



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Comorbilidades en Pacientes Psoriásicos. Estudio Retrospectivo y Comparativo de Cohortes**

**Dña. Belén María Fatás Lalana  
2021**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

COMORBILIDADES EN PACIENTES PSORIÁSICOS. ESTUDIO  
RETROSPECTIVO Y COMPARATIVO DE COHORTES.

Comorbidities in psoriatic patients. Retrospective and  
comparative cohort study.

**Dña. Belén María Fatás Lalana**  
**2021**



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**FACULTAD DE BIOLOGÍA**  
**Departamento de Biología Celular e Histología**



**COMORBILIDADES EN PACIENTES PSORIÁSICOS. ESTUDIO  
RETROSPECTIVO Y COMPARATIVO DE COHORTES.**

Comorbidities in psoriatic patients. Retrospective and  
comparative cohort study.

Memoria presentada por Belén María Fatás Lalana para optar al  
grado de Doctor por la Universidad de Murcia

Murcia, septiembre 2021



**A Alberto y Antonio.  
A mis padres y hermano.**





# **AGRADECIMIENTOS**



Los agradecimientos hay que empezarlos por el principio. Así que mis tres primeros agradecimientos son para mis directores de tesis, ha sido un gran placer trabajar con auténticos genios con una humildad propia del resto de mortales. A Víctor, por confiar en una “forastera” recién llegada a tierras murcianas que con apenas 20 días en la ciudad decidió que era mucho mejor opción meterse en un Doctorado que ir a visitar la Catedral. Gracias por darme la oportunidad de pertenecer por unos años a un mundo tan maravilloso, por dejarme robarte tu tiempo, por mostrar siempre tu lado más agradable y por adaptarte a todos y cada uno de los cambios que iban surgiendo en mi vida. A Teresa, por acercarme al maravilloso mundo de la dermatología de la mano de una de las mayores profesionales en medicina que conozco (y son unos cuantos jeje), por torear mi cabezonería con un arte propio de una madre de jóvenes adolescentes, por tu incansable sonrisa y por sacar huecos entre guardia y guardia para corregir esta pesada tesis. A Ana Belén, en lo profesional por tener la mente más rápida que he conocido, por saber apretarme las tuercas, pero sin ahogarme, por permitirme aprender de la mejor, por aguantar mis llamadas y mensajes rozando el histerismo y por confiar en mi desde principio a fin. Esta tesis jamás la habría conseguido sin ti, así que gracias. A Ana Belén, en lo personal, aunque parezca difícil todavía hay más agradecimientos que en lo profesional. Nadie puede entender lo que supone estar lejos de tu vida y de tu familia hasta que no pasas por ello, y tú lo has hecho, así que gracias y mil veces gracias por recordarme que pase lo que pase siempre voy a tener una persona en Murcia dispuesta a ayudarme. Gracias por apoyarme en el embarazo, por traerme unos brutales embutidos en el parto, por hacer tus propias investigaciones ante la enfermedad de Albertito, por tantas tardes de natación y otras tantas de juegos con nuestros pequeños terroristas. En definitiva, gracias por ser algo así como mi mano derecha y mi mano izquierda en toda la zona Sur de España. Gracias por abrirme las puertas de tu casa y de tu familia (mis Joses).

Siguiendo por la UMU... gracias a Inma y Pedro por ser los técnicos más molones de todas las universidades de España. A mi Inmica por tantas risas en cualquier momento desde rellenando puntas hasta haciendo una qPCR. Eres una de esas personas que te roban el corazón y tienes un trocito del mío. A Pedro, porque gracias a él se me morirán las plantas, pero nunca jamás los peces. Gracias por esas charradas y esos recuerdos viajeros del Pirineo aragonés.

A Lola y Joaquín, por su inigualable ayuda, apoyo y cariño. Sois unos profesionales increíbles y no tengo ningún tipo de duda en que llegaréis tan lejos como os lo propongáis. Ha sido un verdadero placer aprender a vuestro lado. Joaquín, gracias por tus horas y horas haciendo parte de los experimentos de esta tesis, y algunas cuantas gráficas infernales. Gracias por tu dedicación y generosidad.

A mi hijo Alberto, por permitirme saber lo que es el amor más incondicional, puro y verdadero que pueda existir. Por todas las horas que esta tesis te ha robado y por recibirme siempre con una sonrisa a pesar de las horas de ausencia. Por enseñarme tanto en tu corta existencia y por seguir permitiéndome aprender a tu lado. Por ser los eternos ojos azules en los que me quiero ver reflejada el resto de mi vida. Te quiero con locura.

A Antonio, nada de esto habría empezado sin ti. Eres el comienzo de los comienzos... ¿qué hace una aragonesa en Murcia si no es porque un murciano le ha engañado?. Gracias por iniciar todo el papeleo de esta tesis, por las horas que he pasado escribiendo pudiendo estar contigo, por apoyarme, por lejos de cortarme las alas invitarme siempre a volar más y más alto. Gracias por ser mi endorfina pero también mi orfidal, gracias por las caricias a media noche y por los besos robados. Gracias por ser mi compañero de vida y gracias porque te volvería a decir que sí un millón de veces más.

A mi familia por demostrarme que el hogar es el lugar al que siempre puedes volver, por responder cada llamada de teléfono, cada grito de ayuda y por demostrarme que 575 Km no son un impedimento para nada. A mi madre, por avisarme, por permitirme equivocarme y por ayudarme cuando ya lo había hecho, por ser madre una y otra vez, por seguir llamándome cada mañana y cada noche pero sobretodo, gracias por ser la mejor abuela; cada página de esta tesis debería llevar tu nombre. A mi padre, por ser médico y padre a la vez, por enseñarme lo que significa amar una profesión y entregarse a ella en cuerpo y alma, por apoyarme en mi primera carrera, en la segunda, en el FIR, en el máster y para qué mentirnos... por facilitarme un grupo control para que pudiese hacer esta tesis doctoral. A mi hermano, por ser mi mitad y mi mejor amigo, porque sobran las palabras y porque tus abrazos sanan. A Aza, porque prometí no encariñarme de ti y ahora resulta que eres la madrina de mi hijo, porque la vida te trae regalos maravillosos y tú eres uno de ellos.

A mi tía María y mi tío Fer, por ser tanto que casi son como mis padres, pero sin broncas. Gracias por seguir cuidándome y mimándome y por querer a Albertito que es la mejor muestra de amor. ¡Os adoro a los dos!.

A mi abuela, porque como digo siempre si mi abuela naciese en los tiempos de ahora sería una Ylenia cualquiera y una influencer de cabo a rabo. Porque sigas influenciando mi vida y la sigas llenando de amor. Gracias por llenar todos y cada uno de mis recuerdos más preciosos y por venirte a vivir conmigo a Valencia con tus 80 y muchas primaveras a cuidarme como a un pollito.

A mi Sofi, por hacerme siempre un hueco en su apretada agenda, aunque sea con chantaje de por medio, por contarme sus historias y hacerme reír como nadie. Por apoyarme de principio a fin y por enseñarme que, aunque lo de ser primas hermanas no implique que nos parezcamos mucho (más allá del blanco de los ojos) lo de ser hermanas lo llevamos a muerte.

A Sara, por siempre tener un hueco para venir a cenar a casa y por sufrir en sus carnes lo que implica ser “medio murciana”.

Al resto de la familia y podría nombrar a todos y cada uno de ellos... Víctor, Rosi, Elena, Isabel, Maribel, Carlos, David, Ana.... Gracias por dar significado a la palabra familia.

A Ana y Patricio, por formar parte de mi familia murciana. Por esas comiditas ricas y esos baños en la piscina. Por estar ahí siempre. Os quiero.

A Rubén, por llevar a mi lado más años de los que soy capaz de recordar. Por alentarme todas las veces que he dicho no puedo, por ayudarme a superarme y por hacerme reír una y otra vez. Porque “la verdadera fuerza de todo espartano reside en el guerrero que lucha a su lado”. Por seguir librando muchas batallas más a tu lado.

A Núria, perquè la vida em va treure una estrella i em va donar un firmament. Per ser la meva amiga, la meva germana, la meva vida sencera. Per ensenyar-me que amb talons els passos ressonen més forts. Per ser més que la meva sang. T'estimo moltíssim.

A Itziar, por equilibrar mi vida de una manera tan maravillosa. Cuando pienso en ti, no puedo dejar de pensar que eres una de esas personas que completan tu vida, que hacen que todo vaya bien, que te rías y que te aportan una paz infinita. Por el tequila, por aficionarme a los chupitos, por las horas en clase a tu lado (yo cogiendo apuntes y

tú viendo el facebook), por reírme tanto y tan fuerte, por tantos y tantos viajes. Te quiero infinito.

¿Qué narices pintaba yo en Farmacia si yo iba para médico? Jajaja. El destino tenía claro que mi vida no sería completa hasta que no os conociera a vosotras. Porque no hay dos sin tres y porque todavía queda mucho por ver y beber a vuestro lado.

A Sara, mi hermanita pequeña. Por Esparta y por romper todos los esquemas. Por ser azafata y modelo, por los confetis, por las noches infinitas y por todas esas confesiones. Por apoyarme siempre, por darme mucha caña y ser sincera más. Por ser mi debilidad blorange. Porque las guapas también pueden ser amigas ;). ¡Te quiero con locura!

A Patri, por tantos y tantos años a tu lado, por tantos veranos, baños en la piscina, aguadillas, festivales y bailes. Por ser la mami del grupo (aunque lo sea yo), porque nadie reparte comida como tú. Por dar estabilidad y calma a mi vida. Por estar siempre ahí. Gracias y mil veces gracias.

A Ali y Laura, por ser parte de las personas que Murcia me ha regalado. Porque da igual que no hablemos cada día... cada vez que volvamos a hablar será como si no hubiésemos pasado ninguno sin hablar. Por dejarme ver como cumplís vuestros sueños (Dra. Molina) y por permitirme cumplir los míos a vuestro lado.

A Eva y Lola, por ser las principales sufridoras de esta tesis en ámbito laboral. Porque entre el personaje de Tamara Falcó y el de una esclava del siglo XVI hay una personita (la de verdad) que os aprecia infinito. A María, por quedarse con Alberto y permitir que parte de la estadística de las analíticas esté hecha. A Antonio por traerme arroz con leche y cebarme. A Montse por ser como una mami, pero cañera. A Raquel, por compartir truquis maternos y mostrar una dulzura infinita.

A Irene y Marta porque las amistades de la infancia sigan durando para siempre. Gracias por formar parte de mi vida.

# Índice





**ÍNDICE****ABREVIATURAS****RESUMEN**

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1-47
1. La piel	1-2
1.1 Qué es la piel	1-2
1.2 Alteraciones y enfermedades de la piel	2
2. Psoriasis	3-26
2.1 Qué es la psoriasis	3-4
2.2 Etiología de la psoriasis	4-7
2.3 Incidencia y prevalencia	7-8
2.4 Clasificación y clínica	8-13
2.5 Diagnóstico	13-16
2.6 Tratamiento	17-26
3. Comorbilidades	27-42
3.1 Comorbilidades en psoriasis	27
3.2 Enfermedad hepática	28
3.3 Hipertensión	28-29
3.4 Enfermedad cardíaca y vascular	30
3.5 Hiperuricemia	30-32
3.6 Patología psiquiátrica	32-34
3.7 Patología gastrointestinal	34-35
3.8 Dislipemia	35-36
3.9 Diabetes	36-41
3. 10 Otras comorbilidades	41-42
4. El pez cebra	43-47
4.1 El pez cebra como modelo de experimentación en inflamación crónica en piel	43-45
4.2 Alteración de la integridad de la piel en mutantes de pez cebra	45
4.3 Mutantes spint 1a	46-47
<b>OBJETIVOS</b>	51

<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	55-65
1. Consideraciones éticas	55
2. El pez cebra	55-59
2.1 Diseño del estudio	55-56
2.2 Factores de inclusión y de exclusión	56
2.3 Registro clínico de todos los casos índice	56-59
3. Estadística	59-61
3.1 Selección de parámetros analíticos y comorbilidades	60
3.2 Selección de pruebas estadísticas	61
4. Animales	61
5. Tratamientos químicos	61-62
6. Imágenes de larvas de pez cebra	62
7. Cultivos organotípicos de epidermis humana en 3D	63
8. Análisis de expresión de genes	64
9. Inactivación genética de Dpp-4 mediante CRISPR-Cas9	64-65
<b>RESULTADOS</b>	69-142
1. Capítulo 1: Estudio de las comorbilidades en pacientes de psoriasis	69-113
1.1 Características de las muestras	69-70
1.2 Comorbilidades en psoriasis	71-82
1.2.1 Comorbilidades en psoriasis con la variable género	72-76
1.2.2 Comorbilidades en psoriasis con la variable edad	77-82
1.3 Comorbilidades en el grupo control	83-97
1.3.1 Comorbilidades en el grupo control con la variable género	85-89
1.3.2 Comorbilidades en el grupo control con la variable edad	90-97
1.4 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control	98-113
1.4.1 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable género en hombres	102- 105

1.4.2	Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable género en mujeres	105-108
1.4.3	Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable grupo de edad	109-113
2.	Capítulo 2: Estudios de los valores analíticos, la fototerapia y la respuesta a la misma en pacientes de psoriasis	114-132
2.1	Fototerapia	114-126
2.1.1	Fototerapia y comorbilidades	117-120
2.1.2	Fototerapia y género	121-122
2.1.3	Tipo de fototerapia y PASI	122-126
2.2	Analíticas	127-128
2.2.1	Analíticas con la variable género	128-132
3.	Capítulo 3: Estudio del efecto de la glucemia en la inflamación crónica en piel en modelos preclínicos	133-142
	<b>DISCUSIÓN</b>	145-158
	<b>CONCLUSIONES</b>	162-163
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	166-181



# **Abreviaturas**



$\mu\text{M}$ : micromolar

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

ANOVA: análisis de varianza

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

ARA-II: antagonistas de receptores de la angiotensina-II

ATRA: forma ácida de la vitamina A

cDNA: ADN Complementario

CHT: tejido hematopoyético caudal

CRISPR-Cas9: “Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats”  
(repeticiones palindrómicas cortas, agrupadas y regularmente interespaciadas)

DEFB4: defensina B4

DMSO: dimetilsulfóxido

Dpf: días post-fecundación

DPP-4: dipeptidil-peptidasa-4

ETOH: etanol

FW: cebador directo

G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1

GLUT1 (SLC2A1): transportador de glucosa 1

hai1a o spint1a: gen del inhibidor del factor de crecimiento de hepatocitos

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

HDL: “high density lipoprotein” lipoproteína de alta densidad

Hg: Mercurio

HMG-CoA reductasa: hidroximetilglutatil-coA reductasa

Hpf: horas post-fecundación

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IL: interleucina

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa

IMC: índice de masa corporal

LDL: “low density lipoprotein” lipoproteína de baja densidad

mM: milimolar

mL: mililitro

NAD<sup>+</sup>: dinucleótido de nicotinamida adenina

NADPH: dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato

ng: nanogramos

NAMPT: nicotinamida fosforibosil transferasa

nM: nanomolar

PASI: índice de severidad del área de psoriasis

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

PPAR: receptores activados por proliferadores peroxisómicos

PUVA: ultravioleta A con psoraleno

PYGL: glucógeno fosforilasa L

RNA: ácido ribonucleico

RT: Transcripción reversa

RV: Cebador reverso

SAOS: síndrome de la apnea obstructiva del sueño

S.E.M: error estándar de la media

SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

TNF: factor de necrosis tumoral

UV: ultravioleta

UVA: ultravioleta A

UVBBE: ultravioleta B de banda estrecha

VLDL: "very low density lipoprotein" lipoproteína de muy baja densidad



# Resumen



## RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria en piel que provoca el enrojecimiento, inflamación y descamación de ésta. Los objetivos de la presente tesis fueron el estudio de las comorbilidades asociadas a la psoriasis y la influencia de éstas en la respuesta al tratamiento con fototerapia de los pacientes, así como, el estudio del efecto de la glucemia y los fármacos antidiabéticos en la inflamación crónica en piel en modelos de pez cebra y organoides de epidermis humana.

Para ello se realizó un estudio que incluyó a 300 sujetos, 200 pertenecieron al grupo de pacientes con psoriasis y 100 al grupo control. Todos los sujetos cumplieron los requisitos de ser mayores de 18 años, haber firmado el consentimiento informado y tener una analítica de menos de 12 meses desde el inicio del estudio. En el caso de los pacientes con psoriasis debieron ser diagnosticados de psoriasis en placas y generalizada y haber recibido tratamiento con fototerapia en los últimos 10 años. Asimismo, en el caso del grupo control los pacientes debían no padecer psoriasis. En todos los pacientes se estudiaron las comorbilidades presentadas mediante informes del médico de atención primaria, informes de especialistas y medicación crónica. Para el estudio de la fototerapia en pacientes con psoriasis se tuvo en cuenta el tipo de fototerapia administrada, el número de ciclos administrados, el PASI inicial y final y la mejoría de la psoriasis con el tratamiento. Además, se utilizó como modelo animal el pez cebra de la línea mutante *spint1a* y modelos organotípicos de epidermis humana en 3D.

Los resultados mostraron una mayor incidencia de patología psiquiátrica, enfermedad hepática, enfermedad renal, hipertensión, patología cardíaca, patología vascular, diabetes, patología gastrointestinal, enfermedades autoinmunes e infecciosas, dislipemia y artritis psoriásica en pacientes con psoriasis frente al grupo control. Sin embargo, no se mostró una diferencia estadísticamente significativa de la incidencia de osteoporosis, enfermedades dermatológicas, hiperuricemia, artritis y anemia entre ambos grupos. La incidencia de las comorbilidades mostró una diferencia significativa a partir de los 40 años de edad en los pacientes con psoriasis pudiendo ser indicativo de un envejecimiento prematuro. La fototerapia resultó ser un tratamiento eficaz en la

psoriasis moderada-grave logrando un blanqueamiento total en más de 3 de cada 10 pacientes, mostrando las mujeres una mejor respuesta al tratamiento frente a los hombres. La UVBBE fue el tipo de fototerapia más eficaz. La enfermedad hepática, hipertensión, patología cardíaca, patología vascular y diabetes mostraron un peor pronóstico para lograr un PASI100 en el tratamiento con fototerapia. Los pacientes que padecieron anemia o enfermedad hepática presentaron un riesgo incrementado de fracaso terapéutico. Finalmente, el pez cebra y los modelos organotípicos de psoriasis humana en 3D demostraron el influjo de la comorbilidad diabética en psoriasis. En concreto, demostraron la influencia tanto de los niveles de glucemia, como del transporte a través de su receptor GLUT1 en la inflamación en piel. Además, se observó un efecto directo antiinflamatorio de la inhibición de DPP-4 en los queratinocitos.

## **Summary**

Psoriasis is a chronic and inflammatory skin disease that causes redness, inflammation, and peeling of the skin. The aims of this Thesis were the study of comorbidities associated with psoriasis and their influence on the response to phototherapy treatment of patients, as well as the study of the effect of blood glucose and antidiabetic drugs on chronic inflammation on the skin in zebrafish models and human epidermis organoids.

For this, a study was carried out that included 300 subjects, 200 belonged to the group of patients with psoriasis and 100 to the control group. All subjects met the requirements of being over 18 years of age, having signed the informed consent, and having an analysis of fewer than 12 months from the start of the study. In psoriasis group, they must have been diagnosed with psoriasis plaque or generalized psoriasis and have received treatment with phototherapy in the last 10 years. Likewise, in the control group, patients had to not suffer from psoriasis. Comorbidities presented in all patients were studied through reports from the primary care physician, specialist reports, and chronic medication information available. For the study of phototherapy in patients with psoriasis, the type of phototherapy administered, the number of cycles, the initial and final PASI, and the improvement in psoriasis during treatment were considered. In addition, the zebrafish of the *spint1a* mutant line was used as an animal model and 3D organotypic models of human epidermis.

The results showed a higher incidence of psychiatric disease, liver disease, kidney disease, hypertension, heart disease, vascular disease, diabetes, gastrointestinal disease, autoimmune and infectious diseases, dyslipidemia, and psoriatic arthritis in patients with psoriasis compared to the control group. However, there was no statistically significant difference in the incidence of osteoporosis, dermatological diseases, hyperuricemia, arthritis and, anemia between the two groups. The incidence of comorbidities showed a significant difference from 40 years of age in patients with psoriasis, which could be indicative of premature aging. Phototherapy turned out to be an effective treatment in moderate-severe psoriasis, achieving total whitening in more than 3 out of 10 patients, showing women a better response to treatment compared to men. UVBBE was the most effective type of phototherapy. Liver disease, hypertension,

heart disease, vascular disease, and diabetes showed a worse prognosis to achieve a PASI100 in treatment with phototherapy. Patients who suffered from anemia or liver disease had an increased risk of treatment failure. Finally, zebrafish and 3D organotypic models of human psoriasis demonstrated the influence of diabetic comorbidity on psoriasis. Specifically, they demonstrated the influence of both blood glucose levels and transport through its GLUT1 receptor on skin inflammation. Furthermore, a direct anti-inflammatory effect of DPP-4 inhibition was observed in keratinocytes.

# Introducción





## 1. La piel

### 1.1. Qué es la piel

La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo, ya que lo recubre en su totalidad, y por ello, alcanza una extensión de aproximadamente  $2\text{m}^2$ . Su espesor es variable alcanzando su máximo grosor (4 mm) en el talón y su mínimo grosor en los párpados (0,5 mm).

Las funciones de la piel son múltiples, destacando su función protectora frente a las agresiones externas (calor, frío, radiación ultravioleta...), la capacidad de almacenamiento de grasa, la termorregulación y la regulación de la pérdida transepidérmica de agua.

El grosor, el color y la textura de la piel no son uniformes a lo largo de toda la superficie corporal, sino que se encuentran variaciones en las diferentes zonas dando lugar a diversas manifestaciones cutáneas.

La piel es un epitelio pluriestratificado compuesto por tres capas principales, epidermis, dermis e hipodermis, las cuales desempeñan funciones diferentes (Wong R et al, 2015) (Figura 1).

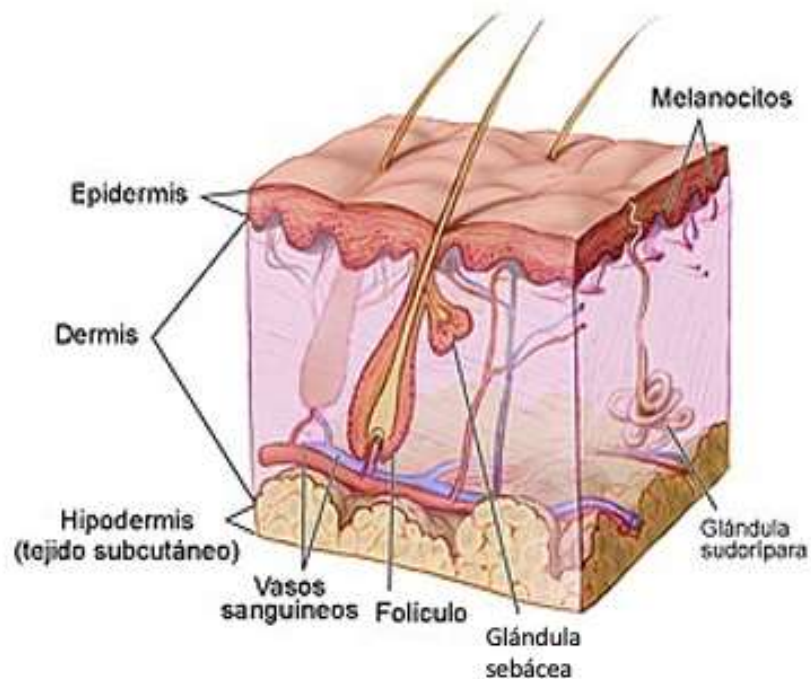


Figura 1: Estructura de la piel y sus capas principales: epidermis, dermis e hipodermis.

La **epidermis** es la capa más externa y delgada de la piel. Es la responsable principal de la función protectora y está constituida por diferentes tipos celulares: los queratinocitos, son el tipo celular más abundante y son responsables de la síntesis de las queratinas; las células dendríticas y las células de Langerhans que son las responsables de la respuesta inmunitaria epidérmica; las células de Merkel que son receptores mecanosensoriales cutáneos; y, finalmente, los melanocitos, los cuales se encuentran en la membrana basal de la epidermis delimitando con la dermis. La función principal de los melanocitos es la síntesis de melanina.

La capa media de la piel es la **dermis** y está constituida principalmente por fibroblastos que se encargan de sintetizar las fibras de colágeno y elastina de la matriz extracelular. De este modo, proporcionan resistencia mecánica y elasticidad al conjunto.

La capa más profunda de la piel es la **hipodermis o capa subcutánea**. Está compuesta por tejido conectivo y tiene un gran número de terminaciones nerviosas y vasos sanguíneos; asimismo, tiene un contenido en grasa que le permite conservar el calor corporal, así como, proteger mecánicamente frente a lesiones e impactos.

## **1.2 Alteraciones y enfermedades de la piel**

Las enfermedades de la piel constituyen una amplia gama de patologías de diferente etiología que al tener visibilidad en la mayoría de casos suelen tener una repercusión psicológica importante (Kleyn CE et al, 2020).

Las enfermedades dermatológicas pueden clasificarse atendiendo a su origen. De este modo, se distinguen, entre otras, dermatosis infecciosas, bien de etiología bacteriana, vírica o fúngica, dermatosis alérgicas, autoinmunes, parasitosis y neoplasias (tumores benignos y cáncer de piel melanoma y no melanoma).

## 2. Psoriasis

### 2.1. ¿Qué es la psoriasis?

La psoriasis es una enfermedad dermatológica inflamatoria que cursa con descamación, enrojecimiento e inflamación de la piel (Figura 2). Es una enfermedad crónica, con un factor hereditario asociado y no contagiosa.

La forma de psoriasis más frecuente es la psoriasis vulgar que afecta a la piel y en ocasiones tiene afectación articular y que presenta una susceptibilidad genética muy relevante. A nivel histológico se produce una hiperproliferación de los queratinocitos, así como, un incremento en el grosor de los tejidos, debido al desarrollo de placas eritematodescamativas con escamas plateadas en su superficie. Estas lesiones son las responsables de la sintomatología típica asociada que cursa con dolor, ardor y prurito (Figura 3). Las zonas más afectadas suelen ser el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades y el tronco, aunque pueden afectar a cualquier parte de la piel. En la patología de la enfermedad psoriásica contribuyen tanto el sistema inmunitario adaptativo como el innato; de este modo, los queratinocitos, las células dendríticas, los neutrófilos y las células T juegan un papel fundamental (Greb J et al, 2016).

La sintomatología de la psoriasis varía en los distintos pacientes y depende a su vez del tipo y la gravedad de la psoriasis que padezcan. A pesar de ser una enfermedad no contagiosa causa un grave deterioro de las relaciones familiares y sociales, así como, problemas laborales y psicológicos.

Por ello, la psoriasis es una enfermedad sistémica que afecta tanto física como mentalmente, y a pesar de no ser potencialmente mortal, las quimiocinas y citocinas producidas en la lesión llegan al torrente sanguíneo produciendo de este modo múltiples comorbilidades. Las más comunes son las causadas por inflamación sistémica, mediadas especialmente por IL-1B y TNF-alfa, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas como la obesidad, la aterosclerosis, la dislipemia y la diabetes mellitus tipo 2, y enfermedades autoinmunes como la artritis psoriásica (Kvist-Hansend A et al, 2018).

Las comorbilidades relacionadas con la psoriasis tienen un desarrollo progresivo, siendo un proceso conocido como “la marcha inflamatoria de la piel” (Furue M et al, 2017).



Figura 2: Paciente con psoriasis en zona sacra, espalda y posterior de los brazos.

## 2.2 Etiología de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad multifactorial en la que diversos factores pueden iniciar o agravar la enfermedad y que se consideran desencadenantes etiológicos entre los que caben destacar:

- Los cortes, las quemaduras, las erupciones cutáneas o cualquier tipo de lesión en la piel. Son responsables del fenómeno Koebner, por el cual se desarrollan lesiones psoriásicas en áreas de la piel en las que normalmente el paciente no desarrolla la enfermedad.
- Las infecciones víricas y bacterianas. Entre las infecciones que más se han relacionado con el desarrollo o agravamiento de la psoriasis destacan las producidas por *Staphylococcus aureus*, *Malassezia*, *Candida* y *Streptococcus pyogenes*. Tal es así, que hay estudios que describen la inducción por parte de *Streptococcus pyogenes* de HLA-Cw6 que se encuentra incrementado en la psoriasis guttata y que se ha visto correlacionado en aproximadamente un 70% de los casos con una infección estreptocócica. Del mismo modo, se ha descrito la mejoría en pacientes psoriásicos tras ser operados de una amigdalectomía.

- Factores psicológicos como el estrés. Aunque el mecanismo por el que agrava la psoriasis todavía no está claro, parece existir una alteración en el eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal.
- Factores medioambientales: como el exceso de aire seco, la piel seca y el déficit o el exceso de la exposición a la luz solar.
- Factores inmunitarios: un sistema inmune debilitado y patologías que directamente provoquen la inmunosupresión como el VIH o pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor se correlacionan con un aumento tanto en la incidencia como en la gravedad de la psoriasis.
- Fármacos: diversos fármacos como el litio, los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), los tratamientos antipalúdicos y los beta-bloqueantes tienen un efecto negativo sobre la psoriasis.
- Estilo de vida: la obesidad está correlacionada con el agravamiento de la psoriasis ya que aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias. Además, no solo empeora la psoriasis, sino que interfiere en otras comorbilidades como la diabetes y la dislipemia puesto que produce tanto la resistencia a la insulina como la alteración del metabolismo de los ácidos grasos. El alcohol produce inflamación crónica y además disminuye el efecto de la mayoría de fármacos utilizados para el tratamiento de la psoriasis. Finalmente, el consumo de tabaco aumenta la producción de radicales libres y por tanto el estrés oxidativo predisponiendo a la enfermedad. Además, la nicotina produce la liberación de diversas citocinas proinflamatorias como la IL-12, la IL-2, el TNF-alfa y el IFN-gamma.
- El déficit de vitamina D también está relacionado con el desarrollo de psoriasis, así como, el de otras comorbilidades de la misma como la artritis reumatoide o la diabetes mellitus tipo 2.

En condiciones fisiológicas los queratinocitos basales se renuevan con una frecuencia aproximada de una vez cada cuatro semanas. De este modo, los queratinocitos se dividen por mitosis, produciendo dos células que van ascendiendo y madurando hasta el estrato córneo donde finalmente completan su queratinización y mueren desprendiéndose de la piel. Sin embargo, en la condición patológica de la psoriasis la epidermopoyesis se encuentra sobreabundante de manera anormal, de

forma que esta renovación celular se produce cada 14 días, teniendo como consecuencia la acumulación de los queratinocitos en la capa córnea que provoca la hiperplasia de la piel y, por tanto, la formación de placas escamosas y la descamación de las mismas. La psoriasis es una patología inmunomediada que combina tanto la inmunidad innata como la adquirida, y su interacción con las células de la serie blanca. De este modo, todos los desencadenantes etiológicos que hemos citado con anterioridad provocan el estímulo de las células dendríticas plasmocitoides, así como, de otras citocinas y péptidos antimicrobianos. Las células dendríticas plasmocitoides al ser estimuladas provocan la secreción de citocinas entre las que destacan TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1beta, IL-23 e IL-6. La IL-6 produce la estimulación de los queratinocitos que secretan a su vez IL-37, defensinas y psoriasina que son a su vez estimulantes de los queratinocitos produciéndose por tanto un feed-back positivo que provoca la hiperproliferación y la diferenciación aberrante de los queratinocitos responsable de la formación de placas psoriásicas. Además, se produce la secreción de péptidos antimicrobianos que son quimiotácticos y que potencian aún más la inflamación. Por otro lado, nuevas evidencias indican un papel de las células Natural Killer (NK) en la psoriasis ya que han sido encontradas en lesiones de psoriasis (Sato Y et al, 2020).

Los queratinocitos también secretan NGF (factor de crecimiento nervioso) que estimula la proliferación de fibroblastos, elementos vasculares y la angiogénesis favoreciendo la migración a la zona de inflamación de los linfocitos a través de la vasodilatación y el incremento de la permeabilidad vascular. A su vez, estimula el epidermotropismo o infiltración epitelial de los linfocitos T y la proliferación de más queratinocitos, produciendo de nuevo un feed-back positivo.

Cuando se estimulan las células dendríticas mieloides a través de las citocinas secretadas por las células dendríticas plasmocitoides producen citocinas inflamatorias como IL-17A, IL-22, IL-23, que permite la diferenciación de CD4 a Th17, y de IL-12 que permite la diferenciación de CD8 a Th1. Los linfocitos Th17 y Th1 son los responsables de la infiltración linfocitaria y además secretan IL-17F, IL-21, IL-17A e IL-22. Todas estas interleucinas son las responsables de la proliferación e hiperplasia de queratinocitos, así como de alteraciones bioquímicas e inmunitarias en el mismo como consecuencia de las citocinas originadas por el linfocito disfuncional TCD4 cerrando otro circuito de feed-back positivo (Figura 3).

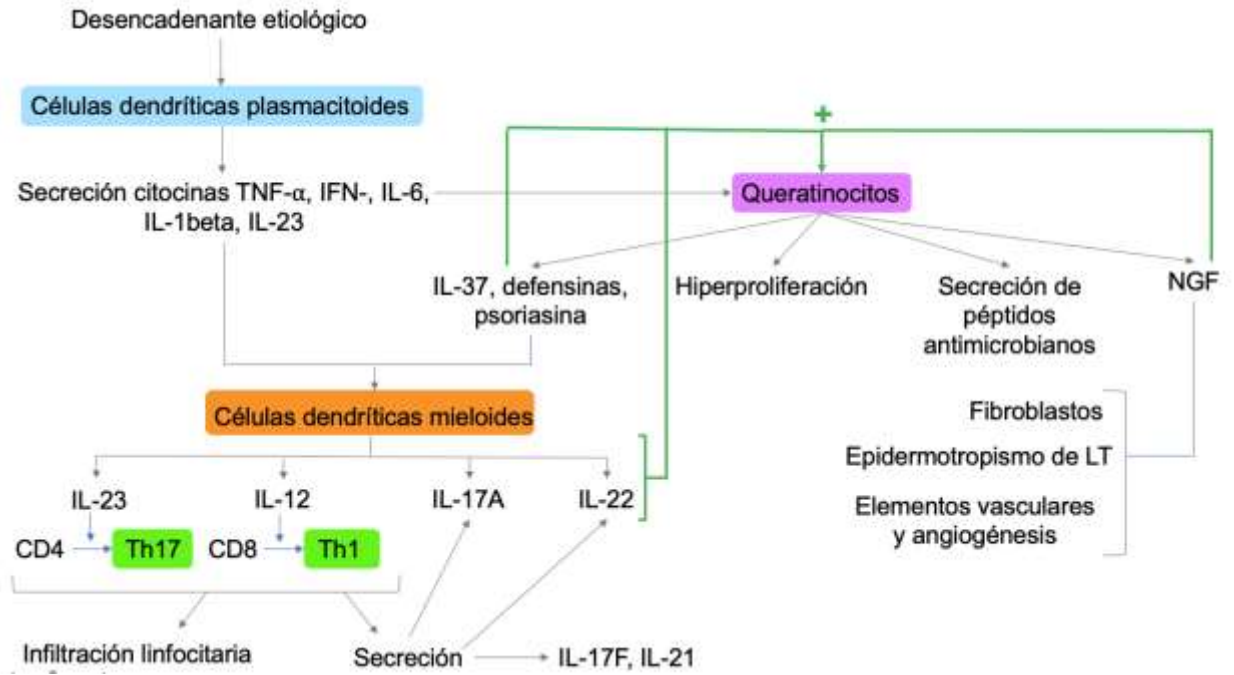


Figura 3: Etiología y desarrollo de la psoriasis.

### 2.3 Incidencia y prevalencia

Acerca de la incidencia de la psoriasis existen pocos estudios concluyentes ya que el registro de casos de psoriasis no es obligatorio. Mientras que en el caso de la prevalencia de la misma se encuentran más estudios publicados. La OMS realizó una revisión bibliográfica de 68 artículos y llegaron a estimar las tasas de prevalencia en 20 países. Sin embargo, debido a las diferencias en las metodologías empleadas en los estudios estos datos se hacen difíciles de comparar. En estos estudios no solo se encuentran diferencias en la definición de prevalencia (puntual, acumulada o de periodo) sino también en la forma del diagnóstico de la psoriasis (autorreportada o por diagnóstico médico), las poblaciones estudiadas (diferentes rangos de edad: solo niños, solo adultos o todos los rangos) y las técnicas de muestreo. La menor tasa de prevalencia se encontró en Tanzania (0,09%) (Gibbs S et al, 1996) y la mayor en Noruega (11,4%) (Danielsen K et al, 2013). Se ha descrito una débil correlación entre la prevalencia de la enfermedad y la latitud geográfica teniendo una mayor prevalencia en el norte de Europa en contraposición de las poblaciones de Asia oriental que mostraron la menor prevalencia (Jacobson CC et al, 2011).

La psoriasis puede iniciarse a cualquier edad y existen diferencias significativas en los artículos publicados. Por un lado, se indican los 33 años como edad promedio del inicio de la psoriasis y se afirma que el 75% de los casos ocurren antes de los 46 años (Nevitt GJ et al, 1996). Por otro lado, en contraposición se sugiere un inicio bimodal de la enfermedad con dos picos el primero entre los 16 y los 22 años y el segundo entre los 57 y los 60 años (Henseler T et al, 2005).

Con respecto a los niños, hay pocos estudios sobre la prevalencia de la enfermedad en su población. El más importante se realizó en Alemania donde los datos de 1,3 millones de personas fueron recopilados de la base de datos de una compañía de salud mostrando una prevalencia del 0,4% en menores de 18 años (Augustin M et al, 2010).

En referencia al seguimiento de la tendencia en la incidencia de psoriasis es difícil de valorar puesto que los estudios siguen diferentes metodologías. Sin embargo, parece observarse una tendencia al alza en países como China (Shao CG et al, 1997; Ding X et al, 2012), Estados Unidos (Rachakonda TD et al, 2014; Kurd SK et al, 2009) y España (Ferrándiz C et al, 2001; Ferrándiz C et al, 2014). Un estudio realizado en Tromsø (Noruega) con un seguimiento durante 30 años constituye el estudio más instructivo de las tendencias en la prevalencia. Los resultados muestran un aumento de la prevalencia de la psoriasis de un 4,8% a un 11,4% (Danielsen K et al, 2013).

Diversos estudios muestran una incidencia de la enfermedad aumentada en familiares de primer o segundo grado de consanguinidad que padecen psoriasis frente al resto de la población. Del mismo modo, se han descrito tasas hasta tres veces superiores en gemelos que en mellizos.

## **2.4 Clasificación y clínica**

La psoriasis se puede clasificar según la gravedad de la patología y de este modo distinguimos:

- Psoriasis leve: la psoriasis leve es una psoriasis estable en la que menos del 10% de la superficie corporal total se encuentra afectada. Además, la psoriasis guttata se encuentra dentro de la psoriasis leve.



- Psoriasis moderada: en la psoriasis moderada se encuentra afectada entre el 10% y el 25% de la superficie corporal. Una característica de la psoriasis moderada es que no debe afectar a la cara, a las manos, a los pies, a los genitales o a pliegues cutáneos. Además, no debe afectar a nivel articular (ausencia de artritis psoriásica) y el paciente no debe estar excesivamente afectado a nivel psicológico.
- Psoriasis grave: en la psoriasis grave la superficie corporal afectada es superior al 25%. También se considera psoriasis grave cuando afecta a la cara, las manos los pies, los genitales o los pliegues cutáneos. Cuando el paciente se encuentra afectado por la psoriasis a nivel articular o tiene limitación de la movilidad. Asimismo, se consideran psoriasis grave la psoriasis pustulosa generalizada, la psoriasis eritrodérmica y la psoriasis de extensión rápida. Los pacientes con psoriasis grave están afectados emocionalmente y psicológicamente por dicha patología.

Por otro lado, en 2006 se propuso una clasificación basada fundamentalmente en dos criterios: la localización de las lesiones (lesiones localizadas o extensión generalizada) y la presencia o ausencia de pústulas (Griffiths, 2007). De este modo, la psoriasis se puede clasificar como:

- Psoriasis no pustulosa o en placas: la psoriasis en placas es la psoriasis más común, constituyendo el 90% de los casos. Está caracterizada por la presencia de placas eritematosas, de límites bien definidos, con forma ovalada y con escamas plateadas en la superficie. La psoriasis en placas puede evolucionar a psoriasis anular con el paso del tiempo debido al aclaramiento de la parte central de cada placa dando lugar a lesiones con apariencia anular (Van de Kerkhof 2003; De Unamuno 2005; Fernández, 2009; Gudjonsson, 2009; Menter, 2011).

Teniendo en cuenta la localización de las placas se distingue:

- o Psoriasis no pustulosa localizada: las placas se localizan en las áreas de flexión y extensión de las extremidades, especialmente en codos y rodillas, en la zona lumbosacra, el ombligo, los flancos, las piernas (Figura 4). En la psoriasis de placas puede aparecer el signo de Auspitz caracterizado por la presencia de petequias y sangrado al retirar una placa. Las lesiones aparecen de manera gradual y posteriormente

recurren por la resolución de los factores que han desencadenado su aparición o de manera espontánea. La psoriasis en placas es, de este modo, una patología crónica que cursa con brotes o exacerbaciones.



Figura 4: Placas de psoriasis en codos y antebrazos.

Se denomina sebopsoriasis cuando las placas se distribuyen en áreas seboreicas como los surcos nasogenianos, el cuero cabelludo, las mejillas, la zona intermamaria o la zona interescapular. En la sebopsoriasis las escamas poseen un aspecto más céreo y las placas son menos gruesas.

La psoriasis inversa es otra variante de la psoriasis no pustulosa localizada que cursa con placas en zonas no comunes como las áreas intertriginosas y flexuras (pliegues inguinales, pliegues de los glúteos, pliegues genitales, axilas y regiones submamarias). En este tipo de psoriasis no aparecen las escamas características de la psoriasis clásica y cursa con enrojecimiento e inflamación. Los pacientes con psoriasis inversa tienen riesgo de sobreinfecciones fúngicas, especialmente del género *Candida* debido a la maceración producida por la fricción continuada.

La psoriasis en el cuero cabelludo y en la zona retroauricular aparece como primera o incluso única manifestación de la enfermedad y permanece de forma prácticamente constante.

La psoriasis palmo-plantar también constituye una localización característica y cursa con placas más eritematosas, con bordes más difusos y que pueden fisurarse.

- Psoriasis no pustulosa (en placas) generalizada: se puede producir por una psoriasis en placas de gran extensión con lesiones en tronco y extremidades o por subtipos de la enfermedad como la eritrodermia psoriásica o la psoriasis guttata.

La psoriasis guttata o psoriasis en gota se caracteriza por la aparición de pápulas de menos de 1 cm en forma de gotas de coloración asalmonada diseminadas por el tórax y las extremidades proximales. Este tipo de psoriasis, es típica en personas jóvenes tras un proceso infeccioso de vías altas por *Streptococcus*. Asimismo, está relacionada con la variación HLA-Cw0602, las infecciones por *Pityrosporum folliculitis* y con el tratamiento con inhibidores de TNF. Da lugar a cuadros autolimitados, con una duración media de tres meses, aunque, en un tercio de los afectados se produce la cronificación en una psoriasis en placas. En la psoriasis guttata puede aparecer hiperpigmentación post-inflamatoria y el fenómeno de Koebner responsable de producir lesiones psoriásicas sobre otras lesiones que no están relacionadas con la enfermedad como por ejemplo cortes, quemaduras o heridas.

La psoriasis eritrodérmica es la forma más grave de la enfermedad y cursa con un enrojecimiento muy agresivo que afecta a más del 90% de la superficie corporal. Las placas y las lesiones de la psoriasis eritrodérmica cursan con dolor y prurito. Entre los factores de riesgo para este tipo de psoriasis cabe destacar los factores genéticos, el VIH, el uso de tratamientos farmacológicos como los corticoides sistémicos y la ciclosporina, los procesos infecciosos, las quemaduras solares y la finalización abrupta del tratamiento con metotrexato, corticoides o fototerapia. Son escasos los casos en los que la eritrodermia psoriásica aparece de nuevo.

El eritema generalizado y la exfoliación pueden producir una depleción del volumen intravascular que puede ocasionar una insuficiencia cardíaca de alto gasto como consecuencia de un desequilibrio hidroelectrolítico.

- Psoriasis pustulosa: es una psoriasis poco frecuente en la que aparecen pústulas sobre áreas eritematosas (Figura 5).



Figura 5: Paciente con psoriasis pustulosa en la palma de la mano.

- Psoriasis pustulosa localizada: cursa con la presencia de múltiples pústulas monomorfas estériles de localización generalmente palmo-plantar (pustulosis palmoplantar). En un 80% de los casos no se presenta placas psoriásicas típicas en otras localizaciones y posee características epidemiológicas y características propias. Presenta una mayor incidencia en mujeres y en fumadores (Hagforsen, 2002). Dentro de la psoriasis pustulosa localizada también se encuentra la acrodermatitis continua de Hallopeau que afecta a las zonas distales de los dedos y cursa con paroniquia eritemato-edematosa y con la atrofia de la uña.
- Psoriasis pustulosa generalizada o tipo Von Zumbusch: aparece tanto en psoriasis crónicas de largo tiempo de evolución como “de novo”. Es bastante infrecuente y se caracteriza por una erupción generalizada aguda de placas eritematosas con lesiones pustulosas, fiebre y malestar general seguida de una fase de descamación. Su agente etiológico más frecuente es el cese abrupto del tratamiento oral con glucocorticoides. Asimismo, cursa con síntomas sistémicos como edemas, leucocitosis o mialgias.
- Psoriasis pustulosa generalizada subaguda o anular: es poco frecuente y tiene una mayor incidencia en el sexo femenino. Está relacionada con mutaciones en el gen IL36RN y causa lesiones psoriásicas que se asemejan con un eritema anular centrífugo

- Otras formas de psoriasis
  - Psoriasis ungueal: distinguimos diferentes clínicas en la psoriasis ungueal siendo el piqueteado ungueal (“pits” o “uñas en dedal”) el más frecuente. Es más frecuente en las uñas de las manos y cursa con depresiones superficiales punteadas. Otras manifestaciones de la psoriasis ungueal es la hiperqueratosis, la decoloración, las “manchas de aceite” y la onicólisis.

## 2.5 Diagnóstico

El diagnóstico de la psoriasis es principalmente un diagnóstico clínico basado en la morfología y la distribución de las lesiones, los antecedentes familiares y el fenómeno isomórfico o de Koebner.

La psoriasis es una patología dermatológica que en ciertas ocasiones puede ser confundida con otras patologías de la piel como la dermatitis seborreica, el lupus eritematoso cutáneo, los eccemas, la dermatofitosis, el liquen plano, la dermatitis de contacto alérgica, la pitiriasis rosada, la enfermedad de Bowen o la sífilis secundaria. De este modo, todo diagnóstico de psoriasis requerirá un diagnóstico diferencial de estas enfermedades.

En ocasiones, se puede realizar un estudio histopatológico (biopsia) de la piel afectada. La biopsia de una lesión de psoriasis muestra un engrosamiento de la epidermis con papilomatosis y acantosis; también se observa un adelgazamiento de la epidermis y un edema y elongación de la dermis papilar. En las lesiones de psoriasis también son características los microabscesos de Munro y las pústulas esponfigormes de Kogoji que se forman por el acúmulo de neutrófilos (Figura 6). Finalmente, en la biopsia de una lesión psoriásica aparece un infiltrado mononuclear en la dermis causante de la inflamación.

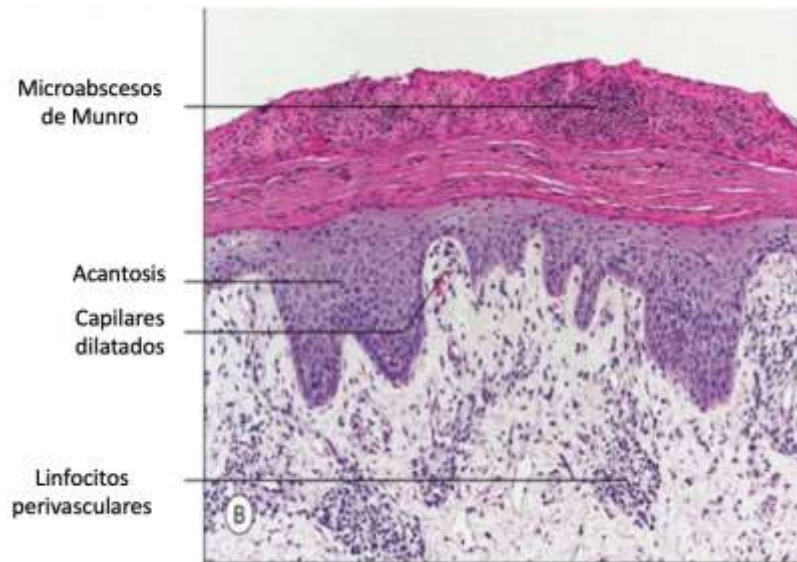


Figura 6: Histología de una lesión de psoriasis.

En el caso de los lactantes y los niños se deberá realizar un diagnóstico diferencial con el eccema numular, el eccema atópico y la dermatitis seborreica. Del mismo modo, la psoriasis de pliegues o que afecta al área del pañal se debe diferenciar siempre de intertrigos candidiásicos, seborreicos o microbianos. Conforme el niño va creciendo se incluyen en el diagnóstico diferencial de la pitiriasis rosada de Gibert y las dermatofitosis que se descartan a través de estudios micológicos. Por último, en niños con patología psoriásica palmo-plantar se debe diferenciar de las queratodermias y el eccema de contacto.

Para la medición de la gravedad de la psoriasis existen diferentes índices de medición entre los que cabe destacar:

- El BSA (Body Surface Area) es el índice más sencillo de medición. Se basa en la equivalencia de la palma de la mano del paciente con un 1% de la superficie corporal y la posterior determinación del porcentaje total afectado. De este modo, se considera una psoriasis leve cuando la superficie corporal afectada es menor al 3%, una psoriasis moderada cuando la superficie afectada está entre un 3 y un 8% de la superficie corporal y cuando supera el 10% de la superficie corporal se considera una psoriasis grave.
- El PGA (Physician's Global Assessment) es un índice que evalúa de manera subjetiva la gravedad de la enfermedad según la intensidad de la misma, pero sin tener en cuenta ni la sintomatología ni la extensión de las lesiones. Es una escala del 0 al 6 siendo el 0 una lesión totalmente blanqueada y el 6 el nivel más

grave. La principal limitación del PGA es la subjetividad y la dificultad de valoración en las zonas medias de puntuación. Existe también una forma dinámica que se basa en la valoración de la evolución de la enfermedad es una escala de -5 a +5, siendo los valores negativos un empeoramiento de la enfermedad y los valores positivos una mejoría de la misma.

- El LS-PGA (Lattice System Physician's Global Assessment) utiliza una escala de 8 niveles para valorar la extensión de las lesiones combinado con una escala de 4 puntos que valora la intensidad de las mismas.
- El IGA (Investigator's Global Assessment) incluye una escala del 0 al 5 siendo el 0 una psoriasis completamente aclarada y el 5 una psoriasis grave.
- El PASS (Psoriasis Assesment Severity Score) valora la extensión de las lesiones utilizando la regla de los 9 de Wallace y el grado de infiltración, eritema y descamación.
- El NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) es un índice específico para la psoriasis ungueal. Se basa en la división de la uña en 4 cuadrantes evaluando en cada uno de los cuadrantes la traquioniquia, lúnula roja, leuconiquia, pitting, la onicólisis, hiperqueratosis subungueal, hemorragias en astillas y manchas de aceite. Siendo 80 el máximo NAPSI si únicamente se valoran las uñas de las manos y de 160 cuando se evalúan también las de los pies.
- El SPI (Salford Psoriasis Index) incluye tanto la gravedad clínica de la enfermedad como el impacto psicosocial y la resistencia a los tratamientos. Dando lugar a un índice de 3 cifras en el que el primero hace referencia al PASI en el que se encuentra el paciente, el segundo a la repercusión psicosocial y el tercero al número y a la duración de los tratamientos sistémicos, ingresos y episodios de psoriasis eritrodérmica.
- El NPF-PS (National Psoriasis Foundation Psoriasis Score) valora la induración de las placas, el BSA, el PGA estático, una valoración global de paciente y una valoración del picor en una escala en cada uno de ellos del 0 al 5.
- El PASI (Psoriasis Area and Severity Index) es el índice más utilizado para valorar la gravedad de la enfermedad. En el índice PASI se tienen en cuenta el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones de 4 regiones del cuerpo. A cada una de estas regiones se le asigna un porcentaje: cabeza y cuello (10%), tronco

(30%), extremidades superiores (20%) y extremidades inferiores (40%). En cada una de ellas se valora el eritema, la infiltración y la descamación de las placas de psoriasis dándole un valor del 0 al 4 (0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: marcado y 4: muy marcado o grave); así como, la extensión de las lesiones dándole un valor de 0 a 6 (0: ausencia de lesiones, 6: totalidad de la zona valorada cubierta de lesiones psoriásicas). Dichos valores se introducen en una fórmula matemática dando lugar al valor PASI del paciente (Tabla 1). Se debe tener en cuenta, que el valor PASI = 0 indica la ausencia de lesiones y el valor PASI = 72 indica el máximo en todos los parámetros valorados. De forma general, un PASI  $\geq 10$  se considera un paciente con psoriasis grave y por tanto candidato de tratamiento sistémico y/o fototerapia (Puig, 2009).

