

# Correlación entre severidad clínica, TNF- $\alpha$ , y resistencia a la insulina en la psoriasis

## Correlation between clinical severity, TNF- $\alpha$ , and insulin-resistance in psoriasis

\*José Manuel Ríos Yuil, \*\*Manuel Adames Mitre, \*\*\*Emma Yuil de Ríos, \*\*\*\*Yariana Guevara.

\* Dermatólogo.

\*\* Inmunólogo Clínico.

\*\*\* Dermatóloga, Delegada CILAD Panamá.

\*\*\*\* Residente de Primer Año de Dermatología.

Caja de Seguro Social de Panamá.

Fecha de aceptación: abril 2011

### RESUMEN

**ANTECEDENTES:** el componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que la psoriasis es realmente un desorden sistémico asociado a múltiples comorbilidades, como el síndrome de resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citoquina asociada a la psoriasis, induce insulinorresistencia por diversos mecanismos, por lo que probablemente sea una de las citoquinas responsables del desarrollo de estas comorbilidades. El objetivo de este estudio es correlacionar la severidad clínica, las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$ , y el grado de insulinorresistencia en pacientes con psoriasis atendidos en la consulta externa de dermatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDrAAM), durante diciembre de 2010.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio analítico, correlacional, aleatorizado, abierto, con 23 pacientes con psoriasis y 8 sin psoriasis. Se determinó peso, talla, índice de masa corporal, índice de severidad y área de la psoriasis, glucemia, insulinenia, y concentraciones del TNF- $\alpha$ . El análisis estadístico se realizó con EpilInfo y EpiDat.

**RESULTADOS:** 56.52% de los pacientes con psoriasis era del sexo femenino, 52.17% sufría obesidad, 65.22% tenía psoriasis leve, 17.39% presentaba insulinorresistencia, y todos tenían concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  < 31.25 pg/ml.

**CONCLUSIONES:** no existe correlación entre la severidad clínica de la psoriasis y el grado de insulinorresistencia, ni con la glucemia y la insulinenia de los pacientes con psoriasis estudiados. No existe correlación entre el diagnóstico de psoriasis y la presencia de resistencia a la insulina, ni con la elevación de las concentraciones del TNF- $\alpha$  por encima de 31.25 pg/ml.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, TNF- $\alpha$ , resistencia a la insulina, enfermedades cardiovasculares.

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Though the most visible component of psoriasis is skin disease, recent evidence suggests that psoriasis is a systemic disorder associated with multiple comorbidities, such as insulin resistance syndrome and cardiovascular disease. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), a cytokine associated to psoriasis, induces insulin resistance through various mechanisms, therefore it is probably one of the cytokines responsible for the development of the mentioned comorbidities. The objective of this study is to correlate: clinical severity, blood levels of TNF- $\alpha$ , and the degree of insulin-resistance among psoriatic patients who attended the Dermatology Clinic Complex during December 2010.

**MATERIALS AND METHODS:** An analytical, correlational, randomized, open trial with 23 patients with psoriasis and 8 patients without psoriasis was performed. Weight, height, body mass index, psoriasis area and severity index, blood glucose levels, blood insulin levels and TNF- $\alpha$  blood levels were determined. Statistical analysis was performed with EpilInfo and EpiDat.

**RESULTS:** 56.52% of the psoriasis patients were female, 52.17% were obese, 65.22% had mild disease, 17.39% were insulin-resistant, and all had blood TNF- $\alpha$  concentrations below 31.25 pg/ml.

**CONCLUSION:** There was no correlation between disease severity and the degree of insulin-resistance, blood glucose levels, nor blood insulin levels among studied patients. There was no correlation between the diagnosis of psoriasis and the presence of insulin resistance, nor TNF- $\alpha$  blood levels above 31.25 pg/ml.

**KEYWORDS:** Psoriasis, TNF- $\alpha$ , insulin resistance, cardiovascular diseases.

### CORRESPONDENCIA

José Manuel Ríos Yuil ■ jmriosyuil@hotmail.com

0834-2476, Ciudad de Panamá, República de Panamá. Teléfono: (507)-503-6521.

