIPE P, SOARES DE ALMEIDA L, MARQUES GOMES M. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:271- 276
38. BOULINGUEZ S. Actualité du psoriasis aux Journées de Dermatologie de Paris 2007. *Annales de dermatologie*. 2008;135:S276-S2809



**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

39. HUERTA C. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559-1565
40. MENTER ET AL. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50
41. SCHÖN, Michael, BOEHNCKE, Henning. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899-912.
42. SHIRAI K. Obesity as the core of the metabolic syndrome and the management of coronary heart disease. *Curr Med Res Opin* 20:295-304, 2004.
43. STERRY W, STROBER E, MENTER A. Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 157: 649-655, 2007.
44. LAGO F, DIEGUEZ C, GÓMEZ J, GUALILLO O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 18 (2007) 313-325
45. GELFAND J, GLADMAN D, MEASE P, et al: Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 53:573, 2005
46. GOTTLIEB A, KORMAN N, GORDON K, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 58:851-864, 2008
47. NAJARIAN D, GOTTLIEB A: Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 48:805-821, 2003. 17. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, et al: Autoimmune disease in firstdegree relatives of patients with multiple sclerosis: A UK survey. *Brain* 123:1102-1111, 2000
48. RAPP R, FELDMAN S, EXUM M, et al: Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *JAmAcad Dermatol* 41:401-07, 1999
49. PRODANOVICH S, KIRSNER R, KRAVETZ J, et al: Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 145:700-703, 2009
50. TEDGUI A, MALLAT Z. Cytokines in atherosclerosis: Pathogenic and regulatory Pathways. *Physiol Rev* 86:515-581, 2006.
51. HANSSON G. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685-1695, 2005.
52. GELFAND J, TROXEL A, LEWIS J, et al: The risk of mortality in patients with psoriasis: Results from a population-based study. *Arch Dermatol* 143:1493-1499, 2007.

53. GELFAND J, BERLIN J, VAN VOORHEES A, et al: Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: Results from a population based study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 139:1425-1429,2003
54. KIM N, THRASH B, MENTER A. Comorbidities in Psoriasis Patients. *Semin Cutan Med Surg* 29:10-15 2010
55. NALDI L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* (2010) 28, 67-72.
56. MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
57. ROBINSON A, KARDOS M, KIMBALL A. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:369-75
58. MENTER A, GOTTLIEB A, FELDMAN S, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
59. KARASTERGIOU K, MOHAMED-ALI V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;318: 69-78
60. FLORES-LE ROUX JA, et al. Quemerina: una nueva adipoquina. *Clin Invest Arterioscl*. 2011.doi:10.1016/j.arteri.2011.05.007
61. YADAV A, KATARIA M, SAINI V et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clinica Chimica Acta* 417 (2013) 80-84.
62. QASIM A, MEHTA N, TADESSEM et al. Adipokines, Insulin Resistance and Coronary Artery Calcification. *Journal of the American College of Cardiology* vol.52, No 3,2008.
63. RABE K, LEHRKE M, KLAUS G, et al. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008;14(11–12):741–51.
64. BERGMAN RN, MITTELMAN SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998; 9:205–21.
65. KARASTERGIOU K, MOHAMED-ALI V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Molecular and Cellular Endocrinology* 318 (2010) 69-78.