El principal problema del PASI es la subjetividad del médico, así como, la falta de inclusión de síntomas ocasionados por la psoriasis. Asimismo, no es útil en la psoriasis pustulosa y su sensibilidad disminuye en los valores bajos. En la clínica son ampliamente utilizados los índices de eficacia PASI como por ejemplo el PASI50 que equivale a una mejoría del paciente con respecto a su PASI inicial de al menos un 50%.

	Eritema	Descamación	Infiltración	Gravedad A+B+C	Áreas DxE	Peso	Total FXG
	A	B	C	D	E	F	H
Cabeza	0-4	0-4	0-4		0-6		0,1
Brazos	0-4	0-4	0-4		0-6		0,2
Tronco	0-4	0-4	0-4		0-6		0,3
Pierna	0-4	0-4	0-4		0-6		0,4

PASI = suma de las H

A, B y C; 0 = no afectación; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave; 4 = muy grave

E; 0 = 0%; 1 = 1-9%; 2 = 10-29%; 3 = 30-49%, 4= 50-69%; 5 = 70-89%; 6 = 90-100%

**Tabla 1: Fórmula para el cálculo del PASI.**

- El SAPASI (Self Administered Psoriasis Area and Severity Index): es una variación del PASI que cumplimenta el propio paciente. Incluye tanto la valoración de las zonas afectadas (el paciente sombrea en una silueta sus lesiones), así como, el grado de infiltración, eritema y descamación (3 escalas).



## 2.7 Tratamiento

La psoriasis es una patología cutánea que no dispone de un único tratamiento, sino que en la mayoría de los casos se trata con una combinación de las diferentes opciones terapéuticas. De forma general, el tratamiento de la psoriasis se diferencia por la gravedad de la misma. De este modo, la psoriasis leve se trata con farmacología tópica mientras que la psoriasis moderada y grave suele tratarse con fármacos sistémicos, con fototerapia o con una combinación de las mismas. En la psoriasis moderada y grave también se utilizan los fármacos tópicos como coadyuvantes del tratamiento farmacológico.

En el tratamiento tópico de la psoriasis son fármacos de elección los corticoesteroides, los análogos de vitamina D, la antralina, los retinoides, los inhibidores de calcineurina, el ácido salicílico, el alquitrán de hulla y los emolientes.

Los **corticoides tópicos** a dosis medias-altas son el tratamiento tópico de elección para los procesos agudos de la enfermedad siendo los fármacos tópicos más utilizados en la psoriasis. Los corticoides tienen una clara acción antiinflamatoria, inmunosupresora y antiproliferativa en las lesiones de psoriasis. Sin embargo, su uso no está exento de la presencia de numerosos efectos adversos que son proporcionales a la potencia del mismo y a su frecuencia de aplicación; entre estos efectos adversos destacan la taquifilaxia (disminución de la eficacia del fármaco por una duración prolongada del tratamiento), las recidivas precoces posteriores a la interrupción del tratamiento, la atrofia local en las zonas de aplicación, estrías, alteración de la bicapa hidrolipídica... Las afecciones sistémicas por la utilización de corticoides tópicos no son frecuentes si no se aplican en una superficie superior al 10% de la superficie corporal total y entre ellos destacan la insuficiencia suprarrenal, el síndrome de Cushing o la alcalosis hipopotasémica. De manera general, su posología es 2 aplicaciones al día hasta la mejora de las lesiones en la que se disminuye su frecuencia de aplicación o se cambia a otro corticoide de menor potencia. La eficacia del corticoide depende en gran medida de la penetrabilidad del mismo; de modo que, el grosor de las lesiones y el vehículo utilizado para el principio activo (bases con alto contenido graso mejorarán su penetrabilidad) serán aspectos a tener en cuenta a la hora de elegir el tratamiento adecuado. Asimismo, una aplicación de los corticoides de forma oclusiva, sobre todo mediante la utilización de apósitos hidrocoloides mejora su penetrabilidad.

Entre los **análogos de la vitamina D** diferenciamos principalmente 3 fármacos: calcitriol, calcipotriol y tacalcitol. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de receptores de la 1,25-dihidroxi-vitamina-D3 en los queratinocitos lo que provoca la inhibición de su proliferación y la inducción de su diferenciación. El calcipotriol se aplica 2 veces al día teniendo una eficacia aproximada a la de un corticoide de moderada potencia y siendo su principal efecto adverso la irritación de la piel que cursa con enrojecimiento, prurito o dolor, especialmente cuando se aplica en zonas delicadas de la piel. El tacalcitol tiene una eficacia aproximada a la de los corticoides de potencia media-alta, sin embargo, carece de los efectos adversos típicos de los corticoides citados con anterioridad. Además, es un fármaco muy bien tolerado por los pacientes y es menos irritante que el calcipotriol pudiéndose aplicar en los pliegues y en la cara. El uso continuado y en zonas extensas de la piel de estos fármacos puede producir hipercalcemia.

La **antralina** también conocida como ditranol, es una alternativa ampliamente utilizada en la psoriasis en placas y psoriasis guttata y en muchas ocasiones de elección en pliegues cutáneos y en psoriasis pustulosa, aunque su efecto farmacológico es más lento que en los casos anteriores. Se trata de un agente antimitótico que basa su acción en la disminución de la proliferación a nivel epidérmico, además, posee acción antiinflamatoria y antiproliferativa. Sus principales efectos adversos son la irritación e inflamación de la piel y la tinción tanto de la piel como incluso de la ropa del paciente.

Los **retinoides** son derivados de la vitamina A entre los que destaca el tazaroteno y el retinaldehído que, aunque tiene menor potencia, es indicado para uso facial. El tazaroteno es un análogo de la vitamina A que reduce la inflamación y regula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos mediante su unión a receptores nucleares específicos del ácido retinoico. Su eficacia en monoterapia no es muy alta por lo que se suele asociar a corticoides. Tiene una menor tasa de recaídas y más prolongadas en el tiempo que el tratamiento con corticoides.

Los **inhibidores de la calcineurina** (tacrólimus y pimecrólimus) actúan bloqueando la primera fase de la activación de las células T mediante la inhibición de la actividad fosfatasa de la calcineurina inhibiendo, por tanto, la producción de IL-2 y otras citoquinas. La principal ventaja farmacológica de los inhibidores de calcineurina es que no produce atrofia en la piel ni provoca la inhibición de la síntesis de colágeno siendo

fármacos de elección en psoriasis facial o inversa donde la zona afectada es principalmente piel fina.

El **ácido salicílico** es un fármaco queratolítico que ablanda las lesiones escamosas facilitando su remoción y, por tanto, la absorción de otros fármacos antipsoriásicos tópicos. Se utiliza principalmente para el tratamiento de la psoriasis en el cuero cabelludo donde las placas suelen ser especialmente gruesas

El **alquitrán de hulla** es un fármaco de menor elección tras la aparición de nuevos fármacos antipsoriásicos con un mejor perfil de eficacia y seguridad. Su mecanismo de acción no está del todo esclarecido, aunque es bien conocida su actividad antimitótica. Normalmente, se asocia a otros tratamientos antipsoriásicos o a la fototerapia con el método de Goeckerman. Sus principales efectos adversos son su acción mutagénica, la irritación de la piel y su uso es poco cosmético.

Los **emolientes** utilizados en psoriasis son principalmente vaselinas, parafinas y aceites. Se utilizan como tratamientos coadyuvantes para evitar la sequedad en la piel y la descamación secundaria a la misma. Se trata de un tratamiento seguro y de bajo coste que se utiliza tanto en períodos de brotes para evitar las maceraciones de la piel en los pliegues como en períodos de interbrote.

Dentro del tratamiento de la **fototerapia** se debe distinguir entre la helioterapia basada en la luz solar y la fototerapia con luz UV que es típicamente utilizada en los pacientes con psoriasis moderada o grave, especialmente en aquellos con gran extensión de piel afectada. Su eficacia terapéutica se debe a su acción inmunosupresores y antiproliferativa por acción directa sobre la actividad de las células Natural Killer, modificaciones en la acción de las CPAs y en la disminución de la producción de citoquinas por acción directa sobre las células TH1 y TH2 (Carrascosa, 2005; Carrascosa 2011). En la fototerapia se va incrementando de manera gradual la intensidad de la radiación hasta alcanzar el efecto terapéutico deseado para posteriormente reducirla gradualmente; siendo el ciclo de la fototerapia entre 25 y 30 sesiones aproximadamente. Los principales efectos adversos de la fototerapia son las quemaduras, la pigmentación irregular, el envejecimiento cutáneo y en algunos casos puede llegar a ser carcinogénica por lo que, se encuentra contraindicada en pacientes que hayan padecido carcinomas cutáneos, fotosensibilidad y en pacientes inmunodeprimidos. Para reducir en la mayor medida posible estos efectos adversos se

recomienda la asociación de la fototerapia con otros tratamientos antipsoriásicos, así como, la combinación con la helioterapia para tratar de incrementar el tiempo interbrote.

Las terapias de fototerapia UV más ampliamente utilizadas son la UVA, UVBBE, la UVA asociada a psoraleno o una combinación de la UVA con UVBBE. De manera general, la fototerapia se inicia con baja dosis de luz y se van aumentando según la tolerancia y la respuesta del paciente, pudiendo llegar a combinarse terapias en caso de ausencia de respuesta al tratamiento.

La **UVA** aplica la luz ultravioleta en una longitud de onda entre 320 y 400 nm. En el tratamiento de UVA en ocasiones se incluye el metoxipsoraleno por vía oral como fotosensibilizante antes de la aplicación de la terapia PUVA conociéndose esta terapia como fotoquimioterapia. La eficacia de esta terapia es superior al resto y requiere un menor número de sesiones. Sin embargo, la administración de **psoraleno** oral tiene un alto coste económico y se asocia a numerosos efectos adversos lo que hace que no esté indicado en todos los pacientes; entre los efectos adversos del psoraleno destacan los vértigos, las cefaleas, la fotosensibilización y las náuseas.

La **UVB** de manera tradicional utiliza una longitud de onda entre 290 y 320 nm. Sin embargo, actualmente la UVB utilizada es la **UVBBE** que aplica la luz UV con una longitud de onda entre 311 y 312 nm puesto que tiene mejor tolerancia. De la UVBBE no se conoce con claridad el mecanismo de acción, pero está descrito que produce una disminución de la síntesis de ADN, además, puede producir una ligera inmunosupresión sistémica.

Existen otras formas de fototerapia que se utilizan en menor medida como la terapia de Goeckerman o el láser de excímeros que utiliza una longitud de onda de 308 nm.

Finalmente, también encontramos fármacos de uso sistémico para el tratamiento de la psoriasis moderada y grave: PASI  $\geq$  10, pacientes con zonas sensibles afectadas (genitales, cara, manos y pies), en psoriasis con grandes repercusiones psíquicas o físicas y en aquellos que no responden al resto de tratamientos o en los que están contraindicados (Puig, 2009).

El **metotrexato** es un fármaco con acción inmunosupresora y antimetabólica con gran eficacia en las distintas formas de psoriasis resistentes al resto de tratamientos

farmacológicos. Actúa inhibiendo competitivamente la dihidrofolato-reductasa y evitando, por tanto, la formación de nucleótidos pirimidínicos y purínicos, además, produce la inhibición de la secreción de diversos tipos de citoquinas (IL-8, IL-6, IL-1 y TNF-alfa), la migración de neutrófilos y macrófagos y suprime la activación de las células T, además de inhibir la expresión de moléculas de adhesión (Vanaclocha, 2006). El metotrexato es un fármaco con gran eficacia y es útil en artritis psoriásica; además, se recomienda el tratamiento concomitante con terapias biológicas para evitar la aparición de anticuerpos neutralizantes e incrementar su respuesta clínica. Sin embargo, el tratamiento con metotrexato también presenta numerosos efectos adversos siendo los más graves la depresión medular y las alteraciones óseas, así como, la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. A su vez, presenta numerosas interacciones y su uso está contraindicado en hepatopatía depresión medular, anemia y diabetes, una de las principales comorbilidades de psoriasis.

Los **retinoides** entre los que destaca la acitretina basan su acción en la modulación de la función inmunológica y la diferenciación epidérmica junto con una acción antiinflamatoria. Es el tratamiento sistémico de elección en la psoriasis pustulosa grave generalizada, así como, en psoriasis palmoplantar resistente a tratamientos convencionales. En psoriasis en placas extensas, se utiliza en asociación a fototerapia PUVA con la que tiene un efecto sinérgico aumentando la eficacia de la misma y reduciendo su toxicidad cutánea. Su uso a largo plazo no se recomienda debido al gran potencial de sus efectos adversos gastrointestinales, óseos, vasculares y hepáticos. Asimismo, su teratogenicidad contraindica por completo su uso en embarazo y limita su uso en mujeres de edad fértil sin tratamiento anticonceptivo.

La **ciclosporina** presenta acción inmunosupresora bloqueando la síntesis de IL-2 y el cambio de fase de G a G<sub>0</sub> en los linfocitos T (Fernández, 2009) constituyendo una gran alternativa para las psoriasis extensas y graves en los que la fototerapia, el metotrexato o la acitretina estén contraindicados o no muestren la eficacia deseada. Asimismo, la ciclosporina produce la inhibición de la liberación de histamina, inhibe las CPAs y disminuye la expresión de moléculas de adhesión dificultando la infiltración de neutrófilos y LT (Vanaclocha, 2006) En el caso de la psoriasis palmoplantar se recomienda su uso a bajas dosis. Los efectos adversos de la ciclosporina son principalmente nefrotoxicidad e hipertensión, aunque suelen ser reversibles y

transitorios. Sin embargo, en tratamiento prolongados o a dosis altas pueden llegar a ser irreversibles. Su recaída tras el tratamiento es frecuente por lo que, se suelen recomendar ciclos de tratamiento cortos e intermitentes. Su uso se contraindica en pacientes con antecedentes neoplásicos debido a su potencial carcinogénico, así como, en inmunodeprimidos, embarazo, lactancia, nefropatía e hipertensión.

El **apremilast** produce la inhibición de la fosfodiesterasa-4 provocando una elevación de los niveles intracelulares de AMPc. El AMPc produce la disminución de la respuesta inflamatoria a través de la modulación de la expresión de la IL-23, la IL-17 y el TNF-alfa entre otras. A su vez, el AMPc produce la regulación de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 lo que favorece en mayor medida el efecto antiinflamatorio de dicho fármaco. Entre las indicaciones terapéuticas del apremilast caben destacar la artritis psoriásica tanto en monoterapia como combinados con FAMES (fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad), la psoriasis moderada y grave que no han respondido a tratamientos sistémicos como ciclosporina, metotrexato y psoraleno o a la PUVA o que tienen contraindicado el uso de los mismos y en pacientes con úlceras bucales debidas a la enfermedad de Behcet. Los principales efectos adversos del apremilast son las infecciones del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, disminución del apetito, depresión e insomnio, cefaleas y migrañas, fatiga y dolor de espalda y alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico...). La utilización de apremilast está contraindicada en el embarazo y requiere un reajuste de dosis en la insuficiencia renal grave. Asimismo, se recomienda la monitorización en niños de 0 a 17 años y la evaluación del beneficio en el caso de enfermos con patología psiquiátrica, puesto que, se ha relacionado con un aumento de la ideación y conducta suicida.

Finalmente, en la actualidad encontramos nuevas perspectivas terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis. Entre ellas, cabe destacar los **antibióticos macrólidos** como el tacrólimus, ascomicina y sirólimus, el **micofenolato de mofetilo** que actúa inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa y los **anticuerpos monoclonales**.

Asimismo, los **fármacos biológicos** están indicados en psoriasis graves que no responden a tratamientos convencionales. Con el nombre de fármacos biológicos se hace referencia de forma genérica a las hormonas, inmunorreguladores o compuestos neuroactivos que actúan a nivel celular (Fonseca, 2006; Menter, 2011). La principal

ventaja frente a los fármacos sistémicos tradicionales es la menor tasa de efectos adversos.

Los principales efectos adversos son reacciones en el lugar de inoculación, artritis, cefaleas, náuseas y diarreas, astenia, mialgias, insuficiencia cardíaca congestiva, depresión y se asocia a un incremento en el riesgo de infecciones especialmente del tracto respiratorio, urinario y de la piel. Además, antes de iniciar un tratamiento con fármacos biológicos se deberá realizar el test de Mantoux y en el caso de resultar positivo se deberá iniciar terapia de profilaxis con isoniacida 1 mes antes de iniciar el tratamiento con fármacos biológicos (Ribera, 2008) puesto que, puede producir la reactivación o exacerbación de la tuberculosis.

El **adalimumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1 que actúa impidiendo la interacción del TNF-alfa y sus receptores celulares mediante la unión del fármaco al TNF-alfa.

El **infliximab** es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa que se une de forma altamente específica tanto al TNF-alfa transmembrana como al soluble y antagoniza parcialmente al TNF-alfa unido a receptores. Los estudios de infliximab muestran que dicho fármaco no requiere una reducción o ajuste de posología en pacientes con nefropatía o hepatopatía. La terapia concomitante con metotrexato mejora el perfil de seguridad del infliximab disminuyendo las reacciones de hipersensibilidad y la formación de anticuerpos contra infliximab (Fernández, 2009).

El **etanercept** es otro anticuerpo anti-TNF que inhibe tanto al TNF-alfa como al TNF-beta por unión directa, competitiva y reversible por parte del etanercept con dichas citoquinas tanto circulantes como transmembranas.

El **ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1K que actúa uniéndose con gran afinidad a las IL-12 e IL-23 evitando, por tanto, la proliferación de poblaciones linfocitarias TH1 y TH17.

El **secukinumab** es un anticuerpo monoclonal IgG1k que actúa uniéndose de forma selectiva a la IL-17A, impidiendo por tanto su unión con el receptor de IL-17. De este modo, produce la inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias, mediadoras del daño tisular y quimiocinas. Es un fármaco utilizado tanto en la psoriasis grave en adulto como en pediatría a partir de los 6 años de edad. Asimismo, está

indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica y otras patologías no relacionadas con la psoriasis como la espondiloartritis axial.

El **ixekizumab** es un anticuerpo monoclonal IgG4 que actúa uniéndose específicamente y con alta afinidad a la IL-17A y a la IL-17A/F. De este modo, produce la inhibición de dichas interleuquinas y, por tanto, la inhibición de la activación y proliferación de los queratinocitos. Es un fármaco indicado en la psoriasis en placas de moderada a graves tanto en adultos como en niños mayores de 6 años y en la artritis psoriásica.

El **brodalumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG2 que actúan uniéndose con gran afinidad a la IL-17RA. De este modo, produce el bloqueo de la acción de la IL-17A, IL-17A/F e IL-25 inhibiendo la inflamación y disminuyendo los síntomas clínicos de la psoriasis.

El **guselkumab** es un anticuerpo monoclonal humano que actúa uniéndose de forma selectiva a la IL-23 con gran especificidad y afinidad. De este modo, impide su interacción con el receptor de la IL-23 y por tanto se produce la inhibición de las cascadas de citocinas inflamatorias mediadas por la IL-23.

El **tildrakizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1/k que actúa uniéndose de forma específica a la subunidad p19 de la IL-23. De este modo, impide su interacción con el receptor de la IL-23 y, por tanto, inhibe la liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias.

El **risankizumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que actúa uniéndose selectivamente y con gran afinidad a la subunidad p19 de la IL-23. Al igual que en el caso del tildrakizumab se impide la interacción con el receptor de la IL-23 y la consecuente liberación de quimiocinas y citocinas proinflamatorias.

Otros fármacos que actualmente se encuentran en fase de estudio, pero todavía no comercializados en España a pesar de sus prometedores resultados son el **bimekizumab** y el **mirikizumab**.

De este modo, la terapia farmacológica en el tratamiento de la psoriasis ha ido evolucionando en gran medida en los últimos 100 años, tal y como muestra la Figura 7. En la actualidad se siguen realizando investigaciones en este campo para la obtención de nuevos fármacos.



	Grupo	Fármaco	Acción	EEAA	
<b>Tópico</b>	Corticoides	Hidrocortisona, triamcinolona, clobetasol...	Antiinflamatoria, inmunosupresora y antiproliferativa	Taquifilaxia, recidivas, atrofia local, estrías, alteración bicapa lipídica	
	Análogos de vitamina D	Calcipotriol y tacaltiol	Antiproliferativa	Enrojecimiento, prurito o dolor	
	Antralina	Antralina	Acción antimitótica y antiproliferativa	Irritación, inflamación y tinción	
	Retinoides	Tazaroteno y retinaldheido	Antiinflamatorio y antiproliferativa	Recidivas menos frecuentes que corticoides	
	Inhibidores de calcineurina	Tacrolimus, pimecrolimus	Inhiben la activación de las células T	Quemazón, prurito, eritema, dolor, irritación, parestesia	
	Ácido salicílico	Ácido salicílico	Queratolítico	Irritación	
	Alquitrán de hulla	Alquitrán de hulla	Antimitótica	Foliculitis, irritación, erupción	
	Emolientes	Vaselinas, parafinas y aceites	Hidratante y evita la descamación	No	
<b>Fototerapia</b>	UVA, UVA+psoraleno, UVB, UVBEE, terapia de Goeckerman, láser de excímeros		Inmunosupresora y antiproliferativa	Quemaduras, pigmentación irregular, envejecimiento cutáneo, carcinogénesis	
<b>Sistémico</b>	Metotrexato	Metotrexato	Inmunosupresora y antimitótica	Depresión celular, alteraciones óseas, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad	
	Retinoides	Acitretina	Modulación de la función inmunológica y la diferenciación epidérmica	Gastrointestinales, óseos, vasculares, hepáticos y teratogénico	
	Ciclosporina	Ciclosporina	Inmunosupresora	Hipertensión y nefrotoxicidad	
	Apremilast	Apremilast	Inhibición de la fosfodiesterasa-4	Infecciones tracto respiratorio, cefaleas, gastrointestinales, psiquiátricas	
	Macrólidos	Tacrolimus, ascomicina, sirolimus	Inhibición de la activación de células T y proliferación LB	Taquicardia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía, isquemia...	
	Micofenolat o de mofetilo	Micofenolato de mofetilo	Inhibe iosina monofosfato deshidrogenasa	Sepsis, candidiasis gastrointestinal, herpes zóster, neumonía...	
	Fármacos biológicos	Infliximab	Infliximab	Anti-TNF alfa	Infecciones tracto respiratorio, anemia, leucopenia, incremento de lípidos, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas y vómitos, incrementos de enzimas hepáticas, rash, dolor musculoesquelético
		Etanercept	Etanercept	Anti-TNF alfa	
		Adalimumab	Adalimumab	Anti-TNF alfa	
		Ustekinumab	Ustekinumab	Anti-IL12 e IL23	
		Secukinumab	Secukinumab	Anti-IL7A	
Ixekizumab		Ixekizumab	Anti-IL17A y IL-17A/F		
Brodalumab		Brodalumab	Anti-IL-17A, IL17A/F e IL25		
Guselkumab		Guselkumab	Anti-IL23		
Tildrakizumab	Tildrakizumab	Anti-IL23			
Risankizumab	Risankizumab	Anti-IL23			

Tabla 2: Resumen de los tratamientos utilizados en psoriasis: Tópicos, fototerapia y sistémicos.

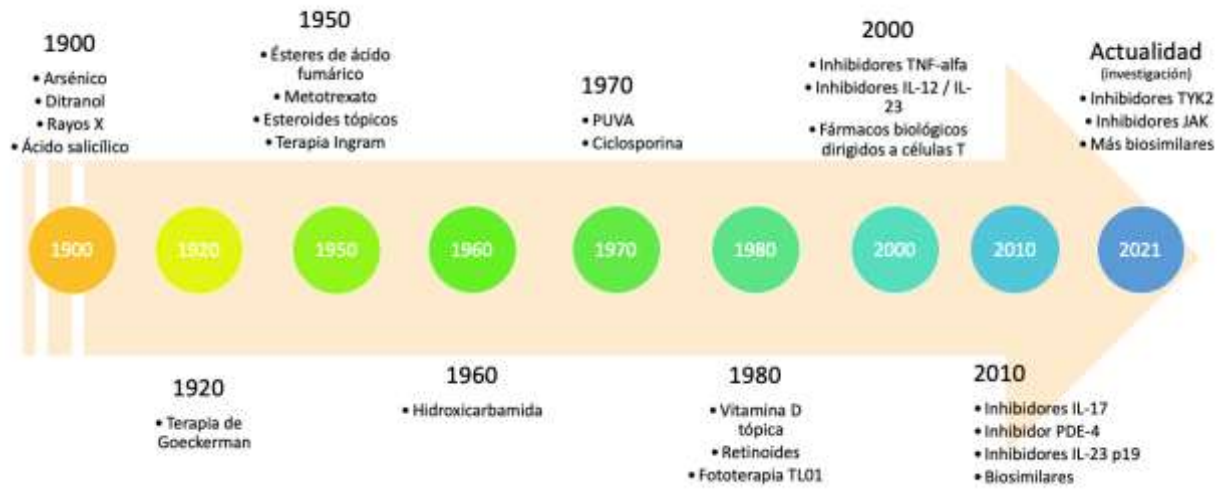


Figura 7: Evolución del tratamiento farmacológico en psoriasis en el último siglo. Adaptado de Reid C., Griffiths EM. (2019). Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. Acta Dermato-Venereologica, 100(3), <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971601/>

### 3. Comorbilidades

#### 3.1. Comorbilidades en psoriasis

La psoriasis es una enfermedad multifactorial que se asocia con otras múltiples enfermedades denominadas comorbilidades. Muchas veces, los pacientes no conocen las comorbilidades a las que se asocia la psoriasis (Kagan C et al, 2021).

Entre las comorbilidades más conocidas se encuentran la depresión, la artritis psoriásica, las enfermedades cardiovasculares y la enfermedad inflamatoria intestinal (Santos Paim de Oliveira MF et al, 2015). Sin embargo, son numerosos los estudios que parecen mostrar la presencia de otras comorbilidades hasta ahora no descritas en la bibliografía disponible.

De este modo, la psoriasis parece estar directamente relacionada con otras patologías como la enfermedad renal, determinadas neoplasias y la artritis psoriásica, además de las citadas anteriormente (Kvist-Hansen A et al, 2018).

La gravedad y la presencia de comorbilidades se agrava todavía más en la población pediátrica. Los niños con psoriasis son más propensos a desarrollar hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, síndrome metabólico, síndrome del ovario poliquístico, enfermedad hepática no alcohólica y la elevación de enzimas hepáticas, con un riesgo incrementando entre un 40 y un 75% (Tollefson MM et al, 2018). Así mismo este estudio observó que la obesidad fue un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión en esta población. Otro estudio muestra una mayor incidencia de obesidad, de infecciones graves, afecciones psiquiátricas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y de artropatía idiopática juvenil en población pediátrica con psoriasis frente a pacientes sanos (Paller AS et al, 2019).

La psoriasis incrementa significativamente el riesgo de mortalidad, especialmente cuando la psoriasis es grave. Esta mortalidad se ve incrementada tanto para las causas cardiovasculares como para las no cardiovasculares como la hepática, la renal y la asociada a neoplasias. (Dhana A et al, 2019).

### **3.2 Enfermedad hepática**

La enfermedad del hígado graso no asociada a alcoholismo es una comorbilidad de la psoriasis que puede llegar a producir fibrosis hepática (Ortolan et al, 2019; Olabola A et al, 2018).

En la esteatosis hepática no alcohólica se produce una inflamación de las células hepáticas que pueden causar daños en el mismo. Debido a la lesión celular hepática crónica producida por la inflamación se produce el acúmulo excesivo de tejido conectivo en el hígado que da lugar a la fibrosis hepática. Según la fibrosis va avanzando se va comprometiendo tanto la estructura como la función hepática dando lugar a la cirrosis hepática. El principal problema de la esteatosis hepática y la fibrosis hepática es que ambas entidades son asintomáticas. Los síntomas aparecen tardíamente por los efectos deletéreos tanto en la estructura como en la función hepática pudiendo producir hipertensión portal, ictericia, encefalopatía portosistémica, ascitis o sangrado por varices. Todo ello, puede acabar produciendo una insuficiencia hepática que en los casos más graves puede llegar a ser potencialmente letal.

Las principales recomendaciones para el hígado graso no alcohólico son: disminución de peso corporal, ingesta de una dieta variada y saludable, realización de ejercicio de forma habitual y ausencia de ingesta de alcohol. A pesar de que se están investigando diversos tratamientos antidiabéticos y el uso de vitamina E para el tratamiento del hígado graso, en la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico aprobado para esta patología.

Uno de los aspectos a tener en cuenta en esta comorbilidad es que diversos fármacos de uso sistémico en patología grave de psoriasis entre los que destaca el metotrexato, tienen una gran hepatotoxicidad. De este modo, esta posible comorbilidad debería de tenerse en cuenta a la hora elegir el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis.

### **3.3 Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial es una comorbilidad común, sobretodo en pacientes que asocian artritis psoriásica y presentan un elevado índice de masa corporal (donde el riesgo de padecer hipertensión parece aumentar un 13% por cada punto de aumento

del índice de masa corporal) y en pacientes con psoriasis de inicio tardío (un 4% más cuando el inicio ha sido posterior a los 40 años) (Queiro R et al, 2019).

La hipertensión en pacientes con psoriasis grave puede ser un factor de riesgo para precisar intervenciones quirúrgicas cardiovascular que se ve incrementando a su vez con la presencia de la artritis psoriásica (Hsien-Yi C et al, 2018).

Un estudio realizado en más de 250.000 pacientes demostró que no solo la hipertensión era una comorbilidad asociada a la psoriasis como ya estaba descrito, sino que, así mismo, la psoriasis es una comorbilidad de la hipertensión. De este modo, los pacientes con hipertensión tienen un mayor riesgo de padecer psoriasis que los pacientes con una tensión arterial dentro de los valores fisiológicos (Ha-Na K et al, 2018).

La hipertensión arterial es la patología producida por una elevación persistente de la presión arterial por encima de 140/90 mm de Hg. Son numerosas las causas que pueden llegar a producir hipertensión arterial entre las que se debe diferenciar entre las causas no modificables y las causas modificables.

Dentro de las causas no modificables destacan su asociación al factor genético, al sexo masculino hasta que la mujer alcanza la edad de la menopausia, a la edad de forma directamente proporcional a la patología y a la raza negra. Las causas modificables son principalmente el sobrepeso, la obesidad y una vida sedentaria. Además, existen otras causas que favorecen el desarrollo de la hipertensión arterial como factores endocrinos y hormonales, diversos fármacos (como la ciclosporina o los AINEs) y drogas como el alcohol, la nicotina y la cocaína.

Las líneas terapéuticas de la hipertensión arterial están claramente diferenciadas entre las que implican la mejora de los hábitos de vida con el consumo de una dieta saludable y la práctica de ejercicio físico frecuente y los tratamientos farmacológicos. Entre los tratamientos farmacológicos para la hipertensión arterial encontramos diuréticos, beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

Una hipertensión arterial mal controlada puede provocar complicaciones cardiovasculares como el infarto de miocardio o un ictus. Asimismo, la hipertensión arterial produce un deterioro de la función renal.

### **3.4 Patología cardíaca y vascular**

En un estudio realizado en la población coreana las personas que padecían psoriasis mostraron una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además, se mostró un mayor riesgo de infarto de miocardio en ambos sexos mientras que en el caso de accidente cerebrovascular isquémico el incremento se produjo en la población femenina (Ji Jung K. et al, 2019).

La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad de la psoriasis con mayor mortalidad en los pacientes, especialmente en aquellos en los que padecen una psoriasis de inicio temprano o grave. Parece ser, que la inflamación producida por IL-17 puede ser el vínculo entre la psoriasis y la comorbilidad cardiovascular (Benjamin L. et al, 2018).

En un estudio realizado en más de 113.000 pacientes se mostró una clara correlación entre la psoriasis y los infartos de miocardio. Además, esta prevalencia fue mayor en los pacientes con psoriasis que padecían hipertensión, dislipemia o diabetes mellitus que son a su vez, comorbilidades de la psoriasis (Masayuki S. et al, 2019).

Asimismo, en los pacientes con psoriasis y depresión todavía se vio más incrementando el riesgo de padecer una cardiopatía isquémica o una enfermedad cerebrovascular tanto en hombres como en mujeres (Hu SCS. et al, 2019).

Un infarto de miocardio es un síndrome agudo caracterizado por la aparición brusca de un cuadro isquémico en una zona del corazón debido a una obstrucción total y aguda de una de las arterias coronarias. Los síntomas asociados al infarto agudo de miocardio son dolor intenso en el pecho y en la zona precordial que puede irradiar a zona mandibular, brazo izquierdo, hombro, espalda y cuello, mareo, náuseas, malestar general y sudoración intensa.

El tratamiento indicado en un infarto agudo de miocardio es la nitroglicerina, los trombolíticos, los beta-bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los anticoagulantes y los antiagregantes plaquetarios.

### **3.5 Hiperuricemia**

En un estudio realizado en Taiwán se mostró una asociación significativa entre la gota y la psoriasis. Dicha asociación no variaba teniendo en cuenta el género, afectando

a ambos sexos por igual; sin embargo, en los pacientes con una edad comprendida entre 41 y 50 años la asociación entre ambas patologías fue más significativa (Hu SCS. et al, 2018).

Además, otro estudio mostró la correlación significativa y proporcional entre la elevación del ácido úrico y el PASI, así como, con manifestaciones articulares en pacientes con psoriasis en placas (Hernández-Collazo, AA et al, 2018).

La hiperuricemia es la patología basada en la elevación del ácido úrico plasmático por niveles superiores a 7 mg/dL. El ácido úrico es un producto final consecuencia de la degradación de determinadas proteínas que se excreta a través del riñón formando parte de la orina.

La hiperuricemia se puede producir tanto por un incremento en la producción o generación de ácido úrico como por una disminución de su excreción a través de la orina. Se produce un aumento de la producción de ácido úrico en dietas con un alto contenido proteico y/o alcohólico, en patologías tumorales de la sangre, en la enfermedad de Paget, en la psoriasis y cuando se produce una pérdida brusca de la masa muscular.

Cuando la función tiroidea se encuentra alterada, hay insuficiencia renal o se consumen ciertos medicamentos como los diuréticos, utilizados ampliamente para el tratamiento de la hipertensión, la aspirina, la levodopa o la ciclosporina, se produce una disminución de la eliminación de ácido úrico a través de la orina.

Las principales complicaciones de la hiperuricemia son la aparición de los cálculos renales o nefrolitiasis que da lugar a la aparición de cólicos nefríticos y el deterioro general y progresivo de la función renal o nefropatía por uratos. Asimismo, la hiperuricemia puede producir ataques agudos de inflamación articular o ataques de gota, siendo el más característico la podagra o inflamación del primer dedo del pie.

Cuando la hiperuricemia es asintomática no se indica tratamiento farmacológico, pero se recomienda la disminución del consumo de purinas en la dieta. Sin embargo, en pacientes con ataques repetidos de gota o con cualquier tipo de afectación renal se recomienda además de una modificación de la dieta y una abstención completa del consumo de alcohol, el tratamiento farmacológico. El tratamiento farmacológico de la hiperuricemia se divide en dos grandes grupos, por un lado, los fármacos que inhiben la xantina oxidasa y que, por tanto, disminuyen la producción de ácido úrico entre los que encontramos el alopurinol y el febuxostat. Por otro lado, los fármacos uricosúricos o

fármacos que incrementan la eliminación renal del ácido úrico, el probenecid y la benzbromarona. Siendo, de forma general, el alopurinol el tratamiento de elección.

### **3.6 Patología psiquiátrica**

La depresión es una comorbilidad de la psoriasis que junto con la ansiedad y el estrés percibido está directamente relacionada con la gravedad de la misma (Tribó MJ et al, 2019; Sree S Kolli et al, 2018).

Además, un estudio que incluyó a más de un millón y medio de participantes mostró que la depresión asociada a psoriasis se encontraba incrementada en pacientes con edad comprendida entre 20 y 50 años, en el sexo femenino, con bajos ingresos y con otras comorbilidades asociadas a la psoriasis como la cirrosis hepática, la enfermedad renal o las patologías cardiovasculares (Hu SCH. et al, 2019).

La psoriasis es una enfermedad con una evidente carga emocional debido a que, muchos pacientes, tienen dificultades en el desarrollo tanto de su vida personal como laboral. La psoriasis en numerosas ocasiones es considerada por la población general como una patología contagiosa lo que dificulta la vida social de los enfermos que la padecen. No obstante, nuevos estudios muestran como las citocinas proinflamatorias que se encuentran incrementadas en la psoriasis, así como en otras patologías dermatológicas como la dermatitis atópica o la hidradenitis supurativa, están relacionadas de manera causal con la sintomatología depresiva en la psoriasis (Delaram F et al, 2018).

Los pacientes con psoriasis no solo tienen una mayor propensión a padecer depresión, sino que, la psoriasis también es un factor de riesgo para sufrir ansiedad (Tzur-Bitan D, 2019) y para tener una baja autoestima (Fouad-Alariny A et al, 2019).

La depresión es la patología caracterizada por tener sentimientos de melancolía o infelicidad y con el hecho de sentirse abatido o derrumbado, que interfieren con la vida diaria durante semanas.

Los síntomas principales de la depresión son un estado de ánimo bajo o irritable, la dificultad para conciliar el sueño o el exceso de mismo, cambios importantes en el apetito, cansancio y falta de energía, sentimiento de inutilidad, culpa y odio a sí mismo, dificultad para concentrarse, sentimientos de desesperanza o abandono, pérdida de



placer en actividades que lo hacían feliz y pensamiento repetitivo sobre el suicidio y la muerte.

El tratamiento farmacológico para la depresión mayor se basa en fármacos antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, duales, melatoninérgicos e IMAOs) y fármacos eutimizantes (litio, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y asenapina). Asimismo, se recomienda la combinación del tratamiento farmacológico con un tratamiento psicológico.

Los trastornos de ansiedad están caracterizados por la presencia de sensación de miedo, temor o inquietud que puede llegar a interferir con las actividades diarias. Los trastornos de ansiedad no solo incluyen pensamientos o creencias ansiosas, sino que en muchas ocasiones aparecen síntomas físicos como mareos, falta de aire, latidos cardíacos acelerados y dolores o molestias inexplicables. El tratamiento de los trastornos de ansiedad incluye terapia psicológica, técnicas de relajación y fármacos ansiolíticos y en algunos casos antidepresivos.

La psoriasis debido a las alteraciones emocionales y de salud mental que produce también se correlaciona directamente con la disfunción sexual tanto en el sexo masculino como en el femenino (Shu-Kurizky P, 2018; Molina-Leyva A, 2019).

Una revisión sistemática y un meta análisis mostraron un riesgo significativamente mayor de padecer esquizofrenia en pacientes con psoriasis frente a pacientes sanos (Ungprasert P, 2019).

En los pacientes con psoriasis también es común una alteración o trastorno del sueño. Puede llegar a afectar hasta al 85% de los pacientes y tiene una implicación directa con otras comorbilidades asociadas a la psoriasis como las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la depresión. Este déficit de sueño fue especialmente destacable en pacientes con psoriasis moderada o grave, con un alto índice de masa corporal, en el sexo femenino y en pacientes fumadores, no relacionándose con la edad (Smith MP et al, 2019). Otro estudio sugiere que el Síndrome de la Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS) podría ser una comorbilidad de la psoriasis que afecte directamente a los trastornos del sueño en los pacientes (Kabeloglu Ilbay V et al, 2019).

La esquizofrenia es una enfermedad cerebral grave caracterizada por síntomas psicóticos que llegan a distorsionar el pensamiento de los pacientes (alucinaciones,

delirios, dificultad de organización de pensamientos...), síntomas negativos que les hacen parecer personas deprimidas y retraídas y síntomas cognitivos (dificultad en la toma de decisiones y a la hora de prestar atención). Para el tratamiento de la esquizofrenia se utilizan fármacos antipsicóticos.

### **3.7 Patología gastrointestinal**

La enfermedad inflamatoria intestinal es una comorbilidad asociada a la psoriasis. En un estudio realizado en pacientes con psoriasis se mostró una correlación entre la enfermedad y diferentes síntomas de patología gastrointestinal como el dolor abdominal, hinchazón, la diarrea, el moco en las heces la sangre en las heces y la pérdida de peso involuntaria (Feldman SR et al, 2018).

En un estudio en el que se analizaron más de 7 millones de pacientes también se mostró una asociación significativa entre la psoriasis y el riesgo de padecer la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (Yun F et al, 2018). Esta comorbilidad parece estar incrementada en la psoriasis grave y en la población joven (Yong-Lee J et al, 2019).

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad crónica que cursa con la inflamación del tubo digestivo en las fases activas o brotes y la remisión de la inflamación en las fases inactivas. La enfermedad inflamatoria intestinal engloba a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn.

La principal diferencia entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn es que en la colitis ulcerosa la inflamación se produce en el colon, mientras que, en el caso de la enfermedad de Crohn, puede aparecer en cualquier zona del tubo digestivo. Diversos factores son condicionantes del desarrollo de ambas enfermedades entre los que destacan los factores genéticos, los ambientales y la microbiota intestinal. Los principales síntomas son dolor abdominal, rectorragias, pérdida de peso y pérdida de apetito y pueden dar lugar a numerosas complicaciones como las obstrucciones intestinales, las úlceras o las fístulas.

Para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se recomienda los cambios en el estilo de vida y en caso necesario la alimentación enteral o la cirugía. Con respecto al tratamiento farmacológico destacan los AINEs, los corticoesteroides, los

inmunosupresores, los antibióticos, los probióticos y la terapia biológica (Pfeifer EC et al, 2017).

Asimismo, un estudio realizado en California mostró que los pacientes con psoriasis tenían 1,16 veces más riesgo de desarrollar diverticulitis que los pacientes sanos (Lee EB et al, 2019).

### **3.8 Dislipemia**

La dislipemia se considera una comorbilidad de la psoriasis debido a que se produce un incremento de los triglicéridos, de la relación ApoB/ApoA1 y una disminución de los valores de Apo A1 y del HDL, dando lugar a signos de aterosclerosis temprana (Dinic M et al, 2016).

La psoriasis no solo se relacionó con el incremento de los triglicéridos, sino que, también lo hizo con el aumento del índice de masa corporal, incluso en población adolescente (Shereberk-Hassidim R et al, 2019).

Otros estudios también muestran la asociación de la psoriasis con la hiperlipidemia (Feldman SR et al, 2018) y con la hipercolesterolemia (Blegvad C et al, 2019). Las dislipemias en los pacientes con psoriasis, así como la hipertensión, el número de articulaciones inflamadas y una edad por encima de 40 años se relacionan directamente con enfermedades cardiovasculares en la psoriasis (Queiro R et al, 2019).

La dislipemia es la patología producida por una concentración elevada de lípidos plasmáticos, ya sea el colesterol, los triglicéridos o ambos, o por una concentración disminuida de HDL. Está directamente relacionado con el estilo de vida, con diversas patologías, con un factor genético y con el consumo de ciertos medicamentos. Las dislipemias pueden producir aterosclerosis que en casos graves pueden llegar a producir un angor cardíaco, un accidente cerebrovascular, un infarto de miocardio o una arteriopatía periférica.

El tratamiento de la dislipemia se basa en cambios en el hábito de vida con el consumo de una dieta baja en grasas y la práctica de ejercicio frecuente. En el caso de que dichas medidas sean insuficientes se recomienda el tratamiento farmacológico.

Las **estatinas** actúan inhibiendo reversible y competitivamente la HMG-coA reductasa (hidroximetilglutaril-coA reductasa) de manera que provoca una acción

hipolipoproteinemiante al reducir la biosíntesis intracelular hepática de colesterol y la disminución de su depósito celular. De este modo disminuyen los niveles de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos. Además, tienen un efecto pleiotrópico que reduce y en algunos revierte las lesiones ateroscleróticas.

La colestiramina y el colestipol son **moléculas fijadoras de ácidos biliares** que provocan el aumento de la eliminación de las sales biliares y además disminuyen las concentraciones plasmáticas de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos.

La ezetimiba produce una **inhibición específica de la absorción intestinal** del colesterol por la inhibición de proteínas transportadores de la pared intestinal.

Los **derivados del ácido fenoxiisobutírico** o fibratos (clorfibrato, bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo) estimulan el receptor activado de proliferación de peroxisomas alfa (PPAR-alfa) que consigue la regulación de genes de varias enzimas implicadas en el metabolismo lipídico provocando la disminución de los triglicéridos y en menor medida del colesterol (Figura 8).

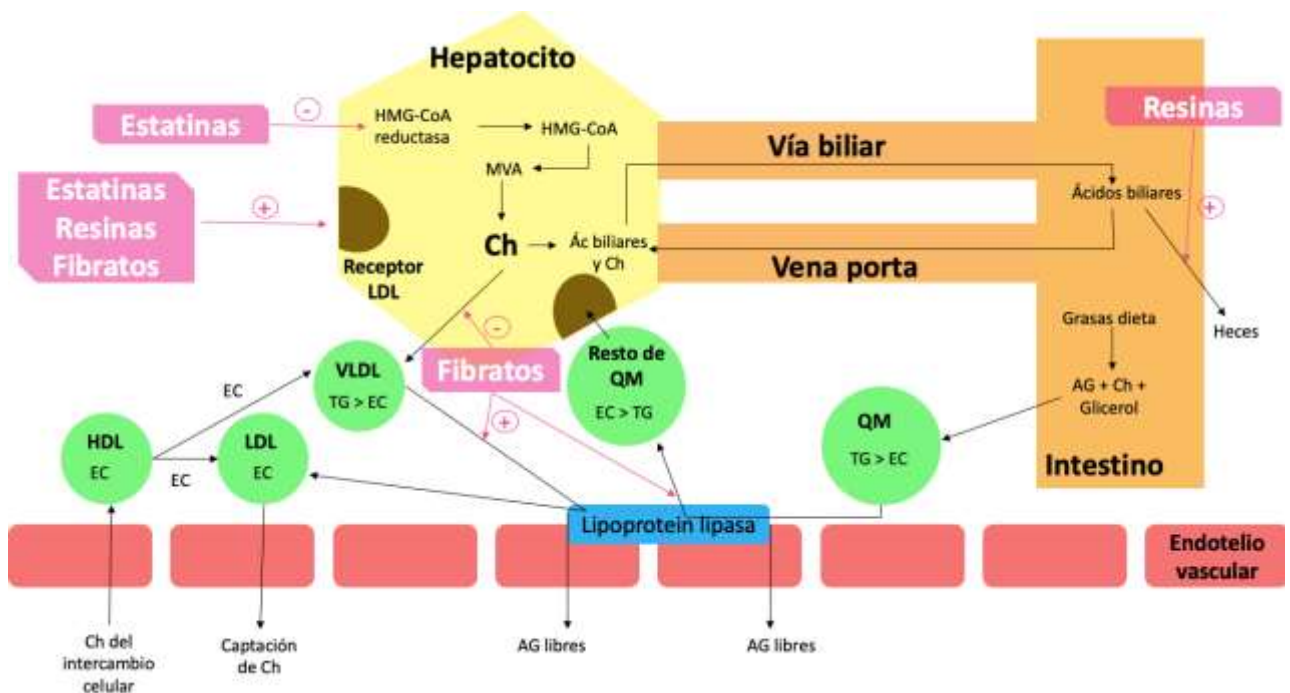


Figura 8: Tratamiento farmacológico de las dislipemias. Adaptado FarmaFir Valencia.

### 3.9 Diabetes

La psoriasis se ha asociado de manera significativa con el aumento del riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (Mamizadeh M. et al, 2019). Aunque este aumento de

la prevalencia no se correlacionó ni con la edad del paciente ni con la gravedad de la psoriasis (Holm JG. et al, 2019).

La diabetes mellitus es una patología caracterizada por niveles de glucosa plasmática elevados. Mediante los alimentos que consumimos se obtiene glucosa que pasará a sangre; dichos niveles de glucemia se regulan a través de la liberación de insulina.

Dentro de la diabetes mellitus diferenciamos dos tipos principalmente, aunque también existe la diabetes gestacional. La diabetes mellitus tipo 1 o diabetes juvenil se produce porque el cuerpo no es capaz de sintetizar insulina o lo hace una cantidad muy deficiente. Es la diabetes menos común y a pesar de que se puede presentar a cualquier edad, lo común es diagnosticarla en niños, adolescentes o adultos jóvenes. El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 es la inyección de insulina diariamente o el trasplante de páncreas o celulares insulares.

La diabetes mellitus tipo 2 es la diabetes más común, en este caso el incremento de la glucemia es debido a la resistencia del cuerpo a la acción de la insulina. La diabetes mellitus tipo 2 está directamente asociada con los hábitos y el estilo de vida

Los síntomas principales de la diabetes mellitus son fatiga, polifagia, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y visión borrosa. El principal problema de la diabetes mellitus es el gran número de complicaciones que puede llegar a ocasionar. Entre ellas, cabe destacar los problemas oculares pudiendo llegar a producir sensibilidad extrema a la luz y ceguera; úlceras e infecciones tanto en la pierna como en el pie (el conocido pie diabético) que pueden llegar a requerir la amputación del miembro afectado; daños en los nervios del cuerpo ocasionando dolor, hormigueo, pérdida de la sensibilidad, problemas en la digestión de los alimentos o disfunción eréctil; problemas renales, debilitamiento del sistema inmune e incremento del riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco (Figura 9).

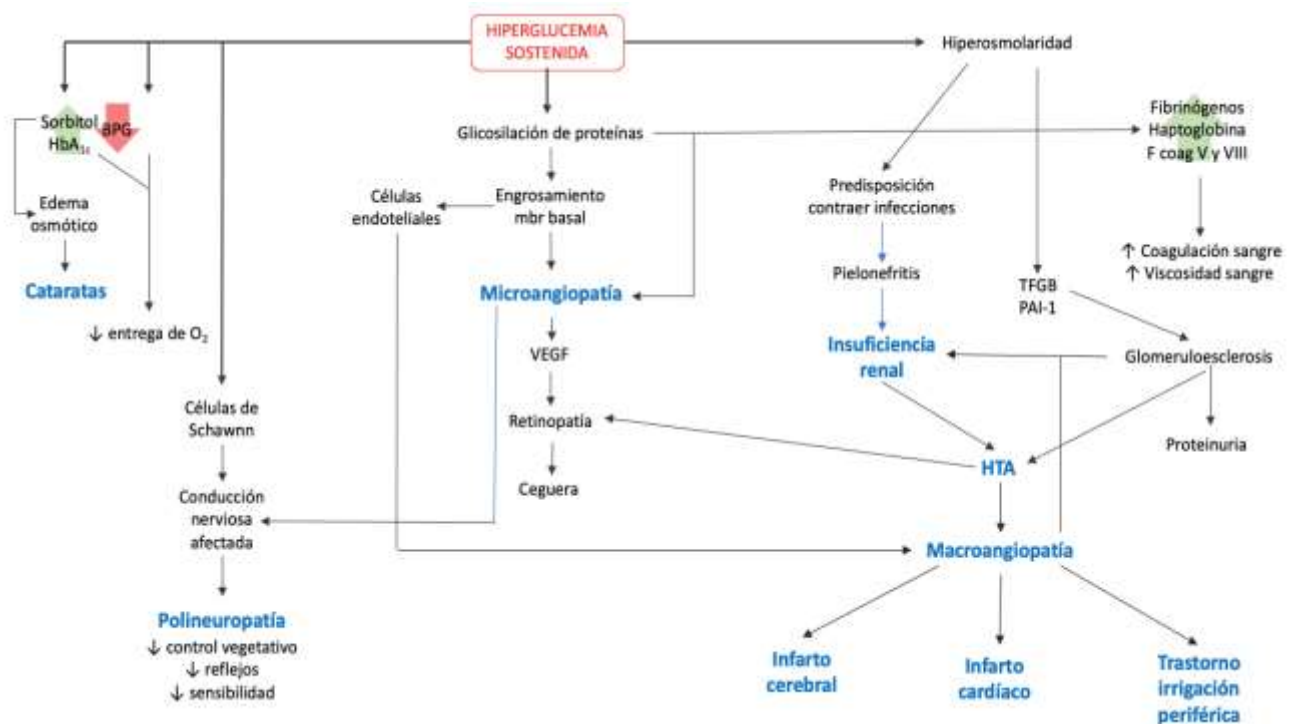


Figura 9: Esquema de síntomas y complicaciones de la hiperglucemia sostenida. Adaptado Silbernagl Lang. Fisiopatología Texto y atlas. Editorial Panamericana. 3ª edición

El tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 se basa inicialmente en la modificación de los hábitos de vida y en el caso necesario la administración de fármacos antidiabéticos orales.

Dentro de los fármacos antidiabéticos orales encontramos los estimulantes de la secreción de la insulina (sulfonilureas y derivados de la meglitina). Las **sulfonilureas** son derivados de sulfamidas que se fijan al canal de potasio dependiente de ATP en las células beta del páncreas, provocando su cierre. De este modo, se produce la despolarización de la célula que favorece la entrada del calcio y se promueve la liberación de insulina. Dentro de las sulfonilureas encontramos la acetohexamina, la tolbutamida, la tolazamida, la clorpropamida, la glibenclamida, la glibornurida, la glicazida, la glimepirida, la glipentida, la glipizida y la gliquidona.

Los **derivados de la meglitinida** actúan fijándose a la subunidad SUR1 del canal de potasio dependiente de ATP en las células beta del páncreas produciendo al igual que los anteriores la despolarización y la posterior liberación de insulina. La principal diferencia con las sulfonilureas es que se produce un mejor control de la hiperglucemia

postprandial debido a que son estrictamente dependientes de la presencia de glucosa. Dentro de este grupo se encuentra la nateglinida y la repaglinida.

