



Investigación original

Frecuencia de autoanticuerpos y síntomas sugestivos de enfermedad gastrointestinal en un grupo de pacientes con psoriasis



Sofía Restrepo Samper^a, Andrés Camilo Prieto^b, Luis Antonio Castro^{a,b}
y Consuelo Romero-Sánchez^{c,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^b Grupo de Investigación en Psoriasis e Inmunodermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^c Servicio de Reumatología e Inmunología, Hospital Militar Central - Grupo de Inmunología Clínica Aplicada, Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2018

Aceptado el 15 de enero de 2019

On-line el 23 de febrero de 2019

Palabras clave:

Psoriasis

Enfermedad inflamatoria
del intestino

Enfermedad celíaca

R E S U M E N

Introducción: La psoriasis es una enfermedad crónica asociada con múltiples comorbilidades, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, no existen estudios previos en Colombia sobre la relación de los síntomas gastrointestinales en pacientes con psoriasis.

Objetivos: Se determinó la frecuencia de síntomas sugestivos de enfermedad gastrointestinal y autoanticuerpos asociados en pacientes con psoriasis, y su relación con la actividad de la misma. Además, se comparó con controles sanos.

Materiales y métodos: Estudio transversal con componente analítico que incluyó una encuesta de síntomas y el análisis sérico de autoanticuerpos sugestivos de enfermedad gastrointestinal en casos y controles.

Resultados: Ochenta y cuatro individuos analizados, distribuidos en 44 casos y 40 controles. El 64% de los casos tenían psoriasis leve y el 36% presentó psoriasis moderada a severa. El 71, el 16 y el 14% fueron tratados con tratamientos tópicos, orales y biológicos, respectivamente. Los principales síntomas gastrointestinales fueron distensión abdominal (45%), estreñimiento (39%) y fatiga (34%). La comparación arrojó una mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales en los casos, y la variable fatiga fue estadísticamente significativa ($p: 0,04$). Solo el perfil de autoanticuerpos antinucleares fue estadísticamente significativo (0 vs. 43%; $p: 0,001$). No se encontró asociación con actividad de la enfermedad.

Conclusiones: La prevalencia de síntomas y autoanticuerpos sugestivos de enfermedad gastrointestinal en pacientes se considera importante, a pesar de no mostrar diferencias significativas con los controles. Algunos pacientes con síntomas gastrointestinales mostraron autoanticuerpos positivos. Esto sugiere la necesidad de un seguimiento clínico adecuado. El dermatólogo tiene un papel decisivo en el manejo integral de los pacientes.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: romeromaria@unbosque.edu.co (C. Romero-Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.01.001>

0121-8123/© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Frequency of autoantibodies and symptoms suggestive of gastrointestinal disease in a group of patients with psoriasis

A B S T R A C T

Keywords:

Psoriasis
Inflammatory bowel disease
Coeliac disease

Introduction: Psoriasis is a chronic disease associated with multiple comorbidities including inflammatory intestinal disease. There are no previous studies in Colombia regarding the relationship of gastrointestinal symptoms in patients with psoriasis.

Objective: To determine the frequency of symptoms and autoantibodies suggestive of gastrointestinal disease in patients with psoriasis, and to compare the results with healthy controls, as well as their relationship with disease activity.

Materials and methods: Cross-sectional study with an analytical component, including a questionnaire on symptoms and serum analysis of antibodies suggestive of gastrointestinal disease in cases and controls.

Results: The analysis included 84 individuals, separated into groups of 44 cases and 40 controls. Mild psoriasis was observed in 64% of cases, and the remaining 36% had moderate to severe psoriasis. Topical treatments were given to 71% of cases, with another 16% using oral treatments, and 14% received biological treatment. The main symptoms of gastrointestinal disease were, abdominal distention (45%), constipation (39%), and fatigue (34%). A comparison showed a higher prevalence of gastrointestinal symptoms in cases vs. controls, and fatigue was statistically significant ($P=.04$). Only the antinuclear autoantibodies in the serum analysis were statistically significant (0 vs. 43%; $P=.01$).

