



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

**“EVALUACIÓN FUNCIONAL DE LINFOCITOS TH17 EN PIEL DE PACIENTES CON
PSORIASIS EN PLACAS Y SU IMPLICACIÓN CLÍNICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO INMUNOLÓGICO

PRESENTADO POR: DR. JAVIER ARTURO MARTÍNEZ ORTEGA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ

DIRECTORES DE TESIS: DR. CÉSAR ALFONSO MALDONADO GARCÍA, DRA. LAURA BONIFAZ
ALONSO Y M.C. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Dr. Daniel Alcalá Pérez

Jefe de Enseñanza e Investigación

I. DEDICATORIAS

A mi madre, parte fundamental de mí, mi ejemplo y mi mayor fuerza.

A mi hermana, siempre cómplices, siempre juntos.

II. AGRADECIMIENTOS

Al Dr. César Maldonado, Jefe de la Clínica de Psoriasis del Centro Dermatológico Pascua, por su apoyo y paciencia.

Al laboratorio de inmunología de CMN S. XXI por hacer posible esta tesis.

Dra. Laura Bonifaz Alonzo

Químico. Gibrán Pérez Montesinos

Químico. Octavio Castro Escamilla

A todos mis maestros del Centro Dermatológico Pascua, por sus enseñanzas y su labor constante en pro de la Dermatología.

III. ÍNDICE

	Página
1.INTRODUCCION	1
1.1 Generalidades	1
1.2 Cuadro clínico	2
1.3 Clasificación	4
1.4 Patogénesis	5
1.5 Diagnóstico	16
1.6 Tratamiento	17
2. PROTOCOLO	19
2.1 Justificación	19
2.2 Hipótesis	20
2.3 Objetivos	20
2.3.1 General	20
2.3.2 Particulares	20
2.4 Material y métodos	21
2.4.1 Diseño de la investigación	21
2.4.2 Población de estudio	21
2.4.3 Criterios	21
2.4.3.1 De inclusión	21
2.4.3.2 De exclusión	22
2.4.4 Métodos de muestreo	23
2.4.5 Descripción general del estudio	24
2.4.6 Definición de variables	26
2.4.7 Aspectos éticos	27

	Página
2.5 Recursos	27
2.5.1 Humanos	27
2.5.2 Materiales	27
3. RESULTADOS	29
4. CONCLUSIONES	37
5. DISCUSIÓN	37
6. BIBLIOGRAFÍA	38
7. ANEXOS	45

IV. Índice de Abreviaturas

PASI: índice de actividad y severidad de psoriasis

LT: linfocitos T

MHC: complejo principal de histocompatibilidad

NK: células asesinas naturales

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1

CPA: célula presentadora de antígeno

IFN- γ : interferón gamma

IL-2: interleucina 2

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

TLRs: receptores *toll like*

IgG: inmunoglobulina G

IFN- α : interferon alfa

DCs: células dendríticas

pDCs: células dendríticas plasmacitoides

TH17: células T cooperadoras 17

IL-1: interleucina 1

IL-2: interleucina 2

IL-17: interleucina 17

IL-6: Interleucina 6

IL-23: Interleucina 23

K-17: queratina 17

TSST: Síndrome del shock tóxico

MTX:Metotrexate

1. INTRODUCCIÓN

1.1. GENERALIDADES

La psoriasis es una enfermedad crónica caracterizada por el aumento en la proliferación de los queratinocitos en áreas bien delimitadas de la piel en respuesta a la activación persistente del sistema inmunitario. Es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia global de 2% a 3%, mayor en los países nórdicos y menor en los países cercanos al ecuador.

En Europa central la prevalencia es de 1,5%, en Rusia de 5% a 10%, en los Estados Unidos de América de 2% y en Sudamérica de 0,97%. En México, se considera una enfermedad frecuente, ya que afecta a 2% de la población general.¹

La prevalencia de la psoriasis varía en las diferentes etnias y se describe que es menor en los afroamericanos. La enfermedad presenta dos picos de presentación, el primero de los 20 a los 30 (tipo I), y el segundo entre los 50 y 60 años de edad (tipo 2).^{2,3} El tipo 1 ocurre en el 75% de los casos, es más grave y tiene una importante predisposición genética. El tipo II, es menos grave y comienza después de los 40 años.

La etiología de la psoriasis es desconocida. Los hallazgos indican que es una enfermedad inflamatoria autoinmune con una base genética compleja. En su patogénesis se conjugan factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que determinan la aparición y persistencia de la enfermedad. Hasta hace pocos años, la psoriasis había sido interpretada como una enfermedad de perfil Th1; el conocimiento actual sustenta el papel de las células Th17 en su patogénesis.^{2,3,4,5,6,7}

1.2 CUADRO CLINICO

La psoriasis afecta a ambos sexos por igual. Aunque la incidencia de psoriasis es más baja en menores de 40 años, el riesgo de psoriasis artropática y psoriasis en varios miembros de la familia es mayor en este grupo etario (psoriasis tipo I) comparado con quienes comienzan después de los 40 años.

La lesión característica de la psoriasis es la placa eritemato-escamosa. La escama es blanca y muy adherida a la placa; sangra si se le desprende la piel subyacente. En raras ocasiones es tan abundante que recuerda la apariencia de las ostras o de la corteza de los árboles (psoriasis ostrácea o rupiácea, respectivamente). Dependiendo de la topografía algunas lesiones son más bien eritematosas y sin escama (p.ej. en pliegues, cara y mucosas). Las placas pueden ser de diversos tamaños y formas pero, generalmente, permiten la fácil identificación de la enfermedad. La mayoría de los enfermos no refieren síntomas pero algunos presentan prurito en las lesiones. Aunque tiene predilección por la piel cabelluda, codos, rodillas, cara anterior de piernas, región lumbosacra, palmas, plantas y uñas, puede afectar cualquier sitio de la piel. La participación de mucosa oral o genital ocurren en aproximadamente 10% de los enfermos. En la boca, las lesiones suelen ser indistinguibles de la lengua geográfica; en genitales los enfermos pueden presentar placas eritematoescamosas o manchas eritematosas sin escama e incluso exulceraciones.⁷

Un grupo de enfermos, generalmente adolescentes o adultos jóvenes, comienza su enfermedad en forma aguda, con la aparición brusca de múltiples lesiones pequeñas (menos de 1 cm), diseminadas a toda la superficie corporal; a este cuadro se le llama

psoriasis en gotas y con frecuencia se asocia a una infección estreptocócica reciente. Algunos enfermos presentan cuadros graves y muy sintomáticos de psoriasis, con fiebre, severo ataque al estado general y frecuentemente artropatía asociada. Uno de estos cuadros es la eritrodermia psoriásica en que el 100% de la superficie corporal está afectada por lesiones que son más eritematosas que escamosas. La otra forma grave es la psoriasis pustulosa en que además de algunas placas de psoriasis o eritrodermia, los enfermos presentan lesiones pustulosas.

Hasta el 15% de los enfermos se afectan una o más articulaciones (psoriasis artropática); las formas clínicas más frecuentes son: oligoartritis asimétrica (70% de los casos), interfalángica distal, artritis mutilante, poliartritis simétrica y la forma espinal (axial). Habitualmente aparece una vez que el diagnóstico de psoriasis está bien establecido aunque en ocasiones la artropatía precede a la dermatosis. En general existe una correlación entre la severidad de la psoriasis y el desarrollo de artritis psoriásica. En el 97% de los casos el factor reumatoide es negativo.

Las uñas se afectan con frecuencia y las alteraciones más frecuentes son la presencia de depresiones puntiformes de la lámina ungueal ("pitting"), onicolisis, hiperqueratosis subungueal, eritema del lecho ungueal o franca distrofia.⁷

La extensión de la psoriasis se calcula según el índice PASI (Psoriasis Area Severity Index), que se relaciona con la extensión, el eritema y el grosor de las escamas presentes en el área afectada; el puntaje máximo es de 72 y el mínimo es de 0. Según su valor se clasifica en leve (PASI < 10), moderada y grave (PASI > 10)(10). El PASI es la única medida recomendada por el grupo de consenso de la Academia Americana de

Dermatología para evaluar la extensión de la enfermedad cuando se planifica un tratamiento y un requisito indispensable según la FDA ¹¹.

1.3 CLASIFICACIÓN

El Consejo Internacional de Psoriasis propuso una clasificación basada en su morfología, topografía, edad de presentación y fenotipo (Cuadro 1). ⁸

Localizada	Generalizada	Otras formas
Intertriginosa-pliegues	Guttata	Estable-inestable
Facial	Pustulosa	Delgada-gruesa
Periférica	Eritodérmica (más de 90% de superficie corporal afectada)	Pequeñas placas
Centrofacial (seborreica)		Grandes placas
Piel cabelluda		Tipo I-II
Palmas-plantas		Psoriasis ungueal
Extremidades tronco		Folicular
<p>Placa delgada: < 0.75 mm; gruesa >0.75 mm</p> <p>Pequeñas placas: < 3 cm de diámetro; placas grandes: > 3 cms de diámetro</p> <p>Psoriasis tipo I: inicio antes de los 40 años de edad; Psoriasis II: inicio después de los 40 años de edad.</p>		

Este trabajo se enfocara al estudio de la psoriasis en placa que es la más frecuente.

1.4 PATOGÉNESIS

Factores genéticos

Estudios en gemelos monocigotos muestran una concordancia de 35% a 70%, en comparación con 12% a 20% en gemelos dicigotos, lo que corresponde a una probabilidad de heredarla de 80% a 90%⁷. La psoriasis se ha relacionado con los alelos HLA B13, HLA B57 y HLA Cw6^{10, 11, 12}.

Se han descrito al menos nueve regiones de sensibilidad (PSORS 1-9)¹⁰; entre ellas, PSORS-1, ubicada en el cromosoma 6 (6p21), es la más frecuentemente asociada a psoriasis y podría explicar el 35% de las bases genéticas de la enfermedad^{13, 14}. En esta región están codificados los genes del HLA-Cw6, el CCHCR1 que codifica a la proteína 1, con aumento de su expresión en la epidermis de los pacientes con psoriasis, y el CDSN, que codifica la corneodesmosina, una proteína de adhesión de los queratinocitos^{13,14,15,16,17}.

Factores ambientales

Entre las situaciones más comúnmente asociadas a la reactivación de la psoriasis, se describen el trauma físico, el estrés, la ingestión de alcohol, las infecciones por *Streptococcus* spp., las infecciones virales, como el VIH, y los medicamentos como AINE, IECA y litio, entre otros^{3, 10, 18}.

En cuanto a la asociación con infecciones; se ha encontrado una asociación del 56 a 85% entre infecciones de vías respiratorias alta por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta hemolítico del grupo A) y la psoriasis en gotas. Se ha postulado además que las endotoxinas bacterianas pueden actuar como superantígenos dando lugar a una cascada compleja de activación que involucra la activación policlonal de linfocitos T (LT), los cuales a su vez pueden activar macrófagos, células Langerhans y queratinocitos. Además, los antígenos estreptocócicos comparten epítopes con las proteínas de los queratinocitos produciendo reacciones cruzadas que conducen a la activación de linfocitos T en la piel. Actualmente se ha reportado una asociación importante entre la psoriasis e infecciones por estreptococos(7) y *Staphylococcus aureus*(8).

Factores inmunitarios

En 1970 se describió que la activación del sistema inmunitario participa en la patogénesis de la psoriasis. Entre los hallazgos más importantes se destacan el incremento de las células dendríticas y la aparición de numerosos clones de linfocitos T en la piel afectada, la acción de las citocinas proinflamatorias y la eficacia terapéutica de los medicamentos inmunomoduladores^{10, 19,20,21, 22}.

Uno de los modelos que mejor explica la patogénesis de la psoriasis es el de “reacción de inmunización”. En una primera fase de sensibilización, por mecanismos poco conocidos, se desencadena la respuesta inmunitaria, las células dendríticas migran al ganglio linfático para presentar los antígenos y se generan Linfocitos T efectores y de memoria. Luego de una fase silenciosa de duración variable, y debido a eventos desencadenantes,

se da la fase efectora, caracterizada por el reclutamiento y la activación las células T de memoria, al igual que células dendríticas y neutrófilos. Estos eventos generan una cascada inflamatoria, la respuesta de aumento de la proliferación de los queratinocitos y la angiogénesis, que conducen a las manifestaciones clínicas de la enfermedad ^{3,23, 24,25,26,27, 28}.

Células Th17

Los linfocitos T (LT) CD4+, luego de la activación, pueden polarizar su respuesta y producir diferentes perfiles de citocinas (tabla 1).

Linfocitos T CD4	Citocinas que favorecen la diferenciación	Factor de transcripción relacionado	Perfil de citocinas producidas
Th1	IFN- gamma, IL 12	T-bet	IFN- gamma
Th2	IL 4	GATA-3	IL4, IL5, IL 13
Th17	IL 1, IL 6, IL 23	ROR gamma T, NFAT	IL 17A, IL 17F, IL 21, IL 22, IL 26
T reguladoras naturales	Timopoyetina derivada del estroma tímico (TSLP)	FOXP3	IL 35 en ratones
Tr1 células reguladoras inducidas	IL 10	No descrito	IL 10
Th3 células reg. Inducidas	TGF betta	No descrito	TGF- betta

Hace dos décadas se describieron los perfiles Th1 y Th2; posteriormente, se tipificaron las células T reguladoras naturales CD4+CD25+FOXP3+ y las células T reguladoras inducidas Tr1 y Th3, y en el año 2005, las células Th17^{3,10, 23,24,29,30}.

Las células Th17 han roto el paradigma de diversas enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. La psoriasis, que clásicamente se había definido como una enfermedad Th1, en la actualidad se considera mediada también por células Th17^{31, 32}.

Las células Th17 se caracterizan por la expresión del factor de transcripción ROR γ T y la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Algunos autores incluyen al factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α) en el perfil Th17. En la cascada de señalización intracelular, los factores de transcripción ROR γ T y NFAT median la diferenciación y el mantenimiento de las células Th17, al inducir la expresión de los receptores de IL-23 e IL-23R (Figura 1)^{29,30,31,32}.