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica, y muy frecuente que afecta entre 1%-2% de la población mundial.<sup>1-2</sup> Tiene dos picos de incidencia según la edad de aparición. El primer pico está entre los 16-22 años y, el segundo, entre los 57-60 años.<sup>3-4</sup> Las lesiones son placas o pápulas eritematoescamosas, que pueden ser únicas, múltiples o generalizadas (eritrodermia psoriásica). También puede afectar las uñas y las articulaciones.<sup>5-6</sup> De los pacientes, 20-30% sufre una forma moderada o severa de la enfermedad.<sup>7</sup>

El componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea. Sin embargo, evidencia reciente sugiere que, en realidad, la psoriasis es una enfermedad sistémica asociada a múltiples comorbilidades.<sup>2</sup> La psoriasis es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular.<sup>8</sup> Hace tres décadas, McDonald y Calabresi fueron los primeros en identificar un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes hospitalizados para el tratamiento de psoriasis grave. Un estudio realizado con 753 pacientes con psoriasis, de una clínica universitaria en Estados Unidos, reveló que 73% de los pacientes tenían comorbilidades, siendo los diagnósticos más frecuentes: hipertensión, dislipidemia, diabetes, y cardiopatía coronaria.<sup>2</sup> En un estudio poblacional del Reino Unido, que incluyó a 127 mil pacientes con psoriasis, se observó una mayor prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo en quienes sufrían de esta enfermedad, con respecto a la población general.<sup>2</sup> La psoriasis ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de calcificación de las arterias coronarias e infarto del miocardio, sobretodo en pacientes jóvenes con enfermedad severa.<sup>9</sup> Aparentemente, el riesgo cardiovascular aumenta en los pacientes con psoriasis más difusa. En un estudio de cohortes europeo de pacientes con psoriasis, la prevalencia de comorbilidades asociadas con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, falla cardiaca) era mayor en los pacientes que padecían de psoriasis con respecto a los controles. Se ha reportado que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es 50% mayor en pacientes hospitalizados por psoriasis con respecto a las tasas esperadas. La psoriasis se asocia también con aumento en los niveles de homocisteína y con un perfil lipídico aterogénico, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>10</sup> Los niveles elevados de homocisteína en el plasma favorecen la aterosclerosis y la trombosis vascular, por su efecto sobre la coagulación y las células endoteliales. En un estudio, con 40 pacientes con psoriasis y 30 controles,

se identificó una elevación de la homocisteína plasmática que se correlacionaba directamente con el PASI.<sup>2</sup>

Una investigación en Alemania demostró que la asociación entre la psoriasis, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 es clara. El síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, y su mecanismo generador fundamental es la resistencia a la insulina. La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes con psoriasis que en la población general.<sup>9</sup> El síndrome metabólico, conocido también como el síndrome de la insulinoresistencia, es una constelación de alteraciones metabólicas que son factores de riesgo independientes de la enfermedad cardiovascular. Entre estos factores están: dislipidemia aterogénica, obesidad central, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, e hipertensión. Las alteraciones observadas en el síndrome metabólico pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina que está presente en estos pacientes.<sup>11</sup>

La evidencia más reciente señala que los estados inflamatorios crónicos, como los que se observan en enfermedades como la psoriasis y las enfermedades reumáticas, están asociados con un aumento de la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )—una citocina que está elevada en pacientes con psoriasis, en pacientes con enfermedades reumáticas, y en pacientes obesos— induce insulinoresistencia por diversos mecanismos. La exposición de las células al TNF- $\alpha$  provoca que el receptor 1 del TNF- $\alpha$  (TNF-R1) haga una fosforilación inhibitoria de los residuos de serina del sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1), favoreciendo el desarrollo de la resistencia a la insulina. De la misma manera, la activación mediada por el TNF- $\alpha$ , de la vía de señalización de la cinasa del inhibidor de  $\kappa$ B (IKK $\beta$ ), y de la vía de la cinasa del amino terminal de c-Jun (JNK), favorecen el desarrollo de la resistencia a la insulina.<sup>12</sup> Al igual que el TNF-R1 activado, la JNK-1 genera resistencia a la insulina mediante la fosforilación de un residuo de serina en el IRS-1.<sup>13</sup> El residuo de serina que es fosforilado (Ser<sup>312</sup> en el IRS-1 humano) se encuentra muy cercano al dominio de unión a tirosina fosforilada (PTB) del IRS-1. La fosforilación de este residuo de serina altera la función del dominio PTB del IRS-1, por lo que se rompe la interacción del IRS-1 con el dominio catalítico del receptor de insulina.<sup>14</sup> De esta manera, se inhibe la estimulación mediada por insulina de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), de la proteína cinasa B (PKB o Akt), y del sustrato 160 de la Akt (AS160). Al inhibir la activación de AS160, no se estimula la translo-

cación del receptor de glucosa GLUT-4 a la membrana y se reduce la captación de glucosa. Así, queda bloqueada la vía de señalización de la insulina, generando resistencia a la misma en tejidos como el músculo esquelético.<sup>15-16</sup> La resistencia a la insulina contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico al generar hiperglucemia e hiperinsulinemia compensatoria. Esto favorece el desarrollo de: obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, enfermedad aterosclerótica y eventualmente, de diabetes mellitus tipo 2.<sup>17</sup> Por esto, el TNF- $\alpha$  probablemente sea una de las citoquinas responsables del aumento del riesgo de la enfermedad cardiovascular que experimentan los pacientes con psoriasis.<sup>9,18</sup>