Conclusions: The prevalence of symptoms and autoantibodies suggestive of gastrointestinal disease in patients with psoriasis is considered important, even although there are no significant differences when compared with healthy controls. Some patients with gastrointestinal symptoms had positive autoantibodies. This suggests that an adequate clinical follow-up should be carried out. Dermatologists have a decisive role in the integral management of patients.

© 2019 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, inflamatoria, crónica, que se caracteriza por la proliferación exagerada de los queratinocitos. Esta proliferación exagerada es secundaria a una activación del sistema inmune mediado por linfocitos T^{1,2}. Se considera una enfermedad inflamatoria sistémica con un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes, se ha relacionado con otras enfermedades concomitantes como la artritis psoriásica, la enfermedad cardiovascular, el hígado graso no alcohólico, la enfermedad inflamatoria intestinal, el linfoma, el cáncer de piel, la ansiedad y la depresión³.

Dentro de las comorbilidades gastrointestinales estudiadas, la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y enfermedad celíaca han mostrado asociación con dicha entidad³.

La enfermedad de Crohn es un trastorno crónico que se asocia a una respuesta inmune inadecuada. Es un trastorno inflamatorio granulomatoso y cicatrizante⁴. Puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Su compromiso suele presentarse de manera segmentaria, aunque su localización más frecuente es el íleon. Sus síntomas principales son la presencia de diarrea y dolor abdominal. Su diagnóstico se basa en la combinación de la sospecha clínica y pruebas de laboratorio como reactantes de fase aguda y

marcadores fecales, endoscopia, biopsia y hallazgos radiológicos. En el curso de la enfermedad es común encontrar periodos de actividad que alternan con periodos de remisión⁴.

Diferentes marcadores serológicos han sido estudiados en asociación con la enfermedad de Crohn, como los anticuerpos antinucleares (ANA), los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y el patrón dirigido contra el citoplasma del neutrófilo (pANCA). Se ha observado una mayor prevalencia de ASCA en los pacientes con enfermedad de Crohn y de pANCA en la colitis ulcerosa⁵.

La colitis ulcerosa es una enfermedad crónica que se caracteriza por ulceración de las mucosas superficiales y se acompaña de sangrado rectal, diarrea y dolor abdominal. A diferencia de la enfermedad de Crohn, esta se limita a la capa mucosa y afecta el colon de manera continua. Dentro de las manifestaciones extraintestinales, la colangitis primaria esclerosante y las artropatías inflamatorias son las más importantes. Su inmunopatogénesis no está del todo entendida, pero se cree que existen unos mecanismos desregulados mediados por el sistema inmune en respuesta a antígenos en individuos genéticamente predispuestos. Se ha descrito un papel importante de factores ambientales, como la microbiota intestinal y los mecanismos de defensa de la barrera intestinal⁶. Los autoanticuerpos que han mostrado una mayor relación con la colitis ulcerosa son lo ANCA, encontrándose pANCA y ANCA atípico en el 50-70% de los pacientes⁶.

La asociación entre psoriasis y enfermedad gastrointestinal ha sido estudiada. Vías inflamatorias y genéticas comunes entre la psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal han sido descritas⁷⁻¹⁶, la epidemiología de la relación entre psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal se encuentra pobremente definida. Varios estudios han mostrado un aumento en la prevalencia e incidencia con diferentes grados de asociación y otra ausencia de la misma^{11,15}.

Einarsdottir et al., en 2009 describieron la asociación de variantes de nucleótidos únicos (SNP) en el IL23R en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa en pacientes con psoriasis encontrando una asociación significativa⁷.