La diferenciación a Th17 es favorecida por IL-1, IL-6 e IL-23. Una vez diferenciadas, las células Th17 proliferan y sobreviven por la acción de la IL-23. En la piel, estas citocinas son producidas por queratinocitos, células de Langerhans, células dendríticas dérmicas y macrófagos.

El factor transformador del crecimiento-beta(TGF- β) y el factor de transcripción Stat-3 participan en la diferenciación de células Th17 de ratón y juegan un papel menor en la diferenciación de las células Th17 humanas^{35,36, 37}.

Las células Th17 migran a la piel en respuesta a las quimiocinas CCL17 y CCL20, gracias a la expresión de los receptores de quimiocinas CCR4 y CCR6^{35,38, 39}.

Eje IL-12/IL-23

La IL-12 es un heterodímero formado por las subunidades p35 y p40; es liberada por células presentadoras de antígeno y orienta la respuesta a Th1. La IL-23 es un miembro de la superfamilia de la IL-12; está compuesta por las subunidades p19 y p40 (Figura 2), e induce hiperplasia epidérmica y aumento del infiltrado inflamatorio Th17 ^{10,40}.

Los hallazgos previos señalaban que la psoriasis era una enfermedad mediada principalmente por citocinas Th1, al observarse altos niveles de IFN- γ en la piel y el incremento de la expresión de la subunidad p40, la cual erróneamente se interpretó como la presencia de IL-12. Actualmente, es bien reconocido que la subunidad p40 es compartida por la IL-12 y la IL-23, y al complementar los estudios de las subunidades p35 (IL-12) y p19 (IL-23), se encontró que en la piel psoriásica es más abundante la IL-23 ⁴⁰. Los receptores para IL-12 (IL-12R) e IL-23 (IL-23R) también son heterodímeros relacionados al compartir la subunidad IL-12R β 1. El IL-12R está constituido por IL-12R β 1 e IL-12R β 2; a su vez, el IL-23R está conformado por IL-23R e IL-12R β 1 (Figura 2). Es interesante mencionar que se han descrito polimorfismos de nucleótido único (single nucleotide polymorphisms, SNIP) en los genes que codifican la subunidad p40 e IL-23R que confieren sensibilidad para el desarrollo de psoriasis, y en el IL-23R que confiere protección. La sustitución de arginina por glutamina en la posición 381 del gen del IL-23R, posiblemente, frene la cascada de señalización intracelular de IL-23, evitando la respuesta inflamatoria mediada por células Th17 ⁴⁰.

El reconocimiento de las acciones biológicas de la subunidad p40 de IL-12/IL-23, permitió el desarrollo del Ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano que, al dirigirse a este

importante blanco terapéutico, modifica los efectos inmunitarios mediados por las citocinas Th1 y Th17 ⁴¹.

CITOCINAS TH17 EN PSORIASIS

Las células Th17 son productoras de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26. Promueven la inmunidad innata al inducir la producción de péptidos antimicrobianos, defensinas, proteínas de fase aguda, quimiocinas e hiperplasia de queratinocitos y miofibroblastos. También, participan en la inducción de citocinas proinflamatorias, como IFN-g, e inmunorreguladoras, como IL-10. Por otro lado, las citocinas Th17 incrementan la expresión del receptor de quimiocinas CCR6, importante para dirigir las células T hacia la piel ^{42, 43, 44}.

Interleucina 17

Se han identificado 6 isoformas de la IL-17, IL-17A a F. En el perfil Th17 se incluyen IL-17A e IL-17F, las cuales se expresan en la piel con psoriasis. Además, se ha reportado la presencia de IL-17C en piel, pero se desconoce su función en la psoriasis.

La IL-17A frecuentemente es denominada IL-17; su producción ha definido el linaje Th17. Es sintetizada por células T de memoria y células NK (natural killers). Su receptor (IL-17AR) se expresa en células epiteliales, linfocitos B, linfocitos T, fibroblastos, monocitos y estroma de la médula ósea. Promueve el reclutamiento y la supervivencia de los neutrófilos, la angiogénesis y la remodelación tisular por medio de la inducción de metaloproteinasas; hacen sinergia con el FNT- α para incrementar la inflamación,

induciendo la liberación de IL-6, FNT- α e IL-1 β . También, induce la expresión de GM-CSF, IL-6, quimiocinas como la CCL20 y las moléculas de adhesión en los queratinocitos ⁴⁴. La IL-17F es una fuerte inductora de la quimiotaxis de neutrófilos al inducir la producción de IL-8 por los queratinocitos. Promueve la acumulación de los neutrófilos al inhibir la apoptosis ⁴⁶.

Interleucina 21

La IL-21 se produce en grandes cantidades en las células T vírgenes, cuando son estimuladas en presencia de citocinas que dirigen la diferenciación a Th17; a su vez, tiene efectos autocrinos pues promueve la generación de nuevas células Th17. La IL-21 y la IL-6 inducen la expresión de IL-23R y el factor de transcripción específico de las células Th17, ROR γ T. Aunque el papel específico de la IL-21 en la psoriasis no se ha explorado ampliamente, por sus efectos biológicos podría ser un potencial blanco terapéutico ³⁵.

Interleucina 22

La IL-22 es una citocina efectora importante al ser la mayor inductora de proliferación de los queratinocitos ^{32,40}. De forma interesante, se ha reportado que las grandes cantidades de IL-22 en piel y plasma se relacionan con la extensión de la enfermedad; por otro lado, su medición en plasma podría servir para el diagnóstico de psoriasis. Otra acción mediada por la IL-22 es el aumento de péptidos antimicrobianos y metaloproteinasas-1. El receptor de IL-22, IL-22R, tiene gran expresión en queratinocitos y en órganos como el páncreas, el hígado, los riñones y los pulmones ^{35,43}.

Factor de necrosis tumoral α

El factor de necrosis tumoral α (FNT- α) es un importante mediador de la cascada inflamatoria en la psoriasis. Algunos autores han descrito su producción por las células Th17³⁴. Entre sus principales efectos, aumenta la adhesión y la migración de las células inflamatorias. Induce la proliferación de los queratinocitos por mecanismos que incluyen el aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (epidermal growth factor, EGF) y el aumento de la sensibilidad a la acción de IL-22. Induce la producción de citocinas proinflamatorias, como IL-1 e IFN-g. La terapia biológica antiFNT- α se emplea para el tratamiento de la psoriasis y la artropatía psoriásica, con excelentes resultados clínicos^{47,48,49}.

RESPUESTA TH17 PATOGENICA

Se han encontrado evidencias de la presencia de linfocitos Th17 en las lesiones de pacientes con psoriasis(22,23), lo que sugiere que estas células, así como sus productos pudieran estar participando en la patología. La polarización hacia Th17, mediada por células dendríticas, también parece estar favorecida en pacientes con psoriasis(24,25). Asimismo, en otros estudios se han reportado elevaciones de la IL-17 en suero y en tejido de pacientes con psoriasis(26,27) y los efectos de esta citocina sobre la patología(28-31). Sin embargo, el campo de la clínica también ha aportado diversas evidencias que soportan el papel de la IL-17 y por ende de los linfocitos Th17 en la psoriasis, ya que

medicamentos como el *Etanercept* que son usados en pacientes actúan a nivel de la IL-17(32,33).

Aunque las células TH17 se han asociado con la inducción de la autoinmunidad, los datos emergentes sugieren que no todas las células TH17 son patógenas y que la exposición a IL-23 es crucial para su capacidad para inducir autoinmunidad. Lee y colaboradores demostraron que el TGF- β endógenamente producido mediante el desarrollo de las células TH17 tiene un papel crítico en la inducción de las células TH17 patógenas. También se encontró que T-bet, un factor de transcripción que normalmente se asocian con el desarrollo de TH1, es crítico para la generación de células TH17 patógenos.

Por esta razón, el estudio de los linfocitos Th17 es fundamental para el entendimiento de esta patología, más aún cuando recientemente se describió que existen dos subgrupos de linfocitos Th17, unos, que han sido denominados convencionales y otros denominados patogénicos. Estos dos subgrupos difieren entre sí en los factores de transcripción que expresan y como consecuencia en el perfil de citocinas que producen. Así, los linfocitos Th17 convencionales expresan los factores de transcripción (ROR γ T), característico del Th17, y el factor de transcripción Runx-1; mientras que los patogénicos, además de expresar Ror γ t y Runx-1 (el nivel de expresión puede ser variable) coexpresan el factor de transcripción T-bet(34). La inducción de estos factores de transcripción confiere a estos linfocitos un perfil patogénico produce un perfil de citocinas mezclado Th17/Th1, IL-17, IL-22, IFN- γ en ausencia de IL-9 e IL-10 y dicho perfil ha sido relacionado con fenómenos inflamatorios severos(34,35). La diferenciación hacia este perfil patogénico parece depender de la presencia de TGF- β_3 mientras que la diferenciación al perfil convencional que produce IL-17, IL-9 e IL-10 pero no IFN- γ e IL-22

depende de la presencia de TGF- β_1 (35). Actualmente se desconoce si los linfocitos con características Th17 en psoriasis pertenecen a los linfocitos Th17 convencionales o a los patogénicos y cuáles son los mediadores que producen estos linfocitos.

Por todo lo anterior, es importante determinar las características de los linfocitos Th17 en los pacientes con psoriasis así como su capacidad de responder a diversos estímulos, ya que esto pudiera tener un impacto importante en el entendimiento de la patología lo cual podría repercutir directamente en manejo del paciente.

PSORIASIS Y SUPERANTÍGENO DE STAPHILOCOCCUS AUREUS

La Psoriasis una de las enfermedades autoinmunes de la piel dependiente de células T, que se caracteriza por remisiones y exacerbaciones. Los linfocitos T activados juegan un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de las placas psoriásicas. La estimulación de las células dendríticas y los macrófagos, que son llamadas células presentadoras de antígenos, da como resultado la activación de las células Th. Estos producen IFN- γ , produciendo células Th1, e IL-17, produciendo Th17 células. La interacción de estas células con los macrófagos, los mastocitos y los neutrófilos dan como resultado la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, dando lugar a la proliferación de queratinocitos. Recientemente, un subconjunto de células T ha sido identificado, las células T reguladoras, cuya función es la de suprimir la respuesta inflamatoria desencadenada por las células T efectoras. Un estudio reciente demostró la proliferación significativamente menor y los niveles de secreción de las citocinas IL-2 e IL-10 a partir de

las células T reguladoras en respuesta a superantígeno estreptocócico (Strep-A) en la psoriasis, en comparación con controles sanos ⁵⁰.

Los superantígenos son proteínas bacterianas y virales que se unen al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II y segmentos V β del receptor de células T, dando como resultado la activación de células T y la liberación de citoquinas. La infección estreptocócica y estafilocócica se han sospechado sean factores agravantes de la psoriasis. Algunas cepas de *Staphylococcus aureus* (S. aureus) y *Streptococcus* sp. producen toxinas que son llamados superantígenos ⁵¹. La aplicación de superantígeno de estafilococo, superantígeno de síndrome de choque tóxico (TST-1) y la enterotoxina del estafilococo (SE) sobre la piel de pacientes con psoriasis demostró una mayor respuesta inflamatoria que en la piel control, o en pacientes con dermatitis atópica o liquen plano. La psoriasis y la dermatitis atópica representa el más frecuente las enfermedades crónicas inflamatorias de la piel, y algunos tienen similitudes y algunas diferencias.

El papel agravante de los superantígenos de S. aureus es bien conocido en la dermatitis atópica ^{51, 52}. Yamamoto et al. demostraron un aumento de la hiperreactividad de sangre periférica a superantígenos en pacientes con psoriasis, y sugirió que los superantígenos puede conducir a la exacerbación y la persistencia de la psoriasis ⁵³. Sin embargo, la asociación entre la presencia de superantígenos de *Staphylococcus* y la gravedad de la enfermedad de la psoriasis sigue siendo controvertida ⁵⁴⁻⁵⁶.

El papel agravante de los superantígenos de S. aureus es bien conocido en la dermatitis atópica ^{50, 51}. Con esta base, Yamamoto et al. en 1998 decidieron comparar la respuesta de las células mononucleares ante los superantígenos de S. aureus en 37 pacientes con

Psoriasis vulgar, y compararla con 24 controles sanos y 10 pacientes con dermatitis atópica, encontrando un índice de estimulación mayor en los primeros, siendo estadísticamente significativo. Un año después, el mismo grupo decide comparar a 15 pacientes con Psoriasis vulgar leve a moderada contra 10 pacientes con artritis psoriásica y controles sanos, sin encontrar diferencias significativas.

En 2009, Balci et. al. cultivan muestras de piel de 50 pacientes con Psoriasis en placas y la comparan con controles sanos, reportando 64% de positividad para *Staphilococcus aureus* en piel lesionada y 50% en narinas, 96.8% de las colonias aisladas eran toxigénicas. Además, los pacientes con cultivos positivos en piel lesionada presentaban PASI significativamente más altos. En 2012 un estudio similar se realizó en Iran con 40 pacientes con Psoriasis y controles sanos, y concluyen que los superantígenos bacterianos probablemente juegan un papel en la patogénesis de la psoriasis en placas, sin embargo, la asociación entre la presencia de superantígenos de *Staphylococcus* y la gravedad de la enfermedad de la psoriasis sigue siendo controvertida ⁵³⁻⁵⁵.

1.5 DIAGNOSTICO

Es eminentemente clínico, aunque en algunos casos se requiere correlación clínico-histopatológica.

El patrón típico histopatológico de la psoriasis es el de la exudación cíclica papilar, por la que los neutrófilos y linfocitos salen de los capilares dilatados de las puntas de las papilas y permean las capas basales suprapapilares, produciendo atrofia suprapapilar, pústulas espongiiformes de Kogoj, microabscesos de Pautrier, acantosis, papilomatosis regular y

paraqueratosis confluyente. El hallazgo de exocitosis neutrofílica en las puntas de las papilas o la presencia de capilares dilatados en las mismas, son dos claves importantes en el diagnóstico de esta enfermedad. En las formas especiales, como en la Psoriasis invertida, y en la eritrodérmica, la paraqueratosis es escasa, puesto que son formas poco descamativas, pero siempre se puede identificar la exocitosis neutrofílica suprapapilar. Lo mismo ocurre en otras formas como en la ungueal o en la gutata, donde la paraqueratosis es muy focal. En las formas pustulosas, a veces es necesario el uso de PAS para descartar una candidosis o de inmunofluorescencia directa para descartar un pénfigo IgA.