**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

66. ANTUNA.PUENTE B, FEVE B, FELLAHI S, BASTARD J. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & Metabolism* 34 (2008) 2-11.
67. DARDENO T.A, et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2010;31:377-393
68. NAWROCKI A, SCHERER P. The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Current Opinion in Pharmacology* 2004, 4:281-289
69. PROCACCINI C, JIRILLO E, MATARESE G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med*. 2012;33:35-45
70. CERMÁN A, et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*.2009;159:820-826
71. CHEN Y.J, et al. Psoriasis Independently Associated With Hyperleptinemia Contributing to Metabolic Syndrome. *Arch Dermatol*. 2008;144:1571-1575
72. ZARKESH E, POCKLEY G, METCALFE R et al. High dose leptine activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol* 2001; 167: 4593-9
73. CALDEFIE-CHEZET F, POULIN A, TRIDON A et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 2003; 37:809-14
74. LAU D, DHILLON B, YAN H et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am K Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288(5): H2031-4
75. LAFONTAN M, VIGUERIE N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Current Opinion in Pharmacology* 2006, 6:580-585
76. TOUSSIROT E, STREIT G, NGUYEN N, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism Clinical and Experimental* 56 (2007) 1383-1389.
77. DUA A, HENNES MI, HOFFMANN RG, et al. Leptin: a significant indicator of total body fat but not of visceral fat and insulin sensitivity in African-American women. *Diabetes* 1997; 45:1635-7.
78. WHITEHEAD J, RICHARDS A, HICKMAN I, et al. Adiponectin a key adipokine in the metabolic síndrome. *Diab Obes Metab* 2006;8:264-80
79. ZZAVALZA A, ANAYA R, RINCÓN A, MORA M. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes research and Clinical Practice* 80 (2008) 8-15
80. FANTUZZI G. Adipose tissue, adipokines and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, May 2005. Reviews and feature articles.

81. OUCHI N, WALSH K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta*. 2007;380:24-30
82. FANTUZZI G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:326-30
83. SHIBATA S, et al. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009;55:62- 63
84. KADOWAKI T, YAMAUCHI T, KUBOTA N et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 64:355-65
85. NTAIOS G, GATSELIS N, MAKARITSIS K, DALEKOS G. Adipokines as mediators of endothelial function and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 227 (2013) 216-221
86. DE BOER T, VAN SPIL W, HUISMAN A, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis and Cartilage* 20 (2012) 846-853
87. SHIBATA S, SEKI H, TADA Y et al. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. Carta al editor. *Journal of Dermatological Science* 55 (2009) 53-72
88. OON H, LIEW C, THENG C. Adiponectin is associated with disease activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* , March 2009.
89. COIMBRA S, OLIVEIRA H, REIS F , et al. Carta al editor: Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C- reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease
90. TAKAASHI H, TSUJI H, TAKAHAHI I, et al. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: Adiposity is correlated with the severity of psoriasis. Carta al editor. *Journal of Dermatological Science* 54 (2009) 43-63
91. KOERNER A, KRATZSCH J, KIESS W. Adipocytokines: leptin-the classical. Resistin- the controversial, adiponectin- the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:525-46
92. BOKAREWA M, NAGAEV I, DAHLBERG L, et al. Resistin an adipokine with potent pro inflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174 (9): 5789-95
93. HIDA K, WADA J, EGUCHI J et al. Visceral adipose tissue- derived serin protease inhibitor: a unique insulin sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:10610-5

**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

94. NAKAJIMA H, NAKAJIMA K, NAGANO Y , et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. Carta al Editor. Journal of Dermatological Science 60 (2010) 40-57
95. SCERIF M, GOLDSTONE A.P, KORBONITS M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases. Mol Cell Endocrinol. 2011;340: 11525
96. BAATAR D, PATEL K, TAUB D. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. Mol Cell Endocrinol. 2011;340:44-58
97. DEZAKI K, SONE H, YADA T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. Pharmacology & Therapeutics 118(2008) 239-249.
98. SCHUTTE A, HUISMAN H, SCHUTTE R, et al. Adipokines and cardiometabolic function: How are they interlinked? Regulatory Peptides 164 (2010) 133-138



## **Anexo 1. Consentimiento informado**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES EN INVESTIGACIÓN CON RIESGO MINIMO SEGÚN EL ARTÍCULO 11 DE LA**

**RESOLUCION N° 008430 DE 1993**

### **ESTUDIO MEDICIÓN DE ADIPOQUINAS EN PACIENTES CON PSORIASIS, BOGOTÁ**

Bogotá, Fecha:

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes

El Grupo de Dermatología de la Universidad Nacional de Colombia, interesado en la investigación en Psoriasis, en cooperación con el Departamento de Ciencias Fisiológicas, División de Lípidos y Diabetes de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, se han unido para realizar un trabajo de investigación en pacientes con Psoriasis para detectar en ellos cambios en el nivel de hormonas, que pueden estar relacionados con dicha patología (enfermedad), la severidad de la misma y la asociación a otros trastornos metabólicos que frecuentemente acompañan a la Psoriasis.