Cohen et al., reportaron que la psoriasis tiene una asociación más fuerte con la enfermedad de Crohn que con la colitis ulcerosa¹⁶. De manera similar, un estudio de cohorte entre mujeres en EE. UU. encontró un aumento en el riesgo de la enfermedad de Crohn entre pacientes con psoriasis (RR: 3,86 [IC 95%: 2,23-6,67]) mientras que el riesgo de colitis ulcerosa se atenuó y no fue estadísticamente significativo (RR: 1,17 [IC 95%: 0,41-3,36])¹¹.

Li et al., en 2013 evaluaron la asociación entre psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn en una población de 174.476 mujeres¹¹. La asociación se confirmó por medio de historias clínicas que confirmaran el diagnóstico de psoriasis o artritis psoriásica, y por medio de cuestionarios de enfermedad inflamatoria intestinal y registro médico previo. Se documentaron 188 casos incidentes de enfermedad de Crohn y 240 de colitis ulcerosa. La psoriasis se asoció con enfermedad de Crohn. No se observó un aumento significativo en el riesgo en la asociación de colitis ulcerosa y psoriasis¹¹.

En el estudio previamente mencionado, analizando conjuntamente ambas cohortes, las mujeres con psoriasis experimentaron un aumento significativo del riesgo de enfermedad de Crohn, pero no de colitis ulcerosa. El riesgo de enfermedad de Crohn fue especialmente evidente en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica concomitante (RR: 6,43 [IC 95%: 2,04-20,32]). Por lo tanto, existe un aumento en el riesgo de incidencia de enfermedad de Crohn asociado con psoriasis y con artritis psoriásica concomitante¹¹.

Por otro lado, la asociación entre psoriasis y enfermedad celíaca ha mostrado diferentes resultados, predominando un bajo grado de asociación¹⁷. Zamani et al., en una población de 328 pacientes con psoriasis reportan una prevalencia del 0,3% de enfermedad celíaca sin encontrar una asociación significativa entre estas 2 enfermedades¹⁸. De otro lado, De Bastiani et al., en un estudio multicéntrico de cuidado primario demostraron una alta prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con psoriasis, con mejoría de las lesiones de piel posterior a 6 meses de dieta libre de gluten¹⁹.

Por todo lo anterior, se considera importante preguntar a los pacientes con psoriasis acerca de la presencia de síntomas gastrointestinales, incluyendo presencia de diarrea, sangre en heces, dolor durante la deposición, urgencia, tenesmo rectal y presencia de dolor abdominal³. Siempre que exista un síntoma o más se debe remitir al paciente a gastroenterología. Si el paciente presenta enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis se debe hacer un manejo multidisciplinario. Así mismo puede existir un subdiagnóstico de enfermedad inflamatoria

intestinal en los pacientes con psoriasis dado que los síntomas gastrointestinales suelen atribuirse a los efectos secundarios de los medicamentos.

Este es el primer estudio en Colombia que buscó determinar la frecuencia de síntomas sugestivos de enfermedad gastrointestinal y de autoanticuerpos como ANA, ASCA, pANCA, anti-transglutaminasa (tGT) y anti-péptido gliadina (DGP) en un grupo de pacientes con psoriasis, asociándolo con su actividad y comparándolo con individuos sanos.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal con componente analítico en el Hospital Militar Central de Bogotá, Colombia, con 44 pacientes de la consulta externa de la clínica de psoriasis y 40 controles no pareados que presentaran hábitos de vivienda, así como de estilo vida y laborales similares. No se realizó cálculo del tamaño de la muestra, se tomaron los pacientes atendidos por el servicio de dermatología de la institución en un año, que voluntariamente accedieran participar en el estudio, muestreo no probabilístico por conveniencia, excluyéndose cerca de un 30%²⁰.