1.6 TRATAMIENTO

Existen diferentes tratamientos para la psoriasis, que se dividen entre tópicos y sistémicos y su uso frecuentemente depende de la severidad del cuadro clínico. Entre los tratamientos tópicos los corticoides y análogos de vitamina D son los de primera elección. Ambos actúan con mayor eficacia juntos que por separado. Dentro de los tratamientos sistémicos encontramos inmunosupresores como el metotrexate, ciclosporinas y glucocorticoides sistémicos. La fotoquimioterapia (PUVA): que combina un fotosensibilizante potente, como el 8-metoxipsoraleno (8-MOP), con la exposición a radiación UV (UVA: 320-400nm) también ha sido utilizada como tratamiento en pacientes con psoriasis.

Más recientemente también se han empleado tratamientos a base de anticuerpos (terapia biológica) que actúan principalmente a dos niveles. En el primer grupo encontramos anticuerpos que actúan directamente sobre linfocitos T principalmente

evitando su activación como *Alefacept* (anticuerpo anti- CD2) (12,13) y *Efalizumab* (anticuerpo anti – CD11a) (14,15). Estos interfieren con las moléculas de adhesión de los linfocitos T haciendo su activación ineficiente. También se ha reportado que *Alefacept* pudiera mediar la destrucción de linfocitos T a través de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos(12). En el segundo grupo de anticuerpos encontramos aquéllos dirigidos contra citocinas, donde *Etanercept*, *Adalimumab* e *Infliximab* están contra el TNF α ; *Brodalumab*, *Ixekizumab* y *Secukinumab* están dirigidos contra la IL-17 y finalmente se encuentra *Ustekinumab* que interfiere con las citocinas IL-12 y IL-23 ambas ligadas a la diferenciación de linfocitos Th17(16).

2. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

2.1 JUSTIFICACIÓN

La Psoriasis es una de la enfermedades dermatológicas con mayor prevalencia en el mundo, representando una causa importante de morbilidad y disminución de la calidad de vida, con una incidencia considerable de enfermedades linfoproliferativas, metabólicas, cardíacas y autoinmunes. Sin embargo, su patogenia no ha sido esclarecida por completo. Los linfocitos Th17 son mediadores clave en el desarrollo de las lesiones de psoriasis. Considerando que existen dos poblaciones de linfocitos Th17 denominados como convencionales y patogénicos los cuales difieren en la expresión de factores de transcripción y en los mediadores, es de suma importancia en el conocimiento de la patogenia de la psoriasis el determinar el tipo de linfocitos Th17 están presentes en la piel tanto lesionada como no lesionada de los pacientes, y mucho más determinar los mediadores que expresan tanto en condiciones basales como en presencia de estímulos de activación y correlacionarlo con las características clínicas de la enfermedad. El conocimiento derivado de este proyecto puede tener repercusiones directas en el manejo del paciente ya que podría ser determinante en la decisión de la terapia a utilizar (tópica o sistémica) y en el tipo de tratamiento incluyendo el uso de los biológicos adecuados para el tipo de linfocito Th17 determinado.

Pregunta de investigación:

*¿Cuáles son los mediadores de la respuesta TH17 presentes en la piel sana y la piel lesionada de pacientes con psoriasis y cómo se modifica esta respuesta con la estimulación con enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB)?*

2.2 HIPOTESIS.

La presencia de mediadores de respuesta Th17 patogénica correlacionará con la severidad del cuadro clínico de los pacientes con psoriasis en placa y se verá modificada con la presencia de enterotoxina B de Staphylococcus aureus (SEB).

2.3 OBJETIVOS.

2.3.1 General

Determinar los mediadores de respuesta Th17 convencional y patogénica presentes en piel sana y piel lesionada de pacientes con psoriasis y correlacionarlo con la severidad del cuadro clínico en pacientes con psoriasis en placa.

2.3.2 Objetivos Particulares

1. Determinar el índice de actividad y severidad de psoriasis (PASI).
2. Determinar la presencia de mediadores de respuesta Th17 convencional y patogénica en dermis lesionada en pacientes con psoriasis en placa.
3. Determinar la presencia de mediadores de respuesta Th17 convencional y patogénica en dermis sin lesión en pacientes con psoriasis en placa.
4. Determinar la presencia de mediadores de respuesta Th17 convencional y patogénica en dermis de individuos control sin afección dermatológica.

5. Correlacionar la presencia de mediadores de respuesta Th17 patogénica en dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis en placa con el PASI.
6. Determinar la presencia de mediadores de respuesta Th17 patogénica en dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis en placa en respuesta a la estimulación con la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB).

2.4 MATERIAL Y METODOS

2.4.1 Diseño de la investigación

Tipo de estudio: **Descriptivo transversal**

2.4.2 Población de estudio

Citocinas en la piel con psoriasis de pacientes adultos que acudan voluntariamente al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” en quienes se realice el diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.

2.4.3 Criterios

2.4.3.1 De inclusión

1. Pacientes de 18 a 80 años de edad con cualquier estado socioeconómico.
2. Pacientes con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.

3. Pacientes con lesiones en cualquier topografía y porcentaje de superficie corporal afectada.
4. Pacientes que no hayan utilizado tratamiento tópico en los últimos 15 días previos al estudio o tratamiento sistémico en el último mes.
5. Pacientes sin antecedente de enfermedad autoinmune o proceso linfoproliferativo.
6. Pacientes que mediante el consentimiento informado expresen de manera voluntaria su deseo de participar en el estudio.

2.4.3.2 De exclusión

1. Psoriasis clasificada en otras variedades.
2. Pacientes que por ocupación o lugar de residencia no puedan acudir a control periódico.
3. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
4. Pacientes con alguna enfermedad autoinmune o linfoproliferativa concomitante.
5. Pacientes en quienes exista la duda diagnóstica entre psoriasis y otra dermatosis.
6. Pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana.
7. Paciente con antecedente de infección bacteriana en piel, vías respiratorias o gastrointestinales las 6 semanas previas al estudio.

2.4.4 Método de muestreo

Selección aleatoria de pacientes que acudan a consulta en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” y a quienes se les haya realizado el diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas.

El tamaño de muestra requerido se calculó usando la fórmula:

$$N = Z^2 (P \cdot Q) / d^2$$

donde:

N = Tamaño de muestra

Z = valor de la desviación normal, igual a 1.96 para una significancia del 95%

P = prevalencia de la característica en la población

Q = 100 – P

d = precisión; en cuánto se aleja la muestra del verdadero porcentaje del universo

Sustituyendo valores y aplicando la fórmula:

$$N = (1.96)^2 (2 \cdot 98) / (5)^2 = 30.11$$

Así, serán reclutados como mínimo un total de 30 pacientes para realizar el estudio.

2.4.5 Descripción general del estudio

Muestras de piel.

Se tomará una muestra aleatoria de 35 pacientes adultos con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis en placas en la consulta externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Se les explicarán los objetivos del protocolo y se les solicitará firmar una carta de consentimiento informado.

Se tomarán en cuenta los siguientes criterios clínicos: pacientes con presencia de psoriasis en placas en cualquier topografía, así como superficie corporal afectada. La determinación de PASI será confirmada por el Jefe del Servicio de Psoriasis, y se aplicará el cuestionario de calidad de vida DLQI. Se les realizará además una historia clínica completa incluyendo la parte dermatológica.

La piel lesionada será obtenida mediante un huso de aproximadamente 1 cm, mientras que la piel sin lesión se obtendrá usando un sacabocado quirúrgico de 6 mm de diámetro. Se realizará el mismo procedimiento en piel de individuos sin enfermedades dermatológicas provenientes de abdominoplastía del departamento de cirugía plástica CMN Siglo XXI, los cuales serán utilizados como controles.

Suspensiones celulares de dermis.

Las biopsias de los pacientes serán tratadas durante toda la noche con Dispasa II para separar la epidermis de la dermis. Las cuáles serán colocadas en medio de cultivo durante 6 días para permitir la migración de las células infiltrantes hacia el medio. Transcurrido el cultivo las células migrantes serán cosechadas y contadas para su posterior tratamiento. Las células obtenidas serán cultivadas por 3 días adicionales en presencia o en ausencia de la enterotoxina B de *Staphylococcus aureus* (SEB; 1µg/mL).

Determinación de citocinas.

En cada sección del procedimiento los sobrenadantes de cultivo serán recuperados y almacenados a -70° C. La determinación de citocinas en los sobrenadantes de cultivo se llevará a cabo mediante arreglos de perlas citométricas usando el Kit Flowcytomix Human Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13-plex (eBioscience) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Este kit permite la determinación simultánea de las citocinas IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-17A, IL-22, IFN-γ y TNFα.

Análisis estadístico.

Se realizarán las pruebas estadísticas pertinentes sobre los datos obtenidos que pueden contener pero no limitarse a limitarse a la presencia y cuantificación de IL17A, IL 22, INF-γ, IL9 e IL10, la cuantificación expresada en pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. Las pruebas

estadísticas pueden incluir, pero no limitarse a t-student pareada, t-student no pareada, prueba Mann-Whitney, entre otras de acuerdo a las características de los datos. En todos los casos una $p < 0.05$ será considerada como significativa.

2.4.6 DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino	Se registra en base al sexo de asignación social	Cualitativa	Dicotómica	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Edad en años en el momento del estudio	Cuantitativa	De razón	Años
Tiempo de evolución	Tiempo desde que el paciente presenta lesiones clínicas de psoriasis	Se registra en base al número de meses que ha presentado lesiones clínicas de psoriasis	Cuantitativa	Ordinal	Meses
PASI	Índice de actividad y severidad de psoriasis	Se registra en puntos según la extensión y características clínicas de la enfermedad	Cuantitativa	Nominal	Puntos
IL17A	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4 células	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células
INF-y	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células

		células			
IL 22	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4 células	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células
IL 9	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4 células	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células
IL 10	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4 células	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células
IL17A	Citocina	Se registra en picogramos por mililitro por 5×10^4 células	Cuantitativa	Nominal	$\text{pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4$ células

2.4.7 Aspectos éticos

En la hoja de consentimiento informado se explica detalladamente el proceso de toma de muestra de piel, así como sus potenciales complicaciones.

2.5 RECURSOS

2.5.1 RECURSOS HUMANOS:

- Investigador responsable: Dr. Javier Arturo Martínez Ortega
- Tutores: Dr. César Maldonado García, Dra. Laura Bonifaz Alonso, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz y M. en C. María Luisa Peralta Pedrero

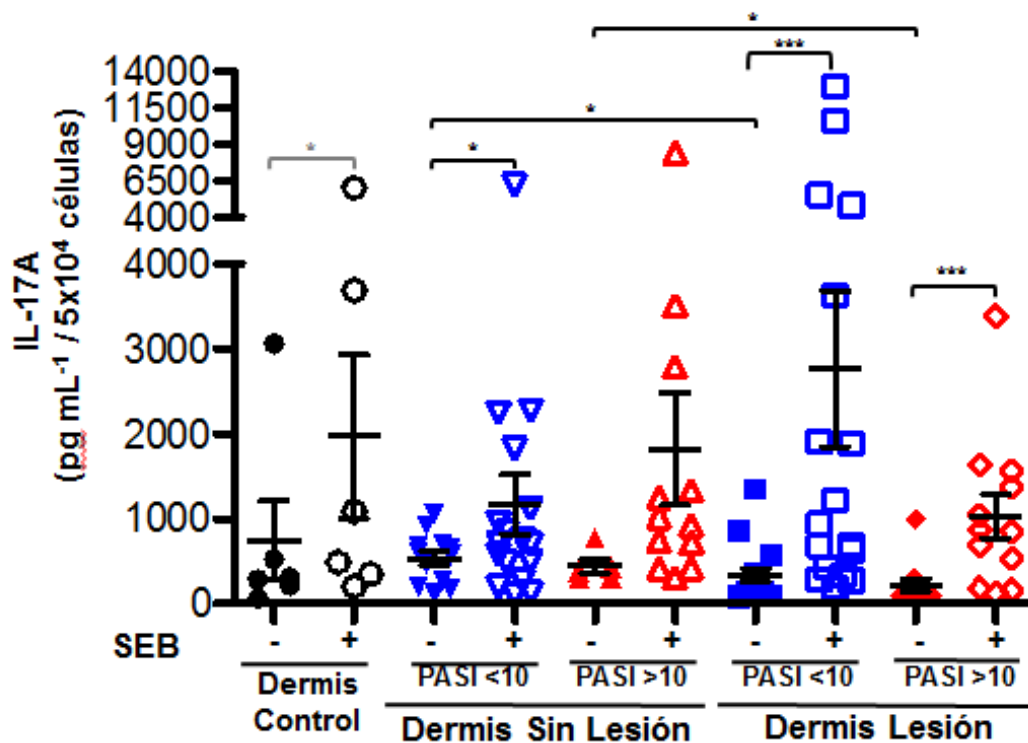
2.5.2 RECURSOS MATERIALES

- Cámara fotográfica digital Nykon de 12.0 megapíxeles (control iconográfico de las lesiones).
- Hojas blancas de papel (elaboración del expediente de cada paciente y del consentimiento informado).
- Bolígrafos para el llenado de datos obtenidos.
- Consultorio con escritorio, dos sillas y cama de exploración (evaluación y toma de muestras)
- Punzocat
- Baumanómetro
- Báscula y estadímetro
- Cinta métrica
- Tubos heparinizados y no heparinizados
- Centrífuga
- Sistema de refrigeración
- Citómetro de flujo
- Computadora HP con sistema operativo Windows vista y programa estadístico de SPSS 15.0 (registro, captura y análisis de la información).
- Multifuncional HP con sistema de inyección de tinta (impresión de documentos ya descritos).