Otro tipo de fármacos antidiabéticos son los que disminuyen la resistencia a la insulina (biguanidas y tiazolidindionas). La metformina es una **biguanida** que activa una proteincinasa dependiente de AMP a nivel hepático y muscular. De este modo, produce el aumento de la penetración de glucosa en los tejidos, la reducción de la gluconeogénesis hepática, la reducción de la absorción intestinal de la glucosa y además mejora el perfil lipídico. Es el fármaco de elección para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

La **tiazolidindionas** o glitazonas actúan sobre uno de los subtipos del receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas gamma provocando el aumento de la captación de glucosa a nivel periférico, el aumento de la actividad de la glucógeno sintasa en el músculo cardíaco y reduce la gluconeogénesis hepática.

Los fármacos que inhiben la absorción de glucosa constituidos por los inhibidores de la alfa glucosidasas también forman parte de los antidiabéticos orales. Dentro de estos se encuentran la acarbosa y el miglitol que reducen la formación de monosacáridos y la disponibilidad de la glucosa y otras hexosas para ser absorbidas en el intestino.

Los fármacos coadyuvantes de la insulina son los **miméticos del GLP-1** entre los que encontramos la exenatida y la liraglutida que se unen y activan el receptor de GLP-1 y provoca la estimulación de la secreción de insulina, la supresión del glucagón postprandial, el control de la saciedad en el cerebro y el enlentecimiento de la evacuación gástrica.

Los fármacos **inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4** o gliptinas (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y gemigliptina) inhiben la DDP-4 prolongando la duración de las incretinas endógenas GLP-1 y GIP, aumentando la síntesis y la secreción de la insulina.

Finalmente, encontramos los fármacos inhibidores del **cotransportador de sodio-glucosa tipo 2** (SGLT2) (empagliflozina, dapagliflozina y canagliflozina) son inhibidores del cotransportador de sodio glucosa tipo 2 que se encuentra en el riñón y que regula la reabsorción de la glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación.

Fármacos			Mecanismo acción	Efectos adversos
Estimulantes de la secreción de insulina	Sulfonilureas	Acetohexamida Tolbutamida Tolazamida, Clorpropamida Glibenclamida Glibornurida Glicazida Glimeperida Glipentida Glipizida Gliquidona	Fijan canal de K <sup>+</sup> dependiente de ATP → cierre → despolarización → entrada de Ca → liberación de insulina	Hipoglucemia Aumento de peso Molestias gastrointestinales (GI) Reacciones de hipersensibilidad (HPS)
	Derivados de la meglitinida	Repaglinida Nateglinida		Hipoglucemia Molestias GI HPS Aumento de peso
Disminuyen la resistencia a la insulina	Biguanidas	Metformina	Activa proteincinasa dependiente de AMP → aumento de la penetración de glucosa en los tejidos	Anorexia Náuseas Molestias GI Diarrea Acidosis láctica
	Tiazolidindionas	Rosiglitazona Pioglitazona Ciglitazona	Unión receptor nuclear activado por el proliferador de peroxisomas gamma → aumento captación glucosa	Edemas Anemia Molestias GI IAM Cáncer vejiga
Inhiben absorción de glucosa	Inhibidores de alfa glucosidasas	Acarbosa Miglitol	Inhiben alfa glucosidasa → disminución disponibilidad de glu	Flatulencia Distensión abdominal Diarrea
Coadyuvantes de la insulina	Miméticos del GLP-1	Exenatida Liraglutida	Unión y activación de GLP-1 → secreción de insulina	Náuseas y vómitos Hipoglucemia
Inhibidores de la DPP-4	Gliptinas	Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina Gemigliptina	Inhiben DPP-4 → aumento de la duración de incretinas endógenas	Hepatotoxicidad Hipoglucemia Vómitos Estreñimiento Cefalea
Inhibidor de SGLT-2	Inhibidores de SGLT-2	Empaglifozina Dapaglifozina Canaglifozina	Inhibe SGLT-2 → disminución reabsorción renal de glucosa	Hipoglucemia Infecciones generales Poliuria y disuria Cetoacidosis diabética

**Tabla 3: Fármacos, mecanismos de acción y efectos adversos en el tratamiento de la diabetes.**

Los estudios asocian el incremento de los niveles de IL-1, IL-6 y TNF-alfa con una disminución de la sensibilidad a la insulina que es lo que ocasiona la comorbilidad de la psoriasis. La señalización PDE4-cAMP también interfiere en el metabolismo de lípidos y se asocia a la hipercolesterolemia y al síndrome metabólico. El apremilast utilizado para



el tratamiento de la artritis psoriásica y de la psoriasis en placa que no responde a otros tratamientos actúa inhibiendo la fosfodiesterasa-4 aumentando los niveles de AMPc y disminuyendo la respuesta inflamatoria, parece no solo mejorar la patología de la psoriasis, sino que en pacientes con psoriasis y comorbilidad diabética parecen no necesitar el tratamiento antidiabético (Lanna C. et al, 2019).

Asimismo, otro estudio muestra como el etanercept, fármaco antipsoriásico para la psoriasis que no responde a ciclosporina, metotrexato o fototerapia y que actúa inhibiendo competitivamente al TNF y a su receptor haciéndolo biológicamente inactivo, también mejoró las comorbilidades de la diabetes y la artritis psoriásica (Pfeifer EC et al, 2017).

Del mismo modo, la metformina, tratamiento antidiabético oral por excelencia, parece regular negativamente la expresión de caspasa-1 y produce la inhibición del TNF-alfa y de IL-17A, de modo que, podría poseer una actividad antipsoriásica (Tsuji G et al, 2020).

También se han realizado estudios en pacientes con psoriasis con tratamientos antidiabéticos de tipo incretinas. Un estudio muestra como la administración de liraglutida, análogo de GLP-1 que actúa mediante la unión al receptor y su posterior activación que conlleva el incremento de la secreción de insulina en las células beta pancreáticas, mejora las lesiones de psoriasis especialmente en psoriasis extremadamente grave (Xu X et al, 2019).

Todos estos estudios parecen ser indicativos de la importancia de la elección del tratamiento tanto antipsoriásico como antidiabético debido a que se pueden mejorar ambas patologías de forma concomitante.

### **3.10 Otras comorbilidades**

La osteoporosis es una posible comorbilidad asociada a la psoriasis. Los estudios muestran un riesgo incrementado en pacientes con psoriasis de padecer tanto osteoporosis como fracturas patológicas (Muñoz-Torres M et al, 2019). En la psoriasis se ha visto una deficiencia de vitamina D que induce a la pérdida de la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea se asoció negativamente con la edad, pero positivamente con el índice de masa corporal (Martínez-López A et al, 2019).

La psoriasis también parece asociarse con otras comorbilidades a nivel dermatológico como la rosácea y el acné vulgar, disminuyendo notablemente su calidad de vida. (Caldarola G et al, 2019).

Asimismo, en la psoriasis aparecen comorbilidades de diversas enfermedades autoinmunes entre las que destacan las enfermedades ampollosas autoinmunes, el vitíligo, la alopecia y la tiroiditis (Furue K et al, 2018).

La psoriasis también tiene una acción directa sobre la función renal. De este modo, los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades renales crónicas y la enfermedad renal en etapa terminal frente a pacientes sanos (Ungprasert P et al, 2018).

La obesidad y la enfermedad metabólica también se ha relacionado con la psoriasis. De modo que, la obesidad abdominal en hombres con IMC normal parece incrementar el riesgo de padecer psoriasis (Han J-H et al, 2019). Asimismo, la obesidad en la psoriasis parece ser más frecuente en pacientes con enfermedad cutánea que en pacientes con enfermedad articular (Queiro R et al, 2019). Además de que la obesidad sea más frecuente en pacientes con psoriasis se relaciona esta obesidad con el desarrollo de otras comorbilidades asociadas a la psoriasis (Couto-Bavoso N et al, 2019).

## 4. El pez cebra

### 4.1 El pez cebra como modelo de experimentación en inflamación crónica en piel

En la década de los 70 George Streinsinger (1927-1984) propuso el empleo del pez cebra en la Universidad de Oregón como modelo animal para el estudio de diversos procesos complejos de la biología como el sistema nervioso y el desarrollo. Streinsinger trabajó durante años con fagos y su intención inicial era trasladar el trabajo realizado en los fagos al pez cebra.

George Streinsinger gracias a la gran formación que poseía en el campo de la biología molecular identificó al pez cebra como un posible candidato para ser su modelo animal en la realización de experimentos en el laboratorio. El pez cebra se caracteriza por una alta tasa de reproducción y un mantenimiento fácil. A su vez, los embriones de pez cebra son transparentes, característica que los diferencia y los hace unos fuertes candidatos (Figura 10). Si se compara frente al ratón, el pez cebra resulta un modelo animal de fácil manipulación y económico.

Hasta la década de los 90 no se produjo la consolidación del pez cebra como modelo animal de experimentación. Dicha consolidación se obtuvo gracias a los trabajos de Christiane Nüsslein-Volhard (Tübingen, Alemania) y Wolfgang Driever y Marck Fishman (Boston, Estados Unidos) mediante la identificación de mutantes que afectan al desarrollo embrionario del pez cebra.

El pez cebra (*Danio rerio*) en la actualidad es uno de los modelos animales más importantes en el campo de la investigación científica junto con el ratón, la *Drosophila melanogaster* y *Caenorhabditis elegans*.

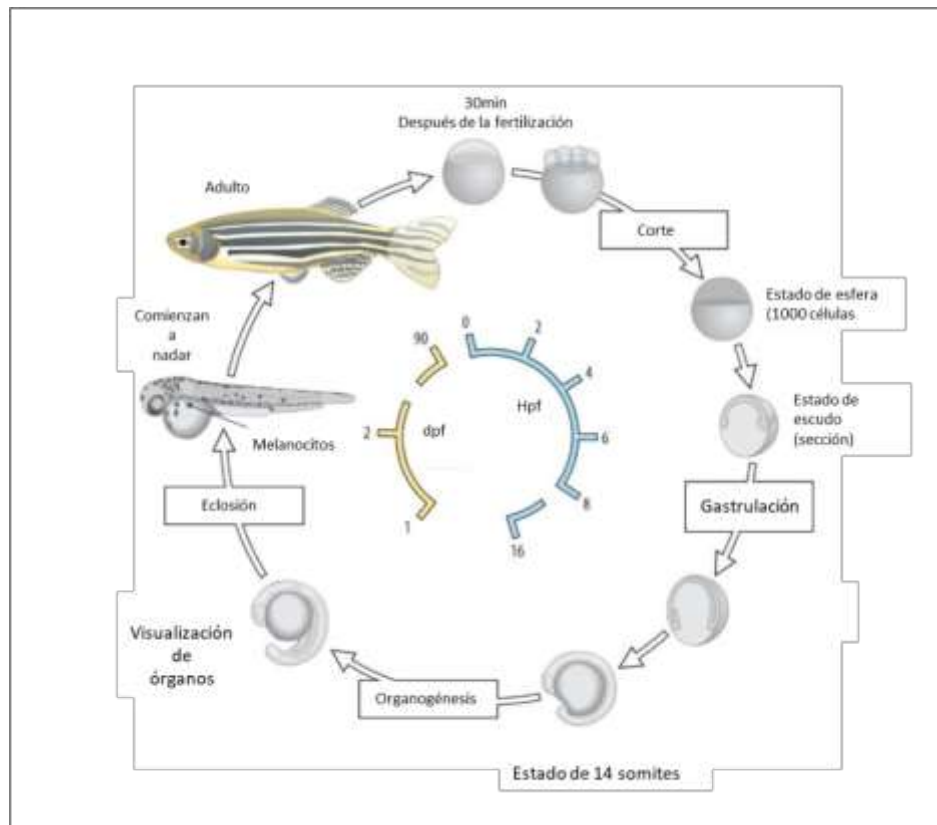
Son numerosas las ventajas del pez cebra entre las que destaca que es un animal vertebrado, de manera que es más cercano al ser humano filogenéticamente frente a otros modelos animales como *Caenorhabditis elegans*. El genoma del pez cebra está secuenciado en su totalidad y comparte el 70% de los genes con el ser humano, incrementándose hasta el 82% en referencia a algunas patologías del ser humano (Feng y et al, 2015). De este modo, se confirma una alta homología genética entre el pez cebra y el ser humano lo que permite la realización de estudios transgénicos entre ambas especies y la extrapolación de los resultados al ser humano. El pez cebra permite estudiar la función de genes implicados en los distintos procesos que ocurren durante

las primeras fases del desarrollo de los vertebrados y mediante la generación de peces transgénicos constituye un gran modelo para el estudio de la regulación génica in vivo.

El hábitat natural del pez cebra son los ríos de Asia central, con climas monzónicos con estaciones de lluvias abundante y épocas más secas que han permitido que el pez cebra se adapte a condiciones cambiantes y que sea capaz de sobrevivir en ambientes variables. Este hecho, facilita su mantenimiento en cautividad (Harpet C et al, 2011) así como el gran rango de tolerancia de los animales a diferentes factores.

En el ciclo vital del pez cebra la época de apareamiento se produce entre los meses de abril y agosto. Se trata de una especie ovípara en la que la puesta de huevos se produce en los márgenes de los ríos en los que vive. En el laboratorio las hembras pueden llegar a poner entre 200 y 300 huevos, iniciándose el desarrollo embrionario a las 24 horas y pudiendo alimentarse las larvas de manera independiente a los 5 días. Este hecho se debe tener en cuenta ya que la legislación actual sobre experimentación animal considera que un pez es animal a partir de que se inicia su alimentación exógena. De este modo, el uso de embriones de pez cebra para la realización de ensayos experimentales se considera un método alternativo y no experimentación animal. En condiciones óptimas, son únicamente tres meses el tiempo de generación (de huevo a huevo) lo que supone una gran ventaja debido a la alta tasa de producción de peces.

Otra de las ventajas del pez cebra es que sus embriones son transparentes. Este hecho, permite observar el desarrollo de los órganos internos del pez mediante métodos ópticos. Además, el desarrollo es rápido de manera que, se puede observar prácticamente todos los órganos del pez en apenas dos días. A las 24 horas se aprecia la segmentación del cerebro y se ha formado el tubo neural, las somitas y la notocorda. A los cinco días se han formado todos los órganos y sistemas, así como, los ojos y los oídos.



**Figura 10: Ciclo de vida y desarrollo embrionario del pez cebra** (Adaptado de [http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL3530/DEVO\\_03/devo\\_03.html](http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL3530/DEVO_03/devo_03.html)).

#### 4.2 Alteración de la integridad de la piel en mutantes de pez cebra

La integridad del epitelio de la piel depende de la asociación estable entre la dermis y la epidermis que está mediada por estructuras interconectadas de anclaje. Dichas estructuras están ubicadas y diseñadas de acuerdo con su función. De este modo, las células peridérmicas externas están unidas mediante uniones estrechas en una red horizontal que permite soportar el estrés mecánico (Bradner y Schulzke, 2015; Kiener et al 2008). Los desmosomas y las uniones adherentes se encuentran por debajo de las uniones estrechas de manera que garantizan una adhesión celular más profunda (Campbell et al, 2017), siendo la E-cadherina el componente más importante de las uniones adherentes (Stemmler, 2008). En los queratinocitos basales están presentes los hemidesmosomas y la adhesión focal que son responsables del anclaje de la membrana basal en la epidermis.

### 4.3 Mutantes spint1a

La caracterización del spint1a también conocido como hai1 se produjo mediante un cribado en pez cebra de mutagénesis por inserción (Amsterdam et al, 1999). Hai es un inhibidor de Matripasa 1 también conocida como ST14 y del activador del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFA). Ambas proteínas activan proteolíticamente algunos zimógenos y proteínas, además la matripasa 1 degrada las proteínas de la matriz extracelular (Carney et al, 2007; Mathias et al, 2007).

Tras 24 horas post fecundación, en los mutantes se encontraron agregados de queratinocitos basales tanto en el saco vitelino como en la extensión vitelina. Dichos queratinocitos se volvieron móviles dando lugar a un comportamiento fibroblastoide, a protuberancias citoplasmáticas y a la pérdida de contacto con las células vecinas. Además, mostraron propiedades parecidas a mesenquiales adicionales por la distribución citoplasmática de E-cadherina, en vez de participar en las uniones adherentes de la membrana celular. A su vez, los agregados epidérmicos poseían una alta cantidad de queratinocitos positivos para naranja acridina. Por otro lado, los leucocitos fueron atraídos fuertemente debido a la muerte celular y posteriormente permanecieron reclutados al cesar la muerte celular, señalando la inflamación como una consecuencia secundaria del fenotipo. Por último, se observó que la ablación de los leucocitos no produjo el rescate del fenotipo mutante. Y se observó que a las 26 horas post fecundación se reclutaron los macrófagos de manera anterior a los neutrófilos que no comenzaron a acumularse en el agregado hasta 36 horas post fecundación (Mathias et al, 2007). A través del comportamiento de los leucocitos se mostró la presencia de períodos anormales de motilidad alta y dirigida que fueron interrumpidos por pausas y con un mal funcionamiento en la migración inversa entre la piel y la vasculatura (Carney et al, 2007; Mathias et al, 2007). La muerte celular no se pudo evitar mediante la inhibición de p53, el tratamiento con inhibidor de caspasa o la microinyección de ARNm de la proteína anti-apoptótica Bcl-2, lo cual es indicativo de una muerte celular programada no identificada. Diversos autores hipotetizan que la muerte de los queratinocitos podría ser ocasionada por el desprendimiento de la membrana basal, proceso conocido como anoikis. Debido a la inhibición por contacto y la adquisición previa de propiedades de tipo mesenquimatoso los agregados muestran una proliferación aumentada a las 48 horas post fecundación. En estos estudios se observó

que el fenotipo de larvas deficientes Spint1a se rescató por completo a través de la inactivación de matriptase1a.





# Objetivos



**Los objetivos específicos de esta Tesis doctoral son:**

1. Estudio de las comorbilidades asociadas a psoriasis en una población de pacientes españoles. Efecto de la edad y el género.
2. Estudio de la eficacia de los diferentes tratamientos de fototerapia realizados en pacientes con psoriasis en los últimos 10 años por el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del impacto de las diferentes comorbilidades en los pacientes frente a su respuesta a la fototerapia.
3. Estudio del efecto de la glucemia y de fármacos antidiabéticos en la inflamación crónica en piel en modelos de pez cebra y organoides de epidermis humana.



# **Materialles**

**y**

# **Métodos**



## **1. Consideraciones Éticas**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia que otorgó su aval ético el #13/8. Todos los pacientes y familiares en riesgo fueron valorados en la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Se les informó del objetivo del estudio, así como de los riesgos y beneficios potenciales. Todos los sujetos participantes firmaron un consentimiento informado aceptando formar parte del presente estudio (Anexo 1 y 2).

## **2. Pacientes de psoriasis y controles**

### **2.1. Diseño del estudio**

Esta memoria constituye un estudio de las comorbilidades asociadas a psoriasis. Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de pacientes procedentes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, reclutados entre 2019 y 2021. Las historias clínicas de los pacientes se analizaron sin ningún tipo de cribado previo.

En el estudio participaron un total 300 individuos, 100 de los cuales formaron parte del grupo control y cuyos datos e historias clínicas fueron proporcionados por el servicio Aragonés de Salud. Los 200 pacientes incluidos en el grupo de estudio habían recibido fototerapia en los últimos 10 años en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El grupo control incluyó pacientes de manera aleatoria del Centro de Salud de Arrabal de Zaragoza y las únicas características que limitaron la inclusión al grupo control fueron ser mayor de 18 años, tener una analítica reciente (menor de 12 meses) así como, no padecer psoriasis.

Se estudiaron las patologías de los pacientes del grupo control a través de los informes de especialistas remitidos al médico de Atención Primaria, así como, por su tratamiento farmacológico incluido en su receta electrónica. Además, se incluyó en el

estudio la última analítica de dichos pacientes siendo siempre inferior al último año desde la inclusión del paciente en el estudio.

En el caso del grupo de estudio además de los informes de los especialistas, la receta electrónica y la analítica más reciente se incluyó en el estudio el informe de la fototerapia, así como su valoración inicial y final del PASI.

Todos los pacientes del estudio firmaron un consentimiento informado el cual se adjuntó en el anexo 1 para los pacientes del grupo de estudio del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca y en el anexo 2 para los pacientes del grupo control.

## **2.2. Factores de inclusión y de exclusión**

Los pacientes que se incluyeron en el estudio en el grupo de pacientes con psoriasis cumplían los 4 requisitos siguientes:

- Ser mayor de edad.
- Haber sido diagnosticado de psoriasis en placas generalizada y haber recibido fototerapia en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca en los últimos 10 años (2010-2020)
- Haber firmado el consentimiento informado (Anexo 1)
- Poseer una analítica reciente (menor 12 meses desde la inclusión del paciente en el estudio)

Los pacientes que se incluyeron en el estudio en el grupo control debían cumplir los siguientes requisitos:

- Ser mayor de edad
- No padecer psoriasis
- Tener una analítica previa de no más de un año de antigüedad.
- Haber firmado el consentimiento informado (Anexo 2)

Todos los pacientes que no cumplieron dichos criterios fueron excluidos del estudio.

## **2.3. Registro clínico de todos los casos índice.**

Entre enero de 2019 y marzo de 2021 se realizó una revisión de las historias clínicas (física e informática) de todos los casos índice, con una revisión posterior tras completar



el análisis en 17 de abril del 2021. Con los datos recopilados se llevó a cabo una base de datos en formato Excel, en la que se tuvieron en cuenta las siguientes variables.

Características del paciente:

- Año de nacimiento
- Grupo de edad (1, 2 o 3)
- Género (hombre/mujer)

Comorbilidades de los pacientes: se registró la presencia o ausencia de cada una de las siguientes comorbilidades, así como, el número total de las mismas

- Osteoporosis
- Patología psiquiátrica (subdivida en patología ansioso-depresiva y otras patologías psiquiátricas)
- Enfermedad hepática
- Enfermedad renal
- Hipertensión
- Patología cardíaca
- Patología vascular
- Diabetes
- Patología gastrointestinal
- Enfermedades dermatológicas
- Enfermedades autoinmunes e infecciosas
- Hiperuricemia
- Dislipemia
- Artritis
- Artritis psoriásica
- Anemia

Para el estudio de las comorbilidades se revisaron los informes de los especialistas en cada uno de los pacientes, así como, su tratamiento farmacológico presente en su receta electrónica.

Analíticas de los pacientes: se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros analíticos en los pacientes

- GOT
- GPT

- Gamma-GT
- Urea
- Creatinina
- CKD-EPI
- Glucosa
- Ácido úrico
- Colesterol total
- LDL
- HDL
- Triglicéridos
- Hematocrito
- Hemoglobina corpuscular media
- Hemoglobina
- Número de hematíes
- Volumen corpuscular medio
- Concentración de hemoglobina corpuscular media
- Ancho de banda eritrocitaria

Fototerapia de los pacientes: para la valoración de la fototerapia aplicada a los pacientes se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Tratamiento con fototerapia previa (sí/no)
- Número de ciclos de fototerapia
- Fecha de inicio del ciclo y fecha del fin
- Tratamiento actual de fototerapia
- Dosis de inicio
- Incremento de dosis
- Dosis final
- Número de sesiones actuales
- Número de sesiones anteriores
- Total acumulado actual
- Total acumulado anterior
- Sumatorio del total acumulado
- PASI inicial

- PASI final
- Mejoría con la fototerapia (PASI50, PASI75, PASI90, PASI100)

### **3. Estadística**

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS PASW Statistics para Mac. Para la realización de las gráficas se utilizó tanto Microsoft Excel como el programa citado anteriormente. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para ambas muestras que incluyó el porcentaje de distribución según sexo y edad, la media de edad, así como, su desviación estándar y la presencia o ausencia de las distintas comorbilidades, así como, el número total de las mismas y el porcentaje de ambos con respecto a sus respectivos grupos de estudio.

En los pacientes con psoriasis se analizó mediante estadística descriptiva la distribución del tipo de fototerapia recibida. Además, se valoró la obtención o no de los PASI 50, 75, 90 y 100.

Para el análisis estadístico, se realizaron tanto estadística descriptiva como comparativa entre los grupos y subgrupos de estudio.

Dentro de la estadística descriptiva se analizaron:

- Características de las muestras: distribución por género, media de edad y desviación estándar, distribución en los grupos de edad, presencia o ausencia de comorbilidades y número máximo de comorbilidades presentadas.
- Fototerapia de los últimos 10 años: tipo de fototerapia de los últimos 10 años y mejoría del tratamiento (PASI50, PASI75, PASI90, PASI100).

Dentro de la estadística comparativa:

- Diferencias entre comorbilidades entre los grupos de psoriasis y control: tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado.
- Diferencias entre comorbilidades teniendo en cuenta el género en los diferentes grupos: tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado
- Diferencias entre comorbilidades teniendo en cuenta el grupo de edad: tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado

- Diferencias entre los PASIs obtenidos en las diferentes comorbilidades: tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado
- Diferencia entre la fototerapia aplicada y los PASIs obtenidos: tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado

### **3.1 Selección de parámetros analíticos y comorbilidades**

Se realizó una revisión de la última analítica del paciente que debía cumplir el requisito de no tener una antigüedad superior a 12 meses. Inicialmente se trató de valorar los siguientes parámetros analíticos correlacionados con las comorbilidades estudiadas.

- Osteoporosis: calcio y vitamina D
- Patología hepática: GOT, GPT y Gamma-GT
- Patología renal: urea, creatinina y CDK-EPI
- Diabetes: glucosa y hemoglobina glicosilada
- Hiperuricemia: ácido úrico
- Dislipemias: colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos
- Anemia: hierro, transferrina, ferritina, hematocrito, hemoglobina corpuscular media, folato, reticulocitos, hemoglobina, número de hematíes, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media y ancho de distribución eritrocitaria.
- Inflamación: proteína C reactiva

Sin embargo, al tratarse de un estudio retrospectivo no todos los pacientes presentaron todos estos parámetros en su última analítica. De manera que, no se tuvieron en cuenta todos aquellos parámetros de los que no se tenían datos en al menos el 50% de los pacientes. De este modo, los siguientes parámetros quedaron fuera del estudio: calcio, vitamina D, hemoglobina glicosilada, transferrina, ferritina, folato, reticulocitos y proteína C reactiva.

### 3.2 Selección de las pruebas estadísticas

Tal y como se ha explicado con anterioridad se utilizaron los programas SPSS PASW Statistics para Mac y Microsoft Excel para el estudio estadístico. Para la estadística descriptiva se utilizaron: promedio, desviación estándar, mediana y porcentajes. En el caso de la estadística comparativa se utilizó prueba ANOVA para valorar que las muestras entre ambos grupos eran homogéneas y por tanto se podían comparar. En el resto de comparativas realizadas (citadas con anterioridad) se utilizó tabla de contingencia con prueba Chi cuadrado.

## 4. Animales

Las líneas de pez cebra (*Danio rerio* H.) de tipo silvestre fueron obtenidos del Zebrafish International Resource Center (ZIRC) y se utilizaron y manipularon de acuerdo con el manual del pez cebra (Westerfield, 2000). La línea transgénica de pez cebra *Tg(lyz:dsRED)<sup>nz50</sup>* (lyz: dsRED para simplificar) contiene las regiones reguladoras genómicas del gen de la lisozima C del pez cebra, promotor específico de neutrófilos, que controla la expresión de la proteína fluorescente roja DsRED2 (Hall et al., 2007) y la línea *Tg(NFkB-RE:eGFP)<sup>sh235Tg</sup>* (NF-kB:eGFP por simplicidad) (Kanter et al., 2011) fueron proporcionadas por los Profs. Phil Crosier y Stephen A. Renshaw, respectivamente. La línea mutante de pez cebra *Tg(spint1a)<sup>hi2217</sup>* (spint1a/hai mutante por simplicidad) (Amsterdam et al., 1999) fue proporcionada por el Prof. Matthias Hammerschmidt.

Los experimentos realizados cumplen con las Directrices del Consejo de la Unión Europea (Directiva 2010/63/UE) y el RD 53/2013 de España. Los experimentos y procedimientos se realizaron según lo aprobado por los Comités de Bioética de la Universidad de Murcia (números de aprobación # 75/2014, # 216/2014 y 395/2017). Todos los experimentos fueron realizados con larvas menores de 5 días.

## 5. Tratamientos químicos

Las larvas de pez cebra se descorionaron manualmente a 24 hpf. Las larvas se trataron desde 24 hpf. hasta 48 hpf. o 72 hpf. mediante inmersión a 28°C. La incubación

se llevó a cabo en una placa de 6 pocillos que contenía 20-25 larvas / pocillo en agua de huevos (60  $\mu\text{g}$  / ml de sales marinas en agua destilada) suplementada con dimetilsulfóxido (DMSO) al 1% para facilitar la absorción de los compuestos. Los tratamientos farmacológicos incluyeron el inhibidor de GLUT1 WZB117 (número de catálogo S7927, Selleckchem) y el de dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) Lenagliptin (número de catálogo S3031, Selleckchem). En algunos experimentos, las larvas fueron incubadas con glucosa (25 mM), galactosa (25 mM) o NAD<sup>+</sup> (1 mM) (todos de Sigma-Aldrich).

## **6. Imágenes de larvas de pez cebra**

Se obtuvieron imágenes *in vivo* de larvas de 72 hpf. empleando triclaína tamponada (200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) disuelta en agua de huevo como anestésico. Las imágenes fueron capturadas con un estereomicroscopio de epifluorescencia LEICA MZ16FA configurado con filtros fluorescentes verdes y rojos. Todas las imágenes se adquirieron con la cámara integrada en el estereomicroscopio y se analizaron para determinar el número de neutrófilos (lyz:dsRED) y su distribución en las larvas. Así mismo se contaron agregados teniendo en cuenta la morfología de los queratinocitos valorando si se observaba la recuperación o no de la piel.

Los datos obtenidos en larvas de pez cebra se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) y una prueba de rango múltiple de Tukey para determinar las diferencias entre los grupos con distribución de datos gaussianas. Los datos no paramétricos se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y la prueba de comparaciones múltiples de Dunn. Las diferencias entre dos muestras se analizaron mediante el test de la *t* de Student. Los gráficos de contingencia se analizaron mediante el test de la Chi-cuadrado (y la exacta de Fisher) y los estudios de correlación con el coeficiente de correlación de Pearson.

## 7. Cultivos organotípicos de epidermis humana en 3D

Para llevar a cabo los ensayos de piel en 3 dimensiones se utilizaron los queratinocitos humanos de la línea celular Ker-CT (ATCC CRL-4048). Los insertos se sembraron a día 0 con 160.000 células por inserto en formato de placa de 12 pocillos en 300  $\mu$ L de medio CnT-Prime (CellnTec), depositando 1 mL del mismo medio fuera del inserto. Después de 48 horas, los cultivos se cambiaron a medio CnT PR-3D (CELLnTEC) durante 24 horas en las mismas condiciones, 300  $\mu$ L de medio dentro del inserto y 1 mL de medio fuera, y finalmente se cultivaron en la interfaz aire-líquido durante 17 días. Del día 12 al 17 del cultivo en interfase aire-líquido, se agregaron las citocinas IL-17A (30 ng / mL) e IL-22 (30 ng / mL).

Los tratamientos farmacológicos se aplicaron del día 14 al 17 y consistieron en el inhibidor de GLUT1 y del inhibidor de DDP-4, ambos usados a 100 microM. El medio de cultivo fue refrescado cada dos días durante todo el experimento. El día 17, se recogieron los tejidos para la expresión génica. En la figura 10 se detalla un esquema con el procedimiento.

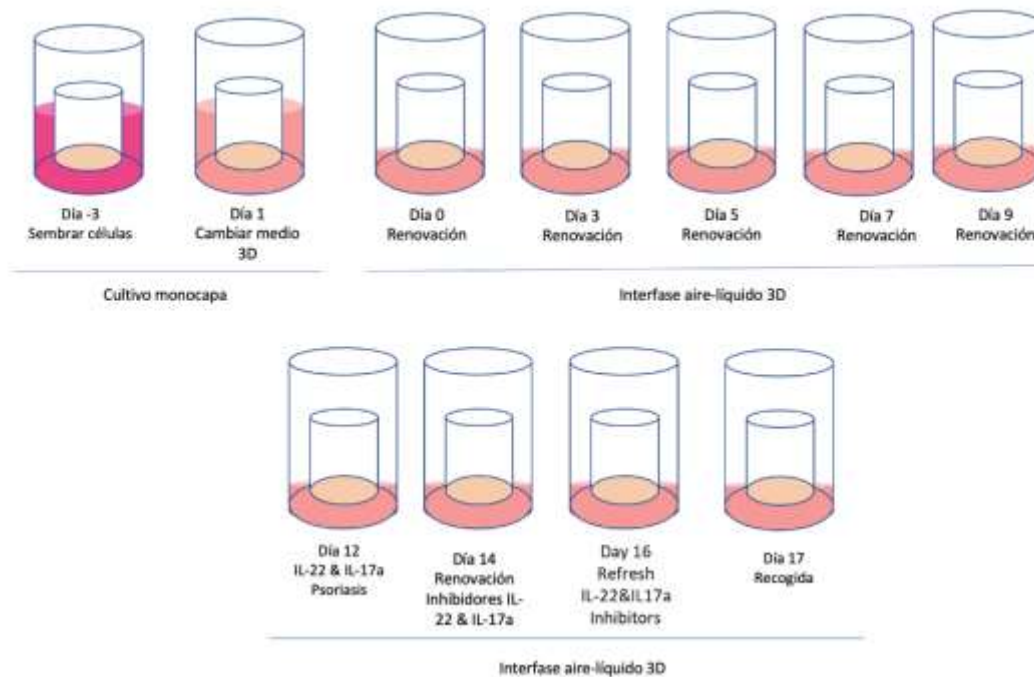


Figura 11: Esquema del procedimiento del cultivo de queratinocitos humanos en tres dimensiones

## 8. Análisis de expresión de genes

Para realizar el análisis de expresión de los diferentes genes, el ARN total se extrajo de colas de pez cebra con reactivo TRIzol (Invitrogen) siguiendo las instrucciones del fabricante y se trató con DNasa I, grado de amplificación (1 U/ $\mu$ g ARN; Invitrogen). Se utilizó la transcriptasa inversa de ARNasa H SuperScript III (Invitrogen) para sintetizar el ADNc de la primera hebra con el cebador oligo (dT) a partir de 1  $\mu$ g de ARN total a 50° C durante 50 min. La PCR en tiempo real se realizó con un instrumento ABI PRISM 7500 (Applied Biosystems) utilizando SYBR Green PCR Core Reagents (Applied Biosystems). Las mezclas de reacción se incubaron durante 10 min a 95 ° C, seguido de 40 ciclos de 15 sa 95 ° C, 1 min a 60 ° C, y finalmente 15 seg 95 ° C, 1 min 60 ° C y 15 sa 95 ° C.

Para cada ARNm, la expresión génica se normalizó al contenido de proteína ribosómica S11 (*rps11*) en cada muestra mediante el método Pfaffl (Pfaffl, 2001). Los cebadores utilizados se muestran en la Tabla 4. En todos los casos, cada PCR se realizó con muestras por triplicado.

Gen	Cebador Fw Secuencia (5'→3')	Cebador Rv Secuencia (5'→3')
<i>ACTB</i>	GGCACCACACCTTCTACAATG	GTGGTGGTGAAGCTGTAGCC
<i>DEFB4</i>	GGTGTTTTTGGTGGTATAGG	TACCTTCTAGGGCAAAGAC
<i>S100A8</i>	GTATATCAGGAAAAAGGGT	TACTCTTTGTGGCTTTCTTC
<i>NAMPT</i>	CTAATGGCCTTGGGATTAAC	TCCAGTGTAACAAAATTCCC
<i>LOR</i>	GGCACCGATGGGCTTAGAG	AGGTTAAGACATGAAGGATTTGCAA

Tabla 4:

## 9. Inactivación genética de Dpp4 mediante CRISPR-Cas9

Para llevar a cabo la inactivación genética de la enzima DPP-4, se prepararon mezclas de microinyección que contenían una concentración de 500ng/ $\mu$ L de Cas9 NLS



de *Streptococcus pyogenes* (IDT®), 100ng/μL de tracrRNA y 100ng/μL de crRNA control (estándar) o *DPP-4* (5'-CACGATGTCCAGTACTTAGC-3') en dúplex buffer libre de nucleasas de IDT®. A la mezcla se le añadió rojo fenol con el fin de poder visualizar el correcto desarrollo de la técnica. La mezcla se usó directamente tras su preparación. La microinyección se llevó a cabo en el vitelo de embriones en estado de una célula, usando un microinyector (Narishige). El volumen microinyectado oscilaba entre los 0,5-1nL por embrión. La eficacia de cada crRNA fue determinada utilizando la herramienta TIDE (<https://tide.deskgen.com/>).



# Resultados



# Capítulo 1:

## Estudio de las comorbilidades en pacientes de psoriasis

### 1.1 Características de la muestra

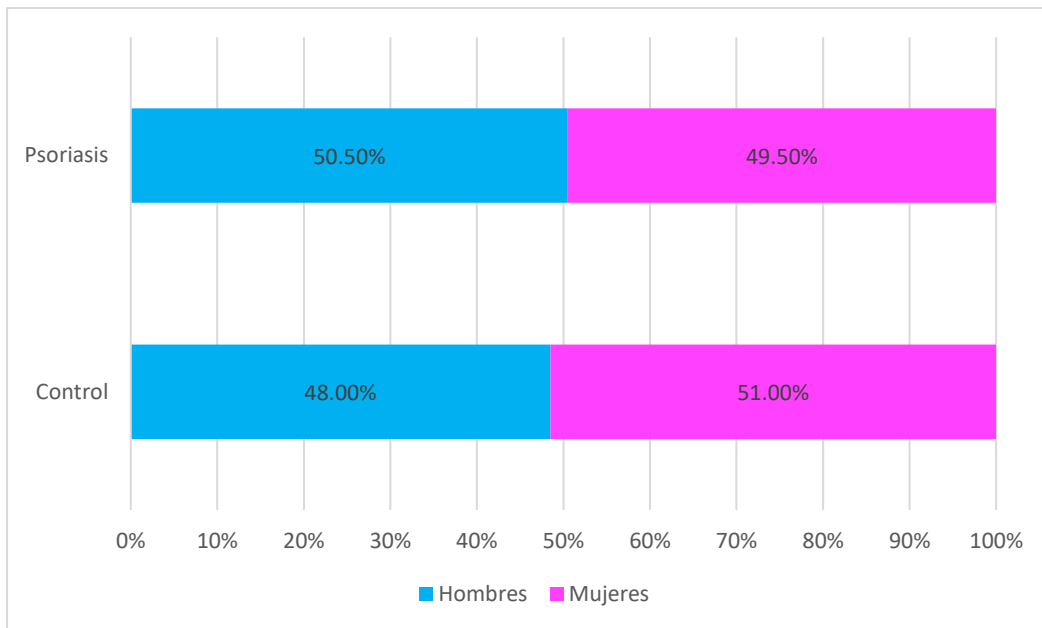
En el presente trabajo se estudiaron las comorbilidades asociadas a la psoriasis en una población de pacientes españoles. Para ello se realizó un estudio retrospectivo en el que participaron 300 personas, 200 individuos pertenecieron al grupo de pacientes con psoriasis del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca de Murcia y 100 de ellos al grupo control del Centro de Salud de Atención Primaria Arrabal de Zaragoza.

El grupo de psoriasis estaba constituido por 200 personas, cuya distribución por género fue la siguiente: 99 mujeres (49,50%) y 101 hombres (50,50%) con una media de edad de  $49,91 \pm 13,26$  años.

La muestra fue dividida en tres grupos de edad: de 18 a 39 años participaron 44 pacientes (22%), de 40 a 59 años participaron 111 pacientes (55,50%) y de más de 60 años participaron 45 pacientes (22,50%).

En el grupo control participaron 100 individuos: 51 mujeres (51%) y 48 hombres (48%) con una media de edad de  $51,71 \pm 19,25$  años.

Del mismo modo, la muestra fue dividida en tres grupos de edad similares a la población de estudio: de 18 a 39 años participaron 26 pacientes (26%), de 40 a 59 años participaron 39 pacientes (39%) y de más de 60 años participaron 35 pacientes (35%). De este modo, no existió diferencia estadísticamente significativa entre la distribución de los sexos en el grupo de psoriasis y el grupo control ( $p=0,806$ ) (Figura 12).



**Figura 12: Distribución de los grupos por género.** La figura muestra en color rosa el porcentaje de mujeres y en azul el porcentaje en hombre de cada uno de los grupos de estudio (pacientes con psoriasis y grupo control).

En la Tabla 5 se muestran los diferentes rangos de edad seleccionados para el estudio y en porcentaje de individuos en cada uno de ellos tanto en el grupo de estudio como en el grupo control. Como se observa los porcentajes por rango de edad fueron muy similares en ambos grupos.

Grupos de edad	Psoriasis	Control
De 18 a 39 años	22%	26%
De 40 a 59 años	55,50%	39%
> 60 años	22,50%	35%
Media de edad	49,91 +/- 13,26 años	51,71 +/- 19,25 años

**Tabla 5: Distribución de los rangos de edad en los grupos de estudio.** La tabla muestra la distribución del grupo de psoriasis y del grupo control en los diferentes rangos de edad. La columna de la izquierda (verde) muestra los distintos grupos de edad (de 18 a 39 años, de 40 a 59 años y > 60 años). La columna central (naranja) y la columna de la derecha (azul) muestran los distintos porcentajes de los participantes divididos por edad en pacientes con psoriasis (columna central-naranja) y grupo control (columna derecha-azul). Asimismo, en la última fila se muestra la media de edad de cada uno de los grupos y su desviación estándar.

## 1.2. Comorbilidades en psoriasis

Las comorbilidades en psoriasis se analizaron mediante el estudio de los informes del médico de atención primaria, los informes de los especialistas y la medicación crónica de la receta electrónica del paciente.

Las comorbilidades estudiadas fueron osteoporosis, patología psiquiátrica, enfermedad hepática, enfermedad renal, hipertensión arterial, patología cardíaca, patología vascular, diabetes, patología gastrointestinal, enfermedades dermatológicas, enfermedades autoinmunes e infecciosas, hiperuricemia, dislipemia, artritis, artritis psoriásica y anemia.

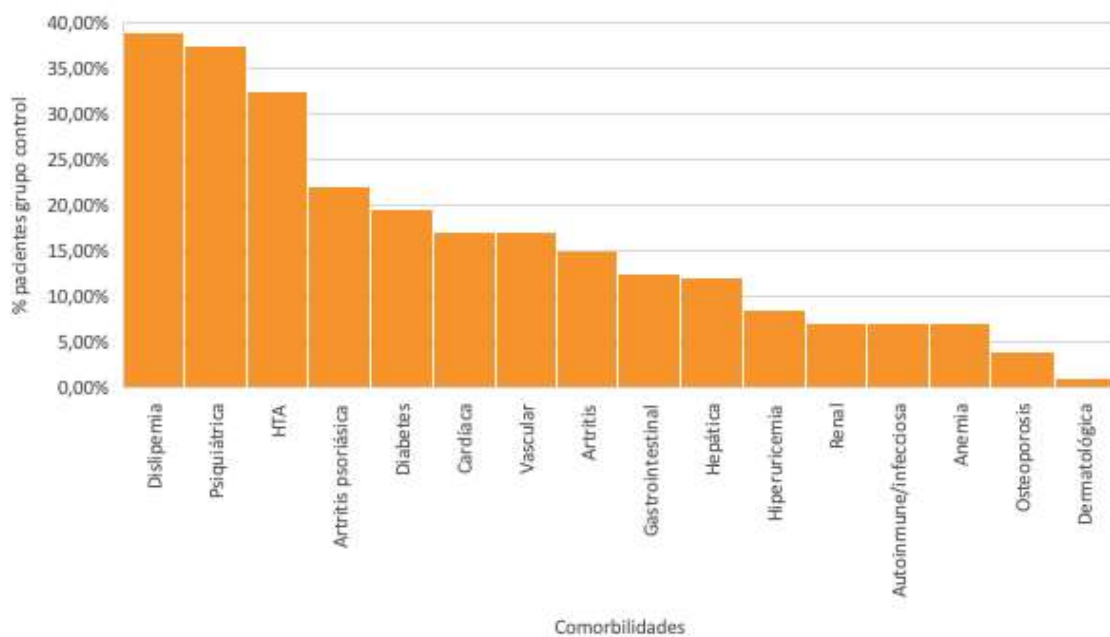
La media del número de comorbilidades que presentaron los paciente en el grupo de psoriasis fue de  $2,58 \pm 2,16$  comorbilidades. Treinta y dos pacientes (16%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 168 pacientes (84%) que padecieron alguna de ellas. El máximo de comorbilidades que presentó la muestra fueron 10 comorbilidades en 1 pacientes (0,50%). La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 6.

Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	32	16
1	45	22,50%
2	38	19%
3	24	12%
4	26	13%
5	12	6%
6	9	4,50%
7	9	4,50%
8	3	1,50%
9	1	0,50%
10	1	0,50%

**Tabla 6: Distribución del número de comorbilidades en el grupo psoriasis.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (200 pacientes).

En el grupo de pacientes con psoriasis, 8 pacientes padecieron osteoporosis (4%), 75 pacientes patología psiquiátrica (37,50%), 24 pacientes enfermedad hepática (12%), 14 pacientes enfermedad renal (7%), 65 pacientes hipertensión arterial (32,50%), 34 pacientes patología cardíaca (17%), 34 pacientes patología vascular (17%), 39 pacientes diabetes (19,50%), 25 pacientes patología gastrointestinal (12,50%), 2 pacientes enfermedades dermatológicas (1%), 14 pacientes enfermedad autoinmunes o infecciosas (7%), 17 pacientes hiperuricemia (8,50%), 78 pacientes dislipemia (39%) 30 pacientes artritis (15%), 44 pacientes artritis psoriásica (22%), y 14 pacientes anemia (7%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 13 las comorbilidades en psoriasis con mayor incidencia fueron dislipemia, patología psiquiátrica e hipertensión, seguidas de artritis psoriásica, diabetes y patología cardíaca.



**Figura 13: Frecuencia de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes con psoriasis que padece cada una de las comorbilidades.

### 1.2.1 Comorbilidades en psoriasis con la variable género

El grupo de psoriasis fue dividido según el género en hombres y mujeres. La media de comorbilidades presentada en el grupo de hombres con psoriasis fue de  $2,85 \pm 2,23$  comorbilidades. Tan solo 14 pacientes (13,86%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 87 pacientes (86,14%) que padecieron alguna de ellas. La



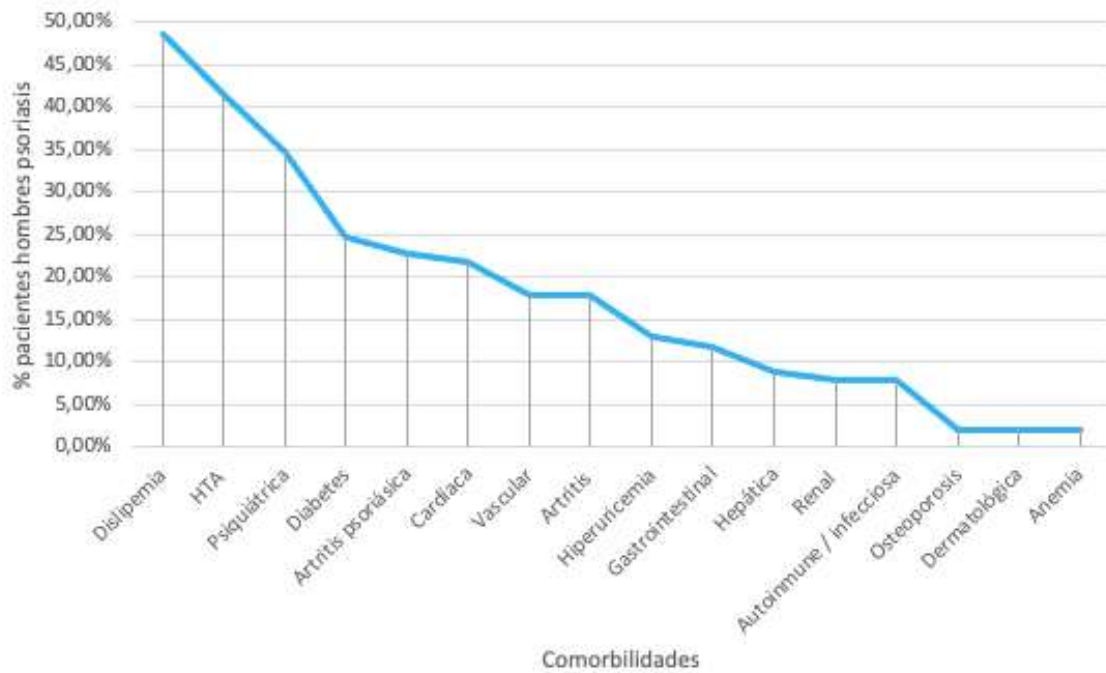
distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 7. El número máximo de comorbilidades que presentaron los hombres con psoriasis fue de 9 comorbilidades en 1 paciente (0,99%).

Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	14	13,86%
1	19	18,81%
2	20	19,80%
3	13	12,87%
4	13	12,87%
5	7	6,93%
6	6	5,94%
7	6	5,94%
8	2	1,98%
9	1	0,99%
10	0	0%

**Tabla 7: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de hombres con psoriasis.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (101 pacientes).

En el grupo de hombres con psoriasis 2 pacientes padecieron osteoporosis (1,98%), 35 pacientes patología psiquiátrica (34,65%), 9 pacientes enfermedad hepática (8,91%), 8 pacientes enfermedad renal (7,92%), 42 pacientes hipertensión arterial (41,58%), 22 pacientes patología cardíaca (21,78%), 18 pacientes patología vascular (17,82%), 25 pacientes diabetes (24,75%), 12 pacientes patología gastrointestinal (11,88%), 2 pacientes enfermedades dermatológicas (1,98%), 8 pacientes enfermedades autoinmunes o infecciosas (7,92%), 13 pacientes hiperuricemia (12,87%), 49 pacientes dislipemia (48,51%), 18 pacientes artritis (17,82%), 23 pacientes artritis psoriásica (22,77%), y 2 pacientes anemia (1,98%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 14 las comorbilidades en hombres con psoriasis con mayor incidencia fueron dislipemia, hipertensión y enfermedad psiquiátrica, seguidas de diabetes, artritis psoriásica y patología cardíaca.



**Figura 14: Frecuencia de comorbilidades en hombres con psoriasis.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes hombres con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades

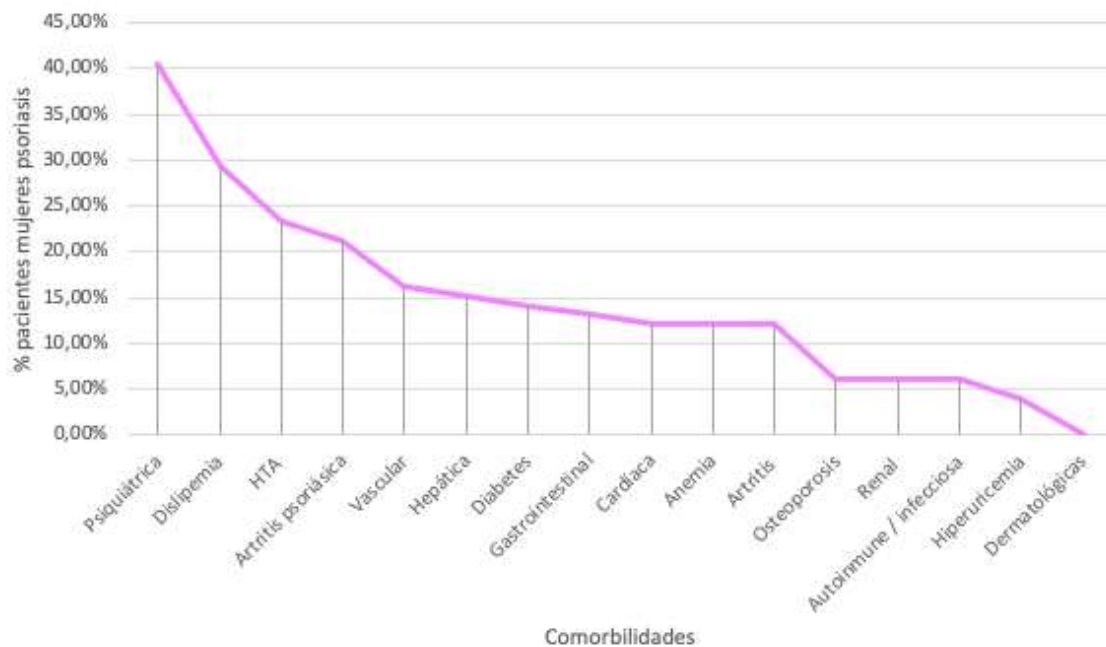
Por otro lado, en el grupo de mujeres con psoriasis la media de comorbilidades presentada fue de  $2,31 \pm 2,07$  comorbilidades. Dieciocho pacientes (18,18%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 81 pacientes (81,82%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 8 El número máximo de comorbilidades en mujeres con psoriasis fue de 10 comorbilidades (1,01%).

Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	18	18,18%
1	25	25,25%
2	18	18,18%
3	11	11,11%
4	13	13,13%
5	4	4,04%
6	2	2,02%
7	2	2,02%
8	1	1,01%
9	0	0%
10	1	1,01%

**Tabla 8: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de mujeres con psoriasis.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (99 pacientes).

En el grupo de mujeres con psoriasis, 6 pacientes padecieron osteoporosis (6,06%), 40 pacientes patología psiquiátrica (40,40%), 15 pacientes enfermedad hepática (15,15%), 6 pacientes enfermedad renal (6,06%), 23 pacientes hipertensión arterial (23,23%), 12 pacientes patología cardíaca (12,12%), 16 pacientes patología vascular (16,16%), 14 pacientes diabetes (14,14%), 13 pacientes patología gastrointestinal (13,13%), 0 pacientes enfermedades dermatológicas (0%), 6 pacientes enfermedades autoinmunes o infecciosas (6,06%), 4 pacientes hiperuricemia (4,04%), 29 pacientes dislipemia (29,29%), 12 pacientes artritis (7,07%), 21 pacientes artritis psoriásica (21,21%), y 12 pacientes anemia (12,12%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 15 las comorbilidades en mujeres con psoriasis con mayor incidencia fueron patología psiquiátrica, dislipemia e hipertensión, seguidas de artritis psoriásica, patología vascular y enfermedad hepática.