Los criterios de inclusión de los casos fueron: individuos mayores de 18 años con diagnóstico de psoriasis seleccionados por dermatólogos con más de 5 años de experiencia del Hospital Militar Central¹. Los controles fueron varones y mujeres no hospitalarios, elegidos al azar, mayores de 18 años, sin psoriasis, que firmaron el consentimiento informado. Además, los criterios de exclusión tanto de casos como de controles fueron: presencia de enfermedad psiquiátrica o neurológica que intervenga en la decisión de participar en el estudio. Además de individuos con neoplasias autoinflamatorias, enfermedades autoinmunes y tratamiento con antibióticos en los últimos 3 meses, pacientes con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

A los casos y controles se les realizó el siguiente interrogatorio en la consulta (síntomas en los últimos 6 meses): presencia de dolor abdominal, diarrea (considerada más de 3 deposiciones al día y la duración en semanas)²¹, fiebre, pérdida de peso, sangrado en las deposiciones, moco en las deposiciones, incontinencia nocturna, estreñimiento, dolor con la defecación, náuseas o vómito, pérdida de apetito, presencia de distensión abdominal, número de deposiciones diarias, consistencia de las deposiciones, intolerancia a algún alimento y de qué tipo, tratamiento sistémico actual, si los síntomas gastrointestinales iniciaron después de iniciar el medicamento y si tiene un diagnóstico previo gastrointestinal.

A los casos se les realizó la escala *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), y adicionalmente se clasificó la psoriasis según la severidad: psoriasis leve, paciente que se encuentra en tratamiento tópico con PASI menor de 10; psoriasis moderada a severa, paciente con PASI mayor a 10 o en tratamiento con fototerapia o inmunomodulación sistémica tradicional o biológica²².

Se les realizaron análisis de marcadores serológicos en el laboratorio de inmunología del Hospital Militar Central y en el laboratorio Quimiolab Ltda. Se utilizaron pruebas

inmunoenzimáticas para la determinación de autoanticuerpos anti-tTG IgG/IgA, autoanticuerpos anti-DGP IgG/IgA y ASCA IgG/IgA. Todas se realizaron en ensayos basados en la técnica ELISA.

La determinación de cada anticuerpo se realizó de manera independiente para determinar cada isotipo específico y, además se cuantificó la IgA total por nefelometría cinética, puesto que algunos pacientes con enfermedades autoinmunes pueden padecer déficit congénito de esta inmunoglobulina indicando que la interpretación de los ASCA y tTG debe hacerse con base en los datos de la cuantificación de IgG. Finalmente, la determinación de ANCA y ANA se realizó por inmunofluorescencia indirecta (IFI).

Determinación de ASCA (AESKULISA[®], Ref 3508 y 3507, Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania)

La determinación de anticuerpos ASCA IgG/IgA se realizó con una técnica basada en ELISA para la detección cuantitativa en suero humano usando un valor de referencia positivo >18 IU/ml. Las determinaciones positivas se realizaron de manera independiente (para determinar qué isotipo específico es el que estaba positivo) junto con la cuantificación total de IgA.

Determinación de anti-tTG y anti-DGP (AESKULISA[®], Ref 3510, 3511, 3512, 3515, 3513 y 3514, Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania)

Se usó un método de inmunoanálisis en fase sólida para detectar cuantitativamente anticuerpos IgG e IgA en suero contra neoepítopos de transglutaminasa tisular y anticuerpos dirigidos contra péptidos sintéticos desaminados derivados de gliadina con valores de referencia positivos >24 UI/ml.

Determinación de ANCA y ANA por inmunofluorescencia indirecta (AESKULISA[®], Ref 54.200, 54.201 y 55.100, Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania)

Las mediciones de neutrófilos se realizaron en láminas fijadas con etanol y formalina por ensayo IFI para la determinación semicuantitativa de anticuerpos dirigidos contra el citoplasma de neutrófilos en suero humano. Los valores de referencia positivos para ANCA fueron >1:20 y para ANA fueron >1:80. Se confirmaron por ELISA todas las pruebas positivas para ANCA por IFI (AESKULISA[®], Ref 3301, Aesku Diagnostics, Wendelsheim, Alemania) (elastasa, lactoferrina, mieloperoxidasa, proteinasa 3, catepsina G, lisozima y proteína que aumenta la permeabilidad bactericida).