En la actualidad, el tratamiento para la mayoría de los pacientes con psoriasis va fundamentalmente dirigido a reducir las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, y no tanto las manifestaciones sistémicas de la misma. Por consiguiente, el objetivo de este estudio es correlacionar la severidad clínica, las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$ , y el grado de insulinorresistencia en los pacientes con psoriasis que se atienden en la consulta externa de dermatología del CHDr.AAM, durante diciembre de 2010.

La información proporcionada por este estudio podrá ser utilizada por las autoridades de salud para justificar la necesidad de invertir más en campañas educativas, para los pacientes con psoriasis, sobre la importancia del control de su peso como medida de prevención de la enfermedad cardiovascular.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio analítico, correlacional, aleatorizado, y abierto. Se trabajó con dos grupos de pacientes, denominados A y B. El universo del grupo A estaba constituido por todos aquellos con diagnóstico de psoriasis, confirmado por biopsia, cuyas lesiones dermatológicas todavía estaban presentes cuando se atendieron en la consulta externa de Dermatología del CHDr.AAM, de la Caja de Seguro Social de la República de Panamá, durante diciembre de 2010. El universo del grupo B estaba constituido por todos los pacientes sin psoriasis, que se atendieron en el mismo lugar y tiempo que los del grupo A.

Debido a que la prevalencia de pacientes con psoriasis e insulinorresistencia es desconocida en Panamá, y al elevado costo de la medición de las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$ , se decidió estudiar una muestra de 30 pacientes con psoriasis (Grupo A). Para determinar la cantidad de pacientes a estudiar en el grupo B (sin psoriasis), se utilizó una proporción de un paciente sin psoriasis por cada 3 con psoriasis incluidos en el estudio. Se exclu-

yeron del estudio a quienes no deseaban participar; quienes no firmaron el consentimiento informado; quienes tenían diagnóstico previo de artritis psoriásica, diabetes mellitus, síndrome de Cushing, enfermedad de Cushing, acromegalia, gigantismo, adenoma hipofisiario, e insuficiencia pancreática; quienes estaban en tratamiento con insulina y/o fármacos anti-diabéticos orales; quienes habían usado corticoides tópicos y/o calcipotriol tópico en las dos semanas anteriores al ingreso al estudio; quienes habían recibido medicación sistémica para el tratamiento de la psoriasis (metotrexate, ciclosporina, acitretin, corticoides sistémicos, psoralenos combinados con radiación ultravioleta) durante el mes anterior al ingreso al estudio, o que habían recibido tratamiento biológico para la psoriasis (etanercept, adalimumab, alefacept, ustekinumab, entre otros) en algún momento de su vida.

Entre las variables estudiadas figuran: el sexo, la edad, la edad del paciente al momento de la aparición de la enfermedad, el tiempo de evolución de la enfermedad, y la procedencia del paciente. Además, se determinó el peso (kilogramos), la talla (metros), el índice de masa corporal (IMC), la severidad clínica de la psoriasis, la glucemia en ayunas, la insulinemia en ayunas, el grado de resistencia a la insulina, y las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  en ayunas. Los datos fueron capturados en una hoja de registro electrónica, creada en el programa informático Epi Info versión 3.4.3., donde aparecían todas las variables investigadas, con sus respectivas categorías.

Con el valor de peso y la talla se calculó el IMC.<sup>19</sup> La severidad clínica de la psoriasis se determinó mediante el cálculo del puntaje del PASI.<sup>20</sup> Las mediciones de glucosa, insulina y del TNF- $\alpha$  se hicieron con el suero de los pacientes estudiados. Las concentraciones séricas de glucosa se midieron utilizando el kit Gluco-quant glucosa/ hexoquinasa de cobas®, en un analizador Roche/Hitachi cobas c (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), según las indicaciones del fabricante.<sup>21</sup> El límite mínimo de detección de la prueba era de 2 mg/dL.<sup>21</sup> La concentración de glucosa posteriormente se convirtió a mmol/L. La medición de la insulinemia se realizó con el kit Insulin 12017547 122 de cobas®, en un analizador Elecsys® 1010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), según las indicaciones del fabricante. El intervalo de detección de la prueba era de 0.200 a 1000  $\mu$ U/ml.<sup>22</sup> La medición experimental de las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  se realizó utilizando el kit ELISA SEK10602 (SinoBiological Inc., Beijing, China), siguiendo las instrucciones del fabricante.<sup>23</sup> Para optimizar el proceso de realización del ELISA, se utilizó el equipo CODA Automated EIA Analyzer (Bio-Rad Laboratories, Hércules, California).