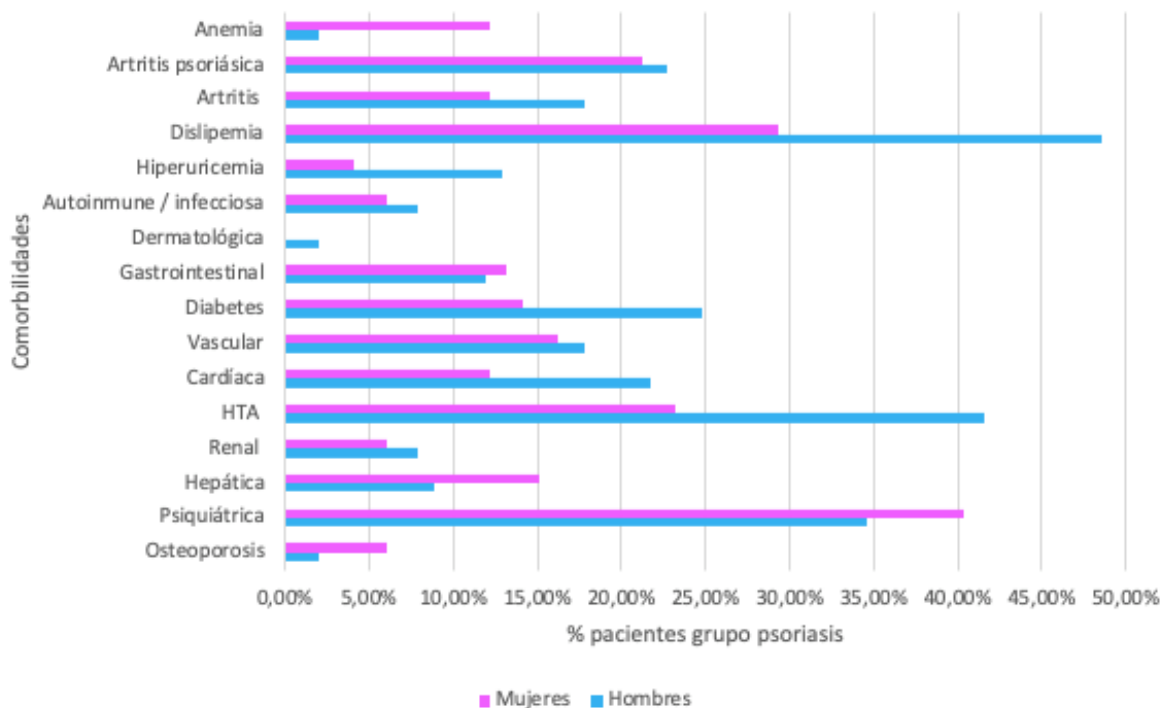


**Figura 15: Frecuencia de comorbilidades en mujeres con psoriasis.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes mujeres con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades

Para estudiar si existían diferencias en el número de comorbilidades y la frecuencia de las mismas por sesgo de género, se realizó una estadística comparativa de

la incidencia de las diferentes comorbilidades en hombres y mujeres con psoriasis con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado. Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el género con respecto a las siguientes comorbilidades: hipertensión ( $p = 0,005$ ) donde se observó una incidencia de un 18,35% superior en hombres que en mujeres; en hiperuricemia ( $p = 0,025$ ) que presentó una incidencia un 8,83% superior en hombres; en dislipemia ( $p = 0,005$ ) que mostró una incidencia un 19,22% superior en hombres; y, finalmente en anemia ( $p = 0,004$ ) donde se observó una incidencia un 10,14% superior en mujeres.

Sin embargo, la osteoporosis ( $p = 0,140$ ), patología psiquiátrica ( $p = 0,400$ ), enfermedad hepática ( $p = 0,175$ ), enfermedad renal ( $p = 0,606$ ), patología cardíaca ( $p = 0,069$ ), patología vascular ( $0,755$ ), diabetes ( $0,058$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,789$ ), enfermedades dermatológicas ( $p = 0,159$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,606$ ), artritis ( $p = 0,259$ ) y artritis psoriásica ( $p = 0,790$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre géneros en el grupo de psoriasis. Asimismo, tampoco se mostró diferencia estadísticamente significativa en el número de comorbilidades que presentaban los hombres y las mujeres que padecían psoriasis ( $p > 0,05$ ). (Figura 16).



**Figura 16: Frecuencia de comorbilidades en psoriasis según sexo.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes hombres (color azul) y mujeres (color rosa) con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades

### 1.2.2 Comorbilidades en psoriasis con la variable edad

En el presente estudio se dividieron los grupos tanto de pacientes con psoriasis como del grupo control en tres rangos de edad: de 18 a 39 años, de 40 a 59 años y más de 60 años.

La media de comorbilidades presentada en el grupo de psoriasis de 18 a 39 años fue de  $0,65 \pm 0,78$  comorbilidades. Veintidós pacientes (50%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 22 pacientes (50%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 9 El número de máximo de comorbilidades que se encontró en este grupo de edad fue de 3 comorbilidades en 1 paciente (2,27%).

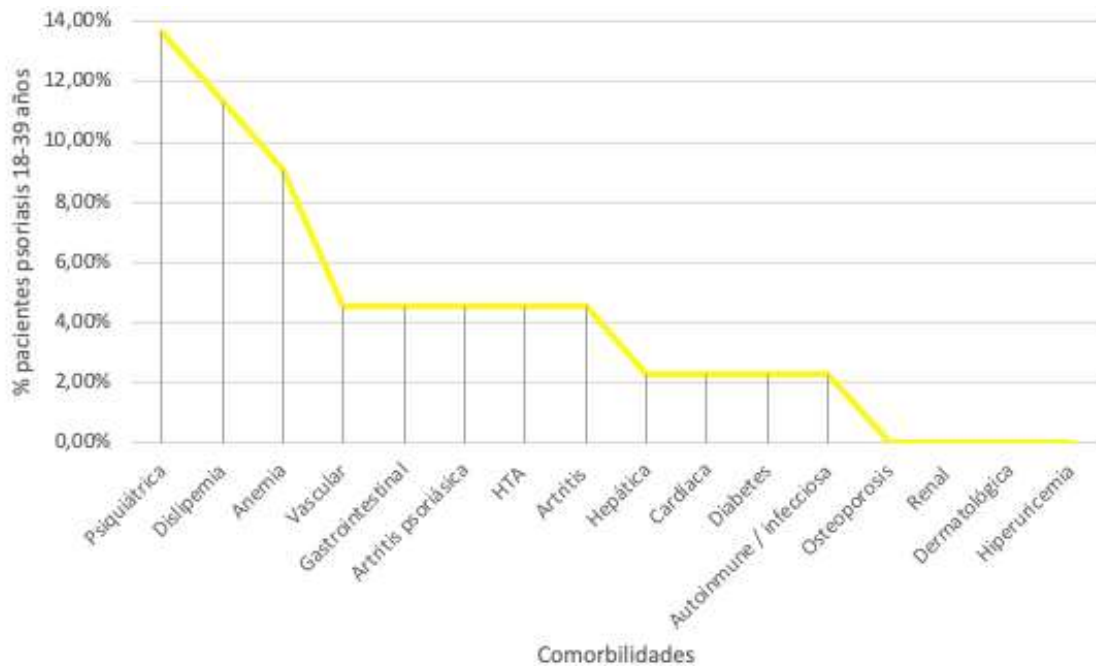
Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	22	50%
1	16	36,36%
2	5	11,36%
3	1	2,27%
4	0	0%
5	0	0%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 9: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis de 18 a 39 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (44 pacientes).

En el grupo de psoriasis de 18 a 39 años 0 pacientes padecieron osteoporosis (0%), 6 pacientes patología psiquiátrica (13,64%), 1 paciente enfermedad hepática (2,27%), 0 pacientes enfermedad renal (0%), 2 pacientes hipertensión arterial (4,55%), 1 paciente patología cardíaca (2,27%), 2 pacientes patología vascular (4,55%), 1 paciente diabetes (2,27%), 2 pacientes patología gastrointestinal (4,55%), 0 pacientes enfermedades dermatológicas (0%), 1 paciente enfermedades autoinmunes o infecciosas (2,27%), 0 pacientes hiperuricemia (0%), 5 pacientes dislipemia (11,36%), 2

pacientes artritis (4,55%), 2 pacientes artritis psoriásica (4,55%), y 4 pacientes anemia (9,09%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 17 las comorbilidades en pacientes de 18 a 39 años con psoriasis con mayor incidencia fueron patología psiquiátrica, dislipemia y anemia; seguidas de patología vascular, patología gastrointestinal y artritis psoriásica.



**Figura 17: Frecuencia de las comorbilidades en pacientes con psoriasis de 18 a 39 años.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes de 18 a 39 años con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades

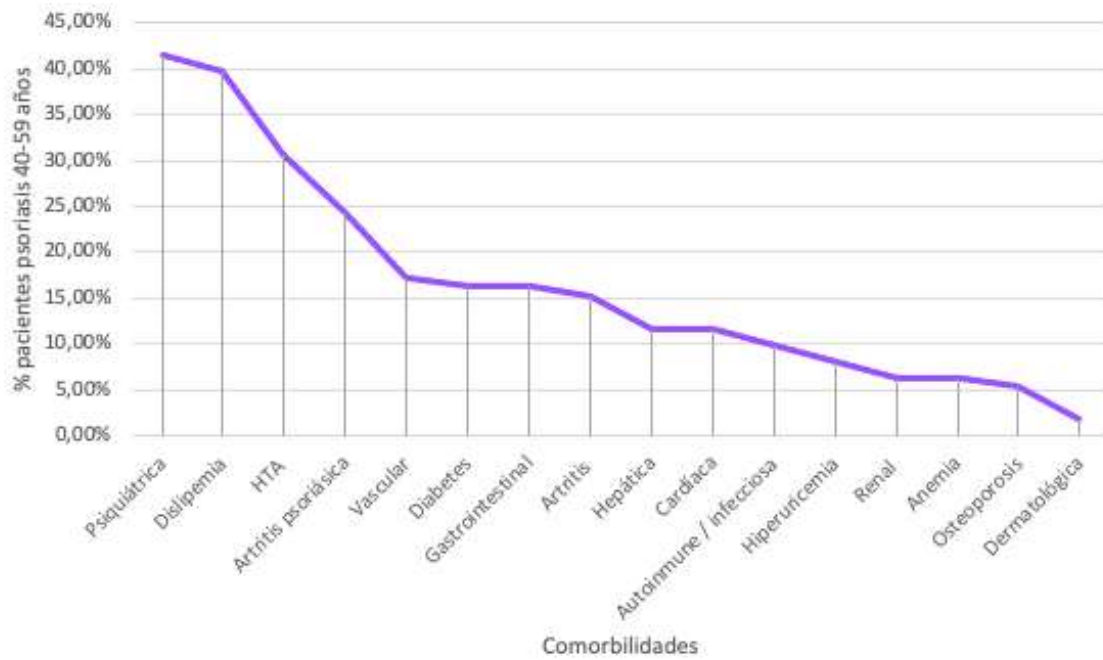
En el grupo de pacientes con psoriasis de 40 a 59 años la media de comorbilidades presentada fue de  $2,62 \pm 1,85$  comorbilidades. Nueve pacientes (8,11%) no padecían ninguna de estas comorbilidades frente a 102 pacientes (91,89%) que padecían alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 10 El número de máximo de comorbilidades que se encontró en este grupo de edad fue 8 comorbilidades en 1 paciente (0,90%).

Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	9	8,11%
1	26	23,42%
2	27	24,32%
3	17	15,32%
4	17	15,32%
5	6	5,41%
6	2	1,80%
7	6	5,41%
8	1	0,90%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 10: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis de 40 a 59 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (111 pacientes).

En el grupo de pacientes con psoriasis de 40 a 59 años, 6 pacientes padecieron osteoporosis (5,41%), 46 pacientes patología psiquiátrica (41,44%), 13 pacientes enfermedad hepática (11,71%), 7 pacientes enfermedad renal (6,31%), 34 pacientes hipertensión arterial (30,63%), 13 pacientes patología cardíaca (11,71%), 19 pacientes patología vascular (17,12%), 18 pacientes diabetes (16,22%), 18 pacientes patología gastrointestinal (16,22%), 2 pacientes enfermedades dermatológicas (1,80%), 11 pacientes enfermedades autoinmunes o infecciosas (9,91%), 9 pacientes hiperuricemia (8,11%), 44 pacientes dislipemia (39,64%), 17 paciente artritis (15,32%), 27 pacientes artritis psoriásica (24,32%), y 7 pacientes anemia (6,31%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 19 las comorbilidades en los pacientes con psoriasis de 40 a 59 años con mayor incidencia fueron patología psiquiátrica, dislipemia e hipertensión; seguidas de artritis psoriásica, patología vascular y diabetes.



**Figura 18: Frecuencia de las comorbilidades en pacientes con psoriasis de 40 a 59 años.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes 40 a 59 años con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades.

En el grupo de pacientes con psoriasis de más de 60 años la media de comorbilidades presentada fue de  $4,38 \pm 2,24$  comorbilidades. Tan solo 1 paciente (2,22%) no padeció ninguna de estas comorbilidades frente a 44 pacientes (97,78%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 11. El número de máximo de comorbilidades que se encontró en este grupo de edad fue de 10 comorbilidades en 1 paciente (2,22%).

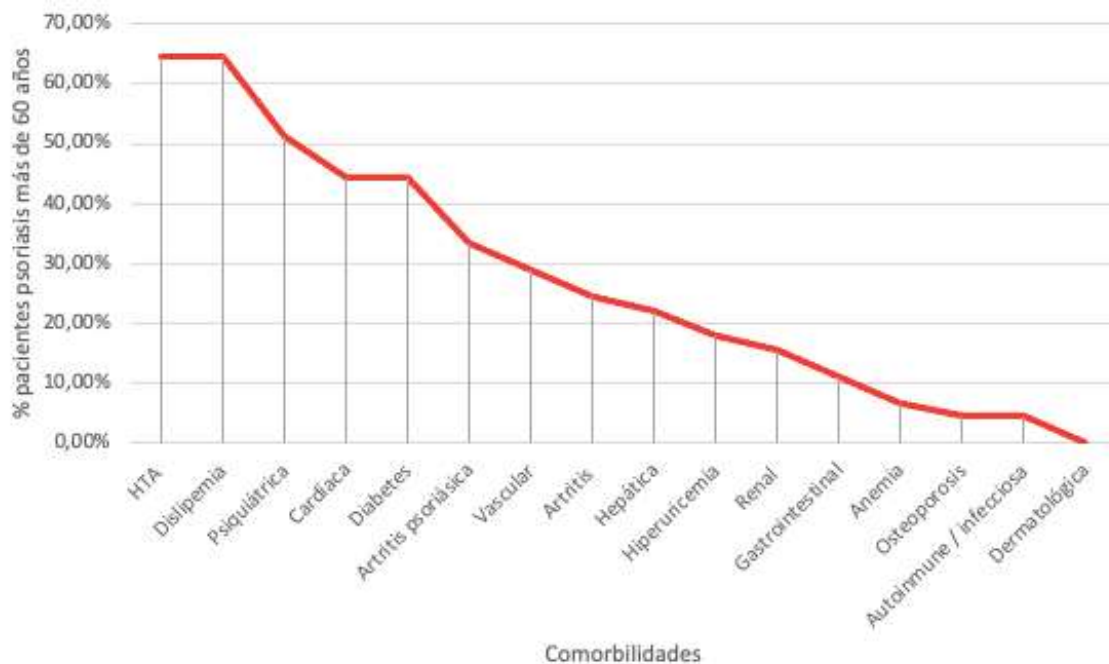
Número comorbilidades	Número pacientes	% pacientes
0	1	2,22%
1	3	6,67%
2	6	13,33%
3	6	13,33%
4	9	20%
5	6	13,33%
6	7	15,56%
7	3	6,67%
8	2	4,44%
9	1	2,22%
10	1	2,22%



**Tabla 11: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis de más de 60 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por los pacientes. En la columna central se muestra el número de pacientes que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos pacientes frente a la muestra total del grupo de psoriasis (45 pacientes).

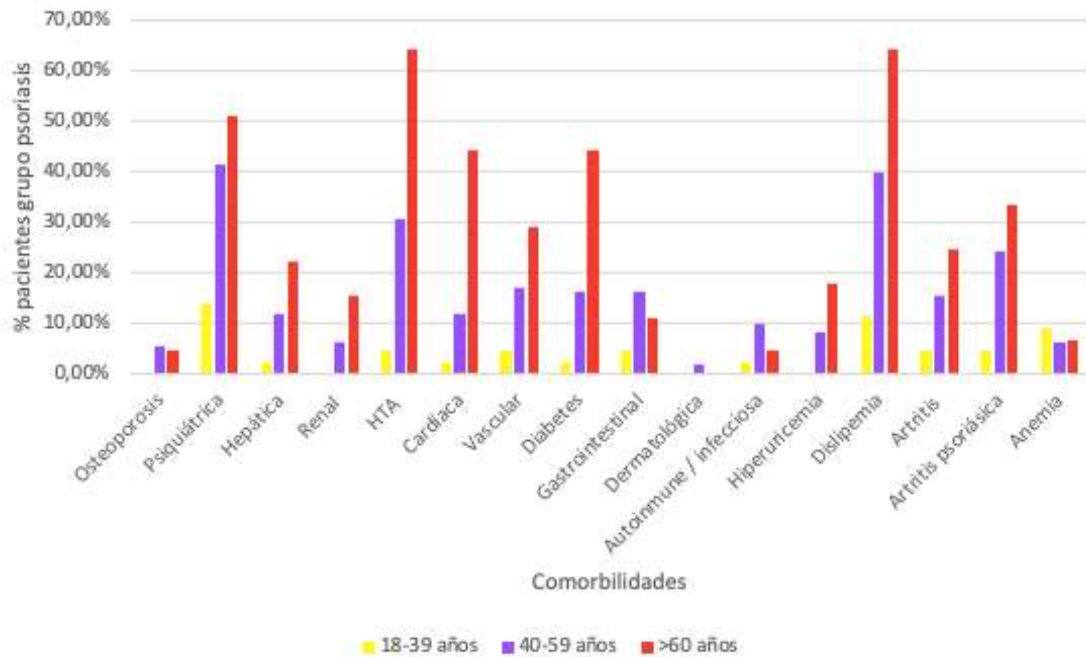
En el grupo de pacientes con psoriasis de más de 60 años, 2 pacientes padecieron osteoporosis (4,44%), 23 pacientes patología psiquiátrica (51,11%), 10 pacientes enfermedad hepática (22,22%), 7 pacientes enfermedad renal (15,56%), 29 pacientes hipertensión arterial (64,44%), 20 pacientes patología cardíaca (44,44%), 13 pacientes patología vascular (28,89%), 20 pacientes diabetes (44,44%), 5 pacientes enfermedad gastrointestinal (11,11%), 0 pacientes enfermedades dermatológicas (0%), 2 pacientes enfermedades autoinmunes o infecciosas (4,44%), 8 pacientes hiperuricemia (17,78%), 29 pacientes dislipemia (64,44%), 11 pacientes artritis (24,44%), 15 pacientes artritis psoriásica (33,33%), y 3 pacientes anemia (6,67%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 19 las comorbilidades en los pacientes con psoriasis de más de 60 años con mayor incidencia fueron hipertensión, dislipemia y patología psiquiátrica; seguidas de patología cardíaca, diabetes y artritis psoriásica.

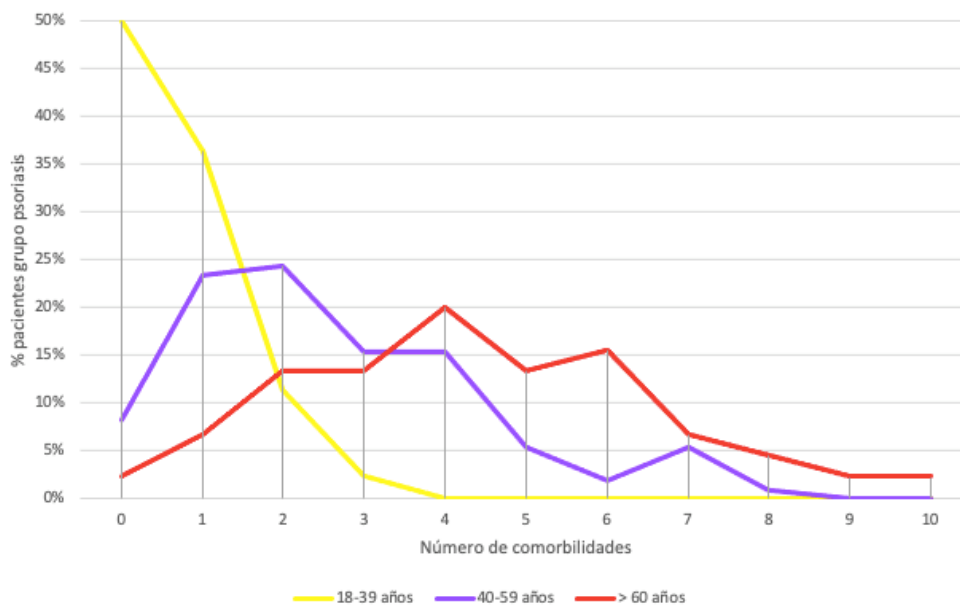


**Figura 19: Frecuencia de las comorbilidades en pacientes con psoriasis de más de 60 años.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes de más de 60 años con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades.

Tal y como se esperaba tanto la incidencia de las comorbilidades como el número total de comorbilidades que padecieron los pacientes con psoriasis fueron aumentando con la edad tal y como muestran la Figura 20 y Figura 21.



**Figura 20: Frecuencia de las comorbilidades en pacientes con psoriasis según los distintos grupos de edad.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes con psoriasis que padecieron cada una de las comorbilidades. Los pacientes con psoriasis de 18 a 39 años están representados con el color amarillo, los pacientes con psoriasis de 40 a 59 años están representados con el color morado y los pacientes con psoriasis de más de 60 años están representados con el color rojo.



**Figura 21: Distribución del número de comorbilidades que padecieron los pacientes con psoriasis según los distintos grupos de edad.** El gráfico muestra el porcentaje de pacientes con psoriasis que padecieron cada número de comorbilidades. Los pacientes con psoriasis de 18 a 39 años están representados con el color amarillo, los pacientes con psoriasis de 40 a 59 años están representados con el color morado y los pacientes con psoriasis de más de 60 años están representados con el color rojo.

representados con el color amarillo, los pacientes con psoriasis de 40 a 59 años están representados con el color morado y los pacientes con psoriasis de más de 60 años están representados con el color rojo.

### 1.3. Comorbilidades en el grupo control

Al igual que con el grupo de pacientes con psoriasis, las comorbilidades en el grupo control se analizaron mediante el estudio de los informes del médico de atención primaria, los informes de los especialistas y la medicación crónica de la receta electrónica del paciente.

Las comorbilidades estudiadas fueron las mismas que en el grupo de pacientes con psoriasis, a excepción de la artritis psoriásica que únicamente está presente en pacientes con psoriasis.

La media del número de comorbilidades que presentaron los sujetos del grupo control fue de  $1,25 \pm 1,35$  comorbilidades frente a los  $2,59 \pm 2,16$  comorbilidades observadas en psoriasis. Treinta y nueve sujetos (39%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 61 sujetos (61%) que padecieron alguna de ellas. El máximo de comorbilidades que presentó la muestra fueron 5 comorbilidades en 2 sujetos (2%) frente a las 10 observadas en el grupo de pacientes con psoriasis. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 12.

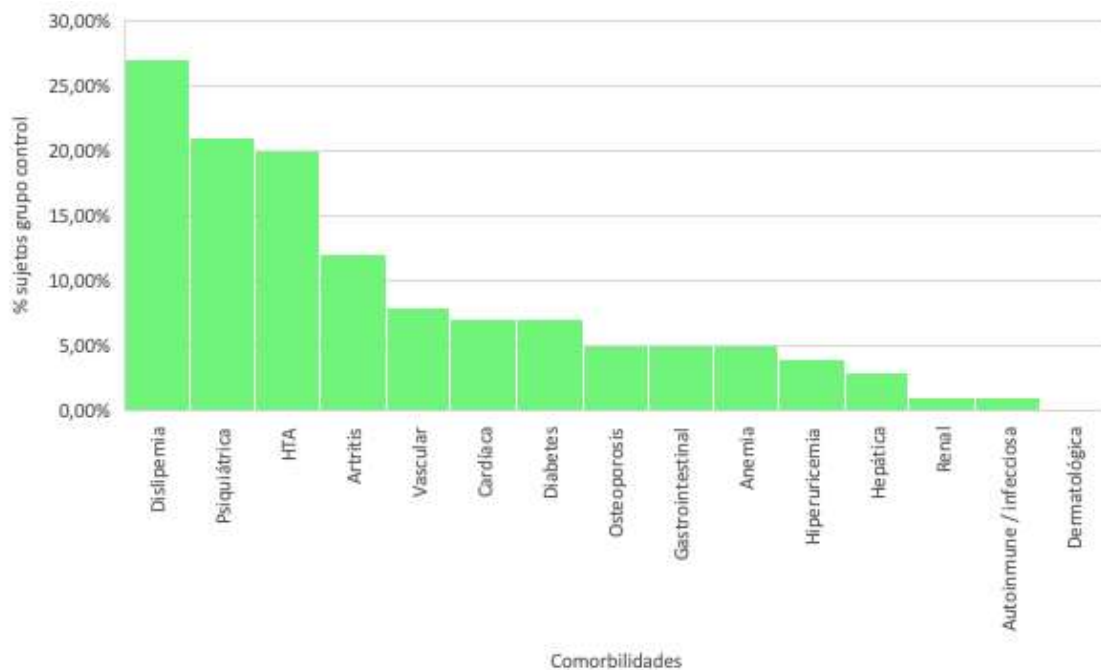
Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	39	39%
1	27	27%
2	15	15%
3	10	10%
4	7	7%
5	2	2%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 12: Distribución del número de comorbilidades en el grupo control.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por el grupo control.

En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control (100 pacientes).

En el grupo control, 5 sujetos padecieron osteoporosis (5%), 21 sujetos patología psiquiátrica (21%), 3 sujetos enfermedad hepática (3%), 1 sujeto enfermedad renal (1%), 20 sujetos hipertensión arterial (20%), 7 sujetos patología cardíaca (7%), 8 sujetos patología vascular (8%), 7 sujetos diabetes (7%), 5 sujetos patología gastrointestinal (5%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 1 sujeto enfermedades autoinmunes o infecciosas (1%), 4 sujetos hiperuricemia (4%), 27 sujetos dislipemia (27%) 12 sujetos artritis (12%) y 5 sujetos anemia (5%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 22 las comorbilidades en el grupo control con mayor incidencia fueron dislipemia, patología psiquiátrica e hipertensión; seguidas de artritis, patología vascular y patología cardíaca.



**Figura 22: Frecuencia de comorbilidades en el grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos del grupo control que padecieron cada una de las comorbilidades.

### 1.3.1 Comorbilidades en el grupo control con la variable género

El grupo control fue dividido según el género en hombres y mujeres. La media de comorbilidades que presentó el grupo de hombres del grupo control fue de  $1,26 \pm 1,33$  comorbilidades. Dieciocho pacientes (36,73%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 31 pacientes (63,27%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 13. El número

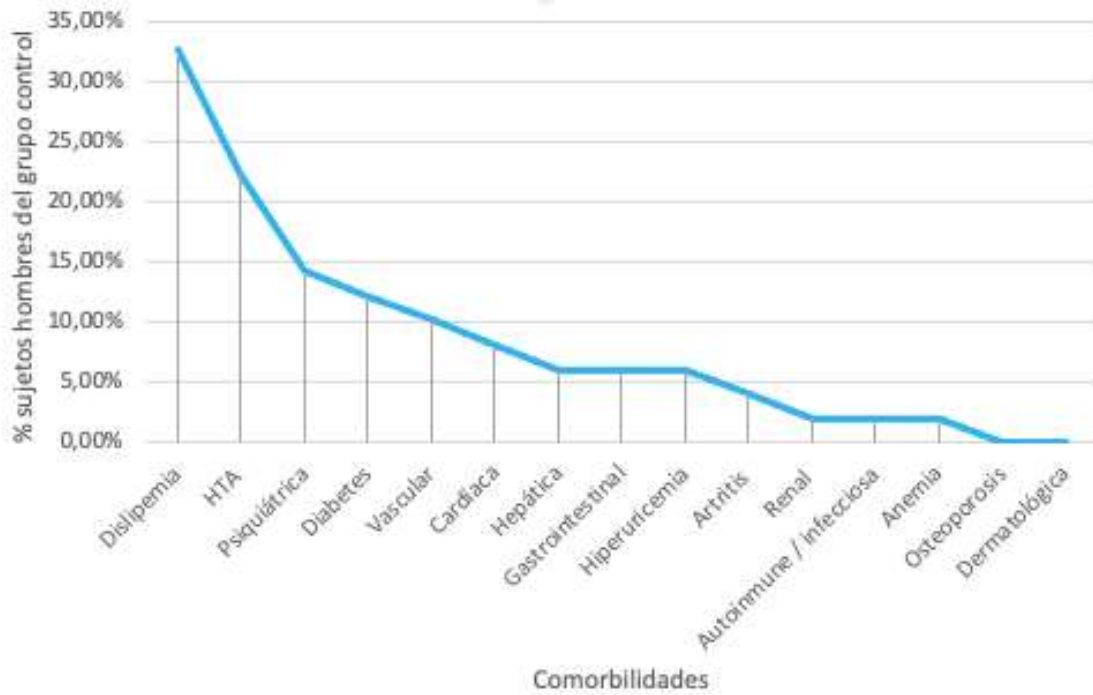
máximo de comorbilidades que presentaron los hombres del grupo control fue de 5 comorbilidades en un solo sujeto (2,04%).

Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	18	36,73%
1	14	28,57%
2	8	16,33%
3	5	10,20%
4	3	6,12%
5	1	2,04%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 13: Distribución del número de comorbilidades en hombres del grupo control.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades que presentaron los sujetos del grupo control. En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control (49 pacientes).

En los hombres del grupo control, 0 sujetos padecieron osteoporosis (0%), 7 sujetos patología psiquiátrica (14,29%), 3 sujetos enfermedad hepática (6,12%), 1 sujeto enfermedad renal (2,04%), 11 sujetos hipertensión arterial (22,45%), 4 sujetos patología cardíaca (8,16%), 5 sujetos patología vascular (10,20%), 6 sujetos diabetes (12,24%), 3 sujetos patología gastrointestinal (6,12%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 1 sujeto enfermedades autoinmunes o infecciosas (2,04%), 3 sujetos hiperuricemia (6,12%), 16 sujetos dislipemias (32,65%), 2 sujetos artritis (4,08%) y 1 sujeto anemia (2,04%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 23 las comorbilidades en hombres del grupo control con mayor incidencia fueron dislipemia, hipertensión y patología psiquiátrica; seguidas de diabetes, patología vascular y patología cardíaca



**Figura 23: Frecuencia de comorbilidades en hombres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos hombres del grupo control que padecieron cada una de las comorbilidades.

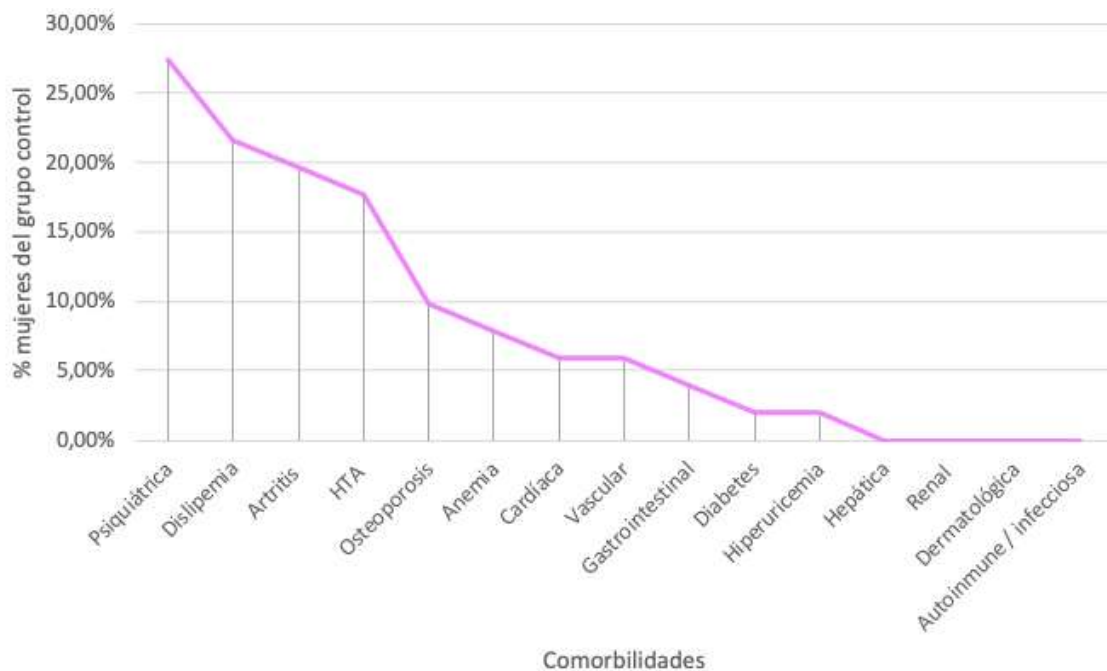
Por otro lado, en el grupo de mujeres del grupo control la media de comorbilidades que presentaron fue de  $1,24 \pm 1,39$  comorbilidades. Veintiún sujetos (41,18%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 30 sujetos (58,82%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 14. El número máximo de comorbilidades al igual que ocurría en los hombres fue de 5 comorbilidades (1,96%).

Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	21	41,18%
1	13	25,49%
2	7	13,73%
3	5	9,80%
4	4	7,84%
5	1	1,96%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 14: Distribución del número de comorbilidades en el grupo control en mujeres.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades que presentaron los sujetos. En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control en mujeres (51 sujetos).

En las mujeres del grupo control 5 sujetos padecieron osteoporosis (9,80%), 14 sujetos patología psiquiátrica (27,45%), 0 sujetos enfermedad hepática (0%), 0 sujetos enfermedad renal (0%), 9 sujetos hipertensión arterial (17,65%), 3 sujetos patología cardíaca (5,88%), 3 sujetos patología vascular (5,88%), 1 sujeto diabetes (1,96%), 2 sujetos patología gastrointestinal (3,92%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 1 sujeto enfermedades autoinmunes o infecciosas (0%), 1 sujeto hiperuricemia (1,96%), 11 sujetos dislipemia (21,57%), 10 sujetos artritis (19,61%) y 4 sujetos anemia (7,84%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 24 las comorbilidades en mujeres del grupo control con mayor incidencia fueron enfermedad psiquiátrica, dislipemia y artritis; seguidas de hipertensión, osteoporosis y anemia.



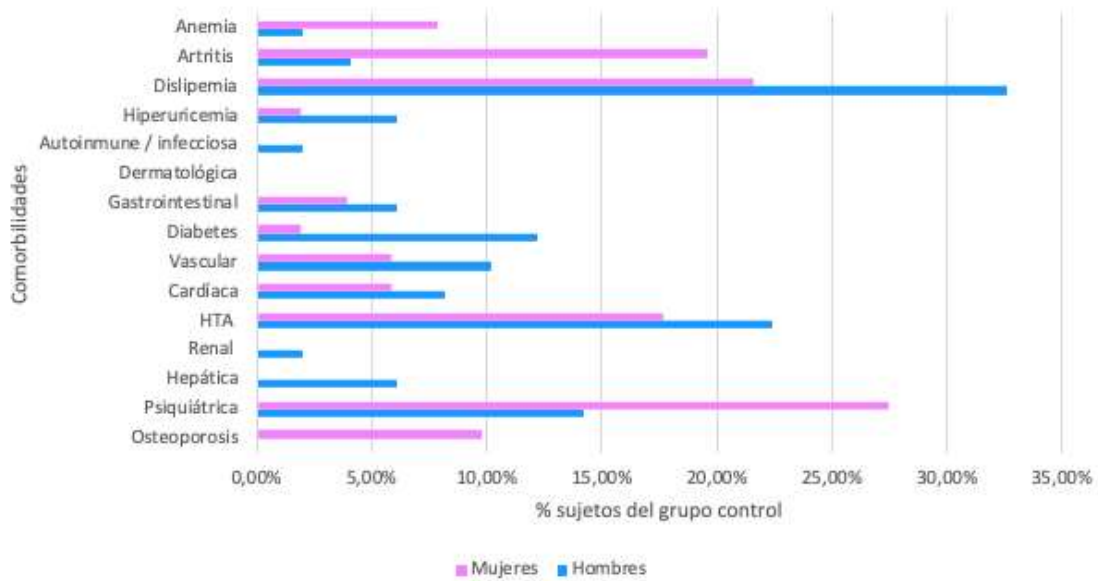
**Figura 24: Frecuencia de comorbilidades en mujeres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos mujeres del grupo control que padecieron cada una de las comorbilidades

Para estudiar si existían diferencias en el número de comorbilidades y la frecuencia de las mismas por sesgo de género, se realizó una estadística comparativa de la incidencia de las diferentes comorbilidades en hombres y mujeres con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado. Los resultados mostraron diferencias



estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en osteoporosis ( $p = 0,025$ ) donde se observó una incidencia de un 9,80% superior en mujeres que en hombres; en diabetes ( $p = 0,044$ ) que presentó una incidencia un 10,28% superior en hombres; y, finalmente en artritis ( $p = 0,017$ ) donde se observó una incidencia un 15,53% superior en mujeres que en hombres.

Sin embargo, la patología psiquiátrica ( $p = 0,106$ ), enfermedad hepática ( $p = 0,073$ ), enfermedad renal ( $p = 0,305$ ), hipertensión ( $p = 0,548$ ), patología cardíaca ( $p = 0,655$ ), patología vascular (0,426), patología gastrointestinal ( $p = 0,614$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,305$ ), hiperuricemia ( $p = 0,288$ ), dislipemia ( $p = 0,212$ ) y anemia ( $p = 0,183$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre géneros en el grupo control. Asimismo, tampoco se mostró diferencia estadísticamente significativa en el número de comorbilidades que presentaron los hombres y las mujeres del grupo control. ( $p = 0,994$ ) (Figura 25).



**Figura 25: Frecuencia de las comorbilidades en el grupo control según sexo.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos hombres (color azul) y mujeres (color rosa) en el grupo control que padecieron cada una de las comorbilidades.

### 1.3.2 Comorbilidades en el grupo control con la variable edad

Tal y como se explicó en el grupo de pacientes con psoriasis, los sujetos del estudio del grupo control que no padecían psoriasis se dividieron en tres rangos de edad: de 18 a 39 años, de 40 a 59 años y más de 60 años.

La media de comorbilidades presentada en el grupo control de 18 a 39 años fue de  $0,34 \pm 0,56$  comorbilidades frente a  $0,66 \pm 0,78$  comorbilidades que presentó el grupo de psoriasis del mismo rango de edad. Dieciocho sujetos (69,23%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 8 sujetos (30,77%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 15. El número de máximo de comorbilidades que se encontró en este grupo de edad fue 2 comorbilidades en 1 sujeto (3,85%).

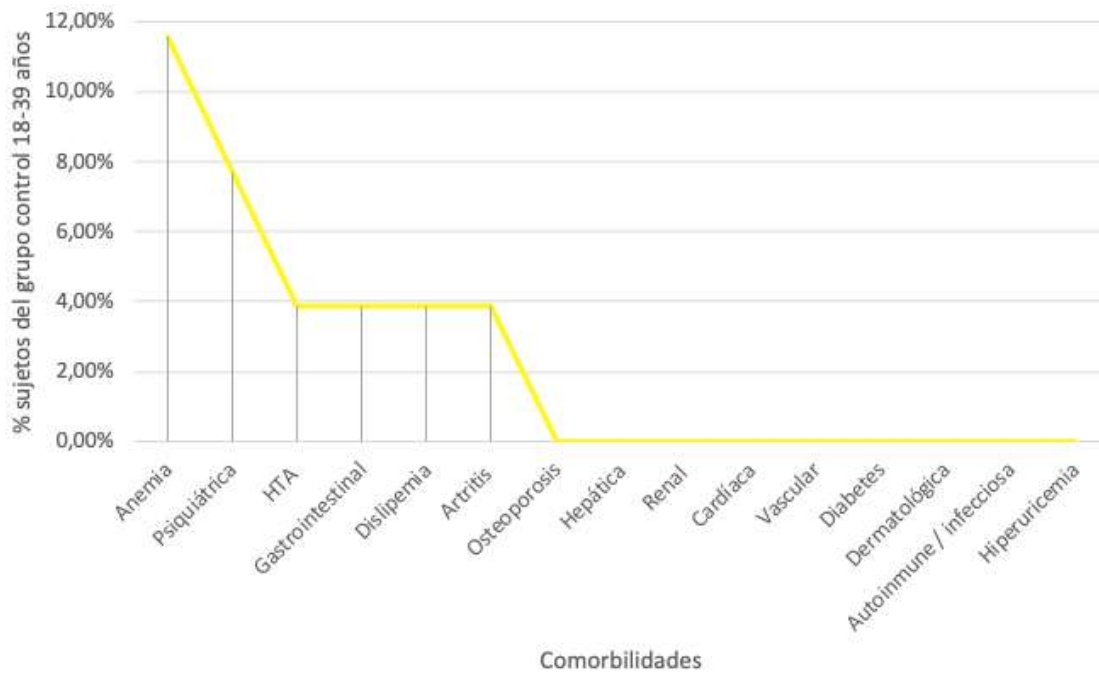
Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	18	69,23%
1	7	26,92%
2	1	3,85%
3	0	0%
4	0	0%
5	0	0%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 15: Distribución del número de comorbilidades en el grupo control de 18 a 39 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades que presentaron los sujetos. En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control (26 sujetos).

En el grupo control de 18 a 39 años, 0 sujetos padecieron osteoporosis (0%), 2 sujetos patología psiquiátrica (7,69%), 0 sujetos enfermedad hepática (0%), 0 sujetos enfermedad renal (0%), 1 sujeto hipertensión arterial (3,85%), 0 sujetos patología cardíaca (0%), 0 sujetos patología vascular (0%), 0 sujetos diabetes (0%), 1 sujeto patología gastrointestinal (3,85%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 0

sujetos enfermedades autoinmunes o infecciosas (0%), 0 sujetos hiperuricemia (0%), 1 sujeto dislipemia (3,85%), 1 sujeto artritis (3,85%) y 3 sujetos anemia (11,54%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 26 las comorbilidades en el grupo control de 18 a 39 años con mayor incidencia fueron anemia, patología psiquiátrica e hipertensión; seguidas de enfermedad gastrointestinal, dislipemia y artritis.



**Figura 26: Frecuencia de las comorbilidades en sujetos del grupo control de 18 a 39 años.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos del grupo control de 18 a 39 años que padecieron cada una de las comorbilidades.

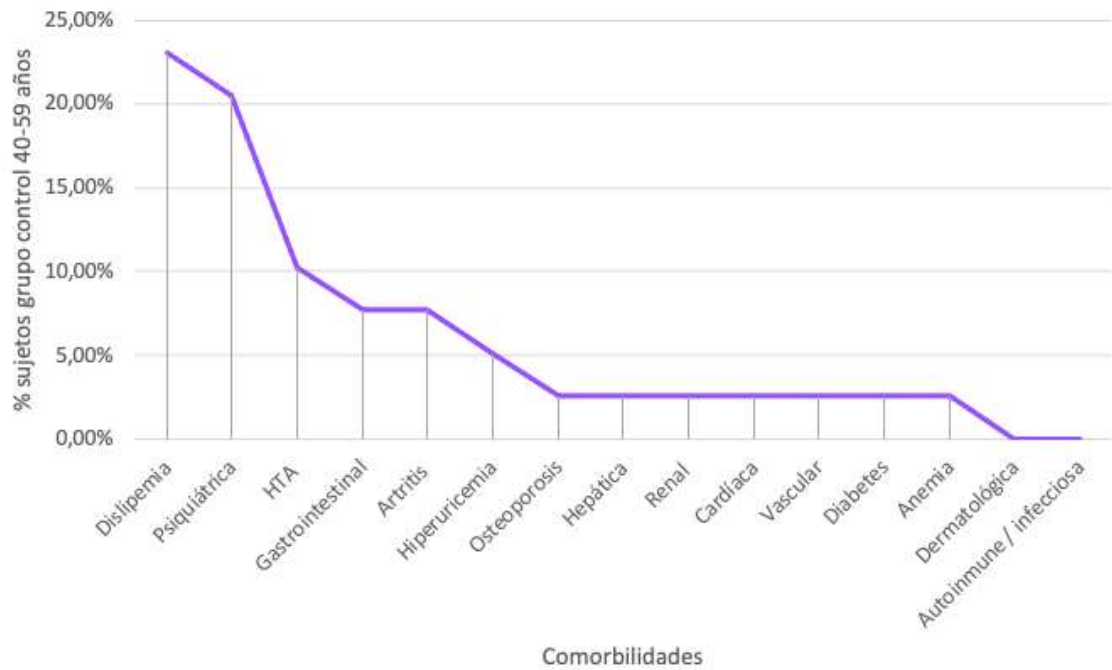
En el grupo control de 40 a 59 años la media de comorbilidades presentada fue de  $0,89 \pm 1,14$  comorbilidades frente a  $2,62 \pm 1,85$  comorbilidades que presentó el grupo de pacientes con psoriasis del mismo rango de edad. Diecinueve sujetos (48,72%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 20 sujetos (51,28%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 16. El número de máximo de comorbilidades que se encontró en este grupo de edad fue 4 comorbilidades en 2 sujetos (5,13%).

Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	19	48,72%
1	11	28,21%
2	5	12,82%
3	2	5,13%
4	2	5,13%
5	0	0%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 16: Distribución del número de comorbilidades en el grupo control de 40 a 59 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades que presentaron los sujetos. En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control (39 sujetos).

En el grupo de psoriasis de 40 a 59 años, 1 sujeto padeció osteoporosis (2,56%), 8 sujetos patología psiquiátrica (20,51%), 1 sujeto enfermedad hepática (2,56%), 1 sujeto enfermedad renal (2,56%), 4 sujetos hipertensión arterial (10,26%), 1 sujeto patología cardíaca (2,56%), 1 sujeto patología vascular (2,56%), 1 sujeto diabetes (2,56%), 3 sujetos patología gastrointestinal (7,69%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 0 sujetos enfermedades autoinmunes o infecciosas (0%), 2 sujetos hiperuricemia (5,13%), 9 sujetos dislipemia (23,08%), 3 sujetos artritis (7,69%) y 1 sujeto anemia (2,54%).

De este modo, tal y como muestra la Figura 27 las comorbilidades en los sujetos del grupo control de 40 a 59 años con mayor incidencia fueron dislipemia, patología psiquiátrica e hipertensión; seguidas de patología gastrointestinal, artritis e hiperuricemia.



**Figura 27: Frecuencia de las comorbilidades en sujetos del grupo control de 40 a 59 años.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos del grupo control de 40 a 59 años que padecieron cada una de las comorbilidades.

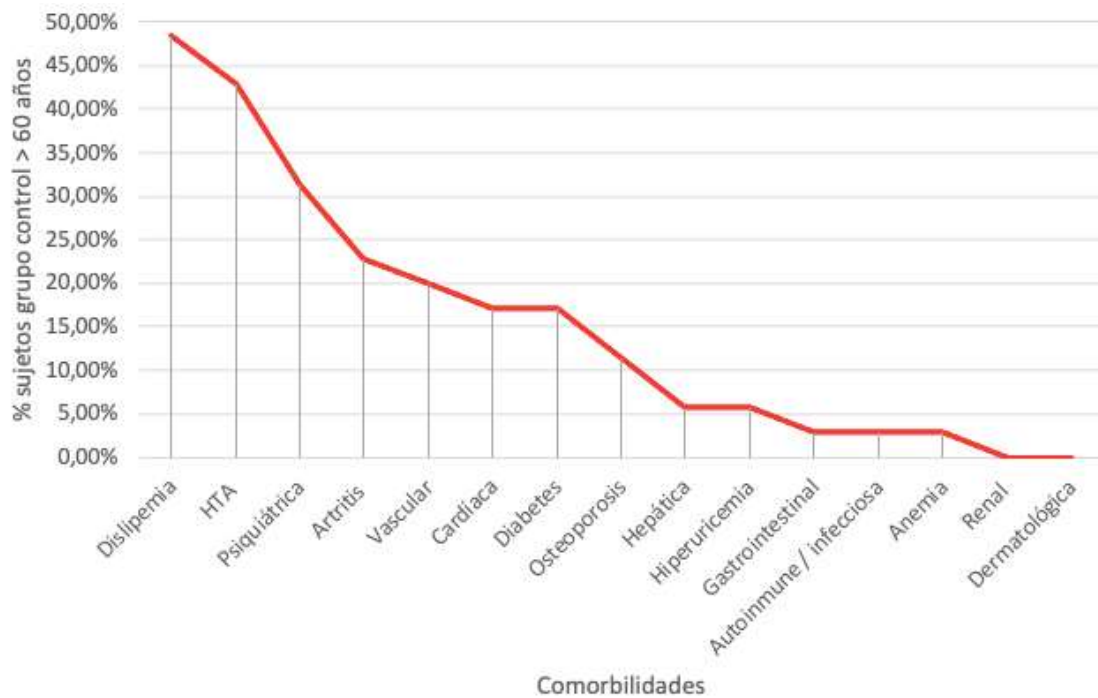
En los sujetos del grupo control de más de 60 años la media de comorbilidades presentada fue de  $2,31 \pm 1,32$  comorbilidades frente a  $4,38 \pm 2,39$  comorbilidades que presentó el grupo de pacientes con psoriasis del mismo rango de edad. Dos sujetos (5,71%) no padecieron ninguna de estas comorbilidades frente a 33 pacientes (94,29%) que padecieron alguna de ellas. La distribución del número de comorbilidades se muestra en la Tabla 17. El número de máximo de comorbilidades que se presentó en este grupo de edad fue de 5 comorbilidades en 2 sujetos (5,71%).

Número comorbilidades	Número sujetos	% sujetos
0	2	5,71%
1	9	25,71%
2	9	25,71%
3	8	22,86%
4	5	14,29%
5	2	5,71%
6	0	0%
7	0	0%
8	0	0%
9	0	0%
10	0	0%

**Tabla 17: Distribución del número de comorbilidades en el grupo control de más de 60 años.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades que presentaron los sujetos. En la columna central se muestra el número de sujetos que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de estos sujetos frente a la muestra total del grupo control (35 sujetos).

En el grupo control de más de 60 años 4 sujetos padecieron osteoporosis (11,43%), 11 sujetos patología psiquiátrica (31,43%), 2 sujetos enfermedad hepática (5,71%), 0 sujetos enfermedad renal (0%), 15 sujetos hipertensión arterial (42,86%), 6 sujetos patología cardíaca (17,14%), 7 sujetos patología vascular (20%), 6 sujetos diabetes (17,14%), 1 sujeto patología gastrointestinal (2,86%), 0 sujetos enfermedades dermatológicas (0%), 1 sujeto enfermedades autoinmunes o infecciosas (2,86%), 2 sujetos hiperuricemia (5,71%), 17 sujetos dislipemia (48,57%), 8 sujetos artritis (22,86%) y 1 sujeto anemia (2,86%).

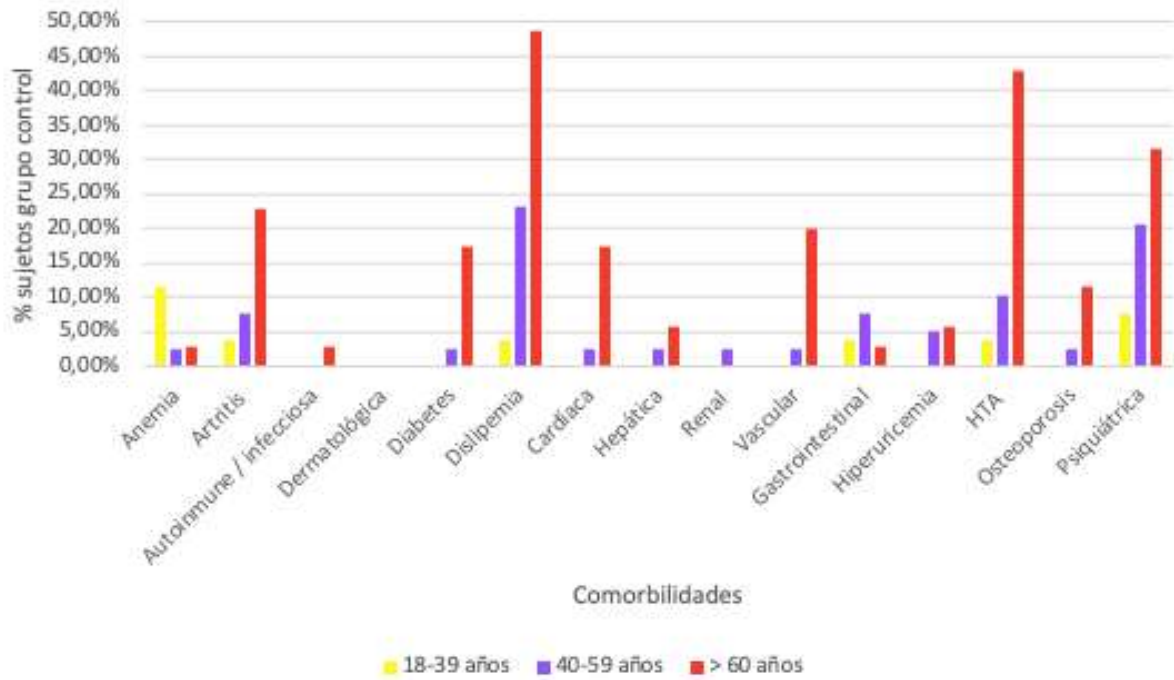
De este modo, tal y como muestra la Figura 28 las comorbilidades en los sujetos del grupo control con más de 60 años con mayor incidencia fueron dislipemia, hipertensión y patología psiquiátrica; seguidas de artritis, patología vascular y patología cardíaca.