Las mediciones de las variables obtenidas a partir del cuestionario de síntomas gastrointestinales, el tipo de severidad de la psoriasis, el PASI y el análisis de autoanticuerpos permitieron construir una base de datos en la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel[®] v. 8.0 para luego ser importada al software estadístico SPSS[®] 17 para realizar el procesamiento de la información con base en distribución de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central de dispersión y de relación, según la naturaleza cuantitativa y cualitativa de las variables sociodemográficas.

Para las variables cuantitativas se analizaron medidas de tendencia central, de acuerdo con su distribución, como mediana y medidas de dispersión como rango intercuartílico. Con las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas y proporciones. Se realizó inferencia de la proporción de casos positivos obteniendo intervalos de confianza del 95%. Para la asociación estadística en variables categóricas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher, de acuerdo con el número de observaciones obtenidas, con un valor de significación estadística de $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y de Ética del Hospital Militar Central (2014-057).

Resultados

Se analizaron 64 individuos con psoriasis y 55 controles siendo seleccionados 84 individuos ($n = 84$), 44 pacientes con diagnóstico de psoriasis y 40 controles, de los cuales en total el 60% eran varones y el 40% mujeres. La edad promedio de la muestra fue de $48,6 \pm 18,1$ años. Entre los casos, 30 (68%) eran de sexo masculino y 14 (32%) de sexo femenino, la edad promedio fue de $58,1 \pm 16$ años. Con respecto a los controles reclutados ($n = 40$), el 52% eran de sexo masculino y el 47% de sexo femenino, con una edad promedio de 38 ± 13 años (tabla 1).

Entre los casos, el PASI absoluto promedio fue de $4,4 \pm 5,4$, teniendo un PASI >10 en el 11% de los pacientes. Veintiocho (63%) de los pacientes fueron clasificados como psoriasis grado leve y 16 (36,4%) severa. Con respecto al tratamiento el 71% recibía tratamiento tópico, el 16% tratamiento sistémico oral y el 14% tratamiento biológico. Del total de pacientes que recibían tratamiento sistémico 13 (30%), 4 (9,1%) recibían metotrexato, 3 (7,0%) adalimumab, 3 (7,0%) etanercept, uno (2,3%) infliximab y 2 (4,5%) ustekinumab.

En cuanto a la frecuencia de dolor abdominal fue mayor en pacientes sin ser resultado con diferencia estadística (53 vs. 47%; $p: 0,95$), pérdida de peso (80 vs. 20%; $p: 0,21$), sangre en deposiciones (56 vs. 44%; $p: 0,56$), estreñimiento (53 vs. 47%; $p: 0,91$), pérdida de apetito (60 vs. 40%; $p: 0,51$), náuseas/vómito (57 vs. 43%; $p: 0,55$), distensión abdominal (64 vs. 35%; $p: 0,08$) en pacientes con psoriasis que en los controles, ningún resultado anterior fue estadísticamente significativo. La diarrea fue más prevalente en los controles (30%), al igual que la fiebre (15%), y como síntoma no asociado a trastornos gastrointestinales los pacientes presentaron fatiga en un 71 vs. 29% en los controles, $p: 0,04$.

Por otro lado, el 20% de los pacientes con psoriasis estaban con tratamiento oral, de los cuales 2 reportaron sangrado en deposiciones, que estaban recibiendo metotrexato.