El límite mínimo de detección de la prueba del TNF- $\alpha$  era de 31.25 pg/ml.<sup>23</sup>

Con los valores de glucemia e insulinemia se procedió a calcular el índice HOMA. Si el HOMA era mayor o igual a 2.6, se consideraba que el paciente tenía resistencia a la insulina.<sup>24</sup> Para comparar, cuantitativamente, los valores del PASI y del índice HOMA se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.<sup>25</sup> Se utilizó el índice Kappa de Cohen para determinar el grado de correlación existente entre el diagnóstico de psoriasis, la presencia de resistencia a la insulina y la presencia de concentraciones elevadas del TNF- $\alpha$ .<sup>26</sup> El valor del Índice Kappa se interpretó con la escala de Landis y Koch.<sup>27</sup> Los resultados finales fueron tabulados.

El estudio se llevó a cabo respetando las guías de ética dictadas en la declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Bioética y el Comité Científico del CHDr.AAM de la Caja de Seguro Social. También fue aprobado por la Vicerrectoría de Investigación y Postgrado de la Universidad de Panamá. Ningún paciente fue obligado a participar en el estudio sin su consentimiento, y se respetó el derecho a la confidencialidad de los mismos. Se les explicó el propósito del estudio, el procedimiento para la realización del mismo, y que no se afectaría su tratamiento si se negaban a participar. A cada paciente se le solicitó que firmara un consentimiento informado para participar.

El estudio fue financiado por el investigador principal y por la Caja de Seguro Social de Panamá. No se utilizó ninguna fuente de financiamiento externo.

## Resultados

Durante diciembre de 2010 solo se incluyeron 23 pacientes con psoriasis que cumplieron con los criterios de selección (Grupo A). Debido a lo anterior, se estudiaron 8 personas sin psoriasis (Grupo B) para mantener la relación 3: 1. 56.52% de los pacientes con psoriasis y 75% de los pacientes sin psoriasis eran del sexo femenino. El grupo de edad predominante fue el de 30 a 39 años, en ambos grupos. La media de edad para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 45 años; mientras que la media para el grupo de pacientes sin psoriasis fue de 34 años ( $t = 2.1062$ ;  $p = 0.0440$ ). La edad promedio de aparición de la psoriasis fue a los 40 años, y el tiempo de evolución promedio de la enfermedad, de 10 años. 95.65 % de los pacientes provenían de la Provincia de Panamá.

La media de peso para el grupo de pacientes con psoriasis fue de 78.60 kg; mientras que la del grupo de pacientes sin psoriasis fue de 71.04 kg ( $t = 0.9516$ ;  $p = 0.3491$ ). El promedio de la talla para el grupo de pacien-

tes con psoriasis fue 1.622 m; en tanto que el del grupo de pacientes sin psoriasis fue 1.620 m ( $t = 0.0412$ ;  $p = 0.9674$ ). La media de IMC de los pacientes con psoriasis fue de 29.69; la de los pacientes sin psoriasis fue de 26.90 ( $t = 1.2306$ ;  $p = 0.2284$ ). Ambos valores se encontraban dentro de la categoría de sobrepeso.

El valor promedio del PASI fue de 9.9. Es decir, que la mayoría de los pacientes del estudio tenía psoriasis leve (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes según la severidad clínica (PASI) de la psoriasis. CHDr.AAM 2010.

PASI	FRECUENCIAS ABSOLUTAS	PORCENTAJE
Psoriasis leve (menos de 10)	15	65.22%
Psoriasis moderada (10 a 20)	4	17.39%
Psoriasis severa (más de 20)	4	17.39%
Total	23	100.00%

Fuente: Pacientes con psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones del TNF- $\alpha$ , y el grado de insulinorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. CHDr.AAM 2010.