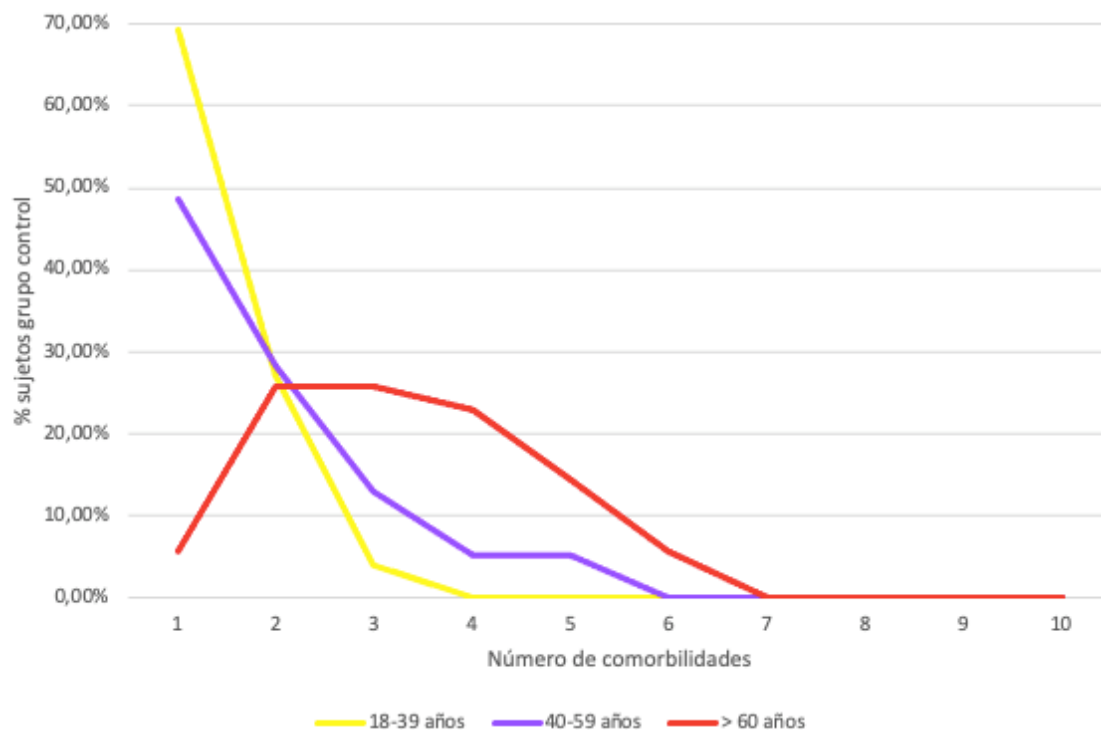
**Figura 28: Frecuencia de las comorbilidades en sujetos del grupo control de más de 60 años.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos del grupo control con más de 60 años que padecieron cada una de las comorbilidades.

Tal y como se esperaba tanto la incidencia de las comorbilidades como el número total de comorbilidades que padecieron los pacientes del grupo control fueron aumentando con la edad tal y como muestran la Figura 29 y Figura 30.

Sin embargo, este aumento fue inferior en los sujetos del grupo control frente a los pacientes del grupo psoriasis. De este modo, en el rango de edad de 18 a 39 años el número máximo de comorbilidades en el grupo control fue 2 comorbilidades frente a las 3 comorbilidades que presentaron el grupo de pacientes con psoriasis; en el rango de edad de 40 a 59 años el número máximo de comorbilidades en el grupo control fue 4 comorbilidades frente a las 8 comorbilidades que presentaron el grupo de pacientes con psoriasis; y, finalmente, en el rango de edad de más de 60 años el número máximo de comorbilidades en el grupo control fue de 5 comorbilidades frente a las 10 comorbilidades que presentaron el grupo de pacientes con psoriasis.



**Figura 29: Frecuencia de las comorbilidades en los sujetos del grupo control según los distintos grupos de edad.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos que padecieron cada una de las comorbilidades. Los sujetos del grupo control de 18 a 39 años están representados con el color amarillo, los sujetos del grupo control de 40 a 59 años están representados con el color morado y los sujetos del grupo control de más de 60 años están representados con el color rojo.



**Figura 30: Distribución del número de comorbilidades que padecen los sujetos del grupo control según los distintos grupos de edad.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos del grupo control que padecieron cada número de comorbilidades. Los sujetos del grupo control de 18 a 39 años están representados con el color amarillo, los sujetos del grupo control de 40 a 59 años están



representados con el color morado y los sujetos del grupo control de más de 60 años están representados con el color rojo.

## 1.4 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control

La finalidad del presente estudio fue determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con psoriasis y los sujetos del grupo control en la incidencia de las diferentes comorbilidades nombradas con anterioridad. Para ello, se realizó un estudio estadístico con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado comparando ambos grupos.

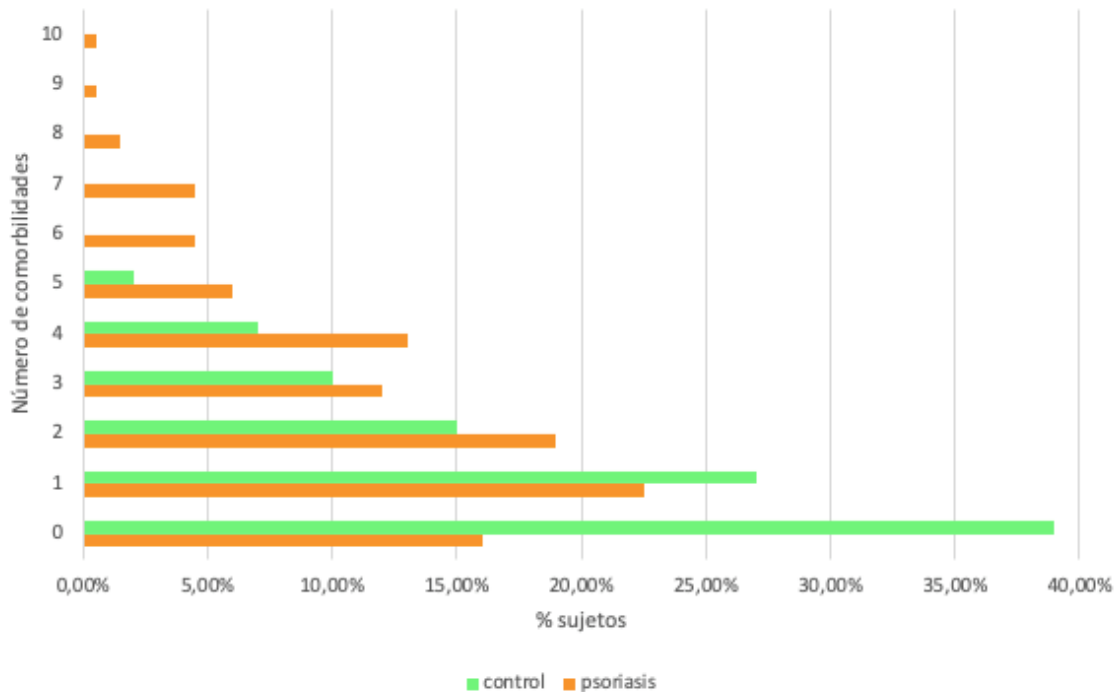
La media de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis fue de  $2,59 \pm 2,16$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 10 comorbilidades en 1 paciente (0,5%). En el grupo de pacientes con psoriasis únicamente 32 pacientes (16%) no presentaron ninguna comorbilidad. Sin embargo, la media de comorbilidades en los sujetos del grupo control fue de  $1,25 \pm 1,36$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 5 comorbilidades en 2 sujetos (2%). En el grupo control 39 sujetos (39%) no presentaron ninguna comorbilidad.

El número de comorbilidades entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,001$ ) tal y como se muestra en la Tabla 18 y en la Figura 31.

Número comorbilidades	% grupo psoriasis	% grupo control
0	16%	39%
1	22,50%	27%
2	19%	15%
3	12%	10%
4	13%	7%
5	6%	2%
6	4,50%	0%
7	4,50%	0%
8	1,50%	0%
9	0,50%	0%
10	0,50%	0%

**Tabla 18: Distribución del número de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis y en el grupo control.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por ambos grupos. En la columna central se muestra el porcentaje de pacientes con psoriasis (color naranja) que presentaron cada número de comorbilidades y en la

columna de la derecha se muestra el porcentaje de los sujetos del grupo control que presentaron cada número de comorbilidades (color verde).



**Figura 31: Distribución del número de comorbilidades que padecieron los sujetos del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos del grupo control (color verde) que padecieron cada número de comorbilidades frente al grupo de pacientes con psoriasis (color naranja).

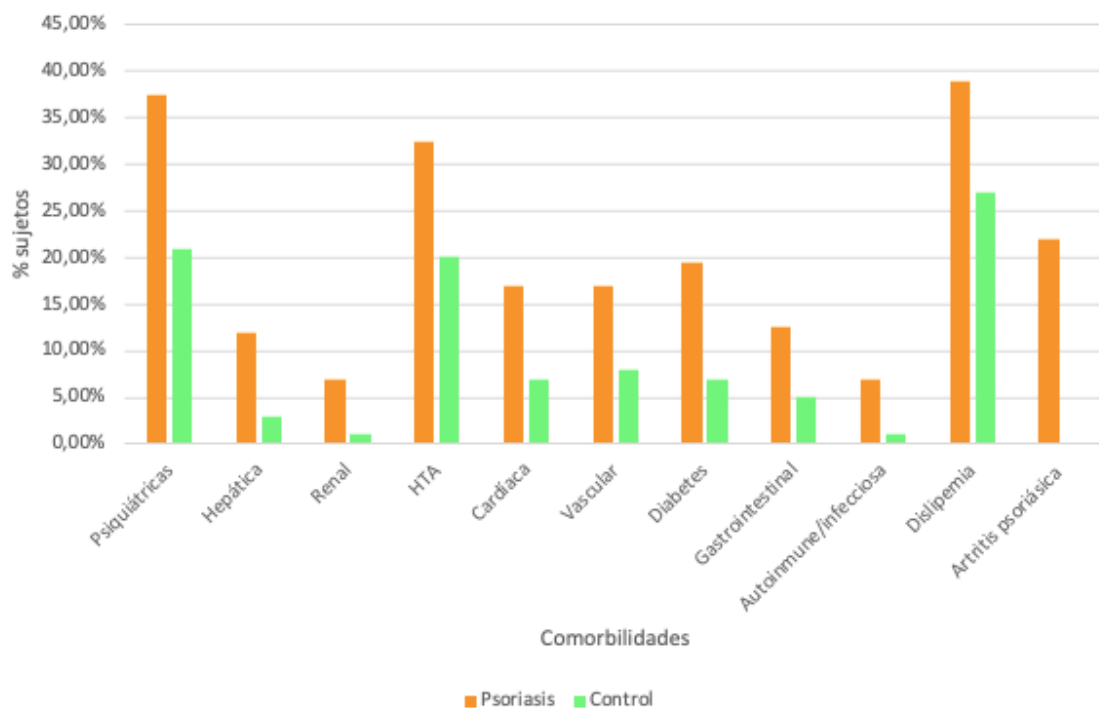
Asimismo, los resultados también mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes con psoriasis que no presentaron ninguna de las comorbilidades estudiadas (16%) frente a los sujetos del grupo control que no padecieron ninguna de dichas comorbilidades (39%) ( $p = 0,00009$ ) tal y como muestra la Figura 32.



**Figura 32: Presencia de comorbilidades asociadas en pacientes con psoriasis y en sujetos del grupo control.** El gráfico circular de la izquierda muestra el porcentaje de los pacientes con psoriasis que mostraron alguna de las comorbilidades asociadas (color rojo) frente al porcentaje de pacientes que no mostraron ninguna de estas comorbilidades (color verde). El gráfico de la derecha

muestra la misma distribución, pero en sujetos del grupo control. Del mismo modo, los sujetos que no presentaron ninguna patología están representados con el color verde y los que sí presentaron alguna de ellas con el color rojo.

Las comorbilidades que presentaron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control fueron: la patología psiquiátrica ( $p = 0,004$ ) (tanto patología ansioso-depresiva ( $p = 0,050$ ) como otras patologías psiquiátricas ( $p = 0,039$ )), enfermedad hepática ( $p = 0,010$ ), enfermedad renal ( $p = 0,025$ ), hipertensión ( $p = 0,024$ ), patología cardíaca ( $p = 0,017$ ), patología vascular ( $p = 0,034$ ), diabetes ( $p = 0,005$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,041$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,025$ ), dislipemia ( $p = 0,040$ ) y artritis psoriásica ( $p = 0,001$ ) tal y como muestra la Figura 33.



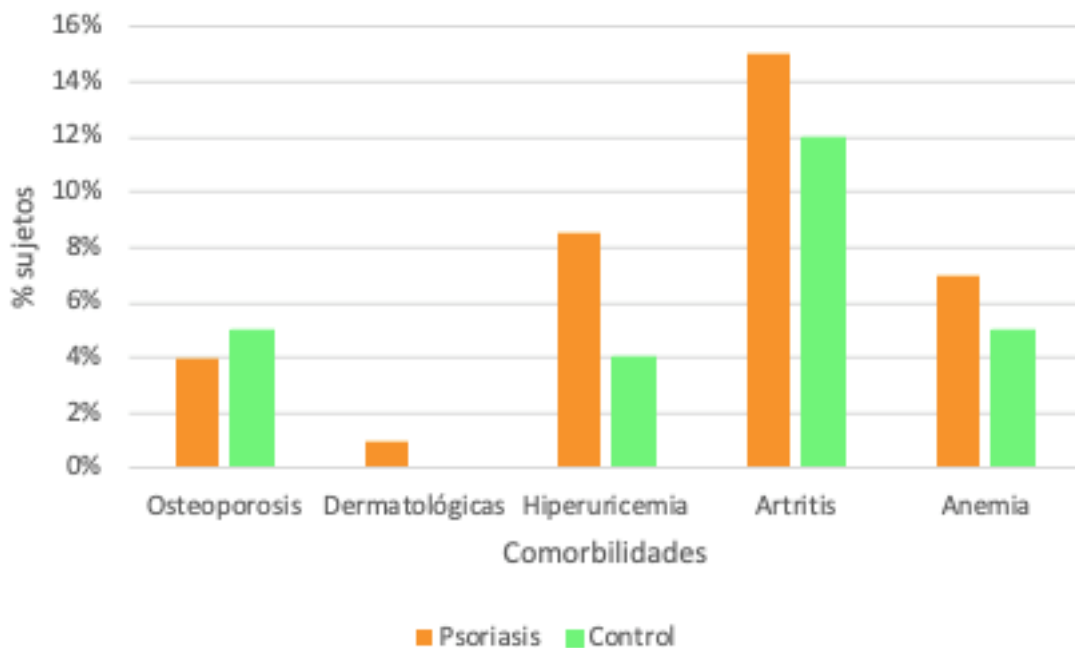
**Figura 33: Frecuencia de las comorbilidades con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y los sujetos del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control está representado por el color verde.

De este modo, la patología psiquiátrica presentó una incidencia un 16,5% superior en los pacientes del grupo con psoriasis que en los sujetos del grupo control. Asimismo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tipo de patología psiquiátrica que presentaron estos pacientes. Como se explicó en materiales

y métodos los pacientes fueron divididos en dos subgrupos (pacientes con patología ansioso-depresiva y resto de patologías psiquiátricas). Los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) no solo en la patología ansioso-depresiva con una incidencia un 10,5% superior en los pacientes con psoriasis como era esperable; sino también, en el resto de patologías psiquiátricas ( $p = 0,039$ ) con una incidencia un 6% superior en el grupo de pacientes con psoriasis.

Los pacientes del grupo con psoriasis presentaron una incidencia un 16,50% superior frente al grupo control en patología psiquiátrica, un 9% superior en enfermedad hepática, un 6% superior en enfermedad renal, un 12,50% superior en hipertensión, un 10% superior en patología cardíaca, un 9% en patología vascular, un 12,50% superior en diabetes, un 7,50% superior en patología gastrointestinal, un 6% superior en enfermedad autoinmunes e infecciosas, un 12% superior en dislipemia y un 22% superior en artritis psoriásica (debido a la evidente ausencia de dicha enfermedad en el grupo control).

Por el contrario, la osteoporosis ( $p = 0,688$ ), las enfermedades dermatológicas ( $p = 0,316$ ), la hiperuricemia ( $p = 0,150$ ), la artritis ( $p = 0,480$ ) y la anemia ( $p = 0,503$ ) no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) entre el grupo de pacientes con psoriasis y los sujetos del grupo control tal y como muestra la Figura 34.



**Figura 34: Frecuencia de las comorbilidades sin una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y los sujetos del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de

pacientes con psoriasis está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control está representado por el color verde.

#### 1.4.1 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable género en hombres

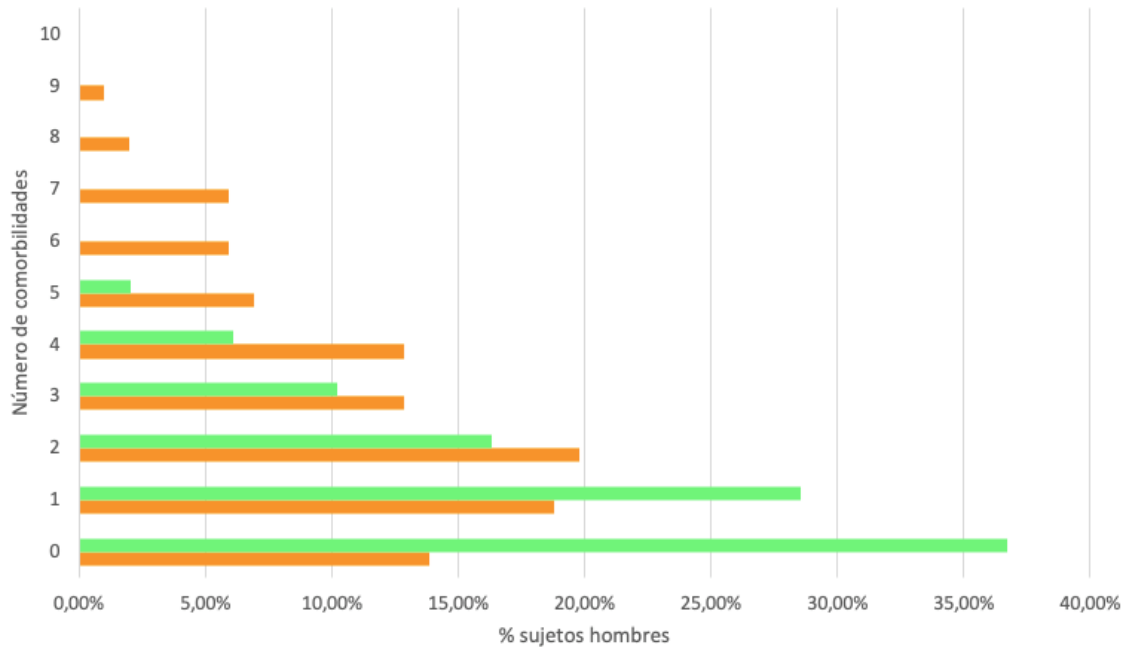
La media de comorbilidades en los hombres del grupo de pacientes con psoriasis fue de  $2,85 \pm 2,23$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 9 comorbilidades en 1 pacientes (0,99%). En los hombres del grupo de pacientes con psoriasis únicamente 14 pacientes (13,86%) no presentaron ninguna comorbilidad.

La media de comorbilidades en los hombres del grupo control fue de  $1,27 \pm 1,34$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 5 comorbilidades en 1 pacientes (2,04%). En los hombres del grupo control 18 sujetos (36,73%) no padecieron ninguna comorbilidad.

El número de comorbilidades entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y los hombres del grupo control mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ) tal y como se muestra en la Tabla 19 y en la Figura 35.

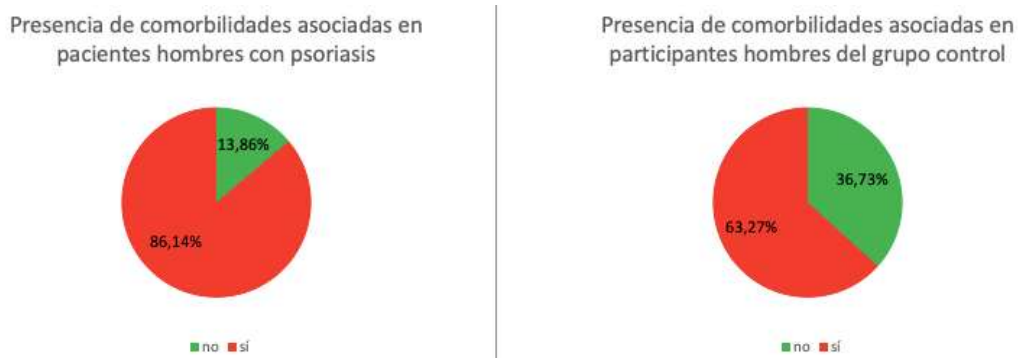
Número comorbilidades	% grupo psoriasis	% grupo control
0	13,86%	36,73%
1	18,81%	28,57%
2	19,80%	16,33%
3	12,87%	10,20%
4	12,87%	6,12%
5	6,93%	2,04%
6	5,94%	0%
7	5,94%	0%
8	1,98%	0%
9	0,99%	0%
10	0%	0%

**Tabla 19: Distribución del número de comorbilidades en los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y en los hombres del grupo control.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por ambos grupos. En la columna central se muestra el porcentaje de pacientes hombres con psoriasis (color naranja) que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de los sujetos hombres del grupo control que presentaron cada número de comorbilidades (color verde).



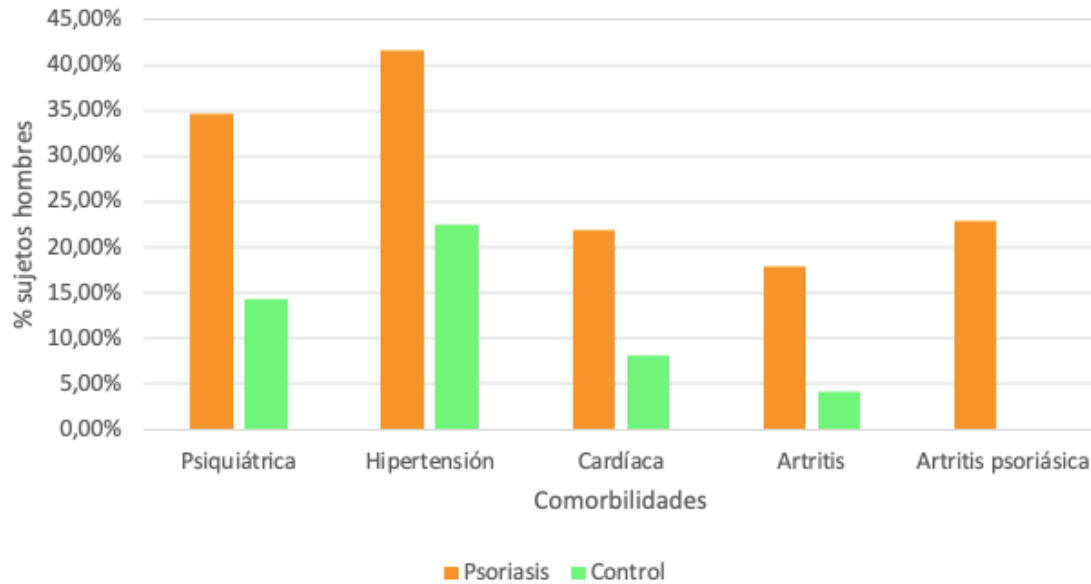
**Figura 35: Distribución del número de comorbilidades que padecieron los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos hombres del grupo control (color verde) que padecieron cada número de comorbilidades frente a los hombres del grupo de pacientes con psoriasis (color naranja).

Asimismo, los resultados también mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis que no presentaron ninguna de las comorbilidades estudiadas (13,86%) frente a los hombres del grupo control que no padecieron ninguna de dichas comorbilidades (36,73%) ( $p = 0,001$ ) (Figura 36).



**Figura 36: Presencia de comorbilidades asociadas en hombres del grupo de pacientes con psoriasis y en hombres del grupo control.** El gráfico circular de la izquierda muestra el porcentaje de los hombres del grupo de pacientes con psoriasis que mostraron alguna de las comorbilidades asociadas (color rojo) frente al porcentaje de hombres del grupo de pacientes con psoriasis que no mostraron ninguna de estas comorbilidades (color verde). El gráfico de la derecha muestra la misma distribución, pero en hombres del grupo control. Del mismo modo, los hombres del grupo control que no presentaron ninguna patología están representados con el color verde y los que sí presentaron alguna de ellas con el color rojo.

En el grupo de hombres las comorbilidades que presentaron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre los pacientes del grupo con psoriasis y grupo control fueron: patología psiquiátrica ( $p = 0,009$ ), hipertensión ( $p = 0,021$ ), patología cardíaca ( $p = 0,039$ ), artritis ( $p = 0,020$ ) y artritis psoriásica ( $p = 0,001$ ) tal y como muestra la Figura 37.

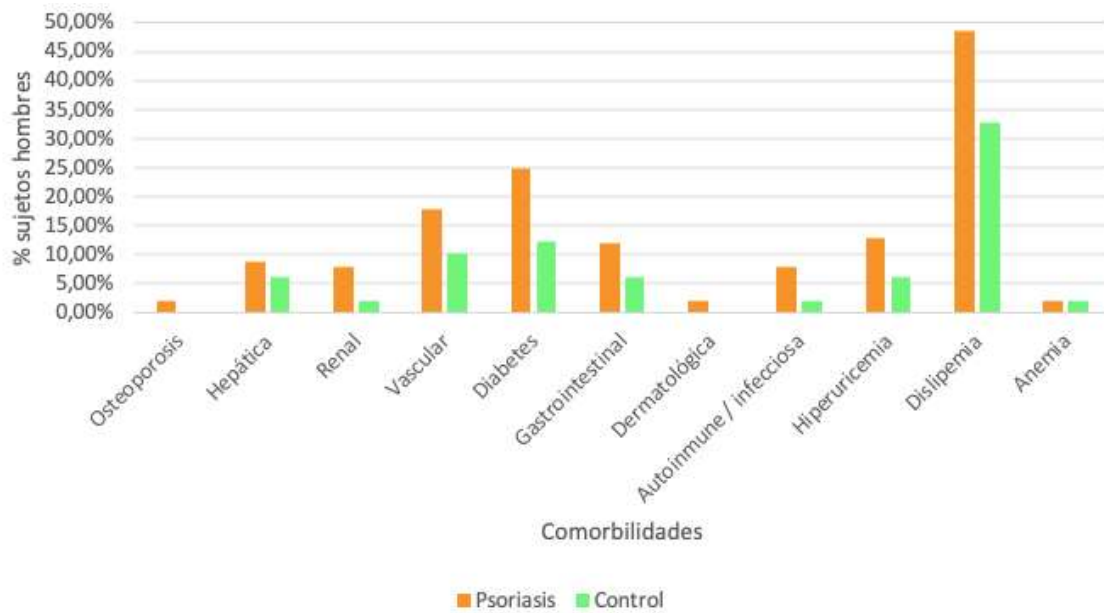


**Figura 37: Frecuencia de las comorbilidades con diferencias estadísticamente significativa entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y los hombres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de hombres que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. Los hombres del grupo de pacientes con psoriasis están representados por el color naranja, mientras que, los sujetos hombres del grupo control está representado por el color verde.

En los hombres del grupo de pacientes con psoriasis hubo una incidencia un 20,36% superior de patología psiquiátrica frente al grupo control, un 19,13% superior de hipertensión, un 13,62% superior de patología cardíaca, un 13,74% superior de artritis y un 22,77% superior de artritis psoriásica.

Por el contrario, la osteoporosis ( $p = 0,321$ ), enfermedad hepática ( $p = 0,555$ ), enfermedad renal ( $p = 0,155$ ), patología vascular ( $p = 0,225$ ), diabetes ( $p = 0,076$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,270$ ), enfermedades dermatológicas ( $p = 0,321$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,155$ ), hiperuricemia ( $p = 0,209$ ), dislipemia ( $p = 0,066$ ) y anemia ( $p = 0,980$ ) no mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y los participantes del grupo control, tal y como muestra la Figura 38.





**Figura 38: Frecuencia de las comorbilidades sin diferencias estadísticamente significativa entre hombres del grupo de pacientes con psoriasis y los hombres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de hombres que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. Los hombres del grupo de pacientes con psoriasis están representados por el color naranja, mientras que, los hombres del grupo control están representados por el color verde.

#### 1.4.2 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable género en mujeres

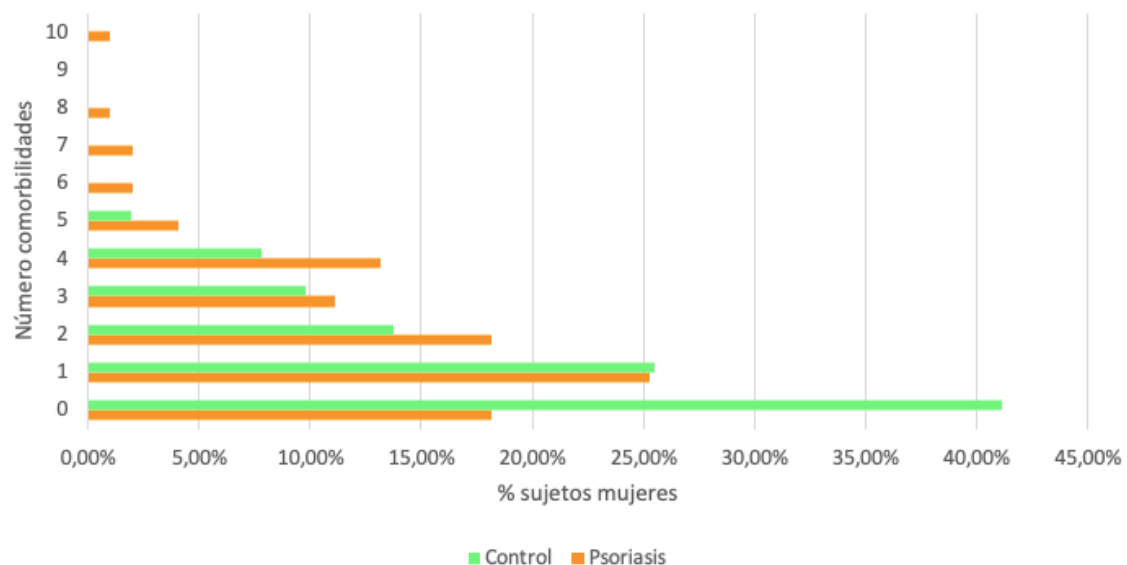
La media de comorbilidades en las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis fue de  $2,31 \pm 2,07$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 10 comorbilidades en 1 paciente (1,01%). En las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis únicamente 18 pacientes (18,18%) no presentaron ninguna comorbilidad.

La media de comorbilidades en las mujeres del grupo control fue de  $1,24 \pm 1,39$  comorbilidades, siendo el número máximo de comorbilidades 5 comorbilidades en 1 sujeto (1,96%). En las mujeres del grupo control 21 sujetos (41,18%) no presentaron ninguna comorbilidad.

El número de comorbilidades entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y las mujeres del grupo control no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,160$ ) tal y como se muestra en la Tabla 20 y en la Figura 39.

Número comorbilidades	% grupo psoriasis	% grupo control
0	18,18%	41,18%
1	25,25%	25,49%
2	18,18%	13,73%
3	11,11%	9,80%
4	13,13%	7,84%
5	4,04%	1,96%
6	2,02%	0%
7	2,02%	0%
8	1,01%	0%
9	0%	0%
10	1,01%	0%

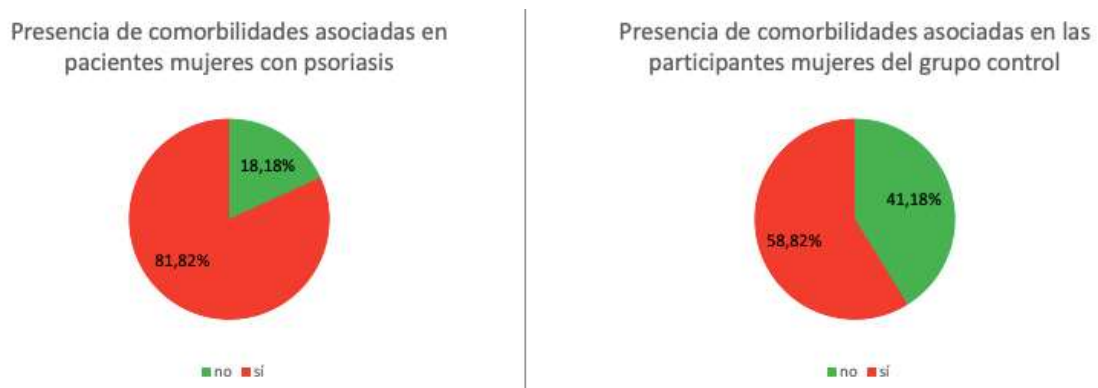
**Tabla 20: Distribución del número de comorbilidades en las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y en las mujeres del grupo control.** La tabla muestra en la columna de la izquierda los distintos números de comorbilidades presentados por ambos grupos. En la columna central se muestra el porcentaje de pacientes mujeres con psoriasis (color naranja) que presentaron cada número de comorbilidades y en la columna de la derecha se muestra el porcentaje de las mujeres del grupo control que presentaron cada número de comorbilidades (color verde).



**Figura 39: Distribución del número de comorbilidades que padecieron las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de las mujeres del grupo control (color verde) que padecieron cada número de comorbilidades frente al grupo de pacientes mujeres con psoriasis (color naranja).

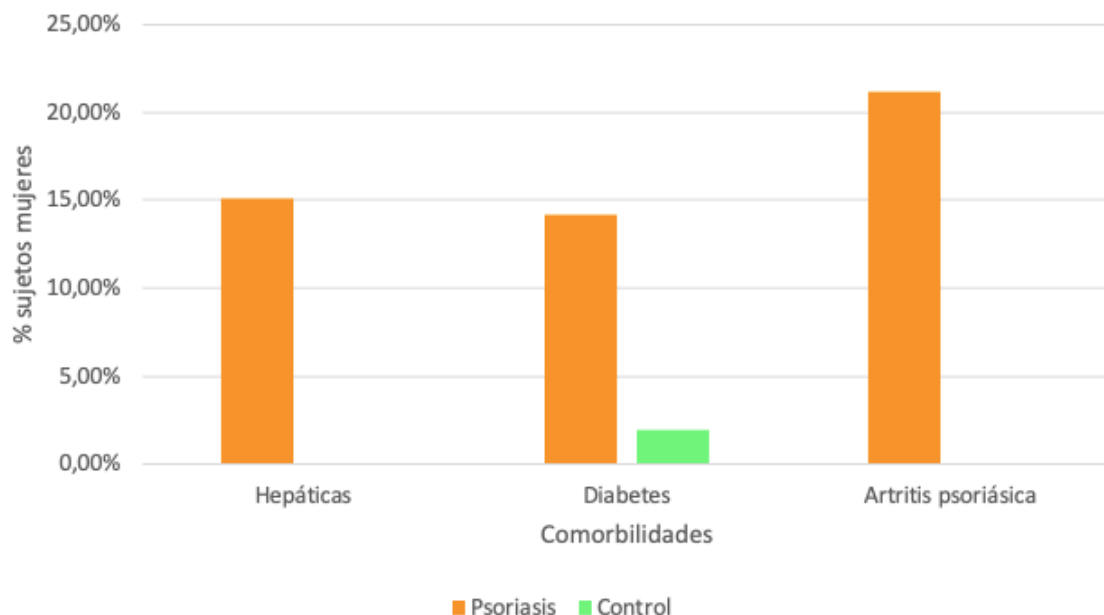
Los resultados sí mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis que no presentaron ninguna de las comorbilidades estudiadas (18,18%) frente a las mujeres del grupo

control que no padecieron ninguna de dichas comorbilidades (41,18%) ( $p=0,002$ ) (Figura 40).



**Figura 40: Presencia de comorbilidades asociadas en pacientes mujeres con psoriasis y en mujeres del grupo control.** El gráfico circular de la izquierda muestra el porcentaje de las pacientes mujeres con psoriasis que mostraron alguna de las comorbilidades asociadas (color rojo) frente al porcentaje de pacientes mujeres que no mostraron ninguna de estas comorbilidades (color verde). El gráfico de la derecha muestra la misma distribución, pero en mujeres del grupo control. Del mismo modo, las mujeres del grupo control que no presentaron ninguna patología están representadas con el color verde y las que sí presentaron alguna de ellas con el color rojo.

En las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) en las siguientes comorbilidades: enfermedad hepática ( $p=0,003$ ), diabetes ( $p=0,018$ ) y artritis psoriásica ( $p<0,001$ ), tal y como muestra en la Figura 41.

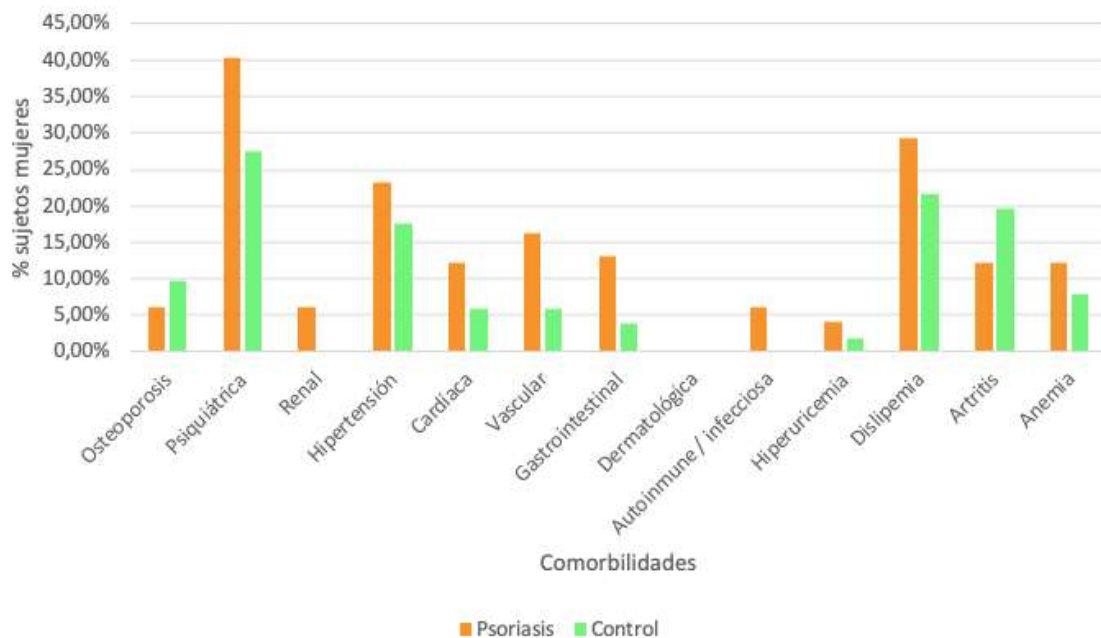


**Figura 41: Frecuencia de las comorbilidades con diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y las mujeres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de mujeres que padecieron cada una de las comorbilidades en ambos

grupos. Las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis están representadas por el color naranja, mientras que, las mujeres del grupo control están representadas por el color verde.

De este modo, en las mujeres que padecieron psoriasis se observó una incidencia un 15,15% superior de enfermedad hepática, un 12,18% superior de diabetes y un 21,21% superior de artritis psoriásica

Pos el contrario, no se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control en las siguientes comorbilidades: osteoporosis ( $p = 0,405$ ), patología psiquiátrica ( $p = 0,117$ ), enfermedad renal ( $p = 0,073$ ), hipertensión ( $p = 0,429$ ), patología cardíaca ( $p = 0,228$ ), patología vascular ( $p = 0,073$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,075$ ), enfermedad autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,073$ ), hiperuricemia ( $p = 0,501$ ), dislipemia ( $p = 0,311$ ), artritis ( $p = 0,220$ ) y anemia ( $p = 0,421$ ) tal y como muestra la Figura 42.



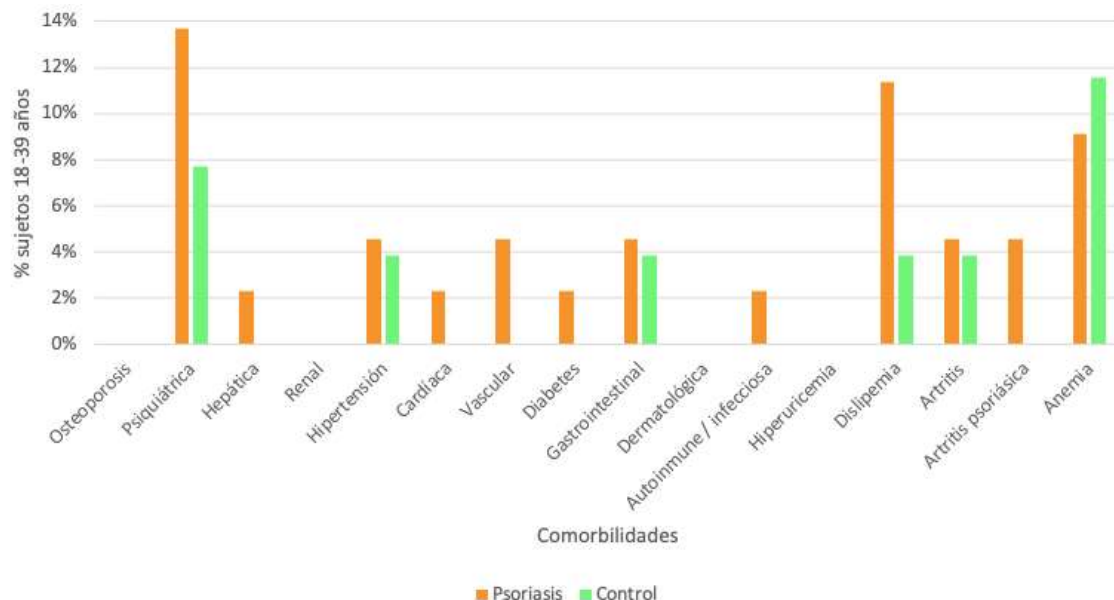
**Figura 42: Frecuencia de las comorbilidades sin diferencias estadísticamente significativa entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y las mujeres del grupo control.** El gráfico muestra el porcentaje de mujeres que padecieron cada una de las comorbilidades en ambos grupos. Las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis están representadas por el color naranja, mientras que, las mujeres del grupo control están representadas por el color verde.

### 1.4.3 Comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con la variable grupo de edad

Como se explicó con anterioridad la muestra fue dividida en tres grupos de edad: de 18 a 39 años, de 40 a 59 años y mayores de 60 años.

En la comparativa entre el grupo 1 de edad (de 18 a 39 años) en el grupo de pacientes con psoriasis y en participantes del grupo control no se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en el número de comorbilidades que presentaron ( $p = 0,366$ ).

Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de las patologías estudiadas, obteniendo los siguientes valores de p mediante la tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado. Osteoporosis (p no calculable), patología psiquiátrica ( $p = 0,450$ ), enfermedad hepática ( $p = 0,439$ ), enfermedad renal (p no calculable), hipertensión ( $p = 0,889$ ), patología cardíaca ( $p = 0,439$ ), patología vascular ( $p = 0,270$ ), diabetes ( $p = 0,439$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,889$ ), enfermedad dermatológica (p no calculable), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,439$ ), hiperuricemia (p no calculable), dislipemia ( $p = 0,278$ ), artritis ( $p = 0,889$ ), artritis psoriásica ( $p = 0,270$ ) y anemia ( $p = 0,742$ ). La incidencia de las distintas comorbilidades se muestra en la Figura 43.

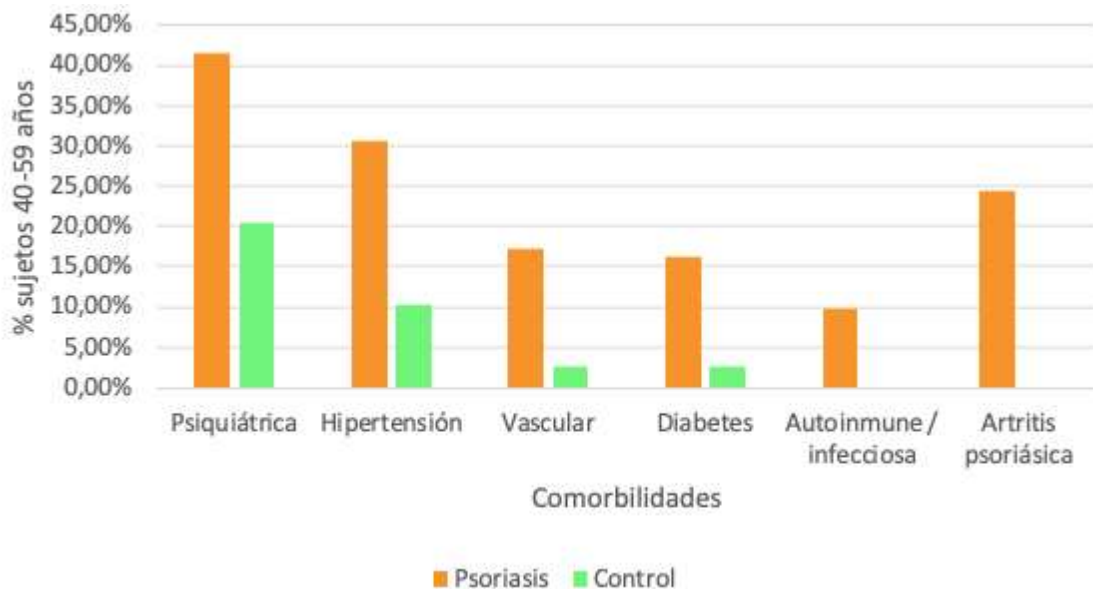


**Figura 43: Frecuencia de las comorbilidades entre los pacientes del grupo de con psoriasis entre 18 y 39 años y los sujetos del grupo control entre 18 y 39 años.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos entre 18 y 39 años que padecieron cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis entre 18 y 39 años está representado por el color naranja,

mientras que, los sujetos del grupo control entre 18 y 39 años están representado por el color verde.

En la comparativa entre el grupo 2 de edad (de 40 a 59 años), en el grupo de pacientes con psoriasis y en los sujetos del grupo control se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en el número de comorbilidades que presentaron ( $p = 0,001$ ).

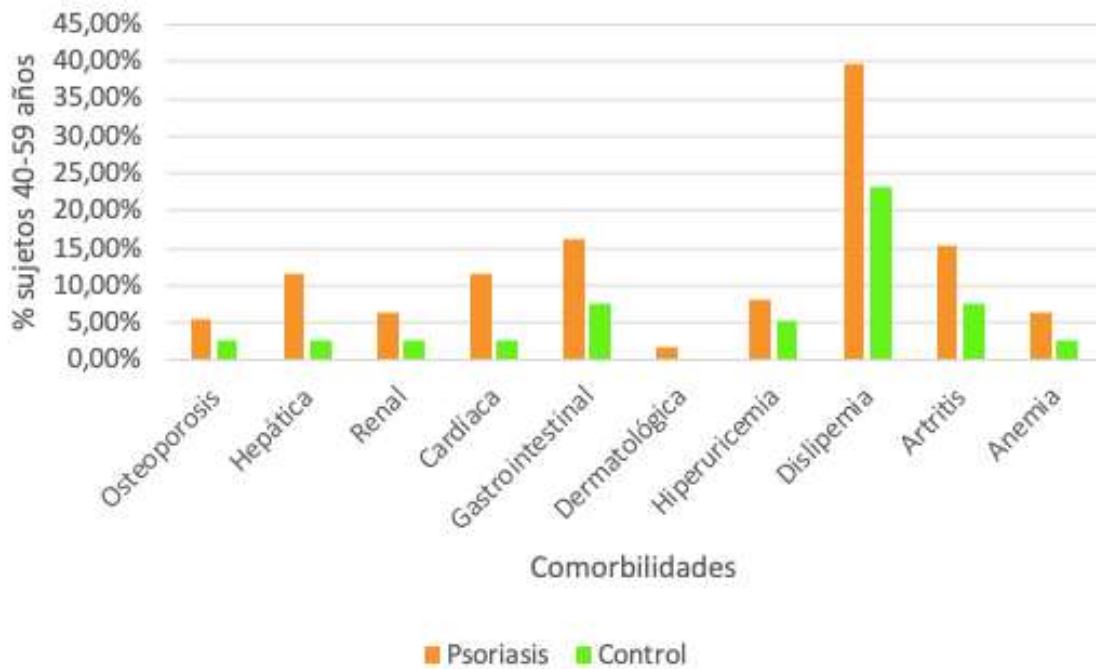
En este grupo de edad se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la incidencia de patología psiquiátrica ( $p = 0,019$ ), hipertensión ( $p = 0,012$ ), patología vascular ( $p = 0,021$ ), diabetes ( $p = 0,027$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,041$ ) y artritis psoriásica ( $p = 0,001$ ) tal y como muestra la Figura 44.



**Figura 44:** Frecuencia de las comorbilidades con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis entre 40 y 59 años y los sujetos del grupo control entre 40 y 59 años. El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos entre 40 y 59 años que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis entre 40 y 59 años está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control entre 40 y 59 años está representado por el color verde.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en la incidencia de la osteoporosis ( $p = 0,469$ ), enfermedad hepática ( $p = 0,091$ ), enfermedad renal ( $p = 0,371$ ), patología cardíaca ( $p = 0,091$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,187$ ), enfermedades dermatológicas ( $p = 0,399$ ), hiperuricemia ( $p = 0,539$ ),

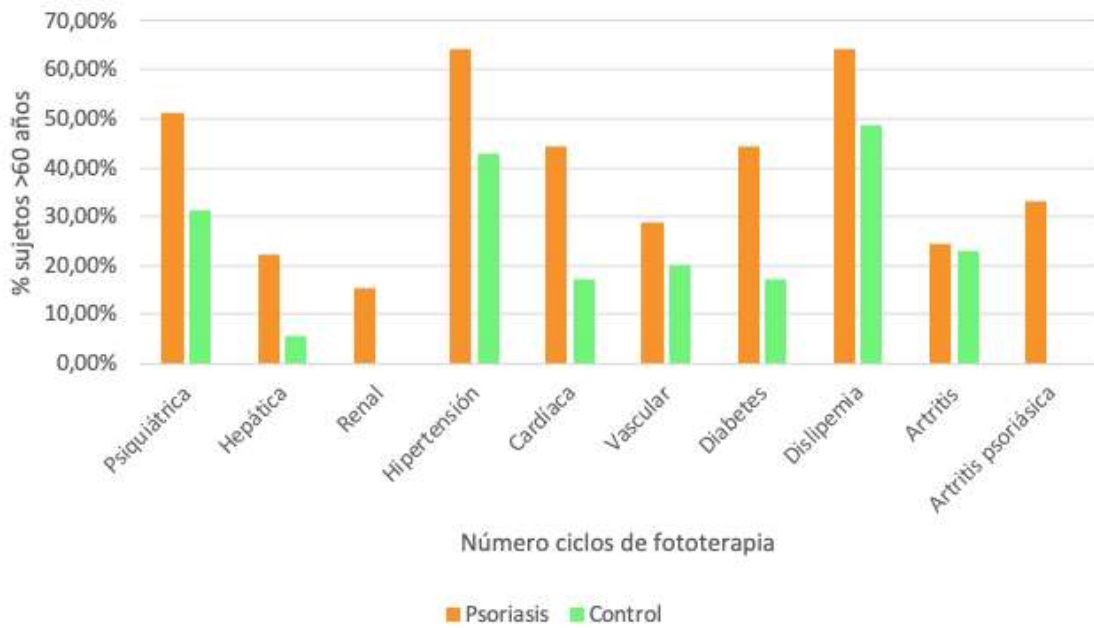
dislipemia ( $p=0,063$ ), artritis ( $p=0,228$ ) y anemia ( $p=0,371$ ) tal y como muestra la Figura 45.



**Figura 45: Frecuencia de las comorbilidades sin diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis entre 40 y 59 años y los sujetos del grupo control entre 40 y 59 años.** El gráfico muestra el porcentaje de los sujetos entre 40 y 59 años que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis entre 40 y 59 años está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control entre 40 y 59 años está representado por el color verde.