3. RESULTADOS

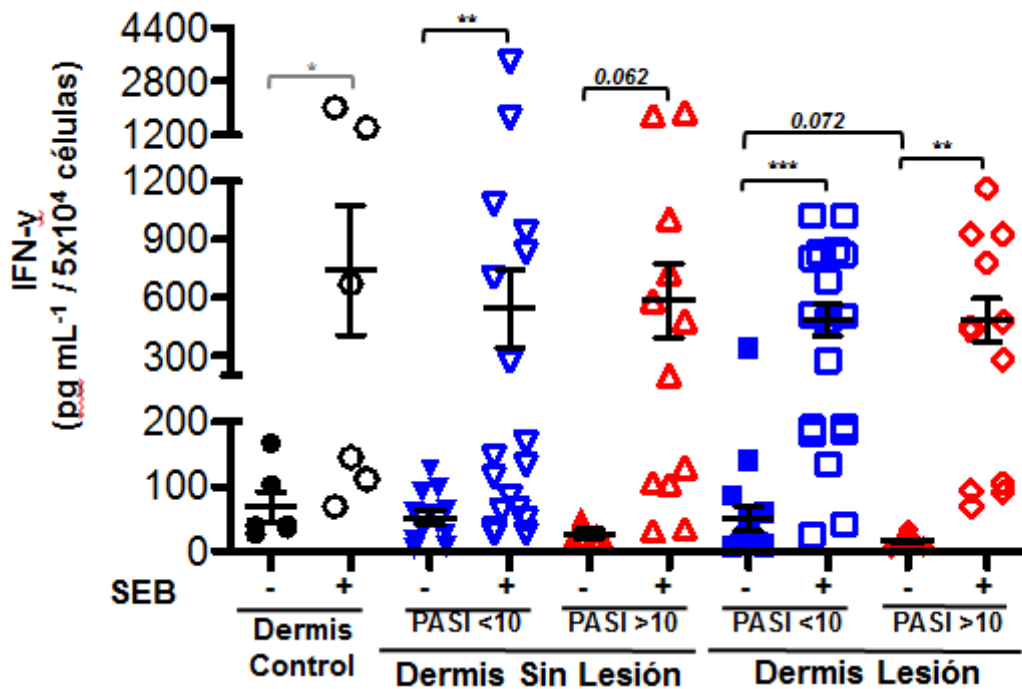
IL17 A

- La dermis sin lesiones con PASI menor a 10 basal presentó 500 +/- 10 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. En la misma dermis sin lesiones con PASI menor a 10, pero con estimulación con SEB: 1300 +/- 250 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.05)
- La dermis sin lesiones con PASI mayor a 10 basal: 350 +/- 10 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis sin lesiones con PASI mayor a 10, con estimulación con SEB: 1800 +/- 300 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.05).
- Dermis lesionada con PASI menor a 10, basal: 265 +/-10 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La dermis lesionada con PASI menor a 10 con estimulación con SEB: 2750 +/- 300 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.001)
- La Dermis lesionada con PASI mayor a 10, basal: 175 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis lesionada con PASI mayor a 10 con estimulación con SEB: 1100 +/- 200 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.001)



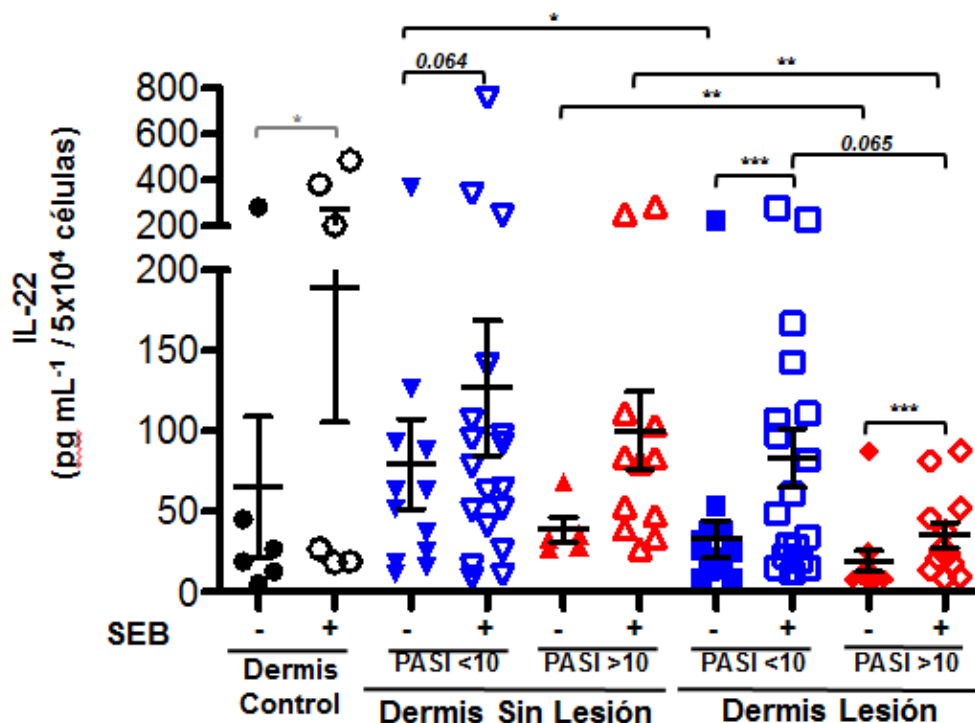
IFN- γ

- La dermis sin lesiones con PASI menor a 10 basal: 50 +/-5 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis sin lesiones con PASI menor a 10 con estimulación con SEB: 600 +/- 150 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.01)
- Dermis sin lesiones con PASI mayor a 10 basal: 8.+/-2 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma muestra posterior a la estimulación con SEB: 600 +/-1 150 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.062)
- Dermis lesionada con PASI menor a 10 basal: 50 +/- 7 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis lesionada con PASI menor a 10 posterior a estimulación con SEB: 586 +/- 50 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.001)
- Dermis lesionada con PASI mayor a 10 basal: 7 +/- 2 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. Posterior a la estimulación con SEB: 580 +/- 75 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.01)



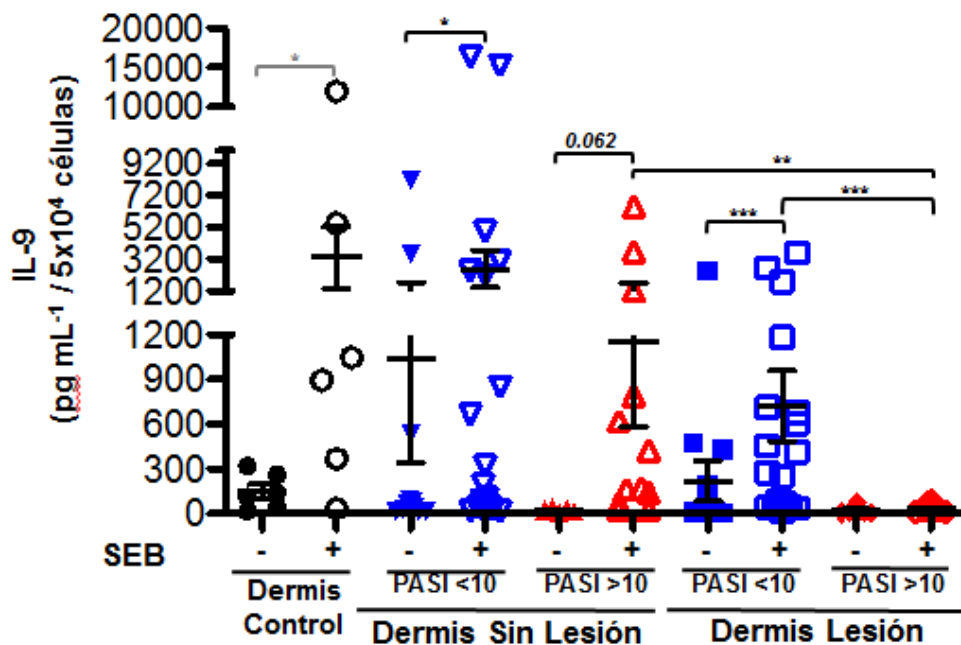
IL22

- La dermis sin lesiones con PASI menor a 10 basal presentó 75 +/- 25 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. En la misma dermis sin lesiones con PASI menor a 10, pero con estimulación con SEB: 125 +/-45 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.064)
- La dermis sin lesiones con PASI mayor a 10 basal: 27 +/- 10 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis sin lesiones con PASI mayor a 10, con estimulación con SEB: 100 +/- 30 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.01).
- Dermis lesionada con PASI menor a 10, basal: 28 +/-6 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La dermis lesionada con PASI menor a 10 con estimulación con SEB: 80 +/- 8 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.001)
- La Dermis lesionada con PASI mayor a 10, basal: 20 +/- 5 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis lesionada con PASI mayor a 10 con estimulación con SEB: 40 +/- 5 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.001)



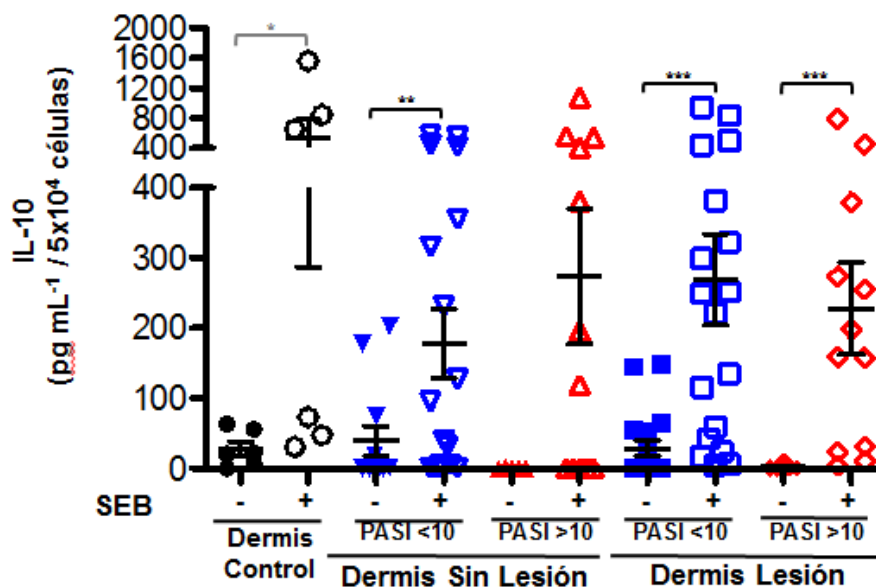
IL9

- La dermis sin lesiones con PASI menor a 10 basal presentó $1050 \pm 450 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. En la misma dermis sin lesiones con PASI menor a 10, pero con estimulación con SEB: $3200 \pm 400 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. ($p=0.05$)
- La dermis sin lesiones con PASI mayor a 10 basal: $16 \pm 10 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. La misma dermis sin lesiones con PASI mayor a 10, con estimulación con SEB: $1200 \pm 500 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$ ($p=0.062$).
- Dermis lesionada con PASI menor a 10, basal: $280 \pm 90 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. La dermis lesionada con PASI menor a 10 con estimulación con SEB: $700 \pm 200 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. ($p=0.001$)
- La Dermis lesionada con PASI mayor a 10, basal: $20 \pm 4 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$. La misma dermis lesionada con PASI mayor a 10 con estimulación con SEB: $16 \pm 5 \text{ pg mL}^{-1} / 5 \times 10^4 \text{ células}$ ($p=0.001$)

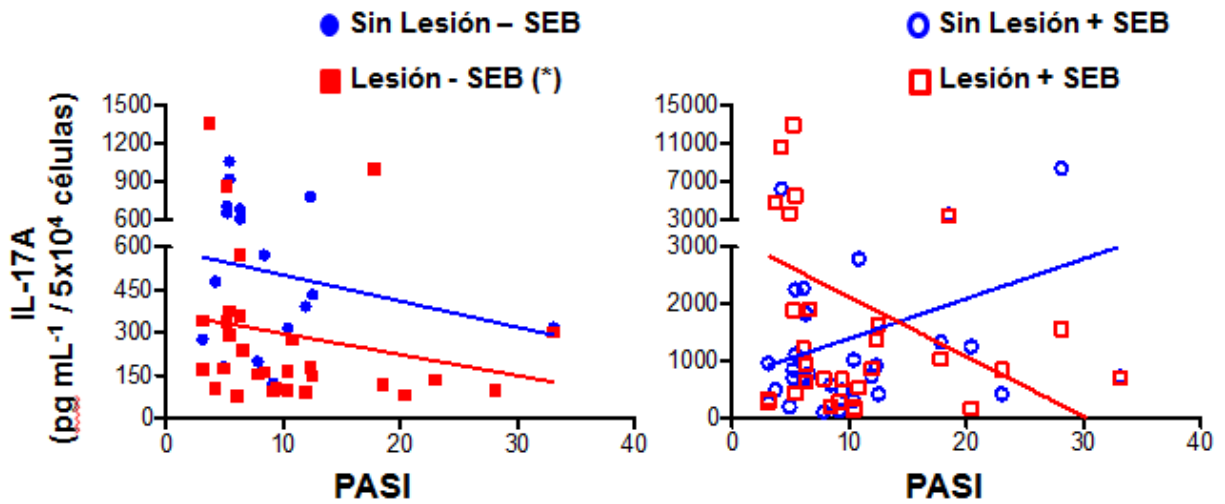


IL10

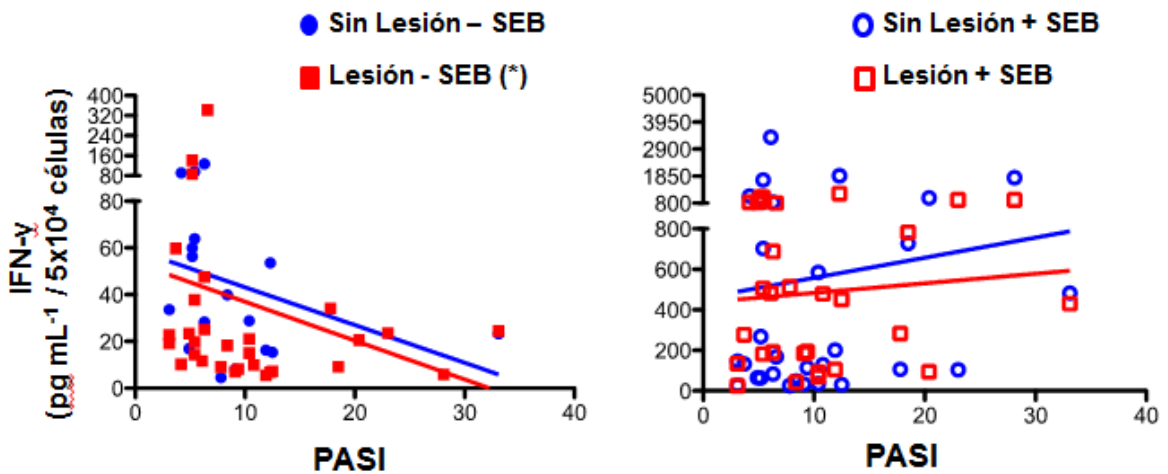
- La dermis sin lesiones con PASI menor a 10 basal presentó 25 +/- 8 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. En la misma dermis sin lesiones con PASI menor a 10, pero con estimulación con SEB: 180 +/- 60 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.01)
- La dermis sin lesiones con PASI mayor a 10 basal: 14 +/- 7 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis sin lesiones con PASI mayor a 10, con estimulación con SEB: 240 +/- 50 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células.
- Dermis lesionada con PASI menor a 10, basal: 25 +/- 8 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La dermis lesionada con PASI menor a 10 con estimulación con SEB: 270 +/- 60 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. (p=0.001)
- La Dermis lesionada con PASI mayor a 10, basal: 9 +/- 3 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células. La misma dermis lesionada con PASI mayor a 10 con estimulación con SEB: 200 +/-55 pg mL⁻¹ / 5x10⁴ células (p=0.001)