La media de la glucemia de los pacientes con psoriasis fue de 4.43 mmol/L; mientras que la de los que no sufrían la enfermedad fue de 3.51 mmol/L ( $t = 1.4206$ ;  $p = 0.1661$ ). El promedio de la insulinemia para el grupo de pacientes con psoriasis fue 9.11  $\mu$ U/ml; en cambio, el del grupo de pacientes sin psoriasis fue 12.33  $\mu$ U/ml ( $t = 1.2228$ ;  $p = 0.2313$ ). La media del índice HOMA de los pacientes con psoriasis fue de 2.01; la de los que no sufrían la enfermedad fue de 1.89 ( $t = 0.1556$ ;  $p = 0.8774$ ). Ambos promedios se encuentran por debajo del valor de HOMA considerado como indicador de resistencia a la insulina (cuadro 2).

Todos los pacientes con y sin psoriasis estudiados tenían concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  por debajo de 31.25 pg/ml. No existía diferencia entre las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  de ambos grupos (cuadro 3).

Para determinar el grado de correlación entre variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (cuadro 4). En este estudio, no existía correlación lineal entre el PASI y el HOMA ( $r = 0.1$ ;  $F = 0.1588$ ;  $p = 0.6945$ ). Tampoco existía correlación lineal entre el PASI y la glucemia ( $r = 0$ ;  $F = 0$ ;  $p = 0.99898$ ), ni entre el PASI y la Insulinemia ( $r = 0.14$ ;  $F = 0.4617$ ;  $p = 0.5046$ ).

**Cuadro 2.** Distribución del grado de insulinoresistencia (HOMA). CHDr.AAM 2011.

HOMA	CON PSORIASIS		SIN PSORIASIS	
	FRECUENCIAS ABSOLUTAS	PORCENTAJE	FRECUENCIAS ABSOLUTAS	PORCENTAJE
Resistencia a la insulina ( $\geq 2.6$ )	4	17.39%	1	12.50%
No resistencia a la insulina ( $< 2.6$ )	19	82.61%	7	87.50%
Total	23	100%	8	100%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones del TNF- $\alpha$  y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. CHDr.AAM 2011.

**Cuadro 3.** Distribución de las concentraciones del TNF- $\alpha$ . CHDr.AAM 2011.

TNF- $\alpha$ (PG/ML)	CON PSORIASIS		SIN PSORIASIS	
	FRECUENCIAS ABSOLUTAS	PORCENTAJE	FRECUENCIAS ABSOLUTAS	PORCENTAJE
Menos de 31.25	23	100%	8	100%
31.25 o más	0	0	0	0
Total	23	100%	8	100%

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones del TNF- $\alpha$  y el grado de insulinoresistencia. Consulta Externa de Dermatología. CHDr.AAM 2011.

La correlación entre la presencia de psoriasis y las concentraciones del TNF- $\alpha$  fue pobre (cuadro 5), pero no significativa ( $Kappa = 0$ ;  $Z = 0$ ;  $p = 1.00$ ). La correlación entre la presencia de psoriasis y la presencia de resistencia a la insulina también fue pobre, pero tampoco significativa ( $Kappa = 0.0282$ ;  $Z = 0.3240$ ;  $p = 0.7459$ ).

## Discusión

En nuestro estudio no existía diferencia estadísticamente significativa entre la media de índice de masa corporal del grupo de pacientes con psoriasis y la del grupo sin psoriasis. Estos resultados contrastan con los publicados en otros estudios. Setty y colaboradores (2007) siguieron a 78 626 mujeres, durante 14 años, y observaron que el riesgo de padecer psoriasis era 40% mayor en los pacientes con sobrepeso, 48% mayor en los pacientes obesos tipo I, y 169% mayor en los pacientes con obesidad tipo 2 cuando eran comparados con personas de peso normal.<sup>28</sup> La iniciativa de psoriasis de Utah reveló que la prevalencia de obesidad en pacientes con psoriasis fue aproximadamente el doble que en la población general (34% vs 18%,  $p < 0.001$ ). Naldi y colaboradores (2005) encontraron que la prevalencia de psoriasis era aproximadamente el

doble en individuos con IMC de 30 o más, en comparación con los individuos con IMC de menos de 26.<sup>29</sup> Un estudio realizado en mujeres suecas con psoriasis reveló una prevalencia mayor de obesidad en estas pacientes con respecto a la población general ( $p < 0.001$ ).<sup>28</sup> A pesar de ello, es importante destacar que 82.6% de los pacientes con psoriasis de nuestro estudio sufría de sobrepeso o de obesidad.