El estudio de autoanticuerpos serológicos en el total de la muestra (casos y controles) reportó que 2 (2%) pacientes fueron positivos para anti-tTG IgA/IgG (los 2 para anti-tTG IgA), 3 (4%) para anti-DGP IgA/IgG (uno positivo para anti-DGP IgA y ninguno para anti-DGP IgG), 13 (16%) tenían ASCA positivo, 3 (4%) pANCA positivos, 19 (23%) ANA positivos y ninguno tenían déficit de IgA.

Al comprar los resultados de autoanticuerpos entre casos y controles no hubo diferencias estadísticamente significativas, con excepción de los ANA los cuales fueron negativos para la

Tabla 1 – Distribución de edad y sexo en pacientes con psoriasis y controles sanos

	Pacientes n = 44	Controles n = 40	Total individuos n = 84	Valor de p ^a
Edad ^b	58,1 ± 16	38,0 ± 13	48,6 ± 18,1	0,125
Masculino	30 (58,8)	21 (52,5)	51 (60,7)	0,142
Femenino	14 (42,4)	19 (4,6)	33 (39,3)	

^a Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson, de Fisher o la prueba «t» para muestras independientes.

^b Datos expresados en media ± desviación estándar.

Tabla 2 – Autoanticuerpos asociados a trastornos gastrointestinales en pacientes con psoriasis y controles sanos

	Pacientes n = 44	Controles n = 40	Total individuos n = 84	Valor de p ^b
<i>Anti-transglutaminasa</i>				
Positivo	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (2,4)	1,00
Positivo (IgA)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (2,4)	1,00
Positivo (IgG)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
<i>Anti-péptido de gliadina desaminado</i>				
Positivo	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (3,6)	0,243
Positivo (IgA)	3 (100,0)	0 (0,0)	1 (1,2)	1,00
Positivo (IgG)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
ASCA				
Positivo	6 (46,0)	7 (54,0)	13 (15,5)	0,625
pANCA				
Positivo	0 (0,0)	3 (100,0)	3 (3,6)	0,104
IgA				
Deficiencia	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	*
ANA				
Positivo	19 (100,0)	0 (0,0)	19 (22,6)	0,001 ^a

^a Significación estadística p < 0,05.

^b Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher.

* Valor de p no calculable, valores absolutos en cero.

totalidad de los controles y positivos para 43% de los casos (p: 0,001) (tabla 2).

Se contrastaron los síntomas de enfermedad gastrointestinal y autoanticuerpos con la severidad, el PASI y el sexo del paciente. Referente a la severidad, los pacientes con psoriasis leve (PASI < 10) presentaron mayor sintomatología gastrointestinal comparados con pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI > 10) sin presentar hallazgos estadísticamente significativos (tablas 3 y 4).

Adicionalmente, el 68% de pacientes con ANA positivos, el 50% de pacientes con ANCA positivos y la totalidad de pacientes con anti-tTG y anti-DGP positivos tenían psoriasis grado leve (tabla 5). Así mismo, el 100% de pacientes con anti-tTG, anti-DGP positivos, el 83% con ASCA positivos y el 84% con ANA positivos tenían PASI < 10. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al relacionar las variables por el sexo dentro de los casos llama la atención, que las mujeres refirieron mayor fiebre (100%), incontinencia fecal nocturna (100%), pérdida de apetito (56%), distensión (55%), dolor abdominal (67%) e intolerancia alimentaria (58%) que los varones, siendo estos 3 últimos síntomas significativos estadísticamente (p: 0,003, p: 0,001, p: 0,003, respectivamente). La comparación del perfil de autoanticuerpos por sexo no arrojó diferencias estadísticamente significativas (tabla 6).

Discusión

Augustin et al., en el 2010 en Alemania, reportaron los resultados de 2 estudios de corte transversal, el primero realizado en adultos y el segundo en una población pediátrica, se encontró una asociación entre enfermedad de Crohn y psoriasis con una prevalencia del 0,92% PR = 2,06 (IC 95%: 1,84-2,31) y del 0,51% PR = 3,69 (IC 95%: 2,15-6,35), respectivamente²³. Makredes et al., en el 2009 encuentran un aumento en el riesgo de enfermedad de Crohn asociado a psoriasis y a artritis psoriásica con un aumento en este riesgo, cuando estas 2 últimas se presentan de manera concomitante con RR de 1,6 (IC 95%: 1,4-2,0) para psoriasis y RR de 2,1 (IC 95%: 1,3-3,3) para artritis psoriásica¹⁸.