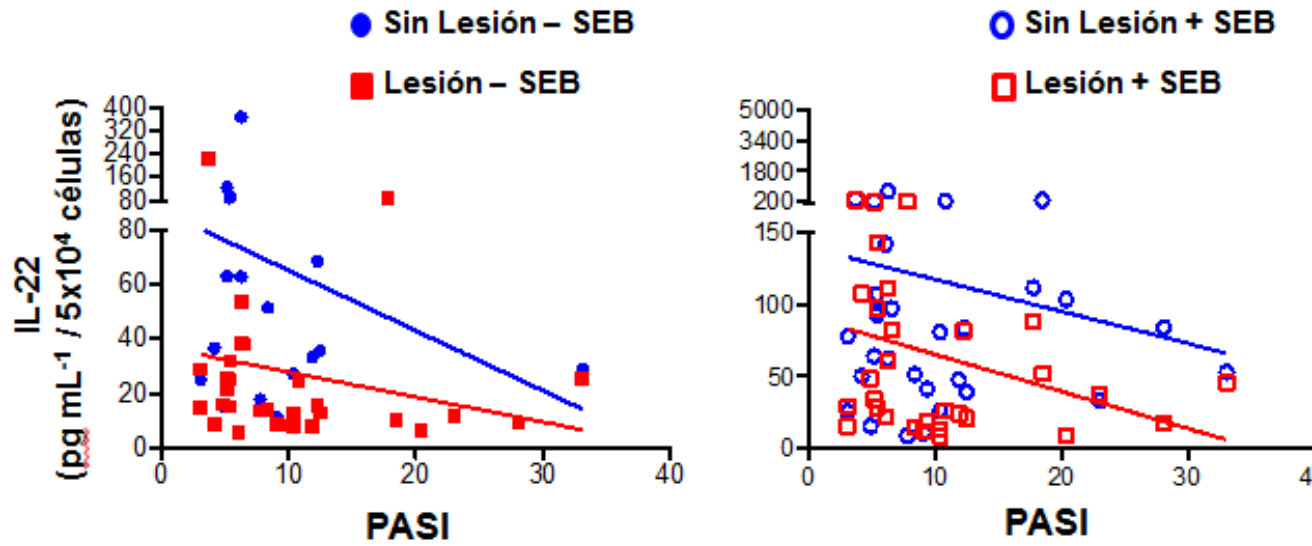
- En condiciones basales, la severidad es inversamente proporcional a la cantidad de IL-17A; pero posee una tendencia directamente proporcional a la cantidad de IL-17A en la dermis sin lesión, e inversa en la dermis lesionada de los pacientes con psoriasis cuando son activadas con SEB.



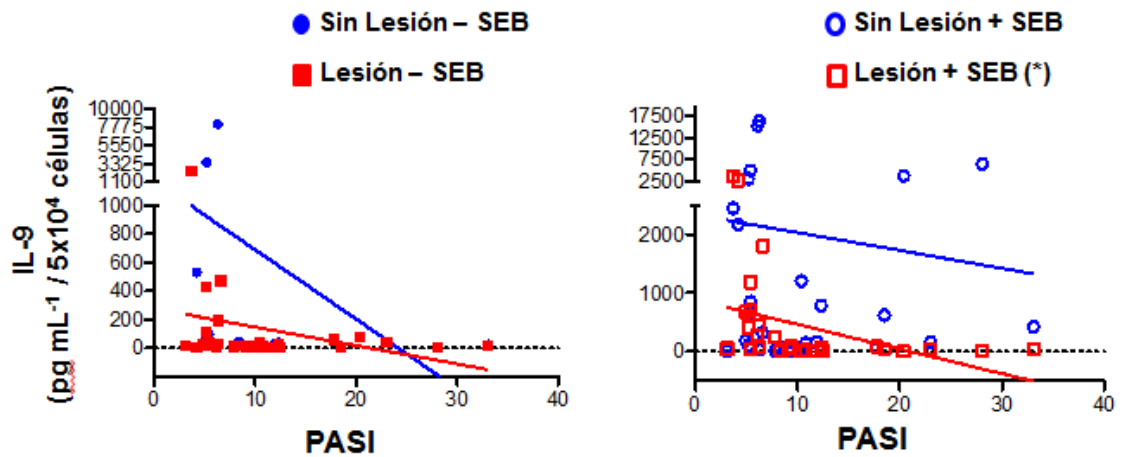
- En condiciones basales, la severidad es inversamente proporcional a la cantidad de IFN- γ ; pero posee una tendencia directamente proporcional a la cantidad de IFN- γ en la dermis de los pacientes con psoriasis activada con SEB.



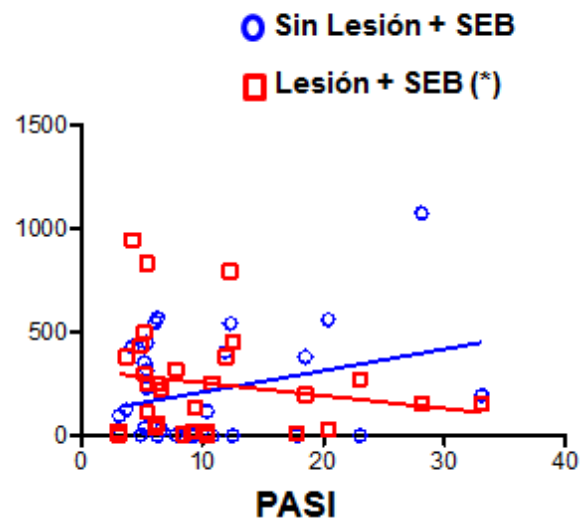
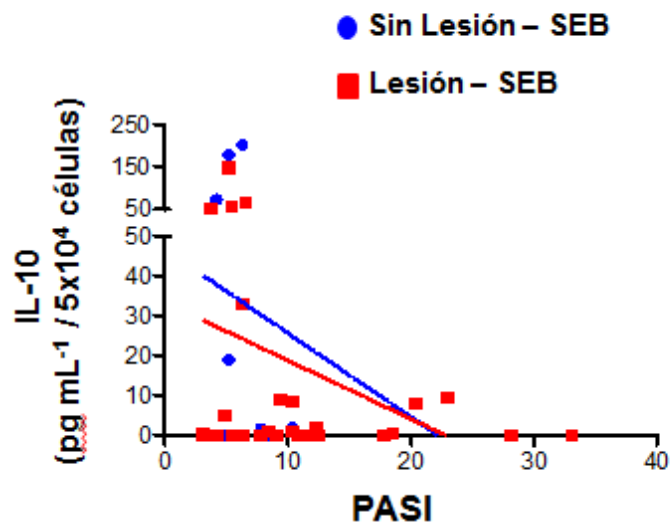
- La severidad posee una tendencia inversamente proporcional a la cantidad de IL-22 en pacientes con psoriasis.



- La tendencia entre la severidad y la cantidad de IL-9 basal en la dermis de los pacientes con psoriasis es inversamente proporcional; y también es inversamente proporcional a la cantidad de IL-9 en la dermis lesionada activada con SEB de los pacientes con psoriasis.



- La severidad posee una tendencia inversamente proporcional a la cantidad de IL-10 en pacientes con psoriasis; y directamente proporcional en la dermis sin lesión activada con SEB.



4. DISCUSIÓN

Los hallazgos antes comentados en nuestro estudio son compatibles con el estudio de Lee y cols. sobre la inducción y signos moleculares de la respuesta TH17 patogénica desarrollado en Harvard Medical School ⁵⁷, siendo el IFN- γ la IL-22 características de la respuesta patogénica, y la IL 9 e IL 10 de la respuesta convencional.

Dentro de los resultados, podemos observar que la IL 9 en piel lesionada en los pacientes con PASI mayor a 10 se encuentra abolida, y no aumenta con la estimulación con superantígeno de *S. aureus*, por lo que podríamos pensar que la respuesta TH17 convencional es nula y que la respuesta patogénica es un factor proinflamatorio, perpetuante o agravante. Se requieren estudios posteriores y con mayor número de pacientes al respecto.

5. CONCLUSIONES

- La producción basal de IL-17A es mayor en la dermis sin lesión que en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis.
- La activación con SEB induce un incremento en la producción de IL-17A en la dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis.
- La activación con SEB induce un incremento en la producción de IFN- γ tanto en la dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis.
- La producción basal de IL-22 es mayor en la dermis sin lesión que en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis y su producción se incrementa con la activación.
- No hay producción basal de IL-10 en pacientes con psoriasis moderada a severa (PASI >10), y la activación con SEB la induce tanto en la dermis sin lesión como en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Amaya GM, Barba F, Blancas GF, Gómez FM y col. Consenso mexicano para el manejo de la terapia biológica en psoriasis. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004;13:172-184
2. Echeverri MA, Londoño AM, Velásquez MM. Papel de las células Th17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009; 17: S3-S9
3. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912.
4. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445:866-73.
5. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol.* 2004;151:3-
6. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
7. Domínguez-Soto L, Saúl CA. Psoriasis. PAC Dermatología parte C, libro 3. Academia Nacional de Medicina. México. Edición 1997.
8. Griffiths C, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007;156:258-262
9. Richard G. Langley, MD, Charles N. Ellis, MD. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area Severitiy Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.
10. Echeverri MA, Londoño AM, Velásquez MM. Papel de las células Th17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009; 17: S3-S9

11. Hohler T, Marker-Hermann E. Psoriatic arthritis: clinical aspects, genetic and role of T cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:273-279.
12. Gladman D, Farewell V, Kopciuk K, Cook R. HLA Markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:730-733.
13. Nestle FO, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
14. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management. *BMJ.* 2006;333:380-4.
15. Nickoloff BJ, Frank O. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest.* 2004;113:1664-75.
16. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl.II):30-6.
17. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature Rev Immunol.* 2005;5:699-711.
18. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:159-65.
19. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res.* 1983;275:181-9.
20. Nestle FO, Nickoloff BJ. Role of dendritic cells in benign and malignant lymphocytic infiltrates of the skin. *Dermatol Clin.* 1994;12:271-82.

21. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, Schendel D, Albert E, Gürtler L, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 1995;155:4078-83.
22. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Engl J Med.* 1999;341:1817-28
23. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16:779-98.
24. Veale DJ, Ritchlin C, FitzGerald O. Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl.2):ii26-9.
25. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(Suppl.2):S67-80.
26. Hueber AJ, McInnes IB. Immune regulation in psoriasis and psoriatic arthritis: recent developments. *Immunol Lett.* 2007;114:59-65.
27. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:951-83.
28. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl.29):ii30-6).
29. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007;204:1849-61.
30. Chen Z, O'Shea JJ. Regulation of IL-17 production in human lymphocytes. *Cytokine.* 2008;41:71-8.

31. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17- producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineage. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32.
32. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6:1133-41.
33. Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr Opin Immunol.* 2007;19:281-6.
34. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008;41:92-104.
35. Ortega C, Fernández AS, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17 producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17 related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86:435-43.
36. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204:3183-94.
37. Fitch E, Harper E, Skorcheva H, Kurtz S, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:461-7
38. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50

39. Homey B, Dieu-Nosjean MC, Wiesenborn A, Massacrier C, Pin JJ, Oldham E, et al. Up-regulation of macrophage inflammatory protein-3 alpha/CCL20 and CC chemokine receptor 6 in psoriasis. *J Immunol.* 2000;164: 6621-32
40. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriasis plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064-7.
41. Tesmer L, Lundy S, Sarkar S, Fox D. Th17 cells in human disease. *Immunol Reviews.* 2008;223:87-113.
42. Boniface K, Bernard F-X, Garcia M, Gurney AI, Lecron JC, Morel F. IL-22 inhibits epidermal differentiation and induces proinflammatory gene expression and migration of human keratinocytes. *J Immunol.* 2005;174:3695-702.
43. Wolk K. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36:1309-23.
44. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:32-46.
45. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159:1092-102.
46. Watanabe H, Kawaguchi M, Fujishima S, Ogura M, Matsukura S, Takeuchi K, et al. Functional characterization of IL-17F as selective neutrophil attractant in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:650-6.

47. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42
48. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:94-105.
49. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:106-15
50. Zhang K, Li X, Yin G, Liu Y, Niu X, Hou R. Functional characterization of CD4+CD25+ regulatory T cells differentiated in vitro from bone marrow-derived haematopoietic cells of psoriasis patients with a family history of the disorder. *Br J Dermatol* 2008; 158: 298-305.
51. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 57-61.
52. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999; 104: 1181-9.
53. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 325-9.
54. Tomi NS, Kra'nke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 67-72.
55. El Ferezli J, Jenbazian L, Rubeiz N, Kibbi AG, Zaynoun S, Abdelnoor AM. *Streptococcus* sp. and *Staphylococcus aureus* isolates from patients with psoriasis

possess genes that code for toxins (superantigens): clinical and therapeutic implications. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 195-205.