Retomando nuestro estudio, no hubo diferencias significativas entre las concentraciones medias de glucosa y de insulina en sangre de los pacientes con psoriasis y las de los pacientes sin la enfermedad. Esto contrasta con los resultados de otras investigaciones. Un estudio de cohortes europeo de pacientes con psoriasis reveló que la prevalencia de comorbilidades asociadas con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, falla cardiaca) era mayor en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles.<sup>10</sup> Otra investigación, realizada con la base de datos de los seguros nacionales de salud de Alemania, reveló que el riesgo para desarrollar diabetes mellitus era 102% mayor en los pacientes con psoriasis que en la población general.<sup>30</sup> La evidencia más reciente señala que los estados

**Cuadro 4.** Distribución de: pasi, glucemia, insulínemia y homa, de los pacientes con psoriasis. CHDr.AAM 2011.

PASI	GLUCEMIA (MMOL/L)	INSULINEMIA (mU/ML)	HOMA
1.2	2.89	10.24	1.32
20.1	3.72	1.72	0.28
3.3	4.33	5.54	1.07
0.4	3.33	4.74	0.7
6.9	4.22	4.21	0.79
5.5	3.78	5.4	0.9
7.3	3.5	14.38	2.24
1.2	3.72	7.05	1.16
18.8	7.94	16.63	5.87
0.3	3.17	11.33	1.6
19.9	3.67	3.87	0.63
6.6	4.11	12.43	2.27
12.5	4.22	18.28	3.43
12.8	3.78	13.4	2.25
20.3	5	13.15	2.92
1.7	11.22	19.4	9.67
4.8	4.39	12.35	2.41
24.1	3	3.28	0.44
4.4	4.94	5.93	1.3
36.7	4.67	6.06	1.26
7.2	4	4.92	0.87
4.3	4.44	9.57	1.88
7.1	3.89	5.75	0.99

Fuente: Pacientes con psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones del TNF- $\alpha$  y el grado de insulínorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. CHDr.AAM 2011.

**Cuadro 5.** Concordancia entre la presencia de psoriasis y las concentraciones del TNF- $\alpha$ . CHDr.AAM 2011.

DIAGNÓSTICO DE PSORIASIS	CONCENTRACIONES DEL TNF- $\alpha$	31.25 PG/ML O MÁS	MENOR DE 31.25 PG/ML	TOTAL
Pacientes con psoriasis	0	23	23	23
Pacientes sin psoriasis	0	8	8	8
Total	0	31	31	31

Fuente: Pacientes con y sin psoriasis del estudio de correlación entre la severidad clínica, las concentraciones del TNF- $\alpha$  y el grado de insulínorresistencia. Consulta Externa de Dermatología. CHDr.AAM 2011.

inflamatorios crónicos, como los que se ven en las enfermedades reumáticas y en la psoriasis, están asociados con un aumento en la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.<sup>18,31</sup> El hecho de que en nuestra investigación no se encontraran diferencias entre la glucemia, la insulinenia y el grado de resistencia a la insulina de los pacientes con y sin psoriasis podría explicarse por el alto porcentaje de pacientes con psoriasis leve (PASI menor a 10) que fueron estudiados (65.22% del total).

Los valores normales del TNF- $\alpha$  varían sustancialmente en la literatura disponible. La población general suele tener concentraciones séricas por debajo de 31.25 pg/ml. Arican y colaboradores, al estudiar a 23 pacientes sanos, encontraron un valor promedio del TNF- $\alpha$  11.2 ffl 7.31 pg/ml.<sup>32</sup> Elías y colaboradores exponen en su estudio que los voluntarios sanos suelen tener concentraciones entre 1.2 y 15.3 pg/ml.<sup>33</sup> Rönnemaa y colaboradores encontraron que las concentración promedio del TNF- $\alpha$  en gemelos no obesos eran de 34.2 pg/ml (ng/L).<sup>34</sup> Como podemos observar, existe una variación importante de los valores TNF- $\alpha$  en la población sana. De hecho, Rojas consideró como normales todas las concentraciones por debajo de 120 pg/ml en su trabajo de investigación.<sup>35</sup>

Como se mencionó más arriba, la psoriasis está asociada con el aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. La enfermedad aterosclerótica es el punto central para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis comparte aspectos patogénicos con la psoriasis debido a que, en ambas condiciones, hay importante activación de la respuesta inmune Th1 con producción de citocinas como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, entre otras.<sup>36</sup> Las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  también se encuentran elevadas en otros cuadros inflamatorios, como la lesión de la vía biliar. En un estudio se encontró que la concentración del TNF- $\alpha$  en estos pacientes se elevó enormemente a un promedio de 43.8901 ffl 2.8808 ng/ml.<sup>37</sup> En nuestra investigación, en contraste con los trabajos mencionados, las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$ , tanto de pacientes como de controles, se encontraron dentro del rango de valores considerado como normal. Esto podría ser atribuido a que la mayoría de los pacientes del estudio tenía psoriasis leve, y al ser este un cuadro inflamatorio de bajo grado, se podría esperar que las concentraciones del TNF- $\alpha$  no estuvieran significativamente elevadas con respecto a la población general. En el estudio de Rönnemaa y colaboradores ocurrió algo similar a lo sucedido en el nuestro. En aquél, a pesar de que los pacientes obesos tenían concentraciones mayores del TNF- $\alpha$  que los pa-

cientes no obesos (44.1 pg/ml vs, 34.2 pg/ml), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>34</sup>