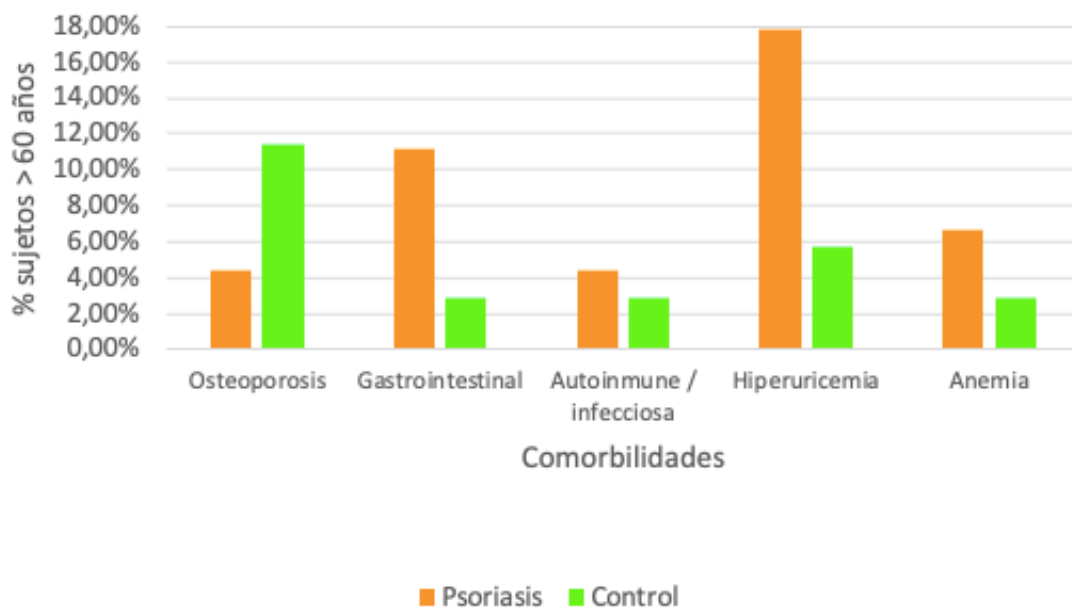
En la comparativa entre el grupo 3 de edad (mayores de 60 años), en el grupo de pacientes con psoriasis y en participantes del grupo control se observó una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) en el número de comorbilidades que presentaron ( $p<0,001$ ).

En este grupo de edad se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) en la incidencia de patología psiquiátrica ( $p=0,004$ ), enfermedad hepática ( $p=0,008$ ), enfermedad renal ( $p=0,043$ ), hipertensión ( $p<0,001$ ), patología cardíaca ( $p<0,001$ ), patología vascular ( $p=0,001$ ), diabetes ( $p<0,001$ ), dislipemia ( $p<0,001$ ), artritis ( $p=0,040$ ) y artritis psoriásica ( $p<0,001$ ) tal y como muestra la Figura 46.



**Figura 46: Frecuencia de las comorbilidades con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo con psoriasis mayores de 60 años y los sujetos del grupo control mayores de 60 años.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos mayores de 60 años que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis mayores de 60 años está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control mayores de 60 años está representado por el color verde.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en la incidencia de la osteoporosis ( $p = 0,643$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,594$ ), enfermedades dermatológicas ( $p$  no calculable), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,183$ ), hiperuricemia ( $p = 0,074$ ) y anemia ( $p = 0,379$ ) tal y como muestra la Figura 47.





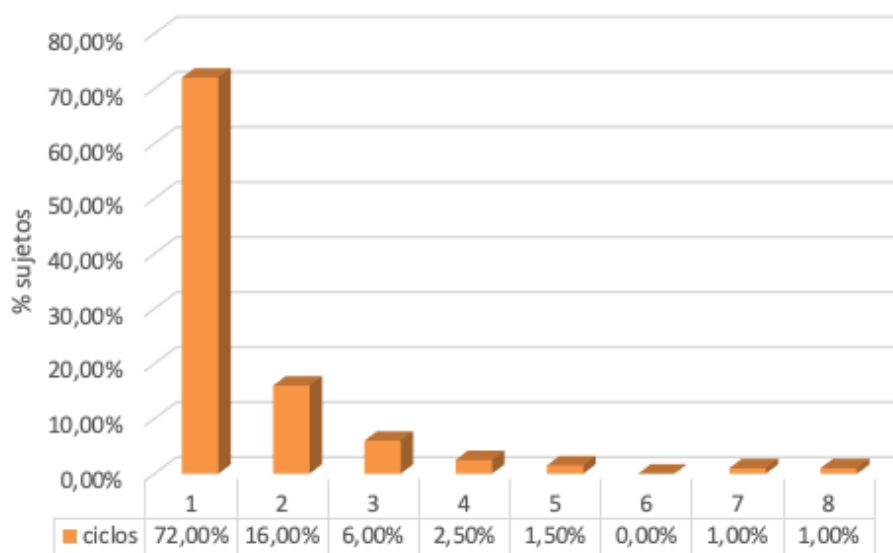
**Figura 47: Frecuencia de las comorbilidades sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo con psoriasis mayores de 60 años y los sujetos del grupo control mayores de 60 años.** El gráfico muestra el porcentaje de sujetos mayores de 60 años que padecen cada una de las comorbilidades en ambos grupos. El grupo de pacientes con psoriasis mayores de 60 años está representado por el color naranja, mientras que, los sujetos del grupo control mayores de 60 años está representado por el color verde.

## Capítulo 2: Estudio de los valores analíticos, la fototerapia y la respuesta a la misma en pacientes de psoriasis

### 2.1 Fototerapia

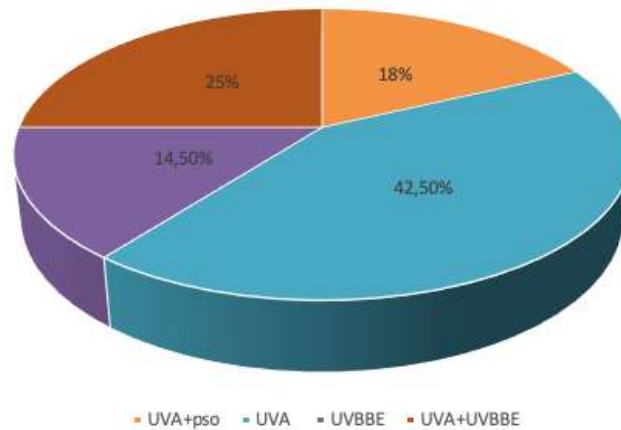
Entre los criterios de inclusión del grupo de pacientes con psoriasis se incluyó que hubiesen recibido tratamiento con fototerapia en los 10 últimos años del inicio del presente estudio.

De los 200 pacientes del grupo de pacientes con psoriasis que incluyó el estudio, 144 pacientes (72%) realizaron 1 único ciclo de fototerapia, 32 pacientes (16%) realizaron 2 ciclos de fototerapia, 12 pacientes (6%) realizaron 3 ciclos de fototerapia, 5 pacientes (2,50%) realizaron 4 ciclos de fototerapia, 3 pacientes (1,50%) realizaron 5 ciclos de fototerapia, 2 pacientes (1%) realizaron 7 ciclos de fototerapia y 2 pacientes (1%) realizaron 8 ciclos de fototerapia tal y como muestra la Figura 48.



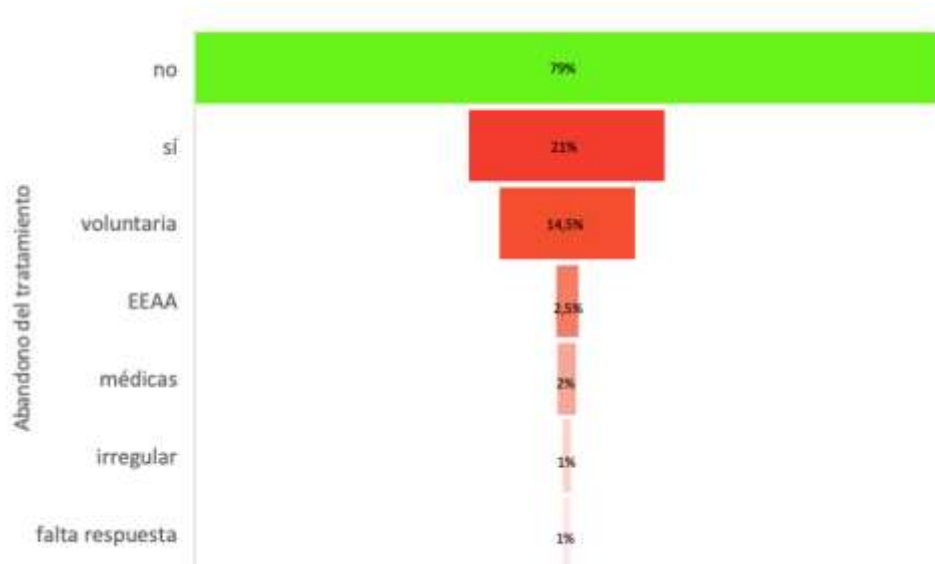
**Figura 48: Número de ciclos de fototerapia realizados por los pacientes con psoriasis.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que han recibido los distintos ciclos de fototerapia siendo 8 el máximo de ciclos recibidos.

De los pacientes en estudio, 36 pacientes (18%) recibieron como tratamiento de fototerapia UVA con psoraleno, 85 pacientes (42,50%) recibieron UVA, 29 pacientes (14,50%) UVBBE y 50 pacientes (25%) UVA con UVBBE tal y como muestra la Figura 49.



**Figura 49: Tipo de fototerapia recibida por los pacientes con psoriasis.** La figura muestra los distintos tipos de fototerapia que han recibido los pacientes con psoriasis.

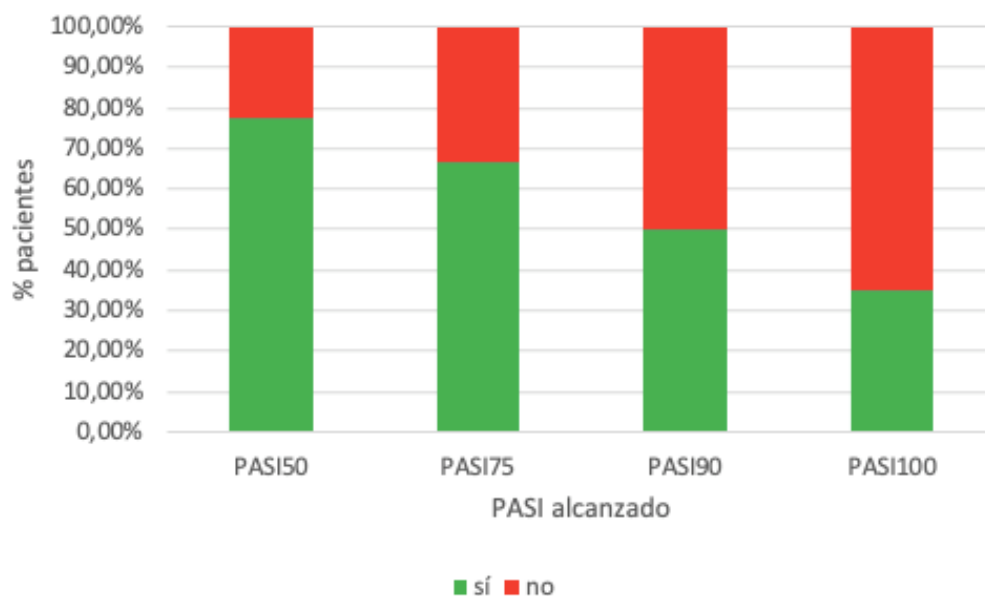
De los 200 pacientes que recibieron el tratamiento con fototerapia, 158 pacientes (79%) no abandonaron ni interrumpieron el tratamiento frente a 42 pacientes (21%) que sí lo hicieron. Los motivos de dicha interrupción fueron voluntarios del paciente en la mayoría de los casos (14,50%), siendo la aparición de efectos adversos el segundo motivo más frecuente (2,50%) seguido de motivos médicos no relacionados con la patología psoriásica (2%). Finalmente, de forma más infrecuente, ocurrieron interrupciones por asistencia irregular (1%) y por una falta de respuesta al tratamiento (1%) tal y como muestra la Figura 50.



**Figura 50: Abandono del tratamiento con fototerapia por los pacientes con psoriasis.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que no abandonaron el tratamiento (color verde) y los que sí lo hicieron junto con las causas por las que abandonaron el mismo (color rojo).

La eficacia del tratamiento se calculó usando los valores de PASI inicial y final. Tal y como se explicó en la introducción, el valor PASI es el valor utilizado de forma más frecuente para valorar la gravedad de la psoriasis y tiene en cuenta el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones. La psoriasis se considera grave con un valor PASI  $\geq 10$ . En la clínica se utilizan ampliamente los índices de eficacia PASI que son indicativos de la mejoría del paciente con respecto a su PASI inicial. En la presente tesis se han utilizado el PASI50 (mejoría de al menos un 50%) por debajo del cual se considera fracaso terapéutico, PASI75 (mejoría de al menos un 75%), PASI90 (mejoría de al menos un 90%) y PASI100 (mejoría del 100%, blanqueamiento total del paciente y mayor éxito terapéutico). De este modo, se calculó la mejora del PASI y se valoró si los pacientes cumplieron el PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100. Asimismo, se tuvo en cuenta aquellos pacientes en los que no se pudo valorar la evolución de los PASI por abandono o interrupción del tratamiento. De los 42 pacientes (21%) que abandonaron el tratamiento, en 24 de ellos (12%) no se pudo valorar la evolución del PASI por el bajo número de sesiones realizadas.

El PASI50 fue obtenido por 136 pacientes (77,27%) frente a 40 pacientes (22,73%) que no alcanzaron este PASI y, por tanto, el tratamiento de fototerapia fracasó. El PASI75 fue obtenido en 117 pacientes (66,48%) y no obtenido en 59 pacientes (33,52%). El PASI90 fue obtenido en 88 pacientes (50%) y no alcanzado en 88 pacientes (50%). Finalmente, el PASI100 fue alcanzado en 61 pacientes (34,66%) y no obtenido en 115 pacientes (65,34%) tal y como se muestra en la Figura 51.



**Figura 51: PASIs obtenidos por los pacientes tras el tratamiento con fototerapia.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron (color verde) y que no alcanzaron (color rojo) los distintos PASI (50, 75, 90 y 100) tras el tratamiento con fototerapia.

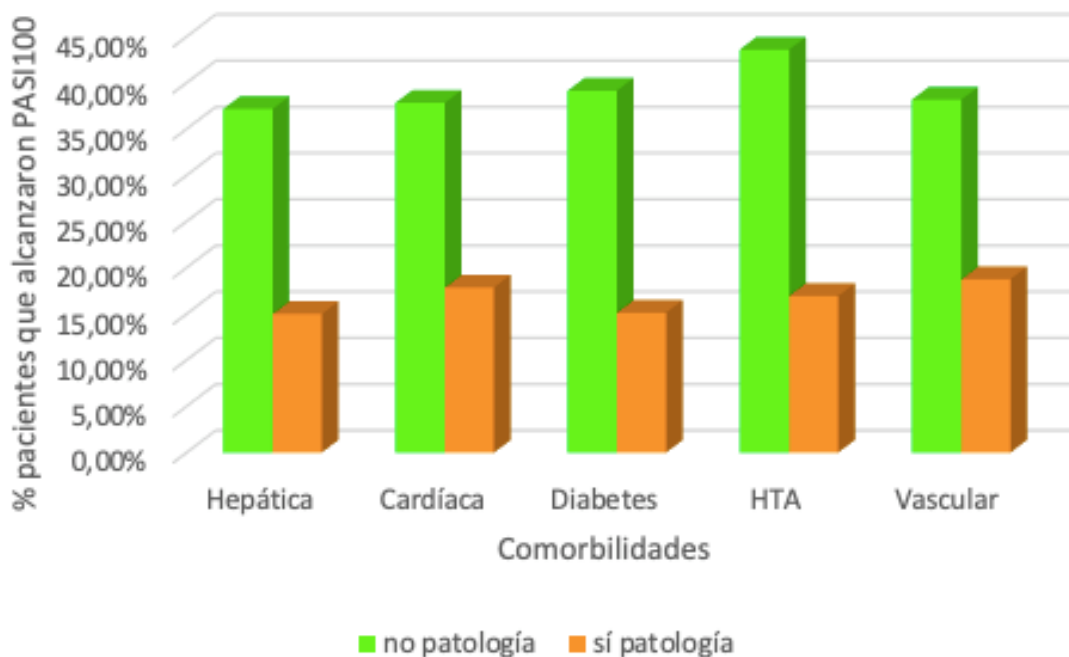
### 2.1.1 Fototerapia y comorbilidades

Se realizó el estudio de la influencia de las distintas comorbilidades en la eficacia del tratamiento con fototerapia. Para ello, se valoró los distintos PASIs obtenidos por los pacientes que padecieron cada comorbilidad frente a los que no la padecieron (Tabla 21) y posteriormente se realizó una estadística comparativa con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado.

	PASI 100		PASI 50	
	Sí patología	No patología	Sí patología	No patología
Osteoporosis	33,33%	34,71%	66,67%	77,65%
Psiquiátrica	41,54%	30,64%	76,93%	76,92%
Hepática	15%	37,18%	60%	79,49%
Renal	25%	35,37%	75%	77,44%
Hipertensión	16,95%	43,59%	69,49%	81,20%
Cardíaca	17,86%	37,84%	67,86%	79,05%
Vascular	18,75%	38,19%	68,75%	79,16%
Diabetes	15,15%	39,16%	75,75%	77,62%
Gastrointestinal	25%	35,90%	80%	76,92%
Dermatológicas	0%	35,05%	100%	77,01%
Autoinmunes / infecciosas	22,22%	35,33%	66,67%	77,85%
Hiperuricemia	25%	35,36%	83,33%	76,83%
Dislipemia	33,80%	35,24%	73,24%	80%
Artritis	33,33%	34,87%	75%	77,63%
Artritis psoriásica	30,77%	35,77%	66,66%	80,29%
Anemia	36,36%	34,54%	45,45%	79,39%

**Tabla 21: Pacientes que alcanzaron el PASI100 y el PASI50 en las diferentes comorbilidades.** La tabla muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI100 (color verde) teniendo en cuenta si presentaban o no las diferentes comorbilidades. Asimismo, se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI50 (color rosa) en las mismas condiciones. En la tabla el color rojo señala a las patologías en las que existió una diferencia estadísticamente significativa.

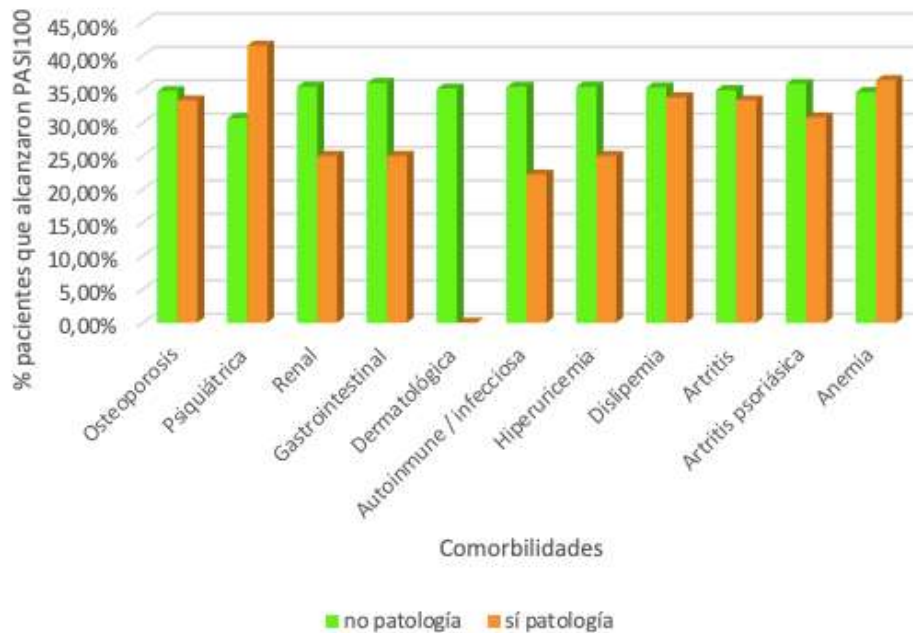
El PASI100 que implica el máximo éxito del tratamiento mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) en enfermedad hepática ( $p = 0,049$ ), hipertensión ( $p = 0,00004$ ), patología cardíaca ( $p = 0,041$ ), patología vascular ( $p = 0,036$ ) y diabetes ( $p = 0,008$ ) tal y como muestra la Figura 52.



**Figura 52: Comorbilidades que mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la influencia para lograr un PASI100.** La figura muestra el porcentaje de pacientes con las diferentes comorbilidades (color naranja) que alcanzaron el PASI 100 frente a los que pacientes que no padecían dichas comorbilidades que alcanzaron el PASI100 (color azul).

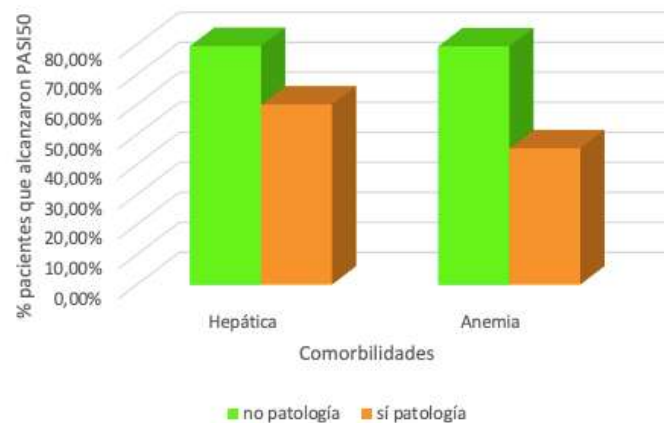
De este modo, el PASI100 se alcanzó en un 22,18% más en los pacientes que no padecieron enfermedad hepática frente a los pacientes que sí la padecieron; en el caso de la hipertensión, el PASI100 se alcanzó en un 26,65% en los pacientes que no presentaron hipertensión frente a los que sí la presentaron; el PASI100 se alcanzó en un 19,98% más en los pacientes que no padecieron patología cardíaca frente a los pacientes que sí la padecieron; con respecto a la patología vascular, el PASI100 se alcanzó en un 19,44% más en los pacientes que no presentaron la patología frente a los que sí la presentaron; finalmente, el PASI100 se alcanzó en un 24% más en los pacientes que no padecieron diabetes frente a los pacientes que sí la padecieron.

Por el contrario, el PASI100 no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) en las siguientes comorbilidades: osteoporosis ( $p = 0,944$ ), patología psiquiátrica ( $p = 0,142$ ), enfermedad renal ( $p = 0,466$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,334$ ), enfermedades dermatológicas ( $p = 0,300$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,421$ ), hiperuricemia ( $p = 0,466$ ), dislipemia ( $p = 0,844$ ), artritis ( $p = 0,883$ ), artritis psoriásica ( $p = 0,563$ ) y anemia ( $p = 0,902$ ) tal y como muestra la Figura 53.



**Figura 53: Comorbilidades que no mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la influencia para lograr un PASI100.** La figura muestra el porcentaje de pacientes con las diferentes comorbilidades (color naranja) que alcanzaron el PASI 100 frente a los que pacientes que no padecían dichas comorbilidades que alcanzaron el PASI100 (color azul).

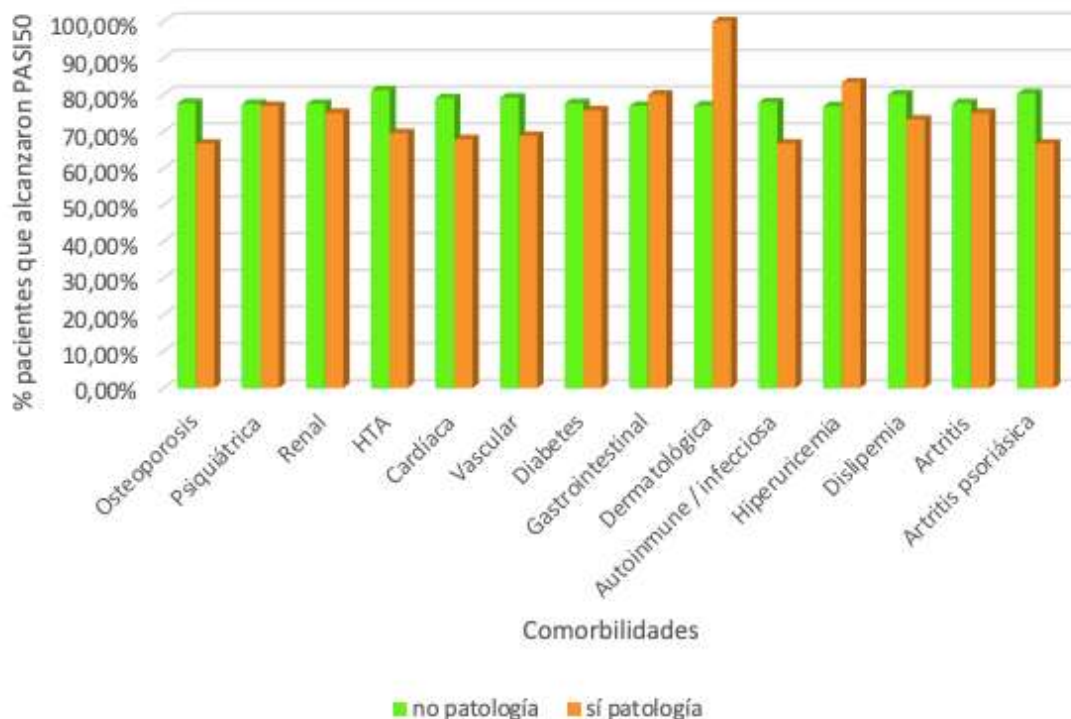
Con respecto al PASI50 y por tanto con el fracaso terapéutico las comorbilidades que mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) fueron la enfermedad hepática ( $p = 0,049$ ) y la anemia ( $p = 0,009$ ) tal y como muestra la Figura 54.



**Figura 54: Comorbilidades que mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la influencia para lograr un PASI50.** La figura muestra el porcentaje de pacientes con las diferentes comorbilidades (color naranja) que alcanzaron el PASI50 frente a los que pacientes que no padecían dichas comorbilidades que alcanzaron el PASI50 (color azul).

De este modo, el PASI50 se alcanzó en un 19,49% más en los pacientes que no padecieron enfermedad hepática frente a los pacientes que sí la padecieron; en el caso de la anemia, el PASI50 se alcanzó en un 33,94% más en los pacientes que no presentaron la patología frente a los pacientes que sí la presentaron.

Por el contrario, el PASI50 no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) en las siguientes comorbilidades: osteoporosis ( $p = 0,528$ ), patología psiquiátrica ( $p = 0,932$ ), enfermedad renal ( $p = 0,846$ ), hipertensión ( $p = 0,08$ ), patología cardíaca ( $p = 0,194$ ), patología vascular ( $p = 0,203$ ), diabetes ( $p = 0,817$ ), patología gastrointestinal ( $p = 0,757$ ), enfermedades dermatológicas ( $p = 0,440$ ), enfermedades autoinmunes e infecciosas ( $p = 0,436$ ), hiperuricemia ( $p = 0,604$ ), dislipemia ( $p = 0,293$ ), artritis ( $p = 0,775$ ), artritis psoriásica ( $p = 0,073$ ) y anemia ( $p = 0,902$ ) tal y como muestra la Figura 55.



**Figura 55: Comorbilidades que no mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la influencia para lograr un PASI50.** La figura muestra el porcentaje de pacientes con las diferentes comorbilidades (color naranja) que alcanzaron el PASI50 frente a los que pacientes que no padecían dichas comorbilidades que alcanzaron el PASI50 (color azul).



### 2.1.2 Fototerapia y género

Para valorar si el género tenía influencia en la respuesta al tratamiento de la fototerapia se realizó una estadística comparativa con tabla de contingencia y prueba chi cuadrado.

En el grupo de mujeres en 11 pacientes (11,11%) no se pudo valorar la evolución del PASI debido al bajo número de sesiones realizadas; mientras que, en el grupo de hombres no se pudo valorar a 13 pacientes (12,87%).

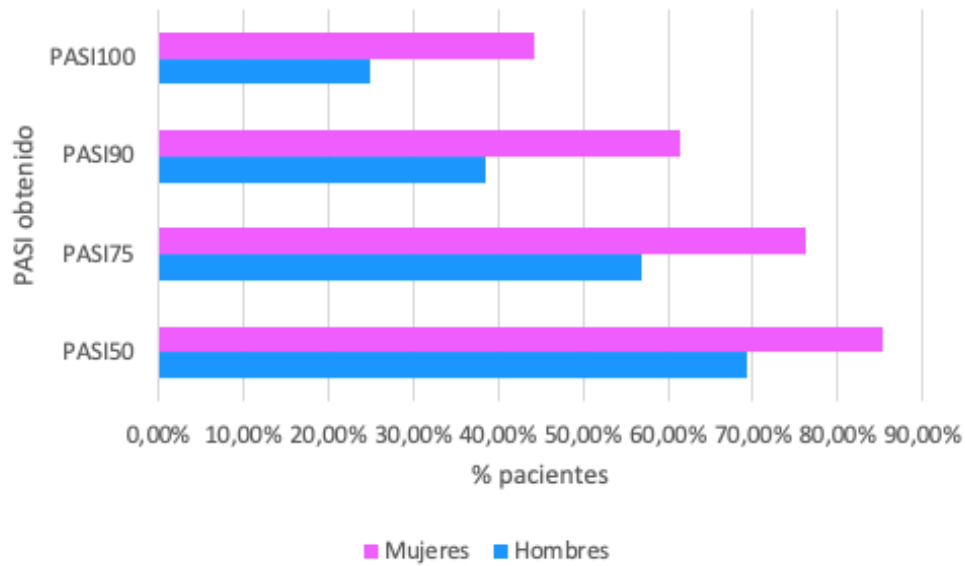
El PASI50 fue obtenido en 75 mujeres (85,23%) frente a 61 hombres (69,32%). El género mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto a la influencia para lograr el PASI50; de este modo, el PASI50 se alcanzó en un 15,91% más en las mujeres que en los hombres ( $p = 0,019$ ).

El PASI75 fue obtenido en 67 mujeres (76,14%) frente a 50 hombres (56,82%). El género mostró de nuevo una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto a la influencia para lograr el PASI75; de este modo, el PASI75 se alcanzó en un 19,32% más en las mujeres que en los hombres ( $p = 0,009$ ).

El PASI90 fue obtenido en 54 mujeres (61,36%) frente a 34 hombres (38,64%). El género mostró por tanto una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto a la influencia para lograr el PASI90; de este modo, el PASI90 se alcanzó en un 22,72% más en las mujeres que en los hombres ( $p = 0,002$ ).

El PASI100 fue obtenido en 39 mujeres (44,32%) frente a 22 hombres (25%). Y de nuevo, el género mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) con respecto a la influencia para lograr el PASI100; de este modo, el PASI100 se alcanzó en un 19,32% más en las mujeres que en los hombres ( $p = 0,006$ ).

De este modo, el género femenino obtuvo una clara mejor respuesta al tratamiento mostrando una diferencia estadísticamente significativa en la obtención del PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100 con respecto al género masculino tal y como muestra la Figura 56.

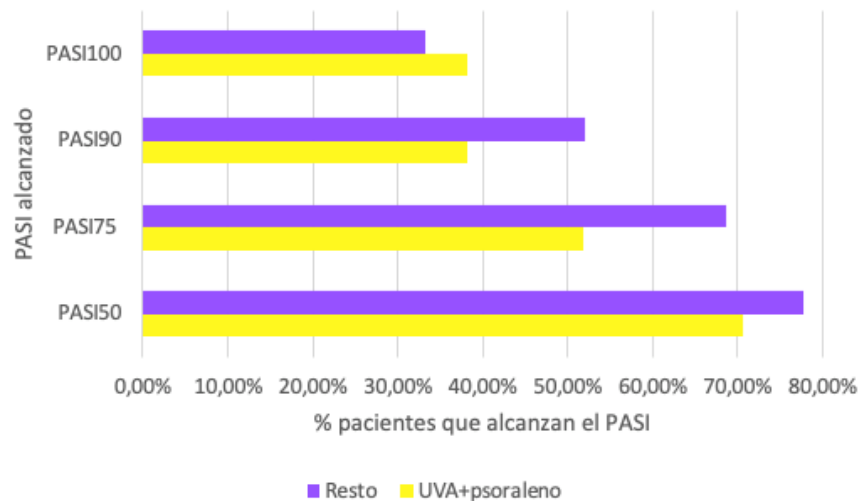


**Figura 56: PASIs obtenidos con respecto al género.** La figura muestra el porcentaje de pacientes mujeres (color rosa) y hombres (color azul) que obtienen los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100).

### 2.1.3 Tipo de fototerapia y PASI

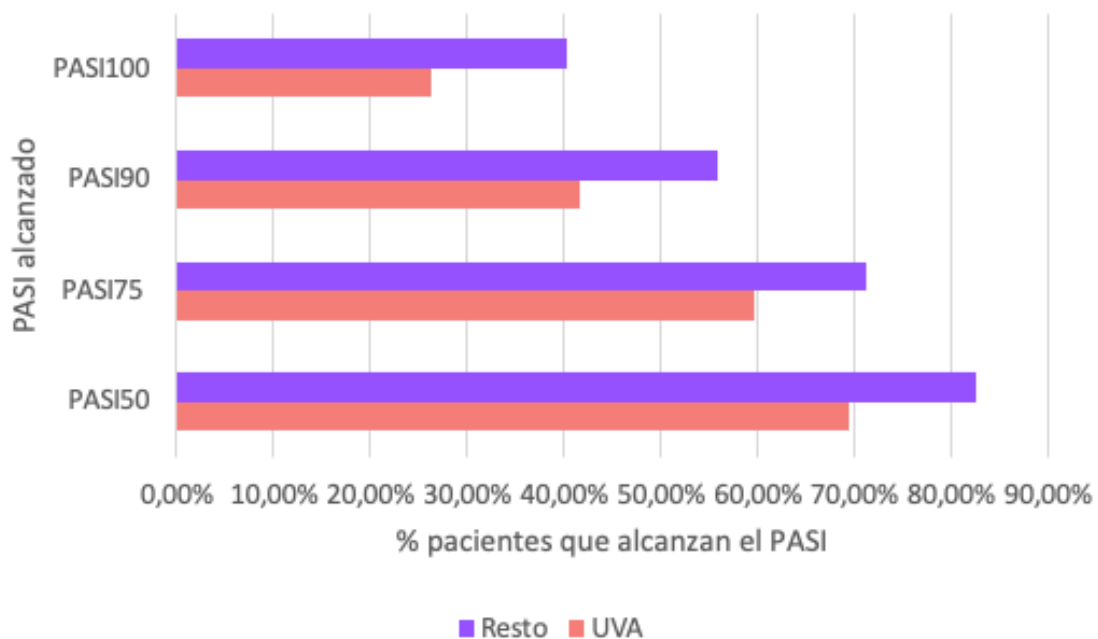
Para valorar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de fototerapia administrada y el PASI obtenido se realizó una estadística comparativa con tabla de contingencia y prueba chi cuadrado comparando cada uno de los tipos de fototerapia (UVA, UVA+psoraleno, UVBBE, UVA+UVBBE) frente al resto de ellas.

La fototerapia con UVA+psoraleno no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) frente al resto de tratamientos en la obtención del PASI50 ( $p = 0,374$ ), PASI75 ( $p = 0,08$ ), PASI90 ( $p = 0,146$ ) y PASI 100 ( $p = 0,588$ ) tal y como muestra la Figura 57.



**Figura 57: Respuesta al tratamiento con UVA+psoraleno frente al resto de tratamientos.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100) según el tipo de fototerapia administrada. La fototerapia con UVA y psoraleno está representada con el color amarillo frente al resto de tratamientos en morado.

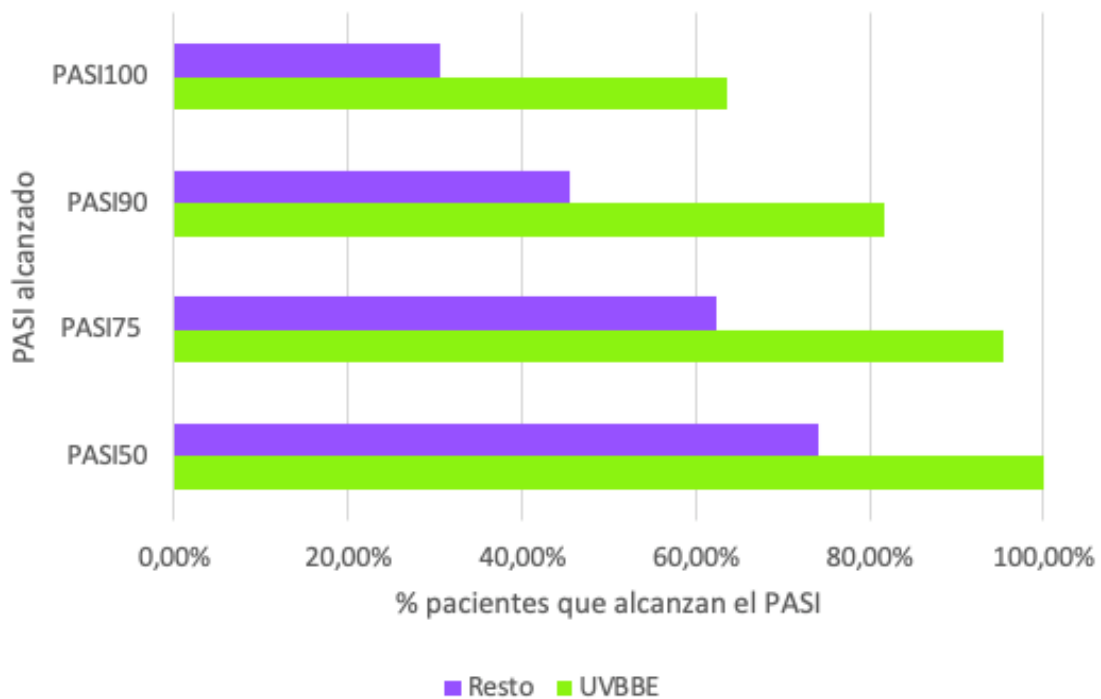
La fototerapia con UVA mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) frente al resto de tratamiento en la obtención del PASI50 ( $p = 0,039$ ) y el PASI100 ( $p = 0,05$ ). De este modo, el PASI50 lo obtuvo el 69,22% de los pacientes a los que se le trató con PUVA frente al 82,69% de los pacientes que lo obtuvieron con otros tipos de fototerapia. En el caso del PASI100, el 26% de los pacientes tratados con PUVA lo obtuvieron frente al 40% de los pacientes tratados con el resto de fototerapias. Sin embargo, la fototerapia con UVA no mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) con respecto al PASI75 ( $p = 0,114$ ) y el PASI90 ( $p = 0,065$ ) tal y como muestra la Figura 58.



**Figura 58: Respuesta al tratamiento con UVA frente al resto de tratamientos.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100) según el tipo de fototerapia administrada. La fototerapia con UVA está representada con el color salmón frente al resto de tratamientos en morado.

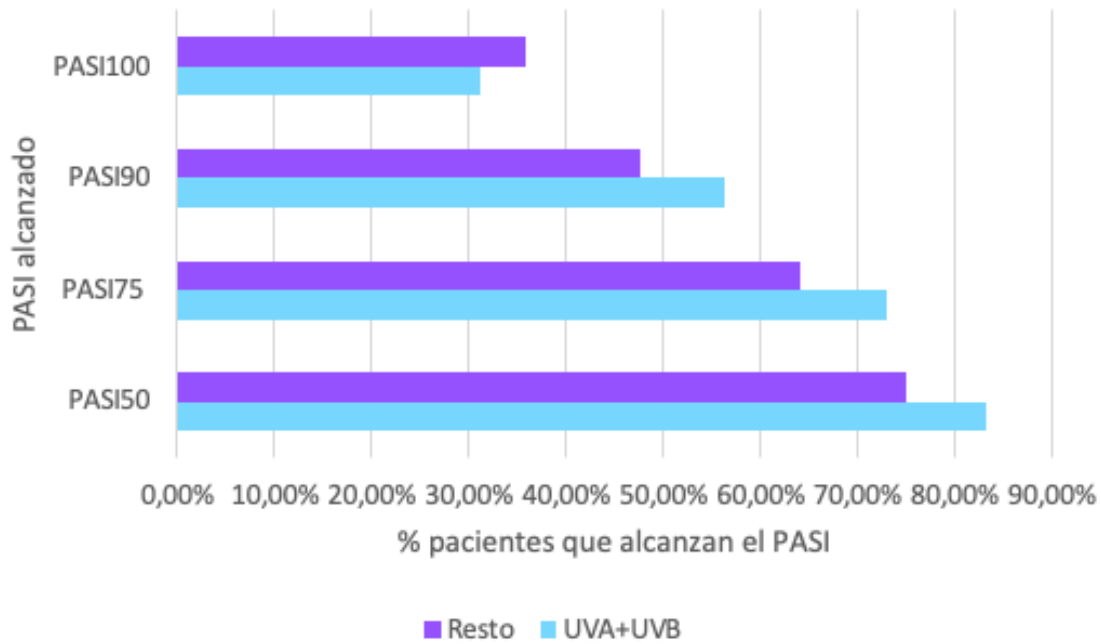
La fototerapia UVBBE mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) frente al resto del tratamiento en la obtención del PASI50 ( $p = 0,006$ ), PASI75 ( $p = 0,002$ ), PASI90 ( $p = 0,001$ ) y PASI100 ( $p = 0,002$ ). De este modo, el 100% de los pacientes tratados con UVBBE obtuvieron el PASI50 frente al 74,03% del resto de los

pacientes; el PASI 75 se obtuvo en el 95,45% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 62,34% de los pacientes tratados con el resto de fototerapias; el PASI90 se obtuvo en el 81,82% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 45,45% de los pacientes tratados con otros tipos de fototerapia; y, finalmente, el PASI100 y por tanto, el máximo éxito terapéutico se obtuvo en el 64% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 31% de los pacientes tratados con el resto de fototerapias tal y como muestra la Figura 59.



**Figura 59: Respuesta al tratamiento con UVBBE frente al resto de tratamientos.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100) según el tipo de fototerapia administrada. La fototerapia con UVBBE está representada con el color verde frente al resto de tratamientos en morado.

En los pacientes tratados con fototerapia combinada (UVA + UVBBE) no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) con respecto a los pacientes tratados con otros tipos de fototerapia en la obtención del PASI50 ( $p = 0,240$ ), PASI75 ( $0,267$ ), PASI90 ( $p = 0,309$ ) y PASI100 ( $p = 0,560$ ) tal y como muestra la Figura 60.

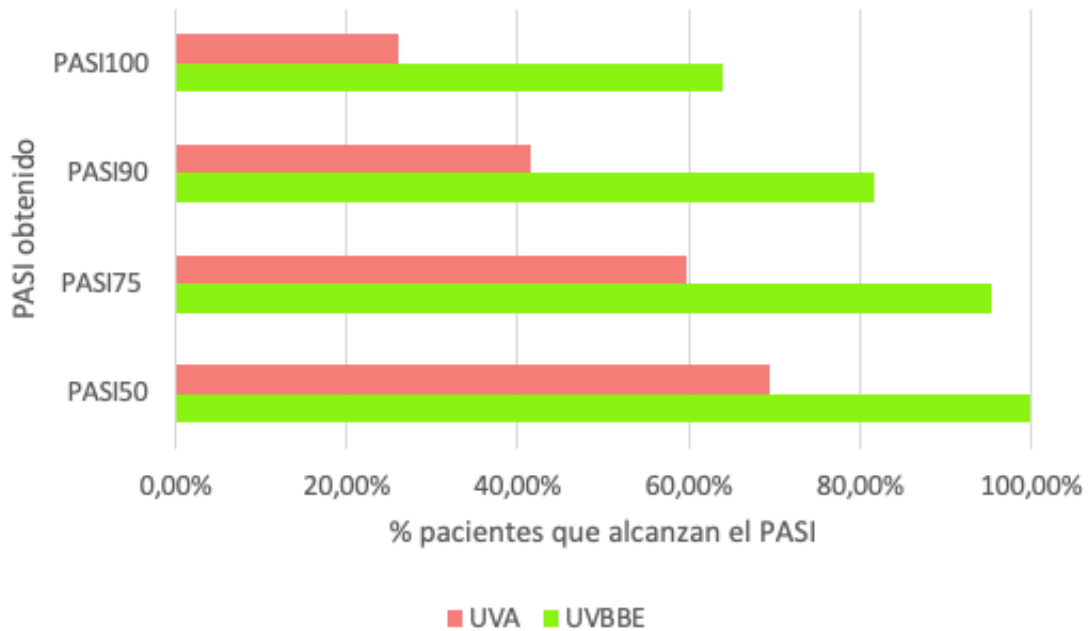


**Figura 60: Respuesta al tratamiento con UVA+UVB frente al resto de tratamientos.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100) según el tipo de fototerapia administrada. La fototerapia con UVA+UVB está representada con el color azul frente al resto de tratamientos en morado.

Posteriormente se realizó una comparativa entre los PASIs iniciales del grupo que había recibido fototerapia con UVA y del grupo que la había recibido con el UVBBE para determinar si no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y, por tanto, eran grupos que se podían comparar. La mediana del PASI inicial en el grupo de los pacientes que recibieron la fototerapia con UVA fue de 5,7 mientras que en el grupo de fototerapia con UVBBE fue también de 5,7. De este modo, ambos grupos no presentaron diferencia con respecto al PASI inicial y de este modo, el PASI inicial no pudo influir en la eficacia del tratamiento.

A continuación, se realizó una estadística comparativa con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado entre los PASIs obtenidos con la fototerapia con UVA y la fototerapia con UVBBE. De este modo, los resultados mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre la fototerapia con UVA y la fototerapia con UVBBE en los PASI50 ( $p=0,003$ ), PASI75 ( $p=0,001$ ), PASI90 ( $p=0,0009$ ) y PASI100 ( $p=0,001$ ). El 100% de los pacientes tratados con UVBBE obtuvieron el PASI50 frente al 69,44% de los pacientes que recibieron UVA; el PASI 75 se obtuvo en el 95,45% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 59,72% de los pacientes que recibieron UVA; el PASI90 se obtuvo en el 81,82% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 41,66% de los

pacientes que recibieron UVBBE; y, finalmente, el PASI100 y por tanto, el máximo éxito terapéutico se obtuvo en el 64% de los pacientes tratados con UVBBE frente al 26% de los pacientes tratados con UVA tal y como muestra la Figura 61.



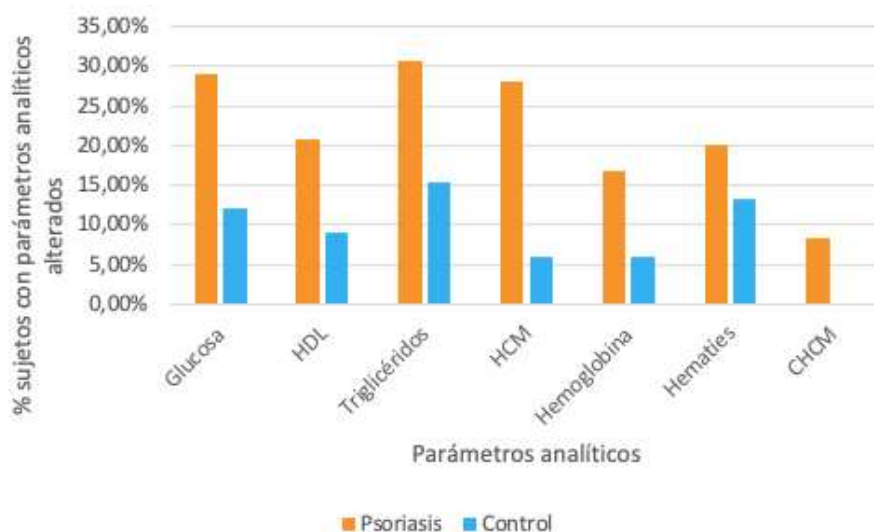
**Figura 61: Respuesta al tratamiento con UVBBE frente a UVA.** La figura muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan los distintos PASIs (50, 75, 90 y 100) según el tipo de fototerapia administrada. La fototerapia con UVBBE está representada con el color verde frente a la fototerapia con UVA representada en color salmón.

## 2.2 Analíticas

Entre los criterios de inclusión del estudio, tal y como se explicó en materiales y métodos, se requirió que todos los pacientes tuvieran una analítica reciente (<12 meses del inicio del estudio). Al tratarse de un estudio retrospectivo se rechazaron todos aquellos valores analíticos que no estaban presentes en al menos el 50% de los pacientes. De este modo, se tuvieron en cuenta los siguientes valores: GOT, GPT, GGT, urea, creatinina, CKD-EPI, glucosa, ácido úrico, colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos, hematocrito, hemoglobina corpuscular media, hemoglobina, número de hematíes, volumen corpuscular medio, concentración hemoglobina corpuscular media y ancho de banda eritrocitaria.

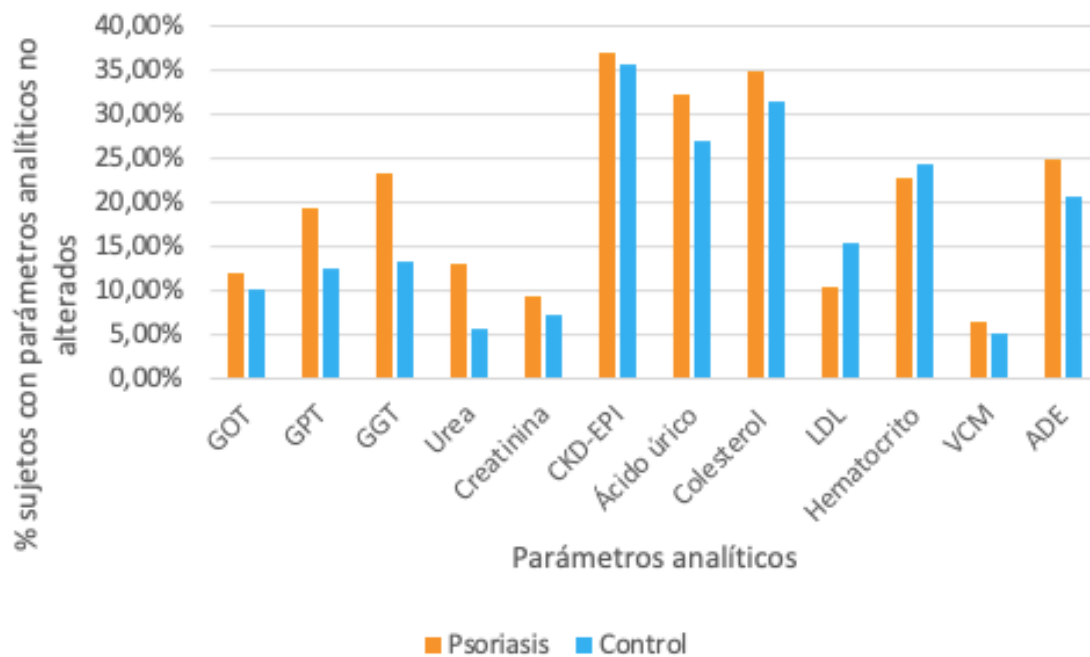
Posteriormente, se realizó una estadística comparativa con tabla de contingencia y prueba Chi cuadrado para valorar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes del grupo con psoriasis y el número de sujetos del grupo control que presentaron valores alterados de los parámetros expuestos en el anterior párrafo.

Los resultados mostraron que no existió una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) en los siguientes parámetros analíticos: GOT ( $p = 0,648$ ), GPT ( $p = 0,155$ ), GGT ( $p = 0,080$ ), urea ( $p = 0,139$ ), creatinina ( $p = 0,538$ ), CKD-EPI ( $p = 0,841$ ), ácido úrico ( $p = 0,417$ ), colesterol total ( $p = 0,581$ ), LDL ( $p = 0,286$ ), hematocrito ( $p = 0,794$ ), volumen corpuscular medio ( $p = 0,686$ ) y ancho de distribución eritrocitaria ( $p = 0,447$ ) tal y como muestra la Figura 62.



**Figura 62: Parámetros analíticos sin diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control.** La figura muestra el porcentaje de pacientes del grupo con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

Por el contrario, sí mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) los siguientes parámetros analíticos: glucosa ( $p = 0,001$ ), HDL ( $p = 0,029$ ), triglicéridos ( $p = 0,008$ ), hemoglobina corpuscular media ( $p = 0,00012$ ), hemoglobina ( $p = 0,010$ ), número de hematíes ( $p = 0,00010$ ), concentración de hemoglobina corpuscular media ( $p = 0,003$ ) tal y como muestra la Figura 63.



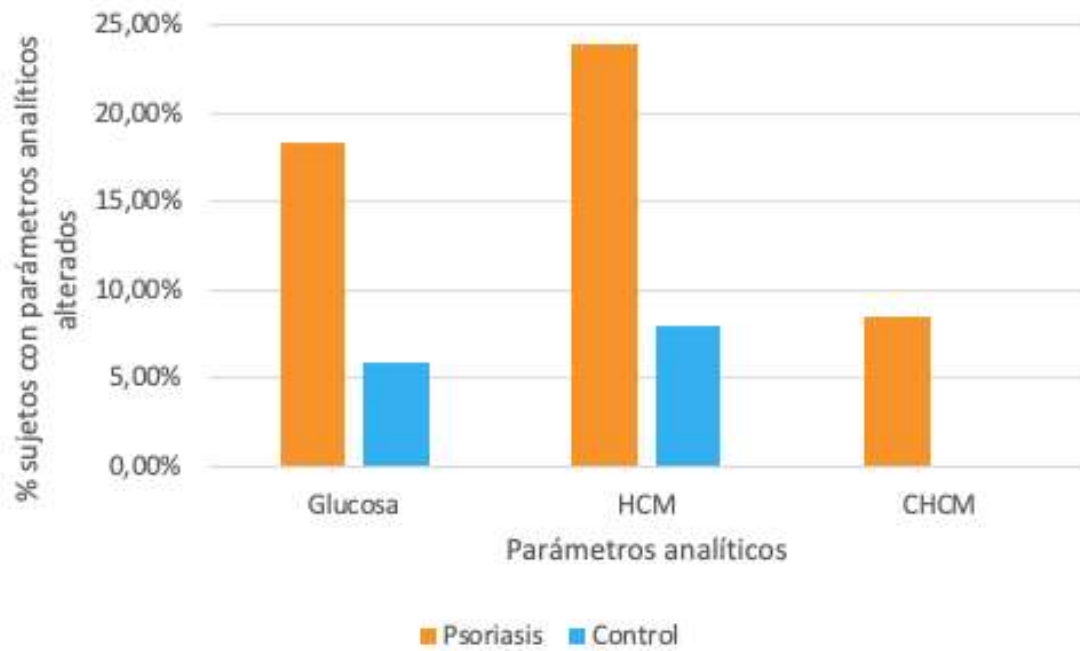
**Figura 63: Parámetros analíticos con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control.** La figura muestra el porcentaje de pacientes del grupo con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

### 2.2.1 Analíticas con la variable género

Tal y como se explicó en el apartado de materiales y métodos la muestra de ambos grupos fue dividida teniendo en cuenta el género (hombres y mujeres).