56. Sayama K, Midorikawa K, Hanakawa Y, Sugai M, Hashimoto K. Superantigen production by *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Dermatology* 1998; 196: 194-8.

57. Lee Y. et al. Induction and molecular signature of pathogenic Th17 cells. *Nature Immunology*, 2012; 13, 10: 991-1000.

6. ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENE- JUL	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
Unificación de criterios para evaluación de PASI	X									
Investigación documental		X								
Captura de pacientes		X	X	X	X	X	X	X		
Análisis de resultados								X	X	
Redacción de tesis y resultados										X

Título y autores	Fuente	Pacientes	Resultados
<p>Peripheral blood mononuclear cell proliferative response against staphylococcal superantigens in patients with psoriasis arthropathy</p> <p>Toshiyuki YAMAMOTO, Ichiro KATAYAMA, Kiyoshi NISHIOKA, Department of Dermatology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine</p>	<p>European Journal of Dermatology. Volume 9, Number 1, 17-21, January - February 1999, Revues</p>	<p>15 pacientes PV (PASI menor a 10), 11 pacientes con AP y 19 controles sanos.</p>	<p>La diferencia entre los pacientes con PA y psoriasis vulgar ($33,428 \pm 467$ DPM, SI; 42.8 ± 30.6) no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, los datos sugieren la posibilidad de que los superantígenos de estafilococo aureus juegan un papel en la exacerbación de artritis psoriásica.</p>
<p>Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris.</p> <p>Toshiyuki YAMAMOTO, Ichiro KATAYAMA, Kiyoshi NISHIOKA, Department of Dermatology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine</p>	<p>Eur J Dermatol. 1998 Jul-Aug;8(5):325-9.</p>	<p>Pacientes con psoriasis vulgar (37), controles (24) y pacientes con dermatitis atópica (10).</p>	<p>La respuesta de las células mononucleares contra los superantígenos de Staphylococcus en pacientes con psoriasis vulgar ($34,468 \pm 6,455$) (mean DPM SD) fue significativamente mayor que la de los sujetos sanos ($22,756 \pm 5,780$) ($p < 0.005$). El índice de estimulación (SI) de los pacientes con psoriasis vulgar ($n = 37$) (63.9 ± 55) fue mayor que en los sujetos normales, ($n = 24$) (26.0 ± 23) ($p < 0.005$) y pacientes con dermatitis atópica ($n = 10$) (40.7 ± 30) ($p < 0.05$).</p>
<p>High prevalence of Staphylococcus aureus cultivation and superantigen production in patients with</p>	<p>Eur J Dermatol 2009; 19 (3): 238-42</p>	<p>50 pacientes con psoriasis en placas y 50 controles</p>	<p>Existió diferencia estadística en el cultivo de S. aureus entre piel con lesiones (64%) y piel no lesionada (14%) en pacientes con psoriasis ($p = 0.037$). S. aureus fue cultivado de las narinas en 25 (50%) de 50 pacientes con psoriasis y en 17 (34%) de 50 controles sanos ($p > 0.05$). En pacientes con psoriasis, 31 (96.8%) de las 32 colonias cultivadas</p>

<p>psoriasis</p> <p>Didem Didar BALCI Nizami DURAN Burcin OZER Ramazan GUNESACAR Yusuf ONLEN Julide Zehra YENIN</p>			<p>de la piel lesionada, y 3 (42.3%) de las 7 colonias aisladas de la piel no lesionada fueron toxigénicas ($p = 0.01$).</p> <p>Las colonias aisladas de las narinas fueron toxigénicas en 96% (24/25) en pacientes con psoriasis, y en 41.2% (7/17) de controles sanos, respectivamente ($p = 0.006$). Los pacientes con cultivo positivo en piel lesionada tuvieron un PASI significativamente más alto que los pacientes cuyo cultivo fue negativo (8.28 ± 3.97 vs. 5.89 ± 2.98, $p = 0.031$).</p>
<p>The role of Staphylococcus superantigens in chronic plaque</p> <p>Najmossadat Atefi, MD Mehdi Tabaie, MD Samile Noorbakhsh, MD Azarmidokht Tabatabaie, PhD Mohammadreza Rezaee, MD Masomeh Rohaninasab, MD</p>	<p>Iranian Journal of Dermatology, Vol 15, No 1, Spring 2012</p>	<p>Piel de 40 pacientes con psoriasis en placas y 40 controles.</p>	<p>Staphylococcus aureus fue aislado en 6.5% de los pacientes con psoriasis en placas, y en 2.5% de los sujetos controles, todos ellos producían toxinas.</p> <p>Se concluye que los superantígenos bacterianos probablemente juegan un papel en la patogénesis de la psoriasis en placas.</p>



Carta de consentimiento informado



“Caracterización de poblaciones celulares en lesiones y sangre periférica de pacientes con Psoriasis”

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Autoinmunes del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

El estudio servirá para evaluar las características de algunas células que están presentes en las lesiones de mi piel y en mi sangre y de esa manera ayudamos a conocer más de la enfermedad.

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque tiene lesiones cutáneas presuntivas de psoriasis, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria.

Por favor, lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

Le pediremos que asista a una visita, en su visita se le realizará toma de biopsia de piel lesionada con psoriasis, piel no lesionada y una toma de muestra de sangre periférica.

Se le pedirá que responda algunas preguntas, por ejemplo: su edad, el tiempo que lleva enfermo (a), el tipo de medicamentos que ha tomado, en caso de que lo haya hecho, etc.

Para poder realizarle la toma de muestra de sangre

1. **NO deberá presentarse en ayuno** de ningún tipo,
2. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos.
3. Nos tardaremos aproximadamente 10 minutos en tomarle la muestra de sangre.

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas; en algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón.

En cuanto a la toma de la biopsia:

Esta será tomada de una zona de piel que se encuentre afectada por una lesión de psoriasis al momento de su consulta. La biopsia es un procedimiento necesario para confirmar el diagnóstico y siempre se realiza. Adicionalmente se obtendrá, si usted está de acuerdo, una biopsia de piel no lesionada en un sitio lejano a la zona de lesión.

No necesita presentarse en ayuno o con alguna preparación especial, también es probable que presente dolor o ardor al momento de colocar la anestesia y nos tomará aproximadamente 20-30min; este procedimiento deja una cicatriz permanente en el sitio.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en su institución hospitalaria. Esto es, no afectará su relación con la misma y tampoco afectará su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera la atención médica que se le brinda.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs., de lunes a viernes con la Dra. Laura Bonifaz Alfonzo, que es el investigador responsable del estudio a los teléfonos: 5627 6900 ext. 21370, en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Autoinmunes ubicada en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

En caso de presentarse alguna molestia o complicación relacionada con la toma de la muestra de sangre o la biopsia, deberá comunicarse con su médico Dermatólogo (a), quien le brindará la atención médica necesaria en caso de ser necesario.

Dermatólogo (a): _____

Centro Hospitalario: _____

Número de contacto: _____

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables del Comité de Ética e Investigación del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua, a los Tel. 55387033 , de 9 a 16:00 hrs.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Hoja de Recolección de datos paciente protocolo Psoriasis

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

HISTORIA CLINICA DEL PACIENTE CON PSORIASIS

FECHA _____

NOMBRE: _____

EXPEDIENTE: _____ CONSULTORIO _____ TURNO _____

SEXO M F EDAD _____

DOMICILIO

TEL/ CORREO _____ Celular: _____

OCUPACION: _____ ESTADO CIVIL: _____

ANTECEDENTES

FAMILIAR -

DM HAS DISLIPIDEMIA CARDIOPATIA EII ARTICULAR OBESIDAD
 TIROIDES PSORIASIS ENF DE LA PIEL CANCER OTROS

PERSONAL

DM HAS DISLIPIDEMIA CANCER TOXICOMANIAS INFECC MEDICAMENTOS

TRAUMA TATUAJE PIERCING COMBE R SEX RIESGO

ALERGICOS _____ TRANSFUSIONES _____

HOSPITALIZACIONES

CIRUGIA _____

OTROS _____

INFECCIONES FARINGEAS RECIENTE?

TOXICOMANÍAS (evolución, razón, tiempo suspendido)

Tabaquismo (IT)

Alcoholismo _____

Otras _____

GINECO-OBSTETRICOS / ANDROLOGICOS

MENARCA _____ G ___ P ___ C ___ A ___ FUM

FUP _____ COMPLICACIONES

MEJORIA DE PSORIASIS DURANTE EMBARAZO

DOC (Fecha y resultado)

MASTO (fecha, resultado)

MPF _____

PS (número y tipo) _____ IT _____

Antígeno Prostático esp. (fecha y resultado) _____

DERMATOLÓGICO

HISTORIA DE PSORIASIS

EDAD DE INICIO _____ SITIO DE INICIO _____

FACTOR ATRIBUIBLE _____ MEJORIA EXPOSICION SOLAR? SI NO

BROTOS AL AÑO _____

TRATAMIENTO PREVIO (Inicio, término, respuesta, efectos secundarios)

DIAGNOSTICO INTEGRAL

PSORIASIS TIPO O TIPO I O TIPO II

GENERALIZADA O P GRANDES O P CHICAS O GOTA

UNGUEAL SI NO **ARTICULAR** SI NO O PERIFERICA O AXIAL

O OLIGOARTICULAR ASIMETRICA O INTERFALANGICA DISTAL O SIMETRICA (TIPO AR) O
MUTILANTE O ESPONDILITICA

O ENTESITIS O OCULAR

PASI-	ERITEMA	ESCAMA	INFILTRACION	AREA	TOTAL
CABEZA: Cuello	+	+	=	_____ ()	(0.1) = _____
EXT SUP	+	+	=	_____ ()	(0.2) = _____
TRONCO Axila-ingle	+	+	=	_____ ()	(0.3) = _____
EXT INF Glúteos	+	+	=	_____ ()	(0.4) = _____

PASI

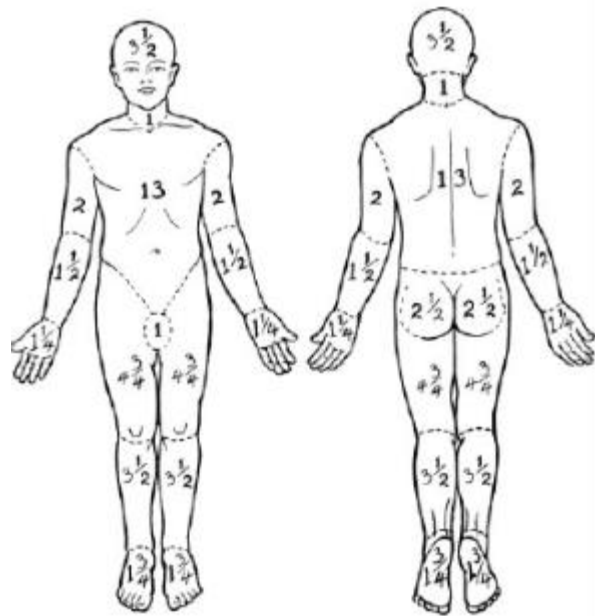
BROTE ACTUAL

INICIÓ _____ SITIO _____

SINTOMAS _____

PRURITO _____

ARTICULAR _____



RESTO DE PIEL Y ANEXOS (chechar ACANTOSIS NIGRICANS, LENGUA GEOGRAFICA, PALMAS Y PLANTAS, ATOPIA, VITILIGO, LIQUEN, A. AREATA, LES, URTICARIA)

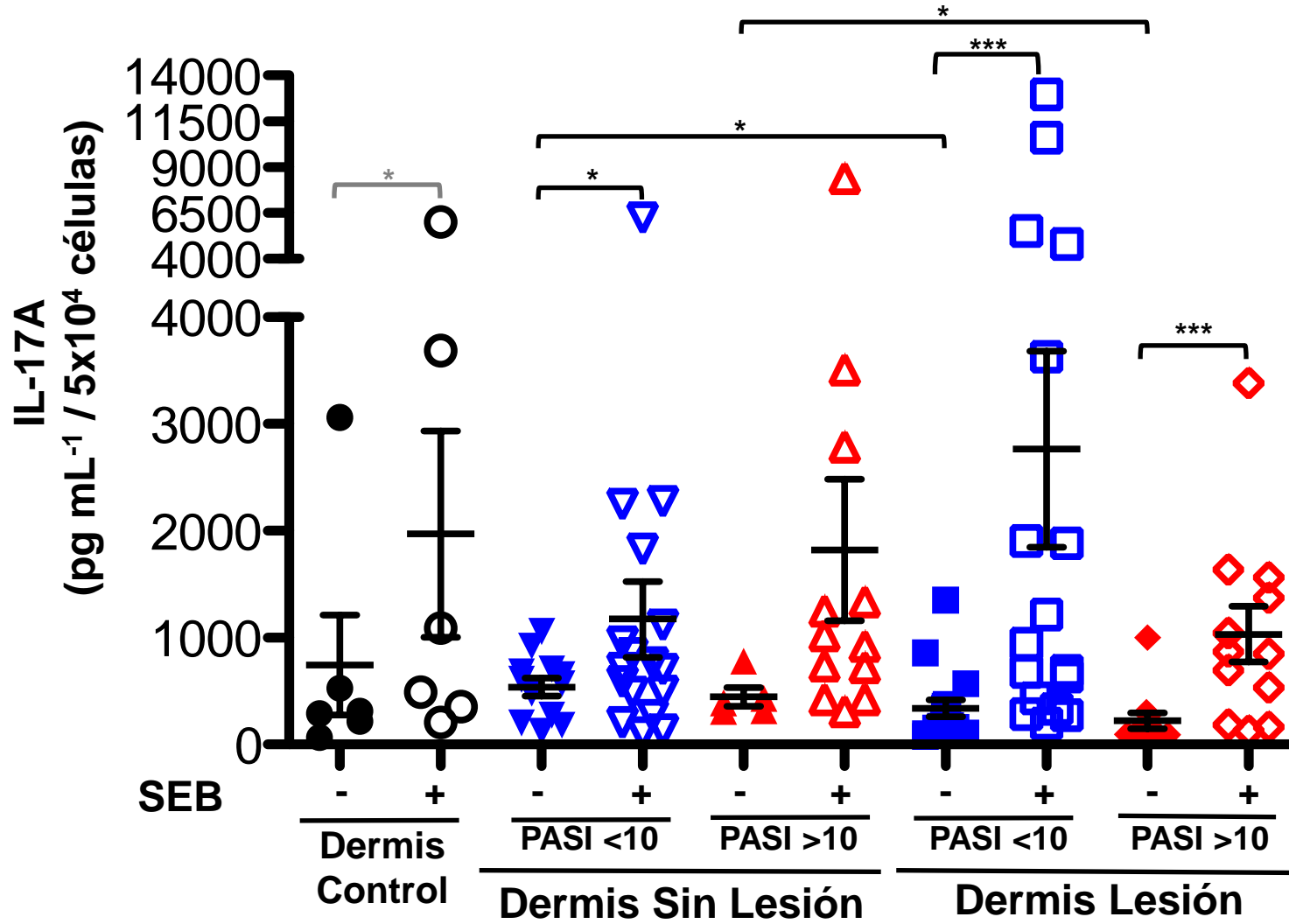
LABORATORIOS

FECHA		
Hb		
Hct		
Leucocitos		
Neutrofilos		
Plaquetas		
VSG		
PCR		
GLUCOSA		
CREAT		
Ac urico		
Colesterol		
Triglicerido		
TGO		
TGP		
HDL		
LDL		