A pesar de que la mayoría de los estudios señala que la psoriasis, la obesidad y otras enfermedades inflamatorias se asocian al aumento de las concentraciones séricas del TNF- $\alpha$  y a la resistencia a la insulina, nuestro estudio, al igual que el de Rönnemaa y colaboradores, no ha confirmado esta asociación.<sup>18,31</sup> En ese estudio, al igual que en el nuestro, no se encontró relación entre las concentraciones del TNF- $\alpha$  y el grado de resistencia a la insulina al comparar gemelos obesos y no obesos.<sup>34</sup> En nuestro estudio tampoco existió correlación entre el diagnóstico de psoriasis y la elevación de las concentraciones del TNF- $\alpha$  por encima de 31.25 pg/ml.

Como sabemos, la mayoría de los estudios que han demostrado una asociación entre psoriasis y enfermedad cardiovascular, lo ha hecho en los pacientes con psoriasis más difusa. La principal virtud de nuestro estudio reside en que es uno de los pocos en los que se ha estudiado esta relación en pacientes con psoriasis leve. Aparentemente, en este subgrupo de pacientes no parece haber mayores concentraciones del TNF- $\alpha$ , ni mayor resistencia a la insulina que en la población general. La principal limitación de nuestra investigación es el reducido número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Como la ciudad de Panamá cuenta con una población relativamente pequeña, recomendamos realizar un estudio similar que abarque los hospitales de todo el país, o incluso otros hospitales de Centroamérica.

### Conclusión

La mayoría de los pacientes del estudio tenían psoriasis leve. En este grupo de pacientes no hubo correlación entre el diagnóstico de psoriasis y la presencia de resistencia a la insulina, ni entre el diagnóstico de psoriasis y la elevación de las concentraciones del TNF- $\alpha$  por encima de 31.25 pg/ml. Tampoco existió correlación entre el aumento de la severidad de la psoriasis y el grado de resistencia a la insulina.

### Agradecimientos

A los Dres: Osvaldo Samudio Naar, Manuel Escala Luzzando, Horacio Correa, Manuel Ríos Castro, Rossana Reed, Markela de Quinzada, Freddy Díaz, Ildania Atenacio, Dalila Mirones; a la Arq. Diana Ríos YUIL; al Pbro. Manuel Ríos YUIL, a las Mgtras. Fátima Vargas, Argentina Ying, Carmen Indira Espino; a las Lic. Lais Mudarra, Blanca Araúz, Zoraida Valverde, Alexa Prescilla; a las Tec. Ana De León, Aracelly Sánchez y Thelsy Rodríguez, por

sus distintos aportes para la realización de este estudio. A los pacientes que participaron en el mismo.