En el grupo de mujeres los valores de glucosa ( $p = 0,038$ ), hemoglobina corpuscular media ( $p = 0,019$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $p = 0,036$ ) mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control tal y como muestra la Figura 64.

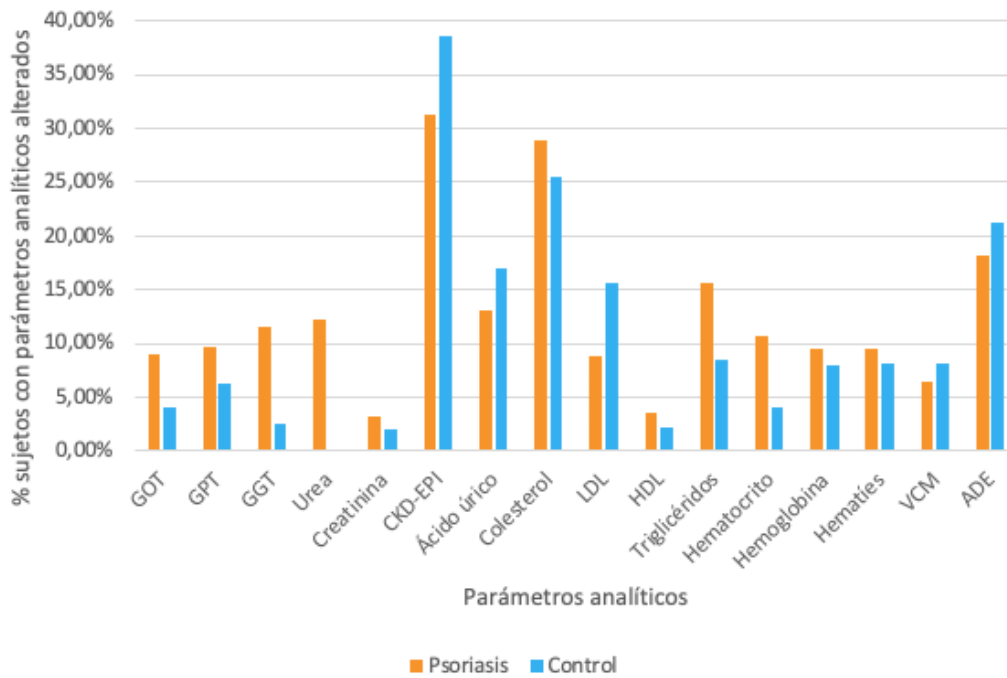




**Figura 64: Parámetros analíticos con diferencia estadísticamente significativa entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** La figura muestra el porcentaje de mujeres del grupo de pacientes con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

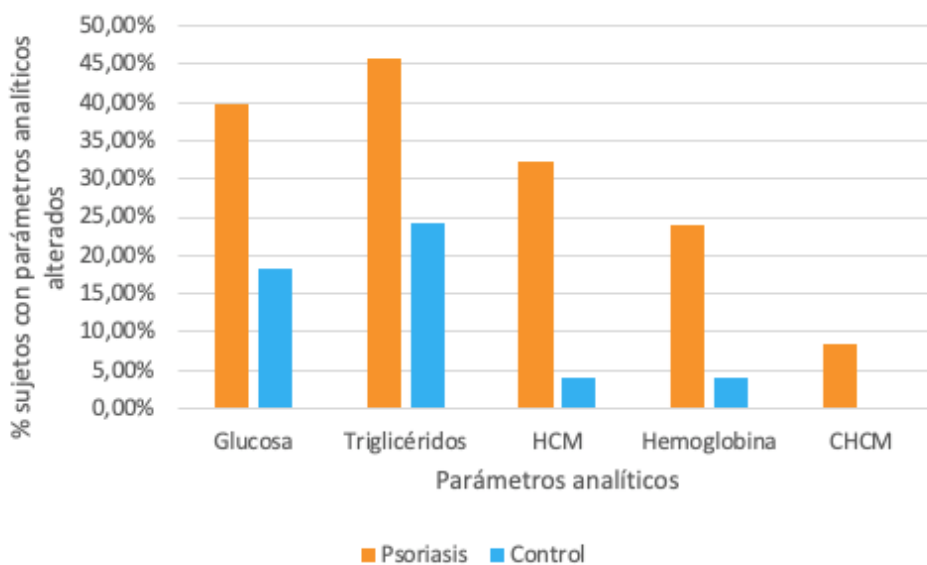
La alteración del valor de la glucosa en la analítica presentó una incidencia un 12,49% superior en las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis frente a las mujeres del grupo control. Las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis presentaron una incidencia un 15,91% superior en la alteración del valor de la hemoglobina corpuscular media frente a las mujeres del grupo control. La alteración del valor de la concentración de hemoglobina corpuscular media presentó una incidencia un 8,51% superior en las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis frente a las mujeres del grupo control.

Por el contrario, en el grupo de mujeres los valores de GOT ( $p=0,287$ ), GPT ( $p=0,489$ ), GGT ( $p=0,095$ ), urea ( $p=0,072$ ), creatinina ( $p=0,685$ ), CKD-EPI ( $p=0,407$ ), ácido úrico ( $p=0,536$ ), colesterol total ( $p=0,676$ ), LDL ( $p=0,291$ ), HDL ( $p=0,702$ ), triglicéridos ( $p=0,247$ ), hematocrito ( $p=0,170$ ), hemoglobina ( $p=0,768$ ), número de hematíes ( $p=0,781$ ), volumen corpuscular medio ( $p=0,692$ ) y ancho de distribución eritrocitaria ( $p=0,650$ ) no mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control, tal y como muestra la Figura 65.



**Figura 65: Parámetros analíticos sin diferencia estadísticamente significativa entre las mujeres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** La figura muestra el porcentaje de mujeres del grupo de pacientes con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

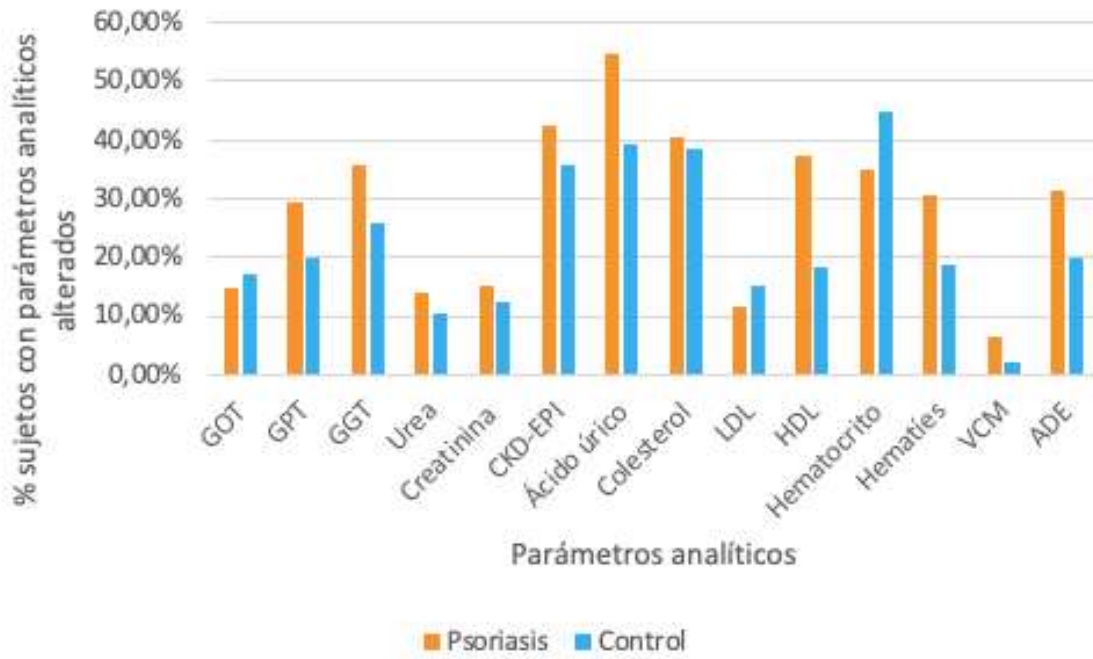
En el grupo de hombres los valores de glucosa ( $p=0,009$ ), triglicéridos ( $p=0,025$ ), hemoglobina corpuscular media ( $p=0,0001$ ), hemoglobina ( $p=0,003$ ) y concentración de hemoglobina corpuscular media ( $p=0,039$ ) mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ) entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control tal y como muestra la Figura 66.



**Figura 66: Parámetros analíticos con diferencia estadísticamente significativa entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** La figura muestra el porcentaje de hombres del grupo de pacientes con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

La alteración del valor de la glucosa en la analítica presentó una incidencia un 21,43% superior en los hombres del grupo de pacientes con psoriasis frente a los hombres del grupo control. Los hombres del grupo de pacientes con psoriasis presentaron una incidencia un 21,33% superior en la alteración del valor de los triglicéridos frente a los hombres del grupo control. La alteración del valor de la hemoglobina corpuscular media presentó una incidencia un 28,18% superior en los hombres del grupo de pacientes con psoriasis frente a los hombres del grupo control. La alteración del valor de la hemoglobina en la analítica presentó una incidencia un 19,88% superior en los hombres del grupo de pacientes con psoriasis frente a los hombres del grupo control. Asimismo, los hombres del grupo de pacientes con psoriasis presentaron una incidencia un 8,33% superior en la alteración del valor de la concentración de hemoglobina corpuscular media frente a los hombres del grupo control.

Por el contrario, en el grupo de hombres los valores de GOT ( $p=0,737$ ), GPT ( $p=0,264$ ), GGT ( $p=0,303$ ), urea ( $p=0,624$ ), creatinina ( $p=0,666$ ), CKD-EPI ( $p=0,283$ ), ácido úrico ( $p=0,138$ ), colesterol total ( $p=0,815$ ), LDL ( $p=0,631$ ), HDL ( $p=0,056$ ), hematocrito ( $p=0,253$ ), número de hematíes ( $p=0,132$ ), volumen corpuscular medio ( $p=0,268$ ) y ancho de distribución eritrocitaria ( $p=0,172$ ) no mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ) entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control, tal y como muestra la Figura 67.



**Figura 67: Parámetros analíticos sin diferencia estadísticamente significativa entre los hombres del grupo de pacientes con psoriasis y del grupo control.** La figura muestra el porcentaje de hombres del grupo de pacientes con psoriasis (color naranja) y del grupo control (color azul) que han presentado los distintos parámetros analíticos indicados alterados.

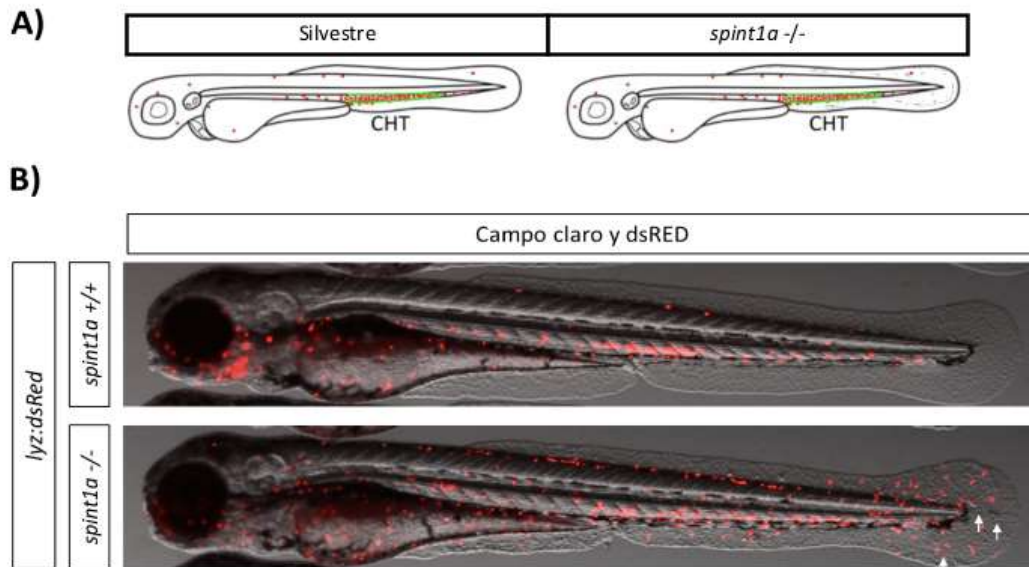
## Capítulo 3

# Estudio del efecto de la glucemia en la inflamación crónica en piel en modelos preclínicos.

Como se ha comentado en el apartado de materiales y métodos, las características del pez cebra lo convierten en un excelente modelo *in vivo* para el estudio de enfermedades inmunitarias e inflamatorias, como la psoriasis. Su ventaja principal radica en la posibilidad de la toma de imágenes *in vivo* utilizando diferentes líneas transgénicas que nos marcan diferentes componentes del sistema inmunitario.

Existen diversos modelos de pez cebra para estudiar la inflamación crónica en piel. Durante el desarrollo de esta Tesis doctoral se ha utilizado uno basado en la inactivación genética del inhibidor de la serín-proteasa, Kunitz tipo 1a (*Spint1a*), también conocido como inhibidor del factor activador del crecimiento de hepatocitos 1a (*Hai1a*) (Carney et al., 2007). Se ha demostrado *in vitro* que *Spint1a* es un regulador crucial de la actividad proteolítica de la Matriptasa 1 (Benaud, Dickson, & Lin, 2001), una serín-proteasa de membrana capaz de activar otras proteínas y zimógenos, y de degradar la matriz extracelular. Este modelo de pez cebra denominado *spint1a*<sup>-/-</sup> presenta hiperproliferación de queratinocitos, pérdida de la integridad epitelial, mayor susceptibilidad a la muerte celular e infiltración de neutrófilos en la piel (Carney et al., 2007).

En concreto se ha utilizado el modelo *spint1a* mutante en fondo *tg(lyz:dsRed)* con el fin de visualizar los neutrófilos fácilmente al tener fluorescencia roja. Esta línea presenta, en ausencia de estímulos de reclutamiento, la mayoría de los neutrófilos en sus embriones de pez cebra de 72 hpf ubicados entre la aorta dorsal y la vena axial, una región denominada tejido hematopoyético caudal (CHT) (Murayama et al., 2006) (Figura 68A). En condiciones de inflamación crónica en piel los neutrófilos se encontraban dispersos debido a su infiltración en la piel (Figura 68B).



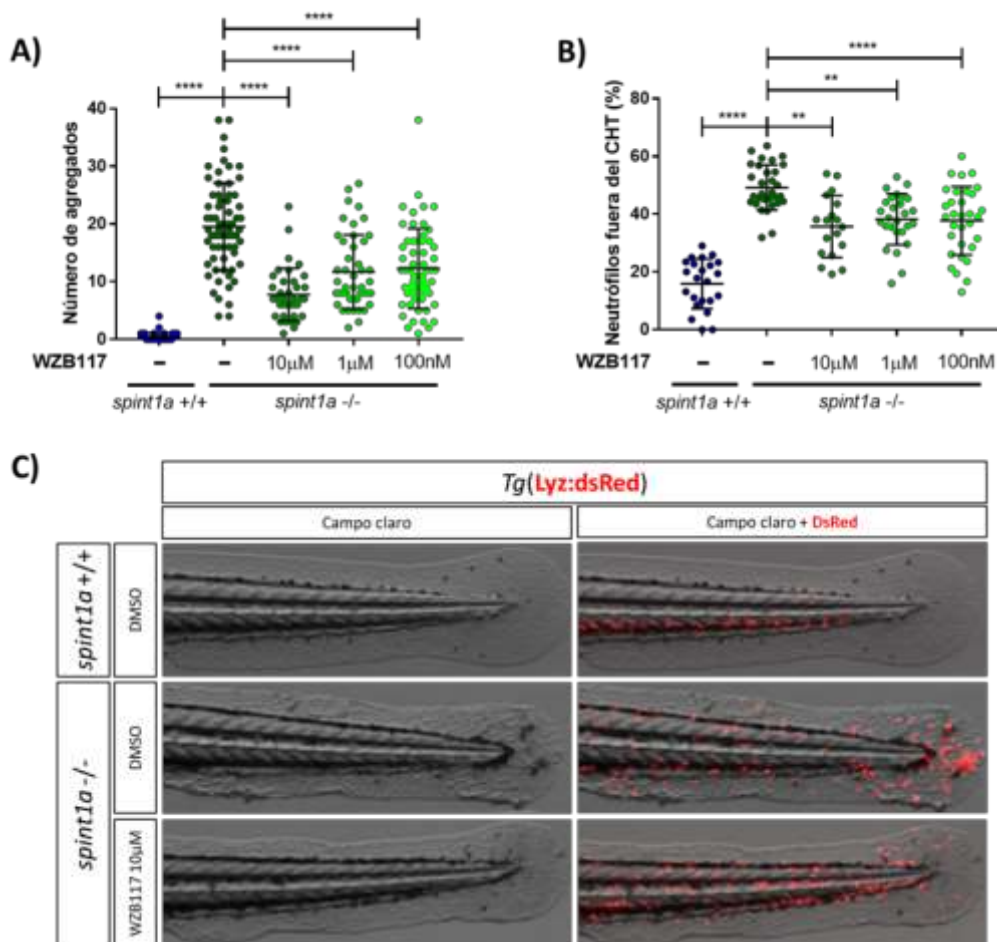
**Figura 68: Distribución de neutrófilos en larvas de peces silvestres y *spint1a* mutantes.** A) Representación esquemática de una larva de pez cebra de 3 dpf. Los puntos rojos representan neutrófilos ubicados principalmente en CHT, resaltados con un cuadro verde. B) En rojo se observan los neutrófilos dentro de la CHT en el caso de la larva silvestre mientras que el mutante estaban dispersos e infiltrados en la piel. Los agregados se indican con flechas blancas indicativos de la proliferación de los queratinocitos.

Como se ha visto en el capítulo 1, una de las comorbilidades asociadas a psoriasis es la diabetes. Además, dicha comorbilidad presentaba un impacto significativo en la recuperación del paciente tras la fototerapia. Solo el 17,39% de los pacientes con diabetes alcanzaban un PASI de 100% como se ha descrito en el capítulo 2 de esta Tesis doctoral. Por todo ello, nos planteamos el estudio de esta comorbilidad en el modelo del pez cebra que presentaba inflamación crónica en piel.

El transportador de glucosa GLUT1 es esencial en el transporte de dicha molécula a la célula. En ratón se ha descrito que la deficiencia de GLUT1 afecta la proliferación y migración de queratinocitos *in vivo* dentro de la piel de ratón que ha sufrido una herida o ha sido dañada por rayos UV. En particular, la inactivación tanto genética como farmacológica de Glut1 disminuyó la hiperplasia en modelos de ratón de enfermedad similar a la psoriasis. Lo que indicaría un papel clave de los valores altos de glucosa en el desarrollo de la enfermedad. Por otro lado, ha sido descrito que la inhibición farmacológica de Glut1 reduce la expresión de marcadores de inflamación en cultivos organotípicos en 3 dimensiones de piel humana (Zhang Z et al, 2018)

Considerando estos antecedentes en una primera aproximación quisimos corroborar si la inhibición farmacológica de Glut1 tenía un efecto similar en larvas de

pez cebra a lo descrito en el modelo de ratón. Para ello larvas de pez cebr a con inflamación crónica en piel fueron tratadas a dosis crecientes de WZB117 (un inhibidor del transportador de glucosa Glut1). En la Figura 69A se observó claramente como la formación de agregados característica de este modelo, que indican una hiper proliferación de los queratinocitos, disminuye en larvas mutantes de forma dosis dependiente. En paralelo se evaluó la dispersión de los neutrófilos fuera de la CHT: el número de neutrófilos fuera de la CHT fue significativamente mayor en el mutante *Spint1a* frente a los peces silvestres y se observó como a una dosis mínima de 100nM del inhibidor consiguió revertir dicho fenotipo Figura 69B. En la Figura 69C se muestra una imagen representativa de cada grupo y de la concentración más alta utilizada del inhibidor.

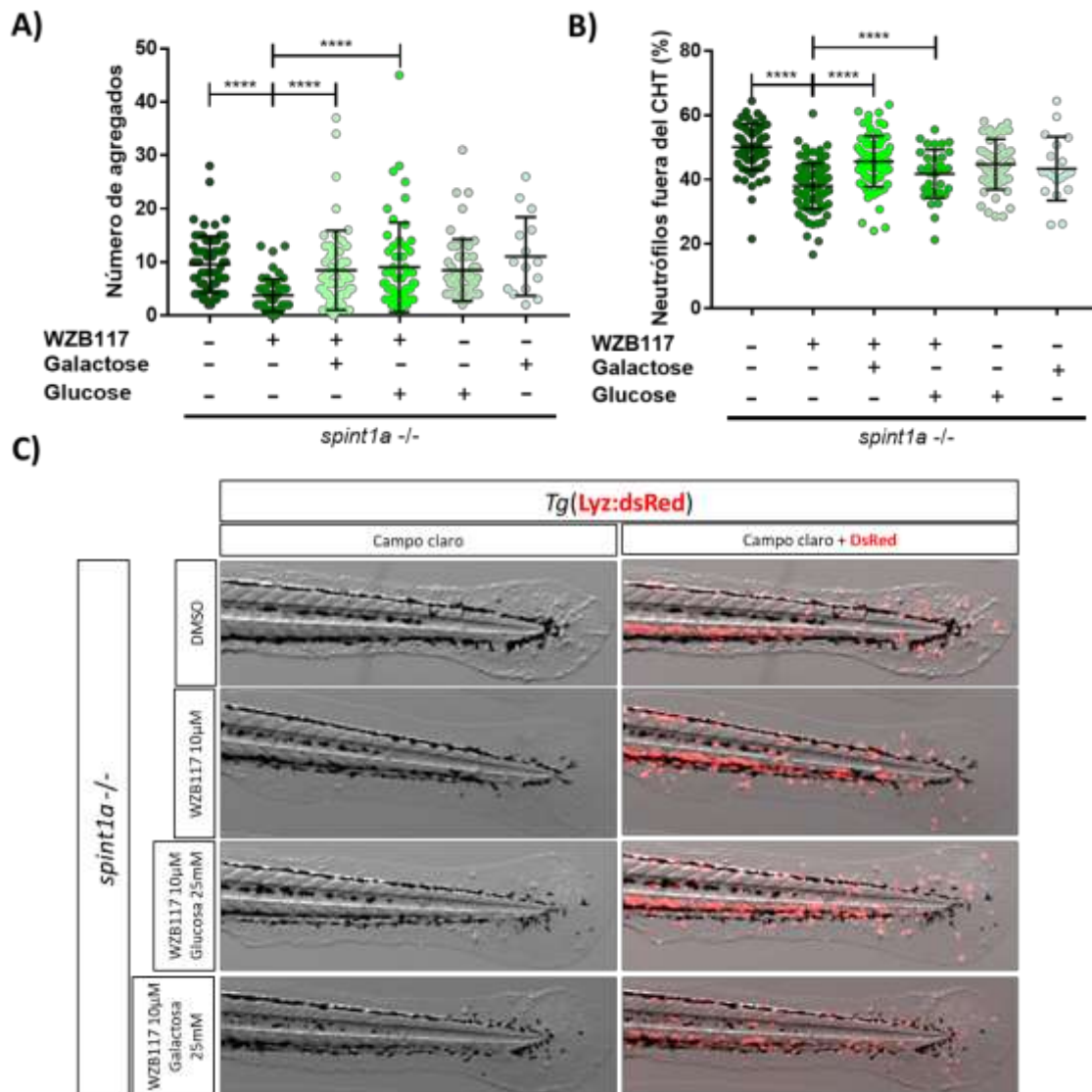


**Figura 69: La inhibición del transportador de glucosa Glut1 recupera el fenotipo de la inflamación crónica en piel en larvas de pez cebr a.** A) Cuantificación del número de agregados en cada larva de cada uno de los grupos indicados en embriones de 3 dpf tratados 48 horas con WZB117 a las concentraciones indicadas. B) Cuantificación del porcentaje de neutrófilos fuera del CHT en embriones de 3 dpf tratados 48 horas con WZB117 a las concentraciones indicadas. Tanto en A como en B se representa la media  $\pm$  S.E.M. para cada grupo. Los valores de p se calcularon utilizando ANOVA de una vía y prueba de rango múltiple de Tukey \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ). Se muestran

imágenes representativas (campo claro y canales rojos) de larvas de pez cebra *lyz: dsRED* de cada grupo.

Los experimentos anteriores nos indicaban que el aporte de glucosa parece esencial para el desarrollo de la inflamación en piel y el fenotipo de hiper proliferación que asemeja en este modelo a lo que ocurre en la psoriasis. Esto parece correlacionar con lo que se observó en pacientes, ya que la diabetes fue una de las comorbilidades más significativamente asociada a los pacientes de psoriasis, sobre todo para llegar a alcanzar una total recuperación tras el tratamiento. Por ello, se llevaron a cabo experimentos similares al descrito anteriormente en presencia del inhibidor de Glut1 pero realizando un rescate con glucosa o galactosa 1mM. Como se observa en la Figura 70A-B, el tratamiento con glucosa o galactosa de las larvas revirtió el efecto antiinflamatorio del inhibidor. Es decir, aumentó tanto el número de agregados como la dispersión de neutrófilos en la piel. En la Figura 70C se muestra una imagen representativa de una larva de cada uno de los grupos de estudio.



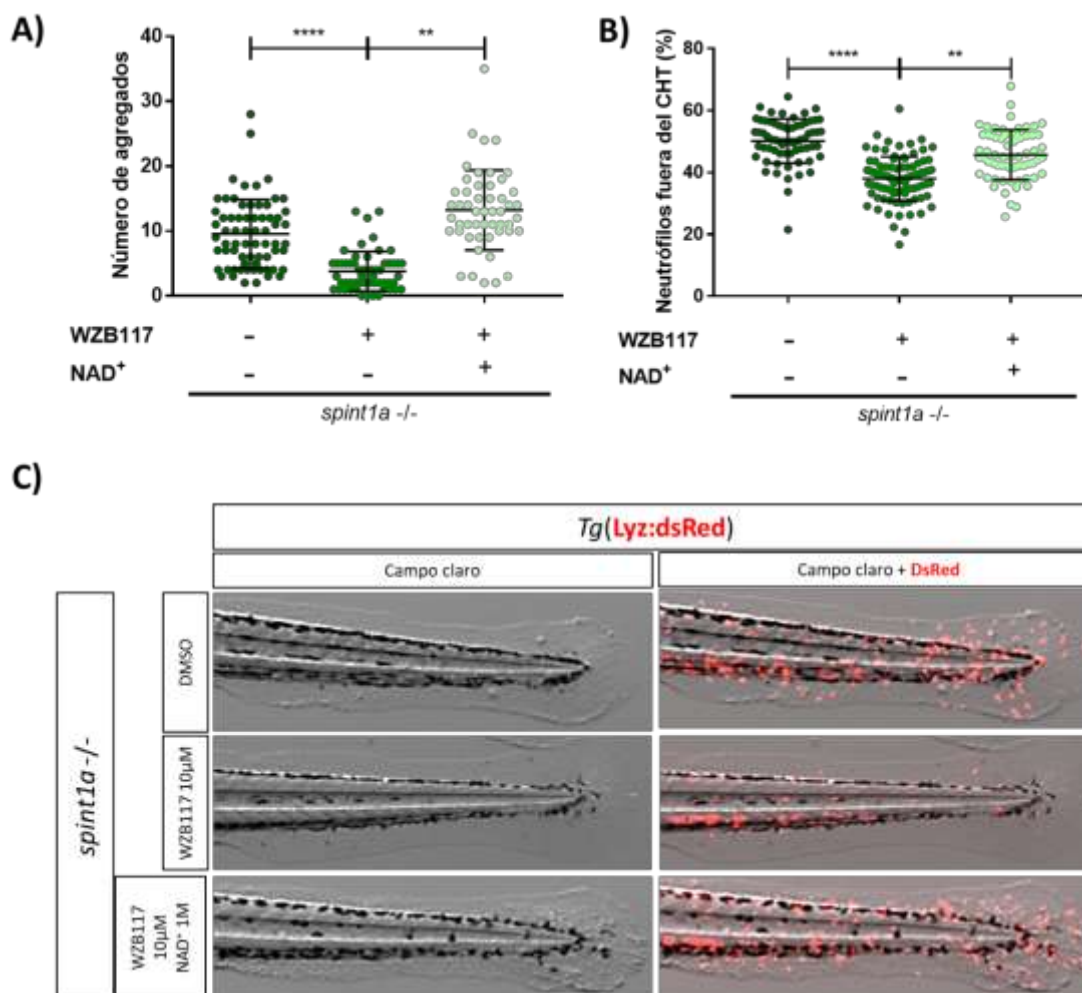


**Figura 70: La adición de glucosa o galactosa revierte el efecto antiinflamatorio del inhibidor de GLUT1.** A) Cuantificación del número de agregados en cada larva de cada uno de los grupos indicados en embriones de 3 dpf tratados 48 horas con WZB117 a 10  $\mu$ M con y sin rescate de Glucosa y Galactosa a 25  $\mu$ M. B) Cuantificación del porcentaje de neutrófilos fuera del CHT en embriones de 3 dpf tratados 48 horas en las mismas condiciones que A). Tanto en A como en B se representa la media  $\pm$  S.E.M. para cada grupo. Los valores de p se calcularon utilizando ANOVA de una vía y prueba de rango múltiple de Tukey \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ). Se muestran imágenes representativas (campo claro y canales rojos) de larvas de pez cebra *lyz: dsRED* de cada grupo.

Resultados previos del laboratorio indican que en este modelo de deficiencia en *spint1a*, la vitamina B6 juega un papel clave en la inflamación de la piel (Martínez-Navarro FJ et al, 2020). El modelo propone que la activación de NADPH oxidasas viene dada por dos enzimas que usan la vitamina B6 como cofactor: PYGL y G6PD. PYGL genera glucosa-1 fosfato a partir de las reservas de glucógeno, que se transforma en glucosa-6-fosfato para ser utilizado por la G6PD para generar NADPH que a su vez activa las NADPH oxidasas. Además, una reciente publicación del laboratorio indica que el metabolismo

del NAD<sup>+</sup> juega un papel clave en la regulación de la inflamación mediante la hiperactivación de Parp1, que consume NAD<sup>+</sup>, y la inducción de muerte celular conocida como partanatos (Martínez-Morcillo FJ, 2021).

Por ello se llevaron a cabo los experimentos descritos anteriormente en presencia de NAD<sup>+</sup>. Los resultados demostraron que la adición de NAD<sup>+</sup> era capaz de revertir por completo el efecto del inhibidor de Glut1, es decir revirtió el número de agregados y la infiltración de neutrófilos en la piel (Figura 71), indicando que la glucosa captada a través de Glut1 en los queratinocitos es esencial para incrementar los niveles de NAD<sup>+</sup> e inducir la inflamación.



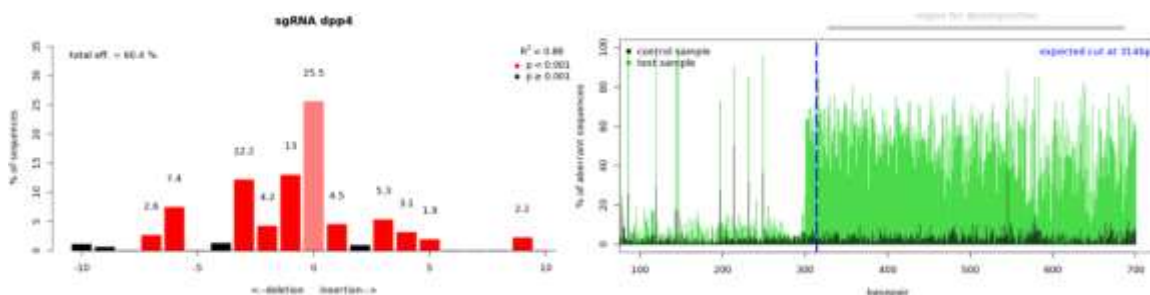
**Figura 71: La adición de NAD<sup>+</sup> revierte el efecto antiinflamatorio del inhibidor de Glut1.** A)

Cuantificación del número de agregados en cada larva de cada uno de los grupos indicados en embriones de 3 dpf tratados 48 horas con WZB117 a 10 μM con y sin rescate de NAD<sup>+</sup> a 1 mM. B) Cuantificación del porcentaje de neutrófilos fuera del CHT en embriones de 3 dpf tratados 48 horas en las mismas condiciones que A). Tanto en A como en B se representa la media ± S.E.M. para cada grupo. Los valores de p se calcularon utilizando ANOVA de una vía y prueba de rango múltiple de Tukey \*\*\*\* p≤0,0001). Se muestran imágenes representativas (campo claro y canales rojos) de

larvas de pez cebra lyz: dsRED de cada grupo.

Durante el estudio de las comorbilidades de los pacientes de psoriasis se observó que los pacientes que recibían tratamientos que inhibían las incretinas, como es el inhibidor de la dipeptidil-peptidasa-4 (Dpp4), mejoraban los brotes de psoriasis. El efecto de las incretinas ha sido ampliamente estudiado en la farmacología de la diabetes, existiendo dos grupos de fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en dicho efecto: los miméticos de GLP-1 y los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 o gliptinas (ver Introducción). El tratamiento de inicio de elección en diabetes es la metformina. Sin embargo, diversos estudios (Lynch M et al, 2021; Xu X et al, 2019,) muestran una mejoría de la psoriasis en pacientes con tratamiento antidiabético con miméticos de la GLP-1 o inhibidores de la Dpp4.

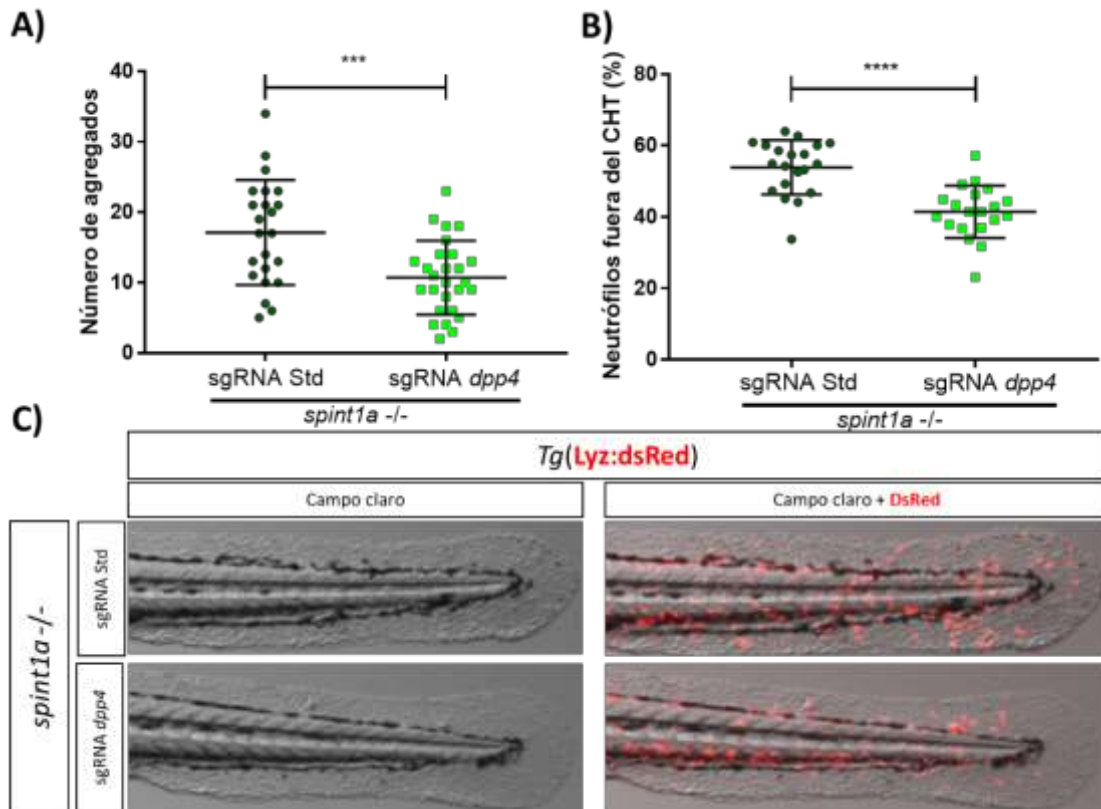
Para evaluar el efecto de la inhibición de la enzima DPP4 en el modelo deficiente en Spint1a se llevó a cabo el silenciamiento de la expresión de dicha proteína por inhibición genética usando la técnica del CRISPR-Cas9. Para ello se diseñó una guía complementaria que hibridase en la secuencia de nucleótidos de su gen y que permitiesen el corte de la nucleasa Cas9 y que mediante recombinación no homóloga diese lugar a una mutación que impidiese la expresión de la proteína. La eficacia de dicha guía fue calculada usando la plataforma TIDE (<https://tide.deskgen.com/>) y se encontró una eficacia total de un 60% donde tan solo el 12% eran secuencias de delección múltiplos de 3, Figura 72.



**Figura 72: Eficacia de crRNA de Dpp4.** Análisis de la eficiencia de la edición del genoma en larvas inyectadas con crRNA control o Dpp4 / Cas9 y tasa de reparación mediada por recombinación no homóloga (NHEJ) que muestra todas las inserciones y eliminaciones (INDEL) (<https://tide.deskgen.com/>).

El siguiente paso fue evaluar el efecto que dicha inhibición genética producía en el modelo de pez cebra con inflamación crónica en piel. Para ello se evaluaron el número de agregados y la distribución de neutrófilos fuera de la CHT y se observó una mejora

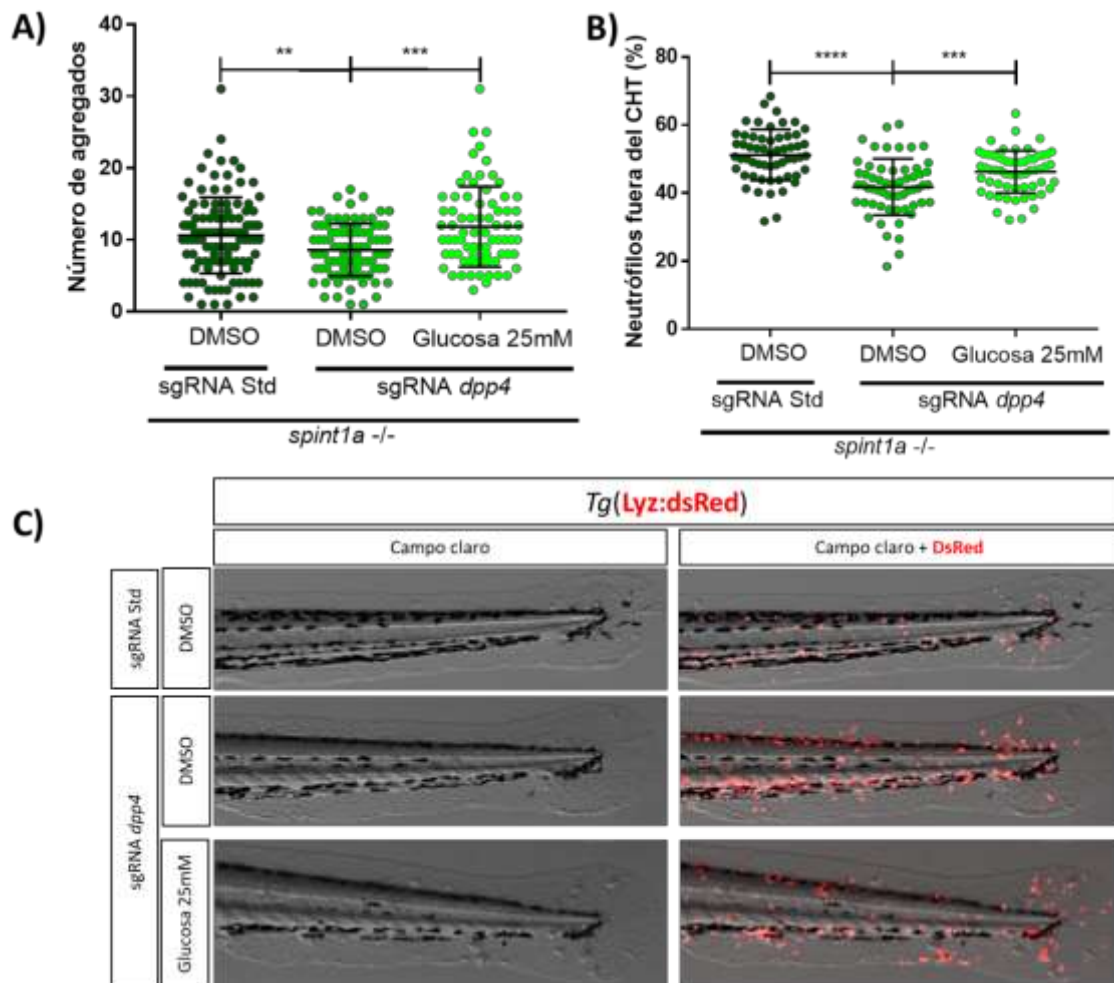
del fenotipo en los dos parámetros estudiados Figura 73A-B. En la figura 73C se muestra una imagen representativa de los grupos representados en A y B.



**Figura73: El silenciamiento de DPP4 mejora el fenotipo del modelo de inflamación crónica en piel del pez cebra.** A) Cuantificación del número de agregados en cada larva de cada uno de los grupos indicados en embriones de 3 dpf en control o silenciamiento de DPP4. B) Cuantificación del porcentaje de neutrófilos fuera del CHT en embriones de 3 dpf control o silenciamiento de DPP4. Tanto en A como en B se representa la media  $\pm$  S.E.M. para cada grupo. Los valores de p se calcularon utilizando ANOVA de una vía y prueba de rango múltiple de Tukey \*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ) Se muestran imágenes representativas (campo claro y canales rojos) de larvas de pez cebra *lyz: dsRED* de cada grupo.

Al igual que se realizó con la inhibición farmacológica de GLUT1 quisimos comprobar si el rescate de este fenotipo observado en ausencia de expresión de DPP4 se veía inhibido por la adición de glucosa y para ello se realizaron los mismos experimentos en este caso adicionando glucosa a una concentración de 25mM al agua de las larvas de pez cebra. En la Figura 74A-B se muestra que la adición del azúcar revirtió el efecto antiinflamatorio de inhibir DPP4, de forma similar a lo que ocurría durante la inhibición farmacológica del transportador de glucosa Glut1. Por tanto, los datos corroboran un papel esencial de la glucosa en el desarrollo de la psoriasis: tanto la disminución de la glucemia (inhibición de DPP4) como la inhibición de la captación de la

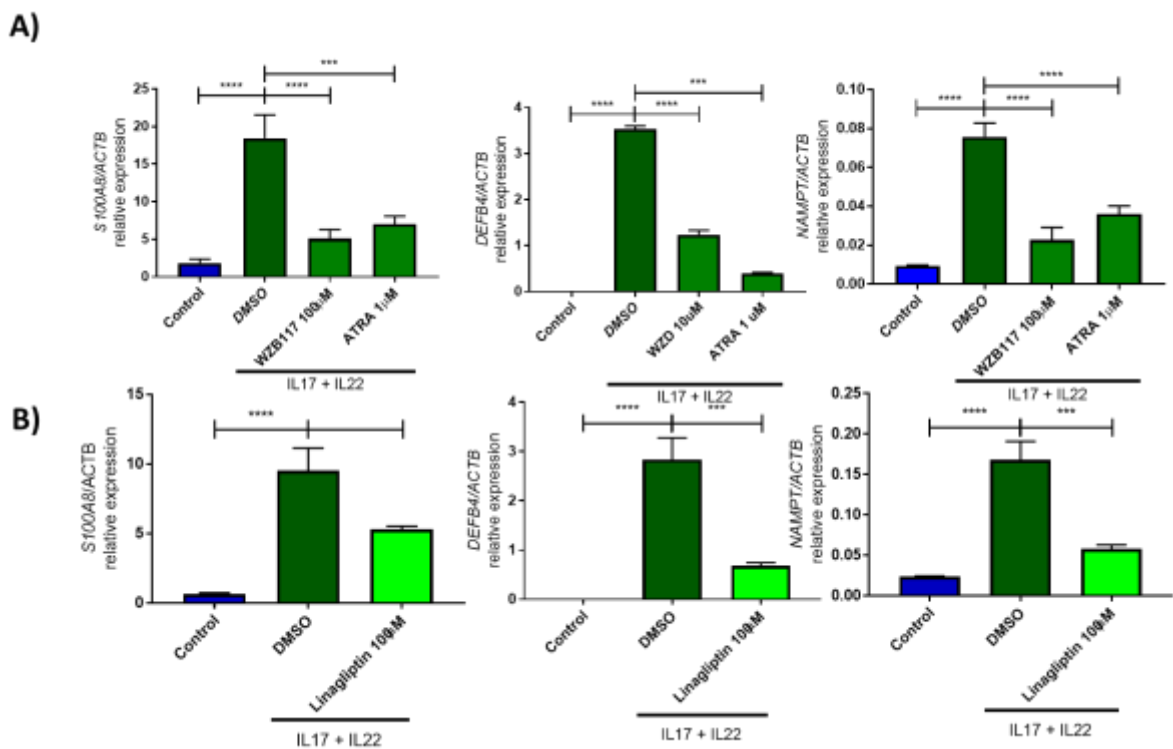
glucosa (inhibición de DPP4) por los queratinocitos son dos estrategias terapéuticas prometedoras para el tratamiento de la psoriasis.



**Figura 74: La adición de glucosa revierte el efecto antiinflamatorio de la inhibición farmacológica de DPP4.** A) Cuantificación del número de agregados en cada larva de cada uno de los grupos indicados en embriones control o silenciamiento de DPP4. B) Cuantificación del porcentaje de neutrófilos fuera del CHT en embriones de 3 dpf control o silenciamiento de DPP4. Tanto en A como en B se representa la media  $\pm$  S.E.M. para cada grupo. Los valores de p se calcularon utilizando ANOVA de una vía y prueba de rango múltiple de Tukey (\*\*\*\*  $p \leq 0,0001$ ) Se muestran imágenes representativas (campo claro y canales rojos) de larvas de pez cebra *lyz: dsRED* de cada grupo.

Los resultados obtenidos en el pez cebra nos impulsaron a estudiar el impacto de la inhibición farmacológica de GLUT1 y Dpp4 en modelos organotípicos de psoriasis humana en 3D Figura 75. EL modelo simula lo que ocurre en la psoriasis mediante la adición de las citoquinas IL-17A e IL-22 como potentes mediadores de la inflamación y proliferación. Los resultados mostraron un fuerte aumento de los niveles de RNA mensajero de marcadores típicos de la inflamación en psoriasis como son el marcador S100A8 y la defensina B4 (DEFB4). Sin embargo, la inhibición farmacológica de GLUT1

con WZB117 Figura 75A y la de Dpp4 con Nilagliptin Figura 75B redujeron significativamente los niveles de RNA mensajero de ambos marcadores. Como control positivo de inhibición se utilizó la tretinoína que es la forma ácida de la vitamina A (ATRA). Estos resultados confirman la relevancia de la glucosa en la psoriasis y un efecto de la inhibición de Dpp4 sobre la inflamación en la piel independiente de su acción glicémica.



**Figura 75: Reducción de la expresión de genes asociados a la patología de psoriasis humana en organoides de la epidermis psoriática humana por inhibición de GLUT1 y Dpp4.** (A-B) Los niveles de mRNA de los genes indicados que codifican los marcadores de inflamación S100A8 y DEFBA4 se determinaron en modelos de piel organotípicos en 3D pretratados con 30 ng / ml de IL17A e IL22 en presencia de vehículos (ETOH y DMSO) o los inhibidores indicados. La media  $\pm$  S.E.M. para cada grupo se muestra. Los resultados son representativos de 3 experimentos independientes. Los valores de p se calcularon utilizando Prueba de rango múltiple ANOVA y Tukey. \*\*\*\*  $p \leq 0.0001$ , \*\*\*\*\*  $p \leq 0.00001$ .



# DISCUSIÓN



La psoriasis es una enfermedad crónica e inflamatoria que provoca el enrojecimiento, inflamación y descamación de la piel. Son numerosos los estudios acerca de las múltiples comorbilidades asociadas a psoriasis (Kvist-Hensend A et al, 2018, Blegvad C et al, 2019, Sultana A et al, 2019), y por tanto la psoriasis debería ser considerada como una enfermedad sistémica. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes con psoriasis muestra como estos no conocen con claridad la enfermedad ni son conscientes del riesgo de las comorbilidades asociadas a la misma (Cingöz et al, 2019).

El principal objetivo de la presente tesis es el estudio de las comorbilidades en pacientes con psoriasis y la influencia de estas sobre la eficacia del tratamiento con fototerapia. Para ello, como se ha explicado con anterioridad, se realizó un estudio retrospectivo y con un grupo control en el que se analizaron las mismas comorbilidades.

Los resultados de la comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control mostró una clara diferencia estadísticamente significativa tanto en el número de comorbilidades al alza en el grupo de estudio ( $2,59 \pm 2,16$  comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis frente a  $1,25 \pm 1,36$  comorbilidades en el grupo control), como en el número máximo de comorbilidades (concretamente del doble de comorbilidades siendo el número máximo en el grupo control 5 comorbilidades frente a las 10 presentadas por el grupo de pacientes con psoriasis) y en el número de pacientes que no presentó ninguna comorbilidad (superando por más del doble los pacientes que no presentaron ninguna comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control (39% frente a 16%).

Diversos estudios han puesto de manifiesto la relevancia de diferentes comorbilidades asociadas a psoriasis (Kvist-Hansen A et al, 2018; Sultana A et al, 2019; Feldman SR et al, 2018). En la presente tesis doctoral hemos visto que de las 16 comorbilidades estudiadas, 11 mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control.

Con respecto a la patología psiquiátrica, los resultados obtenidos en el presente estudio fueron los esperados teniendo en cuenta la bibliografía revisada. De este modo, los pacientes con psoriasis mostraron una mayor incidencia de patología psiquiátrica a nivel de patología ansioso-depresiva (Fouad-Alariny A et al, 2019; Tribó MJ, 2019; Kromer C et al, 2021). A pesar de la evidente influencia que conlleva la sintomatología

psoriásica con respecto a la patología ansioso-depresiva (picor, dolor, rechazo social, comorbilidades asociadas, problemas laborales...) diversos estudios describen como una posible causa de esta patología ansioso-depresiva el proceso inflamatorio intrínseco de la psoriasis. De este modo, diversos mecanismos inmunitarios que tienen lugar en el proceso inflamatorio de la psoriasis (producción de citocinas, como IL-1, IL-2, IL-22, IL-17, IL-6 e IL-8 entre otras) podrían tener un papel directo sobre la patología ansioso-depresiva en los que, al igual que ocurre con la psoriasis, se encuentran elevados (Aleem D et al 2018, Koo J et al, 2017).

A su vez, los resultados obtenidos en el presente estudio con respecto a la patología psiquiátrica mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control con respecto a la incidencia de otras patologías psiquiátricas (no ansioso-depresiva). Un estudio realizado por Ungprasert et al (2019) concluyó que la psoriasis constituye un factor de riesgo para padecer esquizofrenia, así como para el suicidio, alcoholismo, el desarrollo de alteraciones en la percepción de la imagen corporal y disfunción sexual (Rabin F, 2012).

Por otro lado, en nuestro estudio encontramos que la enfermedad hepática también muestra una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y los pacientes con psoriasis. Diversos estudios de la bibliografía correlacionan la psoriasis con una mayor prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico (Awosika O et al, 2018; Ortolan A et al, 2019).

Asimismo, la enfermedad renal también mostró una diferencia estadísticamente significativa, coincidiendo con la revisión sistemática realizada en más de 190.000 pacientes con psoriasis en 2018 en la que los pacientes con psoriasis mostraron un riesgo incrementado de enfermedad renal crónica y enfermedad renal en etapa terminal (Ungprasert P et al, 2018).

La incidencia de la hipertensión fue significativamente superior en los pacientes con psoriasis frente al grupo control. Algunos autores correlacionan la hipertensión como una de las comorbilidades más claras de la psoriasis, afirmando que la incidencia de hipertensión se asocia directamente con un mayor índice de masa corporal, con los pacientes que a su vez padecen artritis psoriásica y con una edad más tardía de inicio de la psoriasis (Querio R et al, 2019), a pesar de que en el presente estudio no se haya podido estudiar dicha correlación. Asimismo, otros estudios muestran que la correlación

entre psoriasis e hipertensión es bidireccional; de este modo, la psoriasis incrementa el riesgo de padecer hipertensión, así como, la hipertensión incrementa el riesgo de padecer psoriasis (Kim HN et al, 2018).

Además, tanto la patología cardíaca como la patología vascular mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Un estudio realizado por Shiba et al (2019) muestra una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes con psoriasis. A pesar de requerir mayores estudios, las investigaciones previas parecen correlacionar la patología cardíaca con la inflamación sistémica originada por la psoriasis en la que el bazo parece jugar un papel clave (Hjuler KF et al, 2018). Del mismo modo, otros autores centran el efecto negativo de la psoriasis sobre la patología cardíaca en el incremento de intermediarios proinflamatorios como la proteína C reactiva y la IL-17 (Soriani-Paschoal R et al, 2018, Lockshin B et al, 2018). Con respecto a la patología vascular, en un estudio realizado en 2019 se describió una mayor incidencia de enfermedad cerebrovascular en los pacientes con psoriasis la cual se ve incrementada, a su vez, cuando los pacientes además de psoriasis padecen depresión (Hu SC et al, 2019). Asimismo, otros autores describen que la enfermedad cardiovascular aterosclerótica se encuentra incrementada en los pacientes con psoriasis (Jung KJ et al, 2019, Dinic M et al, 2016).