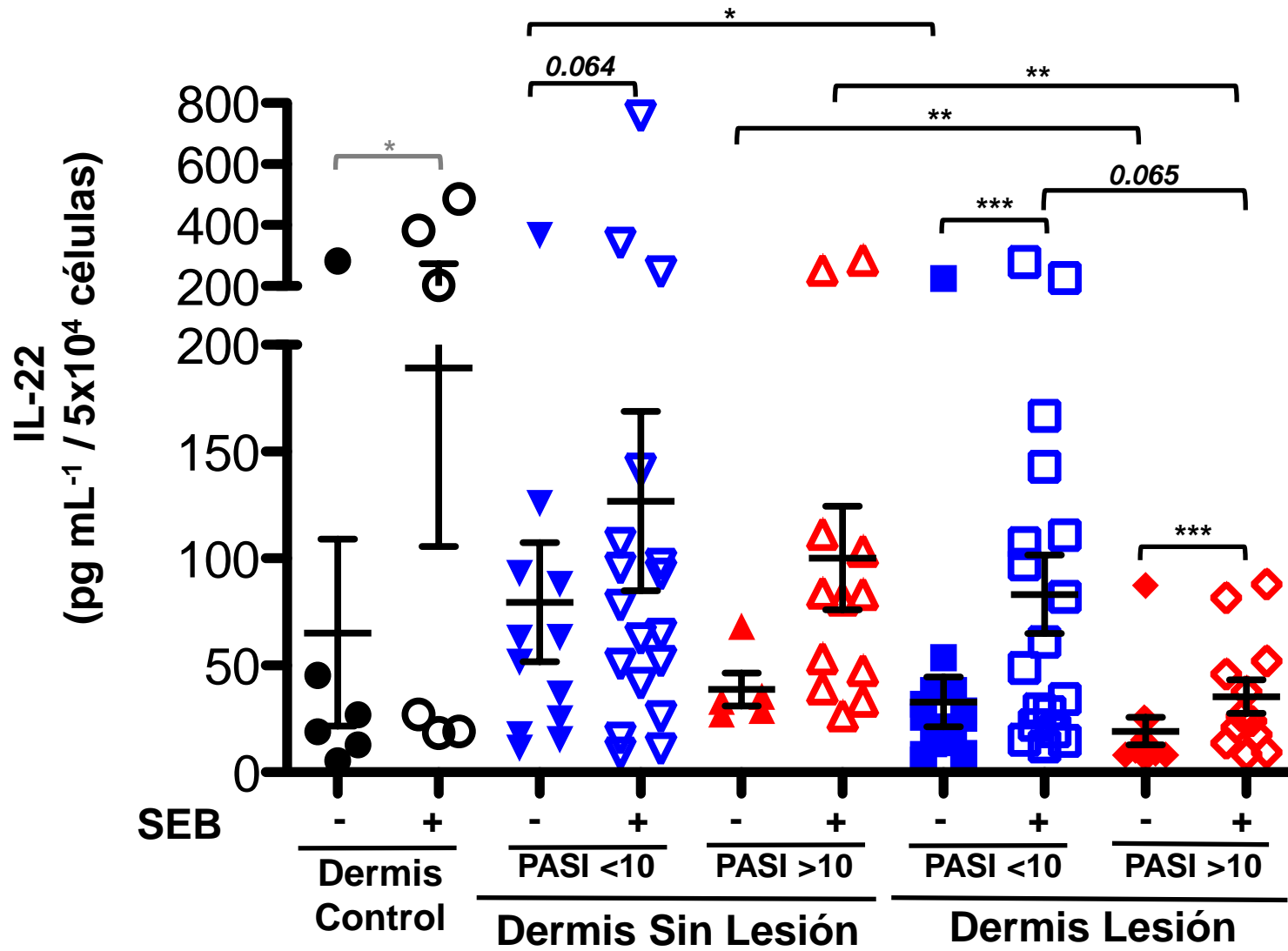
V - FECHA	
% SCA	
PASI	
PESO	
TALLA	
IMC	
CINTURA	
CADERA	
I C C	
TA	

VARIABLE	FECHA		
	INDURACION	NEG	POS
P P D			
TELE TORAX			
BAAR			
ANTIC ANTI VIH 1,2			
ANTIG SUPRF VHB			
AC ANTI VHC			
ANTIC IGM ANTI VHA			

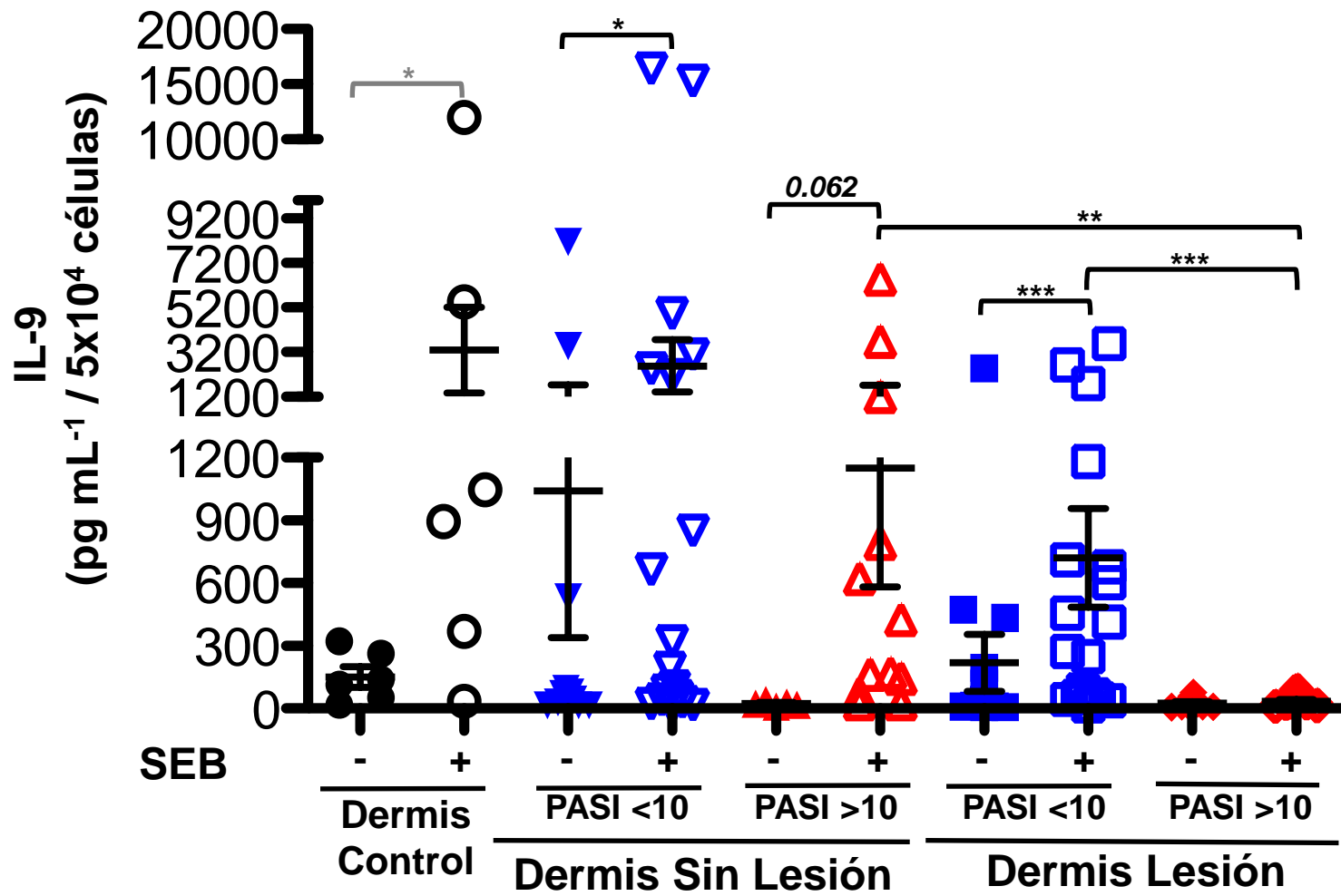
- La producción basal de IL-17A es mayor en la dermis sin Lesión que en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis.
- La activación con SEB induce un incremento en la producción de IL-17A en la dermis lesionada y sin lesión de pacientes con psoriasis.



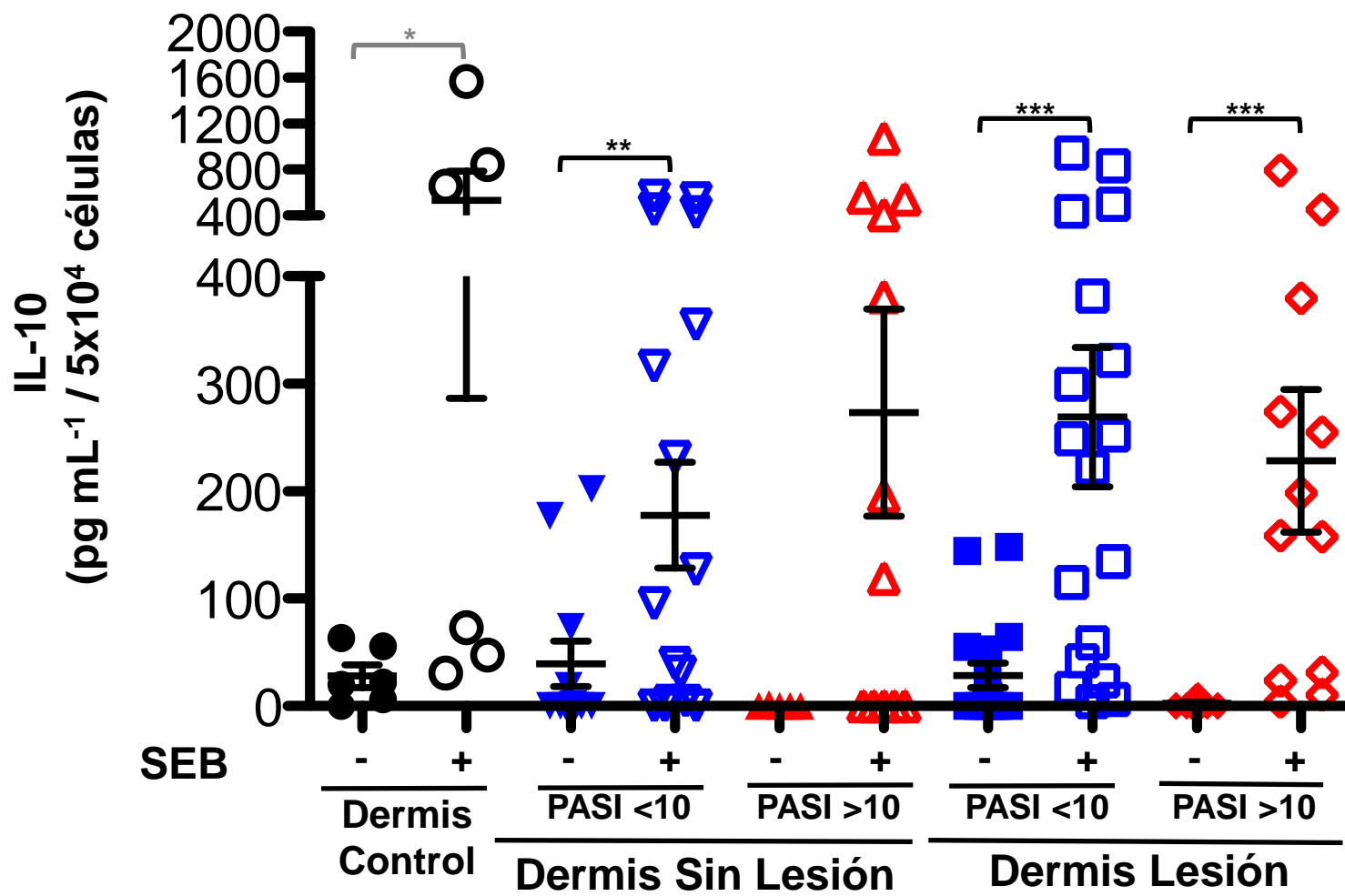
La producción basal de IL-22 es mayor en la dermis sin Lesión que en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis y su producción se incrementa con la activación.