## REFERENCIAS

- Kuek A, Hazleman B, Östör A. "Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution". *Postgrad Med J* 2007; 83: 251-260.
- Puig-Sanz L. "La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?" *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 396-402.
- Arenas R. *Atlas de Dermatología*. 3a ed. México, McGraw-Hill, 2004: 491-499.
- Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. "Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan". *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 36-40.
- García Pérez A. *Dermatología clínica*. 5a ed. Salamanca, Gráficas Cervantes SA, 1997: 229, 238, 275-278, 280-2811, 406, 541, 579.
- Mazzini M. *Dermatología clínica*. 2a ed. Buenos Aires, López Libreros, 1985: 120, 152, 395, 497, 504, 506-507.
- Colombo GL, Altomare GF, Peris K, Martini P, Quarta G, Congedo M, et al. "Moderate and severe plaque psoriasis: cost-of-illness study in Italy". *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 559-568.
- Traub M, Marshall K. "Psoriasis –Pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment". *Alternative Medicine Review* 2007; 12: 319-330.
- Kouros AS, Miner A, Menter A. "Psoriasis as the marker of underlying systemic disease". *Skin Therapy Lett* 2009; 13: 1-5.
- Kaplan M. "Cardiometabolic risk in psoriasis: differential effects of biologic agents". *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1229-1235.
- Sidiropoulos P, Karvounaris S, Boumpas D. "Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology and clinical implications". *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 207.
- Tilg H, Moschen AR. "Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance". *Mol Med* 2008; 14: 222-231.
- Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. "Adipokines and insulin resistance". *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
- Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. "Phosphorylation of Ser<sup>307</sup> in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action". *J Biol Chem* 2002 Jan 11; 277(2): 1531-1537.
- Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. "Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation". *Diabetes* 2005 Oct; 54(10): 2939-2945.
- Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. "Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum". *Diabetes* 2008; 57: 606-613.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. "Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance". *Physiol Rev* 2007; 87: 507-520.
- Rizvi AA. "Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic syndrome and type 2 diabetes". *Chin Med J* 2007; 120: 1918-1924.
- Kweitel, S. (2007). "IMC: Herramienta poco útil para determinar el peso útil de un deportista". *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte* vol. 7 (28) pp. 274-289 [Http://cdeporte.rediris.es/revista/revista28/artIMC18.htm](http://cdeporte.rediris.es/revista/revista28/artIMC18.htm)
- Feldman SR, Krueger GG. "Psoriasis assessment tools in clinical trials". *Ann Rheum Dis* 2005 Mar; 64 Suppl 2: ii65-ii68; discussion ii69-ii73.
- GLUC3 Glucose HK. Cobas ®. 2008-12, V 5 Español. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: [http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/cobas/01\\_reactivos\\_cobas/4404483190.pdf](http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/cobas/01_reactivos_cobas/4404483190.pdf)
- Insulin. Cobas ®. 2009-05, V 9 Español. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: [http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/elecsys/09\\_diabetes/12017547122.pdf](http://www.centralizeddiagnostics.cl/Reactivos/docs/elecsys/09_diabetes/12017547122.pdf)
- Human TNF $\alpha$  ELISA kit (TNF-alpha/TNFSF2). Número de catálogo: SEK10602. Sino Biological Inc. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: <http://www.sinobiological.com/PDF/SEK10602.pdf>
- Afsar B, Sezer S, Elsurer R, Ozdemir FN. "Is HOMA index a predictor of nocturnal nondipping in hypertensives with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus?". *Blood Press Monit* 2007 Jun; 12(3): 133-139.
- Lesson 17: Pearson's Correlation Coefficient. Consultado 24 de febrero de 2011. Disponible en URL: <http://faculty.uncfsu.edu/dwallace/lesson%2017.pdf>
- Cohen J. "A coefficient of agreement for nominal scales". *Educ Psychol Meas* 1960; 20: 37-46.
- Altman D. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, 1991.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. "Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in women: Nurses' health study II". *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670-1675.
- Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. "Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study". *J Invest Dermatol* 2005 Jul; 125(1): 61-67.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. "Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany". *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147-151.
- Gwozdziewiczová S, Lichnovská R, Ben Yahia R, Chlup R, Hrbicek J. "TNF- $\alpha$  in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome". *Biomed Papers* 2005; 149: 109-117.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. "Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity". *Mediators Inflamm* 2005 Oct 24; 2005(5): 273-279.
- Elias AN, Nanda VS, Pandian R. "Serum TNF-alpha in psoriasis after treatment with propylthiouracil, an antithyroid thioureylene". *BMC Dermatol* 2004 Apr 30; 4: 4.
- Rönnemaa T, Pulkki K, Kaprio J. "Serum soluble tumor necrosis factor-alpha receptor 2 is elevated in obesity but is not related to insulin sensitivity: a study in identical twins discordant for obesity". *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Aug; 85(8): 2728-2732.
- Rojas R. "Valor predictivo del factor de necrosis tumoral alfa para corioamnionitis en pacientes con RPM en embarazo pretérmino". Barquisimeto, 2007, 60 páginas. Trabajo de Grado (Especialista en Obstetricia y Ginecología). Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Decanato de Medicina. Disponible en el Catálogo de la Biblioteca de Medicina Argimiro Bracamonte (BM-UCLA) en URL: [http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be\\_axe.exe?Acceso=T070000065002/0&Nombre=BM-UCLA&Destacar=embarazo](http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_axe.exe?Acceso=T070000065002/0&Nombre=BM-UCLA&Destacar=embarazo)
- Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. "Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease". *Int J Med Sci* 2010; 7: 284-289.
- Miranda Díaz AG, Hermosillo Sandoval JM, Huerta Rosas G, López Guillén GG, Cardona Muñoz EG, García Iglesias T, et al. "Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 levels among patients suffering a bile duct injury during cholecystectomy". *Rev Med Chil* 2010 Oct; 138(10): 1259-1263.