Nuestros datos indican que la incidencia de la diabetes mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control, al igual que describe las investigaciones previas en las que se correlaciona la psoriasis con una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (Mamizadeh M et al, 2019). Esta correlación parece ser especialmente importante cuando el inicio de la psoriasis es tardío; sin embargo, parece no estar correlacionada con la edad del paciente ni con la gravedad de la psoriasis (Gronlund Holm J et al, 2019).

Los estudios realizados hasta ahora muestran una correlación entre psoriasis y la patología gastrointestinal. De este modo, el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, se encuentra incrementado en pacientes con psoriasis (Fu Y et al, 2018). Esta incidencia mostró una correlación positiva con la gravedad de la patología psoriásica; de este modo, en psoriasis graves la incidencia de patología gastrointestinal fue mayor (Lee JY et al, 2019), al igual que ocurrió con la asociación de la artritis psoriásica y la patología psoriásica (Feldman SR et

al, 2018). Asimismo, un estudio realizado por Lee EB et al (2019) mostró un incremento en la incidencia de diverticulitis en pacientes con psoriasis, pero no en el riesgo de desarrollar apendicitis o colecistitis. El presente estudio coincide con los datos mostrados en la bibliografía revisada y muestra una incidencia significativamente mayor de patología gastrointestinal en el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control.

Nuestro análisis revela que la incidencia de las enfermedades autoinmunes e infecciosas mostró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control. Datos previos describen este aumento de la incidencia en pacientes con psoriasis de enfermedades autoinmunes como el vitíligo, la alopecia o la tiroiditis (Furue K et al, 2018).

Por otra parte, diversos estudios describen un incremento en la incidencia de dislipemias en pacientes con psoriasis (Salihbehovic EM et al, 2015, Feldman SR et al, 2018, Gisondi P et al, 2017). Además, los resultados del estudio mostraron una incidencia significativamente superior de dislipemia en los pacientes con psoriasis frente al grupo control, coincidiendo con los datos publicados hasta la fecha.

La artritis psoriásica es una patología musculo-esquelética que se asocia a la psoriasis con una incidencia de entre un 10 y un 40% de los pacientes con psoriasis. Sin embargo, no parece existir una diferencia significativa en su incidencia con respecto al género. La artritis psoriásica cursa con patología articular que puede conllevar inflamación, dolor, dificultad de movimiento y, en los casos más avanzados, malformación articular (Ocampo V et al, 2019, Napolitano M et al, 2016). En el presente estudio se observó una evidente diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control, debido a que el grupo control no podía padecer esta enfermedad en ningún caso, ya que una de las limitaciones para formar parte del grupo control fue no padecer psoriasis.

Las actuales guías sobre comorbilidades en psoriasis no recomiendan la evaluación de la salud ósea con respecto a la osteoporosis. Sin embargo, parece existir un mayor riesgo de fracturas y de osteopenia en pacientes con psoriasis (Muñoz-Torres M et al, 2019). No obstante, estudios realizados muestran que la mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis se asocia a psoriasis con comorbilidad de artritis psoriásica (Xia J et al, 2020, Pérez-Chada L et al, 2020). Asimismo, otro estudio mostró que la mayor

incidencia de fracturas no parecía estar asociada a una menor densidad mineral ósea ni a un mayor riesgo de osteoporosis (Chen TL et al, 2020). En la tesis realizada, la incidencia de la osteoporosis no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control. No obstante, no se realizó la comparativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y comorbilidad artritis psoriásica y el grupo control, por considerarse un número demasiado bajo (44 pacientes). De este modo, se necesitarían más estudios para confirmar si la asociación entre osteoporosis y psoriasis se presenta únicamente cuando existe la comorbilidad de artritis psoriásica.

La incidencia de otras enfermedades dermatológicas no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control. En la bibliografía son escasos los estudios que examinan la prevalencia de otras comorbilidades dermatológicas con la psoriasis. Un estudio realizado en 118 participantes muestra como comorbilidades más frecuentes la rosácea y el acné vulgar. Sin embargo, se trata de un estudio descriptivo que no compara con ningún grupo control para determinar si existe una incidencia incrementada en el grupo de pacientes con psoriasis (Caldarola G et al, 2019).

Nuestros resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la hiperuricemia entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control. Sin embargo, lo reportado hasta la fecha es confuso, puesto que existen estudios que muestran un incremento de la incidencia de gota en pacientes con psoriasis (Merola JF et al, 2015), especialmente cuando en estos pacientes se encuentra la comorbilidad de artritis psoriásica (Hu SCS et al, 2018). Sin embargo, en otro estudio no se encuentra evidencia suficiente para determinar que la psoriasis es un factor de riesgo de gota (Lai YC et al, 2016). No obstante, en todos ellos se llega a una conclusión común y es que en la psoriasis se produce una elevación del ácido úrico y los cristales de urato de sodio podrían tener un papel en la patogenia de la psoriasis (Felten R et al, 2020). Además, el estudio muestra la dificultad en cuanto a la distinción en la práctica clínica entre la artritis psoriásica asociada con hiperuricemia y la artropatía gotosa con psoriasis, encontrándose la dificultad entre la diferenciación del límite entre el reumatismo inflamatorio y el metabólico. Tanto es así, que otro estudio determina el ácido úrico sérico como marcador en la gravedad de la psoriasis; de modo que, los

niveles más elevados de ácido úrico sérico se asocian con niveles de PASI más elevados (Hernández-Collazo AA et al, 2018).

La incidencia de la artritis no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control. En la actualidad, apenas hay estudios acerca de la existencia o no de una correlación entre la psoriasis y la artritis. Todos los estudios encontrados hacen referencia a la artritis psoriásica. No obstante, un estudio realizado en 2014 resalta la importancia de la IL-17A en la patogénesis, no solo de la psoriasis y la artritis psoriásica, sino también de la artritis reumatoide, originando una mayor producción de quimiocinas, péptidos antimicrobianos, citocinas y otros mediadores proinflamatorios (Kirkham BW et al, 2014).

Finalmente, la anemia tampoco mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo de pacientes con psoriasis. En la bibliografía apenas hay estudios sobre una posible correlación entre anemia y psoriasis y la anemia no está descrita como una comorbilidad de dicha patología. En el inicio de la presente tesis se pretendió hacer un estudio de la variación de los parámetros analíticos en pacientes con psoriasis antes y después de recibir tratamiento con fototerapia para valorar la influencia de la misma en los diferentes parámetros analíticos; sin embargo, la aparición de la pandemia por COVID-19 llevó a paralizar dicho estudio por ausencia de pacientes que recibían el tratamiento con fototerapia. Un estudio piloto muestra como la fototerapia UVBBE a altas dosis puede producir la deficiencia de folato por la destrucción de los mismos mediante la radiación ultravioleta, lo que podría conducir a una anemia (Juzeniene A et al, 2010). Asimismo, un estudio realizado en pacientes con artritis psoriásica mostró una incidencia elevada de anemia, así como, un nivel bajo de vitamina B12 sérica (Segal R et al, 2004). A pesar de que en nuestro estudio la comorbilidad de la anemia no sea estadísticamente significativa, se podrían realizar más estudios para valorar su posible comorbilidad, debido a que el porcentaje de pacientes con los parámetros analíticos del hemograma alterados (hemoglobina corpuscular media, hemoglobina, número de hematíes y concentración de hemoglobina corpuscular media) sí presentó una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control.

Nuestros datos de las comorbididades en relación a la variable género indican una clara diferencia en el género masculino con respecto al número de comorbididades, así

como al número máximo de comorbilidades presentadas entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control. De este modo, el grupo de pacientes con psoriasis presentó como promedio más del doble de las comorbilidades que presentó el grupo control. Del mismo modo, el número máximo de comorbilidades presentadas por el grupo de pacientes con psoriasis (9 comorbilidades) fue casi el doble frente al grupo control (5 comorbilidades). Finalmente, el porcentaje de pacientes que no padecieron ninguna comorbilidad en el grupo control fue menos de la mitad que en el grupo de pacientes con psoriasis, mostrando en todos los casos una diferencia estadísticamente significativa.

Las patologías que mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los hombres con psoriasis frente a los hombres sanos fueron patología psiquiátrica, hipertensión, patología cardíaca, artritis y artritis psoriásica.

En el caso del género femenino el número de comorbilidades no presentó una diferencia estadísticamente significativa. No obstante, el número máximo de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis fue el doble (10 comorbilidades) que en el grupo control (5 comorbilidades). Al igual que ocurría con el género masculino, las mujeres del grupo control que no presentaron ninguna comorbilidad fueron menos de la mitad que en el grupo de mujeres con psoriasis.

Las patologías que mostraron una diferencia estadísticamente significativa en las mujeres con psoriasis frente a las mujeres sanas fueron la enfermedad hepática, la diabetes y la artritis psoriásica.

Tal y como se ha explicado con anterioridad, es lógico que la artritis psoriásica muestre una diferencia estadísticamente significativa en todas las comparativas frente al grupo control, debido a la ausencia de dicha patología en este grupo. Sin embargo, que patologías con mayor incidencia femenina sean significativas en el género masculino, como la patología psiquiátrica y la artritis, y que patologías con mayor incidencia masculina sean significativas en mujeres como la enfermedad hepática permitiría potenciar los resultados globales que muestran una gran correlación entre la patología psoriásica y dichas comorbilidades.

Con respecto a la comparativa realizada teniendo en cuenta la variable edad, se observó que en el grupo 1 (18 a 39 años) no existió una diferencia estadísticamente

significativa entre el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control, tal y como ocurrió con las diferentes comorbilidades presentadas.

Sin embargo, en el grupo 2 (40 a 59 años) y en el grupo 3 (> 60 años) sí se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de comorbilidades presentadas por el grupo de pacientes con psoriasis y el grupo control.

No obstante, la no existencia de una diferencia significativa en el grupo 1 de edad podría deberse al bajo número de la muestra del mismo. En el grupo 1 de edad se observa el doble de comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis que en el grupo control. A su vez, en el grupo 2 de edad se muestra el triple de las comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control, mientras que, en el grupo 3 de edad se vuelve a apreciar el doble de las comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control. La disminución del triple al doble de la incidencia de comorbilidades entre el grupo 2 y 3 podría deberse a que la muestra de población en el grupo control 3 se encuentra ligeramente más envejecida frente al grupo de estudio (67,71 +/- 8,19 años en el grupo de psoriasis frente a 73,4 +/- 9,82 años en el grupo control).

Asimismo, y teniendo en cuenta el número máximo de comorbilidades presentadas por la muestra en el grupo 1 de edad, se han obtenido 2 comorbilidades en el grupo control y 3 comorbilidades en el grupo de pacientes con psoriasis. Sin embargo, en el grupo de edad 2 y 3 son exactamente el doble de comorbilidades las presentadas por el grupo de pacientes con psoriasis frente al grupo control. Estos resultados requieren estudios posteriores, pero podrían ser indicativos de un envejecimiento prematuro en pacientes con psoriasis.

Otro de los aspectos que aborda el presente estudio es la respuesta a la fototerapia en función de las comorbilidades presentadas por los pacientes. La fototerapia con luz UV es uno de los tratamientos utilizados en pacientes con psoriasis moderada-grave. Tal y como se explicó en la introducción existen distintos tipos de tratamientos con fototerapia. En esta tesis se estudió los tipos de fototerapia aplicados a los pacientes con psoriasis en los últimos 10 años en el HCUVA (UVA, PUVA, UVBBE y UVA+UVBBE).

La fototerapia más ampliamente utilizada fue la UVA y la menos utilizada la UVBBE. Durante la realización de esta Tesis observamos que mayoría de los pacientes



no abandonaron el tratamiento (79%) y únicamente el 2,5% de los pacientes lo abandonaron por efectos adversos y el 1% por falta de respuesta al tratamiento. De los 5 pacientes que abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos adversos, 3 de ellos recibieron fototerapia PUVA, 1 de ellos UVA y otra fototerapia UVBBE. Los 2 pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de respuesta recibieron en ambos casos UVA. La bibliografía es clara frente a la incidencia de efectos adversos por el tratamiento con fototerapia, siendo PUVA el tipo de fototerapia que más efectos adversos produce (Zhang P et al, 2017, Moura-Barros N et al, 2021). Sin embargo, los estudios con respecto a la eficacia de los distintos tipos de fototerapias no son tan concluyentes. Por un lado, hay estudios que indican una mayor eficacia de la PUVA frente a UVBBE, especialmente en lesiones psoriásicas refractarias (Zhang P et al, 2017), frente a otros estudios en los que UVBBE parece mostrar una duración de respuesta mayor, así como un mayor éxito terapéutico (Cuesta-Montero L, 2015), mientras que en otros estudios la combinación de UVA y UVBBE no mostró una diferencia significativa en la mejora de la patología frente a la monoterapia con UVBBE (Fernández-Guarino M, 2016).

Los resultados mostraron que el tratamiento con fototerapia logró un PASI100 o blanqueamiento completo en el 34,66% de los pacientes a los que aplicó el tratamiento; mientras que, no se alcanzó el PASI50, indicativo de fracaso terapéutico únicamente en el 22,73% de los pacientes. De este modo, se puede concluir que la terapia con fototerapia muestra grandes resultados en la patología psoriásica logrando la remisión completa de la patología en más de 3 de cada 10 pacientes.

Se estudió la influencia de las diferentes comorbilidades presentadas por los pacientes con psoriasis en la respuesta al tratamiento con fototerapia. La enfermedad hepática, hipertensión, patología cardíaca, patología vascular y diabetes mostraron una diferencia estadísticamente significativa frente al PASI100. De este modo, los pacientes que no padecieron estas patologías alcanzaron la remisión completa de la psoriasis con mayor facilidad que aquellos pacientes que padecieron alguna de ellas.

La enfermedad hepática y la anemia mostraron una diferencia estadísticamente significativa con respecto al PASI50. De este modo, los pacientes que no padecieron ni enfermedad hepática ni anemia presentaron una menor incidencia de fracaso terapéutico.

En la revisión bibliográfica realizada no se encontraron estudios acerca de las diferentes comorbilidades en psoriasis y su influencia en el tratamiento de la fototerapia. Aunque se necesitarían estudios posteriores, estos datos, a priori, podrían ser indicativos en la práctica clínica de la respuesta al tratamiento con fototerapia. En el caso de los pacientes con anemia se podría retrasar el inicio de la fototerapia hasta proceder al tratamiento farmacológico de la anemia para lograr un menor índice de fracaso terapéutico.

La respuesta a la fototerapia con respecto al género también mostró una diferencia estadísticamente significativa. El género femenino mostró una mejor respuesta al tratamiento con fototerapia y obtuvo en mayor porcentaje todos los PASIs (PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100) frente al género masculino. Al igual que ocurrió con las comorbilidades, la bibliografía consultada no mostró estudios que correlacionasen el género con la eficacia del tratamiento con fototerapia de manera objetiva. Sin embargo, se encontró un estudio basado en una valoración subjetiva por parte del paciente en el que las mujeres resultaron estar más insatisfechas con el resultado del tratamiento (Florek AG et al, 2018).

Como conclusión del presente estudio, y a la espera de estudios posteriores, se puede concluir que el género masculino en psoriasis mostró un mayor número de comorbilidades y, a su vez, una peor respuesta al tratamiento con fototerapia.

Para valorar la eficacia de los distintos tipos de fototerapia administrados se realizó una comparativa de los PASIs obtenidos y el tipo de fototerapia. La UVA mostró una diferencia estadísticamente significativa frente al resto de tratamientos en PASI50 y PASI100. Los pacientes a los que se le administró UVA tuvieron un mayor fracaso terapéutico y alcanzaron en menor medida la remisión completa de la enfermedad frente a los pacientes tratados con otra fototerapia. Por el contrario, los pacientes tratados con UVBBE mostraron una diferencia estadísticamente significativa en todos los PASIs (PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100) frente al resto de tratamiento. De este modo, la UVBBE mostró un mayor índice de éxito terapéutico frente al resto de tratamiento.

En el caso de la fototerapia combinada (UVA+UVBBE), así como de PUVA, no se observó ninguna diferencia significativa en la obtención de los PASIs frente al resto de tratamientos.

Se realizó una comparativa entre los PASIs iniciales de UVA y UVBBE en la que no se mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, por lo que, la muestra resultó homogénea y válida para la comparación de los PASIs finales obtenidos.

Estos resultados, aunque requieren estudios posteriores, pueden ser de gran utilidad clínica. Al igual que en el estudio citado anteriormente y realizado por Fernández-Guarino et al, 2016 la combinación de ambos tipos de fototerapia (UVA+UVBBE) no parece mostrar una mejoría en el resultado del tratamiento frente a la monoterapia con UVBBE. Además, en el presente estudio la administración de PUVA no mostró ninguna diferencia significativa en la mejora del tratamiento frente al resto de las fototerapias administradas. Sin embargo, 3 de los 5 pacientes que abandonaron el tratamiento de la fototerapia por la aparición de efectos adversos fueron tratados con PUVA, en concordancia con lo que encontrado en la bibliografía siendo PUVA el tipo de fototerapia con mayor incidencia de efectos adversos (Zhang P et al, 2017, Moura-Barros N et al, 2021).

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto y los resultados obtenidos en los que la fototerapia con UVBBE mostró un mayor éxito terapéutico en todos los PASIs (PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100) frente al resto de fototerapias administradas; se podría afirmar que la fototerapia con UVBBE debería ser la fototerapia de elección y no la fototerapia con UVA, que en los últimos años en el HCUVA se ha administrado como fototerapia de elección casi la mitad de los pacientes del estudio.

La presente tesis estaba enfocada a la realización de un estudio de los parámetros analíticos antes y después de la fototerapia. Sin embargo, la pandemia COVID-19 impidió el poder recoger dichos resultados. Este hecho llevó a que se analizara únicamente la última analítica del paciente siendo siempre menor a 12 meses desde la inclusión del paciente en el estudio.

Los parámetros analíticos que mostraron una diferencia estadísticamente significativa frente el grupo control fueron: glucosa, HDL, triglicéridos, hemoglobina corpuscular media, hemoglobina, número de hematíes y concentración de hemoglobina corpuscular media. La principal limitación de estos parámetros es el hecho de que se trata de parámetros aislados. No se dispuso de los valores de hemoglobina glicosilada en el grupo de pacientes con psoriasis y los valores de glucosa aislada no son indicativos

de un mal control glucémico. Sin embargo, las comorbilidades de diabetes y dislipemia resultaron estadísticamente significativas en los pacientes con psoriasis basando dichos resultados en informes médicos y medicación crónica y nunca en valores analíticos.

Por otro lado, la anemia no resultó una comorbilidad con una diferencia estadísticamente significativa. Como limitación de la presente tesis en el estudio de la anemia se debe citar los informes menos completos en el caso de los pacientes con psoriasis frente al grupo control. Sin embargo, tal y como se ha explicado con anterioridad, se podrían realizar estudios posteriores de la asociación de dicha comorbilidad puesto que, los parámetros analíticos alterados del hemograma podrían ser indicativos de una mayor incidencia de anemia en pacientes con psoriasis.

Finalmente, el último objetivo de la tesis fue el estudio del efecto tanto de la glucemia como de los fármacos antidiabéticos en modelos preclínicos de inflamación crónica en piel. El modelo animal elegido para llevar el estudio *in vivo* fue el pez cebra, así como el modelo *in vitro* de cultivos organotípicos en 3 dimensiones de epidermis humana. Como ya se ha explicado con anterioridad, las características del pez cebra le hacen un modelo *in vivo* excelente tanto para el estudio de las enfermedades inflamatorias como inmunitarias. En concreto, mediante la inactivación genética del inhibidor de la serín-proteasa, Kunitz tipo 1a (Spint1a) se consiguió la hiperproliferación de los queratinocitos, la pérdida de la integridad epitelial y mayor susceptibilidad a la muerte celular e infiltración de neutrófilos en la piel, siendo un modelo muy similar a la patogenia producida por la psoriasis en humanos (Amsterdam et al, 1999). En condiciones de homeostasis los embriones de pez cebra a 72 hpf se observan la mayor parte de los neutrófilos en el tejido hematopoyético caudal (CHT). Sin embargo, en condiciones de inflamación crónica estos neutrófilos se encontraron dispersos debido a su infiltración en piel.

Debido a la gran incidencia de la comorbilidad diabética observada en los pacientes, así como, a la influencia de la misma a la hora de alcanzar el éxito terapéutico en el tratamiento con fototerapia en pacientes con psoriasis, se realizó un estudio en pez cebra para valorar la influencia de la comorbilidad diabética en la psoriasis. Un estudio reciente realizado en ratón indica que la deficiencia del transportador GLUT1 afectaba a la proliferación y la migración de los queratinocitos (Zhang Z et al, 2018).

En nuestro estudio observamos que la inactivación farmacológica del transportador Glut1 mediante dosis crecientes del fármaco WZB117 reducen tanto el número como la dispersión de los neutrófilos en el modelo animal con inflamación crónica en piel, así como los agregados de queratinocitos característicos de este modelo. Posteriormente, para confirmar estos resultados, se realizó un rescate con glucosa o galactosa a los peces tratados con el inhibidor WZB117 y, en ambos casos, aumentó el número de agregados y la dispersión de neutrófilos en piel, confirmando el papel esencial de la glucosa en el desarrollo de la inflamación en piel. De este modo, se puede concluir que, al igual que en el caso del ratón, el pez cebra es un modelo válido para el estudio de la influencia de la diabetes en la patología psoriásica. Asimismo, destaca la influencia de la glucosa en el desarrollo de la inflamación en piel.

El metabolismo del NAD<sup>+</sup> juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del organismo y ha sido asociado a la inflamación y estrés oxidativo (Garten A. et al, 2015) por ello se ha identificado como un biomarcador en inflamación crónica y psoriasis (Mesko B. et al, 2010). Recientes resultados de nuestro laboratorio indican que el NAD<sup>+</sup> desempeña un papel clave en modelos preclínicos de pez cebra y cultivos organotípicos de epidermis humana. Por ello se utilizó NAD<sup>+</sup> en combinación con la inhibición farmacológica de GLUT1 con WZB117 y se observó un empeoramiento del fenotipo, lo que sugiere que la captación de glucosa por GLUT1 por los queratinocitos ejerce un efecto proinflamatorio a través de la regulación de los niveles de NAD<sup>+</sup>.

Al realizar la revisión de la farmacoterapia utilizada en pacientes con psoriasis, fue característico el hecho de que muy pocos pacientes tuviesen en su tratamiento el primer escalón terapéutico en la patología diabética basado en la monoterapia con biguanidas (metformina). Por el contrario, se observó que eran numerosos los pacientes que en su tratamiento farmacológico presentaban fármacos inhibidores de incretinas. Por ello, se realizó una revisión bibliográfica en la que se encontró que los pacientes con psoriasis tratados con inhibidores de la DPP-4 o con miméticos de GLP-1 no solo mostraban un mejor control de la patología diabética, sino que, también mejoraban la clínica psoriásica (Lynch M et al, 2021, Xu X et al, 2019, Lynch M et al, 2016). Para evaluar el efecto de la inhibición de la DPP-4 se realizó la inhibición genética con CRISPR-Cas9; mostrando los resultados una menor infiltración de neutrófilos y menos número de

agregados. Al igual que ocurría con la inhibición farmacológica de GLUT1, la adición de glucosa revirtió los efectos antiinflamatorios del DPP-4, confirmando que los efectos de la inhibición de DPP-4 eran a través del control de la glicemia.

Por último, los resultados observados en pez cebra nos llevaron a evaluar los inhibidores de la diabetes en modelos organotípicos de psoriasis humana en 3D. Este modelo simula lo que ocurre en la psoriasis mediante la adición de las citoquinas IL-17A e IL-22, como potentes mediadores de la inflamación y proliferación de los queratinocitos (Smits JPH. et al, 2017). Los resultados mostraron que la tanto la inhibición farmacológica de GLUT1 como de DPP-4 redujeron los niveles de RNA mensajero de los marcadores de inflamación analizados, confirmando por un lado la influencia de la glucosa en la inflamación de la piel y como una inhibición de la misma mejora la patología psoriásica y, por otro, un efecto independiente del control de la glicemia de DPP-4. Este hecho no es del todo sorprendente, ya que un estudio ha demostrado que la inhibición de DPP-4 con sitagliptina en un paciente con psoriasis y diabetes mellitus tipo 2 resultó en una mejora de la psoriasis (Nishioka T. et al, 2012) y, por otro lado, DPP-4 juega un papel importante en la diferenciación de la epidermis y su cornificación (Bao L. et al, 2021). En definitiva, podemos concluir que en los modelos organotípicos de psoriasis humana en 3D se observaron los mismos resultados que en pez cebra, pudiendo ser asimismo un modelo válido para el estudio de la influencia de la comorbilidad diabética en psoriasis.



# CONCLUSIONES





Las conclusiones de la presente tesis doctoral son las siguientes:

1. Los pacientes con psoriasis mostraron una mayor incidencia de patología psiquiátrica (tanto ansioso-depresiva como otras patologías psiquiátricas), enfermedad hepática, enfermedad renal, hipertensión, patología cardíaca, patología vascular, diabetes, patología gastrointestinal, enfermedades autoinmunes e infecciosas, así como dislipemia y artritis psoriásica frente al grupo control.
2. Tanto las mujeres como los hombres mostraron una diferencia estadísticamente significativamente más alta frente al grupo control en el número de comorbilidades presentadas, en el número máximo de comorbilidades y en el porcentaje de pacientes que no padecieron ninguna comorbilidad.
3. Los pacientes con psoriasis mostraron una diferencia estadísticamente significativa mayor en las comorbilidades presentadas frente al grupo control a partir de los 40 años, pudiendo ser indicativo de un envejecimiento prematuro.
4. La enfermedad hepática, la hipertensión, la patología cardíaca, la patología vascular y la diabetes mostraron una diferencia estadísticamente significativa a la hora de alcanzar el PASI100. Por tanto, dichas comorbilidades son indicativas de un peor pronóstico en la eficacia del tratamiento.
5. La enfermedad hepática y la anemia mostraron una diferencia estadísticamente significativa a la hora de alcanzar el PASI50. Por tanto, dichas comorbilidades son indicativas de un riesgo incrementado de fracaso terapéutico.
6. Las mujeres mostraron una mejor respuesta al tratamiento con fototerapia frente a los hombres en todos los PASIs (PASI50, PASI75, PASI90, PASI100).
7. El tipo de fototerapia más eficaz fue UVBBE, mostrando una mejora estadísticamente significativa en todos los PASIs (PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100) frente al resto de tratamientos.
8. El pez cebra y los modelos organotípicos de psoriasis humana en 3D son modelos válidos para el estudio de la influencia de la comorbilidad diabética en psoriasis. La inhibición del transportador de glucosa GLUT1 y de la proteasa inhibidora de las incretinas DDP-4 mejoraron la inflamación en ambos modelos. Estos resultados sugirieron que el beneficio terapéutico de los inhibidores de incretina

en la psoriasis ocurre tanto de forma indirecta, a través de la regulación de la glucemia, como directa, sobre los queratinocitos.

# **Bibliografía**



Aleem D., Tohid H. (2018). Pro-inflammatory Cytokines, Biomarkers, Genetics and the Immune System: A Mechanistic Approach of Depression and Psoriasis. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 47(3), 177-186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30017041/>

Augustin M, Glaeske G, Radtke M, Christophers E, Reich K, Schaefer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162:633–6.

Awosika O., Eleryan MG., Rengifo-Pardo M., Doherty L., Martin LW., Ehrlich A. (2018). A Case-control Study to Evaluate the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Moderate-to-severe Psoriasis. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 11(6), 33-37. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29942422/>

Bao L., Li J., Perez-White BE., Patel PM., Amber KT. (2021). Inhibition of dipeptidyl-peptidase 4 induces upregulation of the late cornified envelope cluster in keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34089377/>

Bitan DT., Krieger I., Comanesther D., Cohen AD., Feingold D. (2019). The association between the socioeconomic status and anxiety-depression comorbidity in patients with psoriasis: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 33(9), 1555-1561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054151/>

Blegvad C., Nybo-Andersen AM., Adam A., Zachariae C., Skov L. (2019). Psoriasis as a Predictor of Cardiometabolic Comorbidity in Women: A Study Based on the Danish National Birth Cohort. *Acta Dermato-Venereologica*, 99(3), 274-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30460370/>

Caldarola G., De Simone C., Talamonti M., Moretta G., Fossati B., Bianchi L., Fagnoli MC., Peris K. (2019). Prevalence of cutaneous comorbidities in psoriatic patients and their impact on quality of life. *European Journal of Dermatology*, 29(2), 192-196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30973328/>

Carney, T. J., von der Hardt, S., Sonntag, C., Amsterdam, A., Topczewski, J., Hopkins, N., & Hammerschmidt, M. (2007). Inactivation of serine protease Matriptase1a by its inhibitor Hai1 is required for epithelial integrity of the zebrafish epidermis. *Development*, 134(19), 3461–3471. <https://doi.org/10.1242/dev.004556>

Carrascosa JM. Fototerapia. En: Hernández JM. Temas en psoriasis. Pozuelo de Alarcón: DNA Health; 2005. p. 116-135.

Carrascosa JM, López-Esteban JL, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Vidal D et al. Documento de consenso de fototerapia en psoriasis del Grupo Español de Psoriasis: ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE), láser y fuentes monocromáticas de excímeros y terapia fotodinámica. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(3):163-238.

Chen TL., Lu JW., Huang YW., Wang JH., Su KY. (2020). Bone Mineral Density, Osteoporosis and Fracture Risk in Adult Patients with Psoriasis or Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227975/>

Chiu HY., Chang WL., Shiu MN., Huang., WF., Tsai TF. (2018). Psoriasis is associated with a greater risk for cardiovascular procedure and surgery in patients with hypertension: A nationwide cohort study. *J Dermatol*, 45(12), 1381-1388. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30328149/>

Cingöz K., Gündüz K., Inanir I. (2021). Patient's knowledge about psoriasis and comorbidities; their participation in treatment decision. *J Dermatol Treat*, 32(2), 212-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257954/>

Dainichi, T., Kitoh, A., Otsuka, A., Nakajima, S., Nomura, T., Kaplan, D. H., & Kabashima, K. (2018). The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nature Immunology*, 19(12), 1286–1298. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0256-2>

Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol*. 2013;168:1303–10.

Das S. (6 de enero de 2021). *Psoriasis*. Manual MSD. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/psoriasis-y-enfermedades-descamativas/psoriasis>

de Moura Barros N., Lunardi Sbroglio L., de Oliveira Buffara M., E Silva Baka JLC., de Souza Pessoa A., Azulay-Abulafia L. (2021). Phototherapy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 96(4), 397-407. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33849754/>

Dhana A., Yen H., Yen H., Cho E. (2019). All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*, 80(5), 1332-1343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30590074/>

Ding X, Wang T, Shen Y, Wang X, Zhou C, Tian S et al. Prevalence of psoriasis in China: a population-based study in six cities. *Eur J Dermatol*. 2012;22(5):663–7.

Dinic M., Zecevic RD., Hajdukovic Z., Mijuskovic M., Duric P., Jovic Z ....Kandolf-Sekulovic L. (2016). Psoriasis is the independents for early atherosclerosis: A prospective study of cardiometabolic risk profile. *Vojnosanit Pregl*, 73(12), 1094-1101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29341565/>

Farzanfar D., Dowlati Y., French LE., Lowes MA., Alavi A. (2018). Inflammation: A Contributor to Depressive Comorbidity in Inflammatory Skin Disease. *Skin Pharmacol Physiol*, 31(5), 246-251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29953999/>

Feldman SR., Hur P., Zhao Y., Tian H., Wei Z., Wang X. Herrera V. (2018). Incidence rates of comorbidities among patients with psoriasis in the United States. *Dermatological Online Journal*, 24(10). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677809/>



Feldman SR, Srivastava B., Abell J., Hoops T., Fakharzadeh S., Chakravarty S., ... Kappelman M. (2018). Gastrointestinal Signs and Symptoms Related to Inflammatory Bowel Disease in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis. *Journal Drugs Dermatology*, 12(12), 1298-1308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586262/>

Felten R., Duret PM., Gottenberg JE., Spielmann L., Messer L. (2020). At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: “psout”. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1405-1413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062768/>

Feng Y, Martin P. Imaging innate immune responses at tumour initiation: new insights from fish and flies. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(9):556-62.

Fernández-Guarino M., Aboin-González S., Barchino L., Velázquez D., Arusaga C., Lázaro P. (2016). Treatment of moderate and severe adult chronic atopic dermatitis and the combination of narrow-band UVB/UVA phototherapy. *Dermatology Therapy*, 29(1), 19-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26301893/>

Fernández JM. Psoriasis: Una Visión Global. San Sebastián de los Reyes: Loki & Dimas; 2009.

Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15(1):20–3.

Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas DermoSifiliográficas*. 2014;105(5):504–9.

Florek AG., Wang CJ., Armstrong AW. (2018). Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. *Archives of Dermatological Research*, 310(4), 271-319. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29442137/>

Furue, M., & Kadono, T. (2017). "Inflammatory skin march" in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflammation Research*, 66(10), 833–842. <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1065-z>

Fonseca E. Terapias biológicas para la psoriasis. A Coruña: Fundación Juan Canalejo; 2006.

Fouad-Alariny A., Ibrahim-Farid C., Mahmoud-Elweshahi H., Salim-Abbood S. (2019). Psychological and Sexual Consequences of Psoriasis Vulgaris on Patients and Their Partners. *Journal of Sexual Medicine*, 16(12), 1900-1911. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542353/>

Fu Y., Lee CH., Chi CC. (2018). Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*, 154(12), 1417-1423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422277/>

Furue K., Ito T., Tsuji F., Kadono T., Nakahara T., Furue M. (2018). Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 154(1), 21-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315555/>

Garten A., Schuster S., Penke M., Gorski T., de Giorgis T., Kiees W. (2015). Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 11(9), 535-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215259/>

Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol*. 1996;35(9):633–9.

Giraldo M., Mosquera ES., Seidel A. (2019). *Psoriasis pustulosa anular: reporte de un caso y revisión de la literatura*. *Rev Asoc Colomb Dermatol*, 27(3), 187-191. [https://revistasocolderma.org/sites/default/files/187-191\\_-\\_psoriasis\\_pustulosa\\_anular-.pdf](https://revistasocolderma.org/sites/default/files/187-191_-_psoriasis_pustulosa_anular-.pdf)

Gisondi P., Fostini AC., Fossà I., Girolomoni G., Targher G. (2018). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clinical Dermatology*, 36(1), 21-28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29241748/>

Greb, J. E., Goldminz, A. M., Elder, J. T., Lebwohl, M. G., Gladman, D. D., Wu, J. J., ... Gottlieb, A. B. (2016). Psoriasis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 16082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>

Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007a;156(2):258-262.

Gronlund-Holm J., Francis-Thomsen S. (2019). Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)*, 9, 1-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697518/>

Gutiérrez MT. (3 de enero de 2021). *Listado de enfermedades de la piel y dermatológicas*. Infosalus. <https://www.infosalus.com/enfermedades/dermatologia/>

Han JH., Lee JH., Han KD., Kim HN., Bang CH., Park YM., ... Kim TY. (2019). Increased risk of psoriasis in subjects with abdominal obesity: A nationwide population-based study. *J Dermatol*, 46(8), 695-701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149744/>

Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2005;13(3):450-6.

Hernández-Collazo AA., Villanueva-Quintero G., Rodríguez-Castellanos MA., Poletti-Vázquez ED., Alvarado-Navarro A. (2018). Ácido úrico sérico como marcador de gravedad clínica y comorbilidades en psoriasis en placas. *Gaceta Médica de México*, 154(4), 427-431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250329/>

Hjuler KF., Gormsen LC., Vendelbo LC., Egeberg A., Nielsen J., Iversen L. (2018). Systemic Inflammation and Evidence of Cardio-splenic Axis in Patients with Psoriasis. *Acta Dermato-Venereológica*, 98(4), 390-395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327063/>

Hu SCS., Chen GS., Tu HP. (2019). Epidemiology of Depression in Patients with Psoriasis: A Nationwide Population -based Cross- sectional Study. *Acta Derm Venerol*, 99(6), 530-538. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30734048/>

Hu SCS., Lin CL., Tu HP. (2019). Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gout: a nationwide population-based study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(3), 560-567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317664/>

Hu SCS., Yuan SSF., Chen GS., Tu HP. (2019). Increased incidence of ischaemic heart disease and cerebrovascular disease in psoriasis patients with depression: a nationwide retrospective cohort study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 33(8), 1547-1554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977931/>

Ilbay VK., Tas B., Altuntas M., Atakli HT., Soysal A. (2019). Risk of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Psoriasis Patients, *Arch Iram Med*, 22(3), 137-143 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31029070/>

Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):870–3.

Janssen (6 de enero de 2021). *Tipos de tratamiento*. Psoriasis 360 grados más allá de la piel. <https://www.psoriasis360.es/psoriasis/tratamientos/tipos-tratamientos>

Jung KJ., Kim TG., Lee JW., Lee M., Oh J., Lee SE. ... Lee MG. (2019). Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: a 15-year nationwide population-based cohort study. *Journal of Dermatology*, 46(10), 859-866. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31432567/>

Juzeniene A., Stokke KT., Thune P., Moan J. (2010). Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 101(2), 111-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207157/>

Kim HN., Han K., Song SW., Lee JH. (2018). Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-yr nationwide population-based cohort study. *Plos one*, 13(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30142208/>

Kirkham BW., Kavanaugh A., Reich K. (2014). Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*, 141(2), 133-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23819583/>

Kolli SS., Amin SD., Pona A., Cline A., Feldman SR. Psychosocial impact of psoriasis: a review for dermatology residents. *Cutis*, 102(5S), 21-25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30566553/>

Koo J., Marangell LB., Nakamura M., Armstrong A., Jeon C., Bhutani T., Wu JJ. (2017). Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology*, 31(12), 1999-2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28681405/>

Kromer C., Mohr J., Celis D., Poortinga S., Gerdes S., Mössner R., Wilsimann-Theis D. (2021). Screening for depression in psoriasis patients during a dermatological consultation: A first step toward treatment. *Jornal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34467650/>

Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(2):218–24.

Kvsit-Hansen A., Kaiser H., Skov L., Hansen PR. (2018). Comorbidity in connection with psoriasis is more than psoriasis arthritis. *Ugeskr Laeger*, 180(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368688/>

Lai YC., Yew YW. (2016). Psoriasis and uric acid: a population-based cross-sectional study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 41(3), 260-6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643816/>

Lanna C., Cesaroni GM., Mazzilli S., Bianchi L., Campione E. Small Molecules, Big Promises: Improvement of Psoriasis Severity and Glucidic Markers with Apremilast: A Case Report. *Diabetes Metab Syndr Obes*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31908509/>

Lee EB., Amin M., Duan L., Egeberg A., Wu JJ. (2019). Risk for appendicitis, cholecystitis, or diverticulitis in patients with psoriasis. *Cutis*, 103(3), 175-179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31039227/>

Lee JY., Kang S., Bae JM., Jo SJ., Koh SJ. Park HS. (2019). Psoriasis increases the risk of concurrent inflammatory bowel disease: A population-based nationwide study in Korea. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 85(2), 145-152. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30058564/>

Leo-Pharma (6 de enero de 2021). *Tratamiento Psoriasis*. Leo Pharma. <http://www.leo-pharma.es/Pacientes/Psoriasis/Psoriasis-Tratamiento.aspx>

Lockshin B., Balagula Y., Merola JF. (2018). Interleukin 17, inflammation and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 79(2), 345-352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477740/>

Lynch M., Ahern Tm., Timoney I., Sweeney C., Kelly G., Hughes R. ... Kirby B. (2016). Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and narrow-band ultraviolet-B light in psoriasis (DINUP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26767505/>

Lynch M., Malara A., Timoney I., Ahern T., Awdeh F., Sweeney C., ... Kirby B. (2021). Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition in Psoriasis Patients with Diabetes: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Dermatology*, 237(1), 66-69. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31473741/>

Mamizadeh M., Tardeh Z., Azami M. (2019). The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetology & metabolic syndrome*, 13(2), 1405-1412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599257/>

Martínez-López A., Blasco-Morente G., Giron-Prieto MS., Arrabal-Polo MA., Luque-Valenzuela M., Luna-Del Castillo, JDD., ... Arias-Santiago S. (2019). Linking of psoriasis with osteopenia and osteoporosis: A cross-sectional study, *Indian J Dermatol Venereol, Leprol*, 85(2), 153-159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30226478/>

Martínez-Morcillo FJ., Cantón-Sandoval J., Martínez-Menchón T., Corbalán-Vélez R., Mesa-Del-Castillo P., Pérez-Oliva AB., ..., Mulero V. (2021). Non-canonical roles of NAMPT and PARP in inflammation. *Dev Comp Immunol*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038343/>

Martínez-Morcillo FJ., Cantón-Sandoval J., Martínez-Navarro FJ., Cabas I., Martínez Vicente-Idoya, Armistead J., ... Mulero V. (2020). NAMPT-derived NAD<sup>+</sup> fuels PARP1 to promote skin inflammation through parthanatos. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.19.431942v1>

Martínez-Navarro FJ., Martínez-Morcillo FJ., López-Muñoz A., Pardo-Sánchez I., Martínez-Menchón T., Corbalán-Vélez R., ... Mulero V. (2020). The vitamin B6-regulated enzymes PYGL and G6PD fuel NADPH oxidases to promote skin inflammation. *Developmental & Comparative Immunology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126244/>

Menter A, Stoff B. Psoriasis. London: Manson Publishing; 2011.

Merola JF., Wu S., Han J., Choi HK., Qureshi AA. (2015). Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(8), 1495-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24651620/>

Mesko B., Poliska S., Szegedi A., Szekanecz Z., Palatka K., Papp M., Nagy L. (2010). Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy control and identify novel targets. *BMC Med Genomics*, 3, 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20444268/>

Molina-Leyva A., Salvador-Rodríguez L., Martínez-López A., Ruiz-Carrascosa JC., Arias-Santiago S. (2019). Association Between Psoriasis and Sexual and Erectile Dysfunction in Epidemiologic Studies: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*, 55(1), 98-106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304327/>

Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa JM., Rivera R. (2019). Osteoporosis and psoriasis. *Actas Dermo-Sifilográficas*, 110(8), 642-652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31151668/>

Murayama, E., Kissa, K., Zapata, A., Mordelet, E., Briolat, V., Lin, H. F., ... Herbomel, P. (2006). Tracing Hematopoietic Precursor Migration to Successive Hematopoietic Organs during Zebrafish Development. *Immunity*, 25(6), 963-975. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.015>

Napolitano M., Caso F., Scarpa R., Megna M., Patrì A., Balato N., Costa L. (2016). Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clinical Rheumatology*, 35(8), 1893-1901. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156076/>

Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol*. 1996;135(4):533-7.



Nishioka T., Shinohara M., Tanimoto N., Kumagai C., Hashimoto K. (2012). Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves psoriasis. *Dermatology*, 224(1), 20-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22056790/>

Ocampo V., Gladman D. (2019). Psoriatic arthritis. *F1000Research*, 8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31583079/>

Oliván-Gonzalvo G. (6 de enero de 2021). *Enfermedades de la piel*. Topdoctors. <https://www.topdoctors.es/diccionario-medico/enfermedades-de-la-piel#>

Paller AS., Schenfeld J., Accortt NA., Kricorian G. (2019). A retrospective cohort study to evaluate the development of comorbidities, including psychiatric comorbidities, among a pediatric psoriasis population. *Pediatr Dermatol*, 36(3), 290-297. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791141/>

Perez-Chada LM., Merola JF. (2020). Comorbidities associated with psoriatic arthritis: Review and update. *Clinical Immunology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32229290/>

Pfeifer EC., Saxon DR., Janson RW. (2017). Etanercept-Induced Hypoglycemia in a Patient With Psoriatic Arthritis and Diabetes. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 5(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721512/>

Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernánz JM et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(4):277-286.

Queiro R., Lorenzo A., Tejón P., Coto P., Pardo E. (2019). Obesity in psoriatic arthritis: Comparative prevalence and associated factors. *Medicine (Baltimore)*, 98(28). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31305449/>

Queiro R., Lorenzo A., Tejón P., Pardo E., Coto P. (2019). Hypertension is associated with increased afe at the onset of psoriasis and a higher body mass index in psoriatic disease. *Clinical Rheumatology*, 38(8), 2063-2068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30924009/>

Queiro R., Lorenzo A., Tejón P., Pardo E., Coto P., Ballina J. (2019). Polyarticular evolution and late-onset psoriasis may be associated with cardiovascular disease in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*, 22(2), 269-274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30398011/>

Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):512–6.

Ribera M. Etanercept en psoriasis. Madrid: Farmalia Comunicación; 2008.

Salihbegovic EM., Hadzigraphiz N., Suljagic E., Kurtalic N., Hadzic J., Zejcirovic A., ... Handanagic A. (2015). Psoriasis and dyslipidemia. *Materia Socio-Medica*, 27(1), 15-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25870525/>

Sato Y., Ogawa E., Okuyama R. (2020). Role of Innate Immune Cells in Psoriasis. *Int J Mol Sci*, 21(18). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7554918/>

Segal R., Baumoehl Y., Elkayam O., Levartovsky D., Litinsky I., Paran D., ... Caspi D. (2004). Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 24(1), 14-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720045/>

Shao CG, Zhang GW, Wang GC. Distribution of psoriasis in China: a nationwide screening. *Proc Chin Acad Med Sci Peking Union Med Coll*. 1987;2(2):59–65.

Shreberk-Hassidim R., Galili E., Hassidim A., Ramot Y., Merdler I., Baum S., ... Astman N. (2019). Epidemiology and Comorbidities of Psoriasis among Israeli Adolescents: A Large Cross-Sectional Study. *Dermatology*, 245(6), 488-494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390627/>

Shina M., Kato T., Izumi T., Miyamoto S., Nakane E., Haruna T., Inoko M. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis: A cross-sectional patient-population study in a Japanese hospital. *J Cardiol*, 73(4), 276-279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30583988/>

Shu-Kurizky P., Aires-Martins G., Nascimento-Carneriro J., Martins-Gomes C., Henrique da Mota LM. (2018). Evaluation of the occurrence of sexual dysfunction and general quality of life in female patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*, 93(6), 801-806. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30484522/>

Smith MP., Ly K., Thibodeaux Q., Weerasinghe T., Beck K., Shankle L., ... Liao W. (2019). Factors Influencing Sleep Difficulty and Sleep Quantity in the Citizen Pscientist Psoriatic Cohort. *Dermatol Ther*, 9(3), 511-523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177381/>

Smits JPH., Niehues H., Rikken G., van Vlijmen-Willems IVJJ., van de Zande GWHJF., Zeeuwen PLJM., ..., van den Bogaard EH. (2017). Immortalized N/TERT keratinocytes as an alternative cell source in 3D human epidermal models. *Sci Rep*, 7(1), 11838. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928444/>

Soriani-Paschoal R., Antoniali-Silva D., Nahas-Cardili R., da Silva-Souza C. (2018). Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 93(2), 222-228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723366/>

Sultana A., Bhuiyan SI., Mahmud MM., Siddique RU., Shawkat SM., Nandi AK. (2019). Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Mumenshingh Medical Journal*, 28(4), 894-899. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31599257/>

Tollefson MM., Van Houten HK., Asante D., Yao X., Kremers HM. (2018). Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol*, 154(3), 286-282. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29322175/>

Tribó MJ., Turroja M., Castaño-Vinyals G., Bulbena A., Ros E., García-Martínez P. ... Gallardo F. (2019). Patients with Moderate to Severe Psoriasis Associate with Higher Risk of Depression and Anxiety Symptoms: Results of a Multivariate Study of 300 Spanish Individuals with Psoriasis. *Acta Dermato-Venereológica*, 99(4), 417-422. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628634/>

Tsuji G., Hashimoto-Hachiya A., Yen VH., Takemura M., Yumine A., Furue K., ... Nakahara T. (2020). Metformin inhibits IL-1B secretion via impairment NLRP3 inflammasome in keratinocytes: implication for preventing the development of psoriasis. *Cell Death Discov.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194991/>

Ungprasert P., Raksauk S. (2018). Psoriasis and risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *International Urology and Nephrology*. 50(7), 1277-1283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644523/>

Ungprasert P., Wijarnpreecha K., Cheungpasitporn W. Patient with psoriasis have a higher risk of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Postgrad Med*, 65(3), 141-145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169131/>

Vanaclocha F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Madrid: Farmalia Comunicación; 2006.

Weidinger, S., Beck, L. A., Bieber, T., Kabashima, K., & Irvine, A. D. (2018). Atopic dermatitis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 4(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0001-z>

Wong R., Geyer S., Weninger W., Guimberteau JC., Wong JK. (2016). The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*, 25(2), 92-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26284579/>

Xia J., Xie SY., Liu KQ., Xu L., Zhao PP., Gai SR., ... Zheng HF. (2020). Systemic evaluation of the relationship between psoriasis, psoriatic arthritis and osteoporosis: observational and Mendelian randomization study. *Annal of the Rheumatic Diseases*, 79(11), 1460-1467. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737104/>

Xu X., Lin L., Chen P., Yu., Chen S., Chen X., Shao Z. (2019). Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide- 1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 150, 167-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844468/>

Zhang P., Wu MX. (2018). A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers in Medical Science*, 33(1), 173-180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067616/>

Zhang Z., Zi Z., Lee EE., Zhao J., Contreras DC., South AP., ... Wang RC. (2018). Differential glucose requirement in skin homeostasis and injury identifies a therapeutic target for psoriasis. *Nature Medicine*, 24(5), 617-627. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29662201/>



# **Anexos**





# ANEXO 1

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Comorbilidades en pacientes con psoriasis. Estudio retrospectivo y comparativo de Cohortes

**INVESTIGADOR PRINCIPAL** Belén María Fatás Lalana

**CENTRO:** Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

### 1. INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y, en su caso, por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### 2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### 3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se pretende hacer un estudio en 300 pacientes para identificar las comorbilidades asociadas a la psoriasis, así como su influencia en la respuesta al tratamiento con fototerapia. Simplemente se requiere una extracción sanguínea en ayunas antes de iniciar y al finalizar su tratamiento con Radiación Ultravioleta A o B y aceptar el estudio de su medicación crónica.

### 4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

*Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Sin embargo, se obtendrá información de utilidad sobre las comorbilidades en los pacientes con psoriasis y la influencia de las mismas en la respuesta al tratamiento con fototerapia.*

#### **OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DEL PACIENTE (Cuando proceda)**

Simplemente se requiere una extracción sanguínea en ayunas antes de iniciar y al finalizar su tratamiento con Radiación Ultravioleta A o B. Las muestras serán analizadas en los laboratorios de Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y la Universidad de Murcia.

Una parte de ella se utilizará para investigación. No se obtendrá información genética de dichas muestras.

## **5. CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## **6. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO**

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

## **7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS IMPLICADAS EN PROCESOS INFLAMATORIOS DE LA PIEL

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:**

**PROMOTOR:**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL** Raúl Corbalán Vélez y Teresa Martínez Menchón

**CENTRO:** Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Yo (nombre y apellidos)

.....

- 1) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 2) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 3) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 4) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 5) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

- a) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- b) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - a. Cuando quiera
  - b. Sin tener que dar explicaciones.
  - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 1) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 2) Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI    NO

- 3) Recibo una copia de este documento.

Nombre, firma del paciente y fecha

Nombre, firma del investigador y fecha

**Revocación:**

Ejercicio libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del paciente y fecha

# ANEXO 2

## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Comorbilidades en pacientes con psoriasis. Estudio retrospectivo y comparativo de Cohortes

**INVESTIGADOR PRINCIPAL** Belén María Fatás Lalana

**CENTRO:** Centro de Salud Arrabal de Zaragoza. Universidad de Murcia.

### **8. INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente y, en su caso, por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **9. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### **10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Se pretende hacer un estudio en 300 pacientes para identificar las comorbilidades asociadas a la psoriasis, así como su influencia en la respuesta al tratamiento con fototerapia. Simplemente se requiere una extracción sanguínea en ayunas antes de iniciar y al finalizar su tratamiento con Radiación Ultravioleta A o B y aceptar el estudio de su medicación crónica.

### **11. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

*Es posible que no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio. Sin embargo, se obtendrá información de utilidad sobre las comorbilidades en los pacientes con psoriasis y la influencia de las mismas en la respuesta al tratamiento con fototerapia.*

### **OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS DEL PACIENTE (Cuando proceda)**

Simplemente se requiere una extracción sanguínea en ayunas y la utilización de los datos médicos de su receta electrónica.

### **12. CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

### **13. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO**

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

### **14. COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el médico del estudio.

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

Usted no tendrá que pagar por los medicamentos del estudio.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS MOLÉCULAS IMPLICADAS EN PROCESOS INFLAMATORIOS DE LA PIEL

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:**

**PROMOTOR:**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL** Belén María Fatás Lalalan

**CENTRO:** Centro de Salud Arrabal, Zaragoza. Universidad de Murcia

Yo (nombre y apellidos)

.....

- 6) He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- 7) He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- 8) He recibido suficiente información sobre el estudio.
- 9) He comprendido adecuadamente la finalidad del estudio
- 10) He aclarado o podido aclarar todas las dudas planteadas

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

- c) Comprendo que mi participación es voluntaria.
- d) Comprendo que puedo retirarme del estudio:
  - a. Cuando quiera
  - b. Sin tener que dar explicaciones.
  - c. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

En consecuencia:

- 4) Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- 5) Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):

SI    NO

- 6) Recibo una copia de este documento.

Nombre, firma del paciente y fecha

Nombre, firma del investigador y fecha

**Revocación:**

Ejercicio libremente mi derecho a revocar el consentimiento otorgado con anterioridad.

Nombre, firma del paciente y fecha