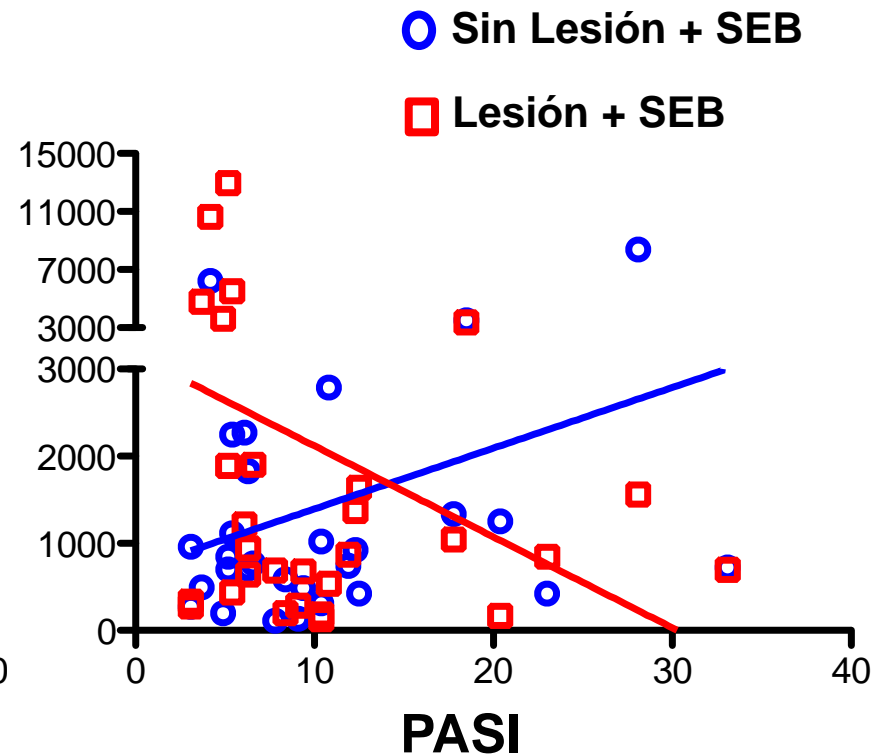
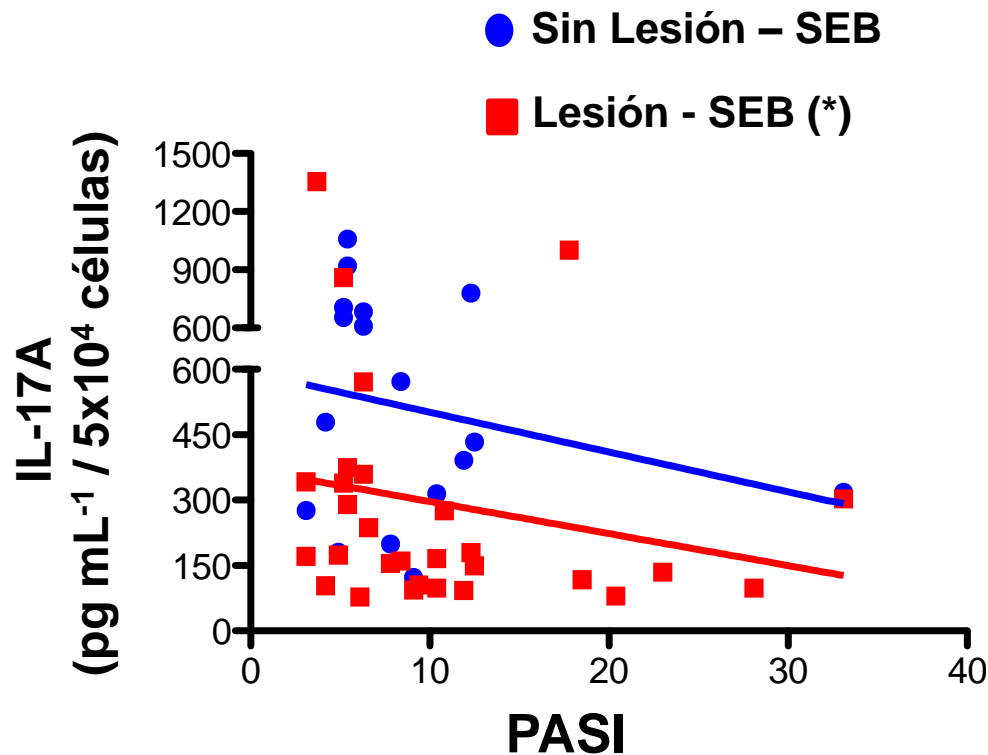
Hay producción basal de IL-9 en pacientes con psoriasis leve (PASI <10), y la activación con SEB la induce tanto en la dermis sin lesión como en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis leve (PASI <10).



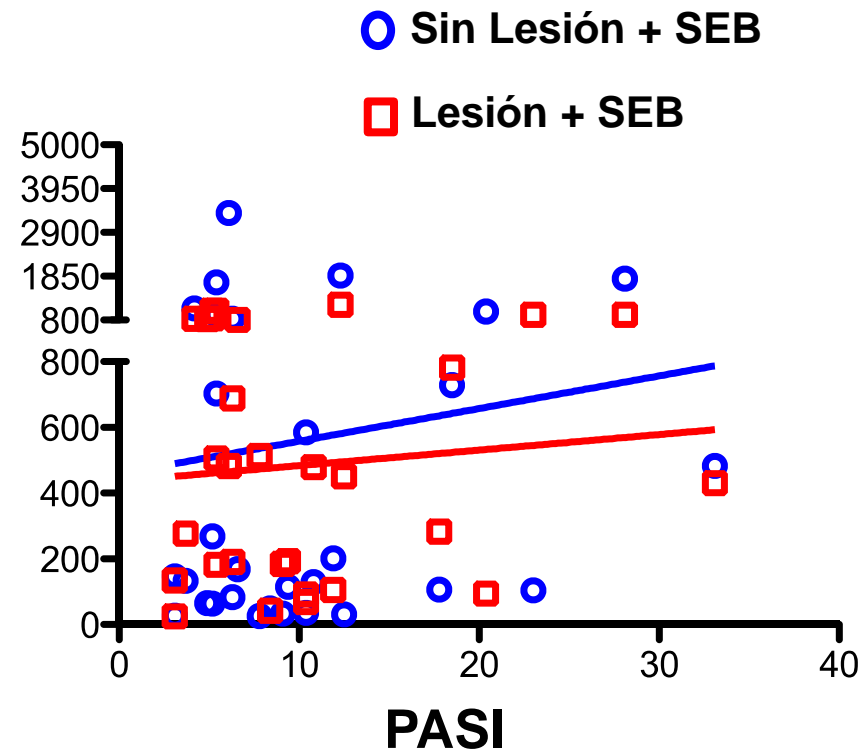
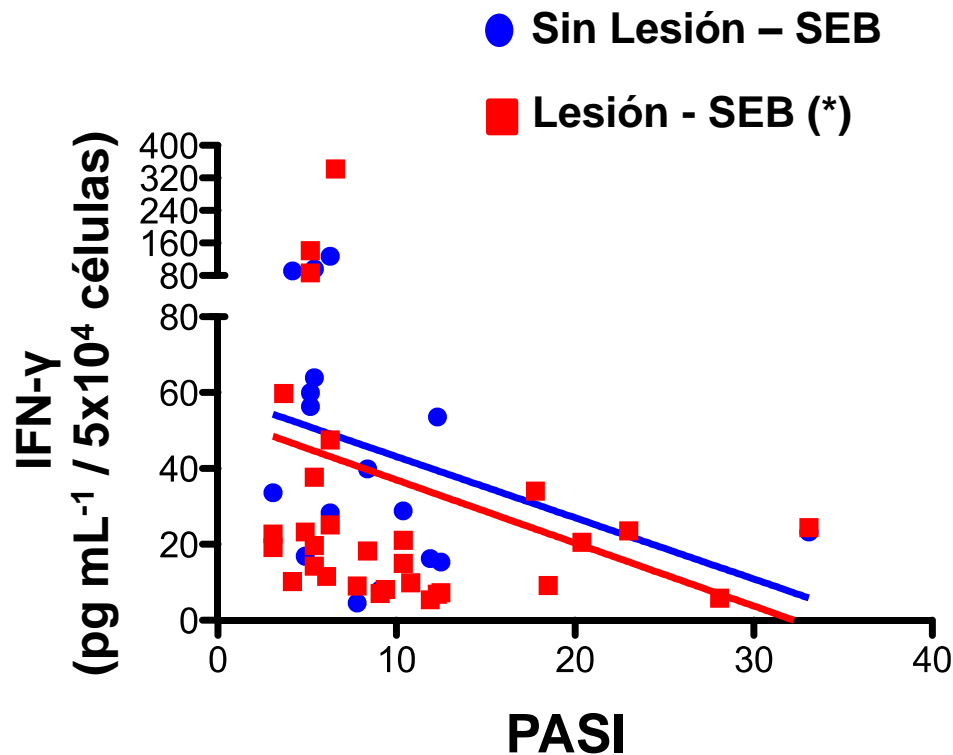
No hay producción basal de IL-10 en pacientes con psoriasis moderada a severa (PASI >10), y la activación con SEB la induce tanto en la dermis sin lesión como en la dermis lesionada de pacientes con psoriasis.



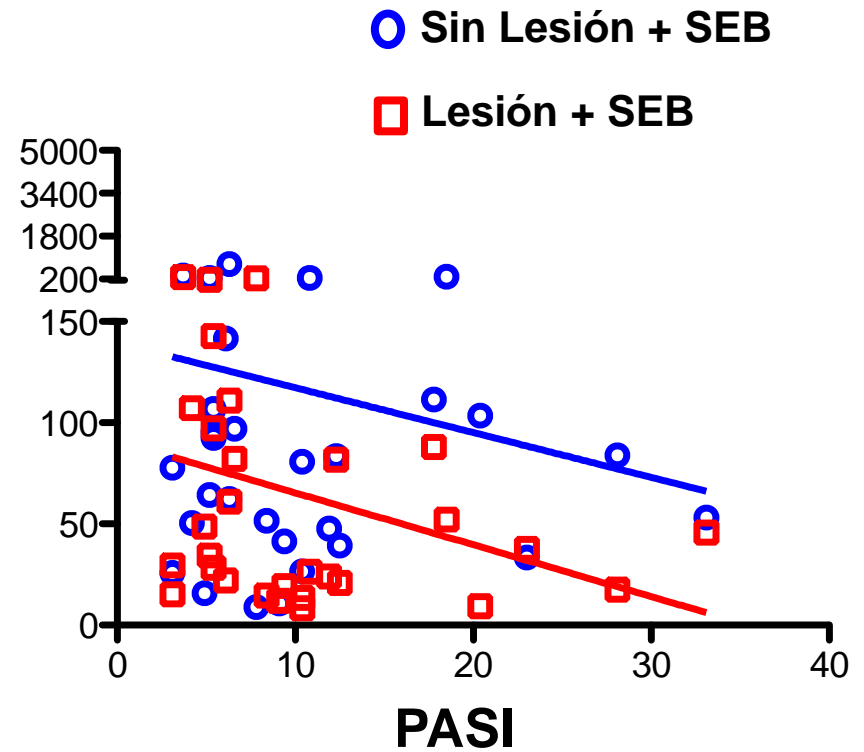
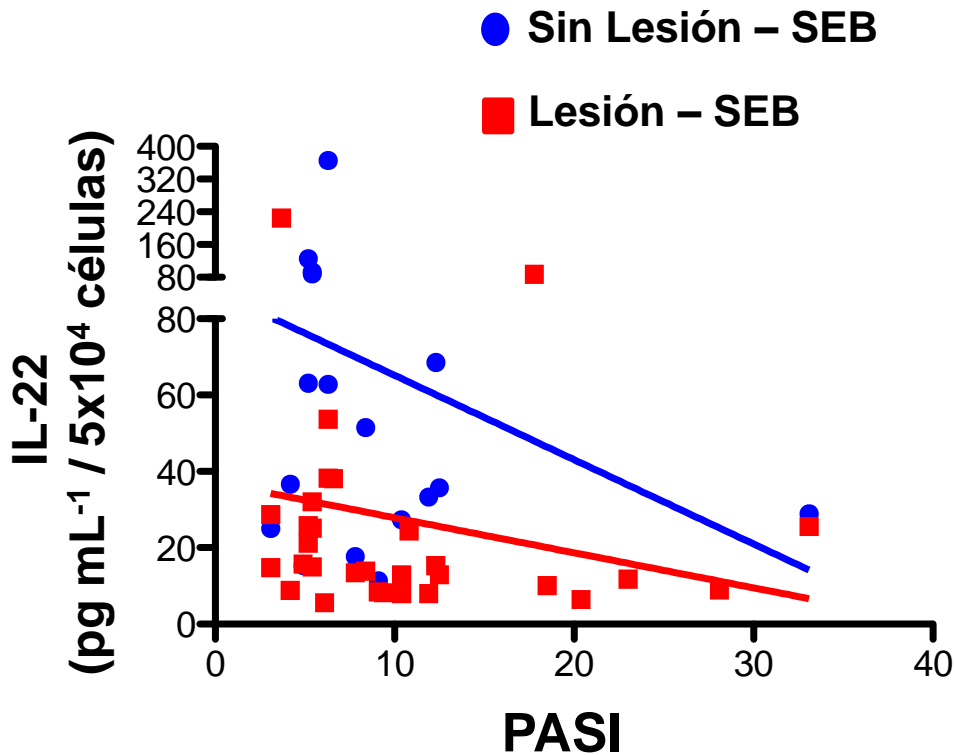
En condiciones basales, la severidad es inversamente proporcional a la cantidad de IL-17A; pero posee una tendencia directamente proporcional a la cantidad de IL-17A en la dermis sin lesión, e inversa en la dermis lesionada de los pacientes con psoriasis cuando son activadas con SEB.



En condiciones basales, la severidad es inversamente proporcional a la cantidad de IFN- γ ; pero posee una tendencia directamente proporcional a la cantidad de IFN- γ en la dermis de los pacientes con psoriasis activada con SEB.



La severidad posee una tendencia inversamente proporcional a la cantidad de IL-22 en pacientes con psoriasis.



La severidad posee una tendencia inversamente proporcional a la cantidad de IL-10 en pacientes con psoriasis; y directamente proporcional en la dermis sin lesión activada con SEB.