Nos gustaría que participara en esta investigación. Estudiaremos en la muestra sanguínea obtenida de usted, los niveles hormonales tales como Leptina, Adiponectina, Ghrelina e Insulina. Al finalizar el estudio le informaremos sus resultados y haremos un comentario médico sobre ellos.

Si usted acepta participar se le realizará.

Una extracción de una muestra de sangre venosa (15 ml) en el antebrazo, utilizando material completamente nuevo, estéril y desechable; para hacer los análisis correspondientes al estudio.

Acceso a los datos clínicos y paraclínicos relevantes para el presente estudio

Después de la venopunción (la inserción de la aguja) se produce una molestia que dura cerca de un minuto y en rara ocasión puede producir un pequeño hematoma (morado sobre la piel) el cual desaparecerá espontáneamente al cabo de algunos días. Si usted siente ardor, u otra molestia podrá aplicarse compresas de agua caliente. El procedimiento será realizado por personal idóneo, es decir, calificado para el mismo y experto en el área, así como el procesamiento de la muestra y el análisis de los resultados.

Esperamos su colaboración en la participación de este estudio ya que la información que derive de ella será de utilidad para usted y además permitirá avanzar en el conocimiento de la Psoriasis.

El estudio es sin costo alguno para usted. Si decide participar, por favor firme el consentimiento informado, conociendo el procedimiento y los riesgos potenciales del mismo;

Grupo de investigación en Psoriasis y Adipoquinas

Universidad Nacional de Colombia

Sede Bogotá

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPANTES EN INVESTIGACIÓN CON RIESGO MINIMO SEGÚN EL ARTÍCULO 11 DE LA RESOLUCION N° 008430 DE 1993

ESTUDIO MEDICIÓN DE ADIPOQUINAS EN PACIENTES CON PSORIASIS, BOGOTÁ

He leído la información sobre el estudio de Psoriasis y adipoquinas, los riesgos mínimos del mismo me han sido explicados y los he comprendido, así como los beneficios del mismo al estar contribuyendo al conocimiento de la Psoriasis. He comprendido el



**Determinación de niveles séricos de adiponectina, leptina, ghrelina e insulina en pacientes con psoriasis (2013)**

procedimiento denominado venopunción y se me ha explicado claramente, además, los riesgos como dolor, ardor, equimosis (morado en piel), hematoma, explicados anteriormente. Comprendo que se respetará mi identidad, confidencialidad y privacidad, y los datos obtenidos por el estudio no serán diferentes a los objetivos fijados por la investigación, comprendo que participo voluntariamente y que puedo negarme a participar en el estudio sin consecuencias de ningún tipo y que en cualquier momento del proceso tengo derecho a obtener información necesaria, obtener información actualizada sobre el proceso y a retirarme del estudio si así lo decido sin ninguna consecuencia. Me ha sido informado que quienes realizarán la recolección de muestras, procesamiento de las mismas y el análisis de resultados son expertos en el tema e idóneos en estos procedimientos y respetarán la legislación Colombiana concerniente a los estudios de investigación. Con todo lo anterior, he decidido voluntariamente participar en el estudio

Nombre del paciente o su representante legal:

\_\_\_\_\_

Número de Identificación:

\_\_\_\_\_

Firma:

\_\_\_\_\_

Nombre del testigo número 1 :

\_\_\_\_\_

Número de Identificación:

\_\_\_\_\_

**Anexo 2. Instrumento 1: variables clínicas**

N°						
Edad						
Género						
Tipo de psoriasis						
PASI						
IMC						

### Anexo 3. Instrumento 2: variables paraclínicas

Nº						
Leptina sérica						
Adiponectina sérica						
Ghrelina sérica						
HOMA-IR						
CONSENTIMIENTO INFORMADO						