De allí el interés por determinar la frecuencia de síntomas sugestivos de enfermedad gastrointestinal y de autoanticuerpos asociados, en un grupo de pacientes colombianos con psoriasis, y asociarla con la actividad clínica además de compararla con controles sanos.

Se encontró mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en los pacientes con psoriasis: dolor abdominal, pérdida de peso, sangre en deposiciones, estreñimiento, pérdida de apetito, náuseas/vómito, sin diferencias estadísticamente significativas, y una tendencia importante para la distensión

Tabla 3 – Asociación entre severidad de psoriasis y síntomas relacionados con enfermedad gastrointestinal

	Leve n = 28	Moderada-severa n = 16	Total n = 44	Valor de p ^a
Dolor abdominal	8 (89,0)	1 (11,0)	9 (20,5)	0,124
Diarrea	6 (86,0)	1 (14,0)	7 (15,9)	0,393
Fiebre	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1
Pérdida de peso	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (9,1)	1
Sangre en deposiciones	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (11,4)	1
Moco en deposiciones	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (2,3)	0,364
Diarrea/incontinencia nocturna	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1
Estreñimiento	12 (71,0)	5 (29,0)	17 (38,6)	0,447
Dolor defecación	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (11,4)	0,141
Náusea vómito	4 (100,0)	0 (0,0)	4 (9,1)	0,280
Pérdida de apetito	6 (67,0)	3 (33,0)	9 (20,5)	1
Distensión	12 (60,0)	8 (40,0)	20 (45,5)	0,647
Consistencia de las heces				
Sólida	18 (53,0)	16 (47,0)	34 (77,3)	0,567
Semisólida	9 (100,0)	0 (0,0)	9 (20,5)	0,864
Líquida	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	
Intolerancia alimentaria	13 (68,0)	6 (32,0)	19 (43,2)	0,565

^a Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher.

Tabla 4 – Asociación entre PASI y síntomas relacionados con enfermedad gastrointestinal

	PASI < 10 n = 39	PASI > 10 n = 5	Valor de p ^a
Dolor abdominal	9 (100,0)	0 (0,0)	0,566
Diarrea	7 (100,0)	0 (0,0)	0,574
Fiebre	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Pérdida de peso	3 (75,0)	1 (25,0)	0,394
Sangre en deposiciones	5 (100,0)	0 (0,0)	1
Moco en deposiciones	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Diarrea/incontinencia nocturna	1 (100,0)	0 (0,0)	1
Estreñimiento	16 (94,0)	1 (6,0)	0,634
Dolor defecación	5 (100,0)	0 (0,0)	1
Náusea vómito	4 (100,0)	0 (0,0)	1
Pérdida de apetito	8 (89,0)	1 (11,0)	1
Distensión	17 (85,0)	3 (15,0)	0,646
Consistencia de las heces			
Sólida	29 (85,0)	5 (15,0)	0,436
Semisólida	9 (100,0)	0 (0,0)	0,251
Líquida	1 (100,0)	0 (0,0)	
Intolerancia alimentaria	16 (84,0)	3 (3160)	0,638

^a Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher.

Tabla 5 – Asociación entre severidad de psoriasis y autoanticuerpos relacionados con enfermedad gastrointestinal

	Leve n = 28	Moderada-severa n = 16	Total n = 44	Valor de p ^a
Anti-transglutaminasa	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1,00
Positivo (IgG)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Positivo (IgA)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1,00
Anti-péptido de gliadina desaminado	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (6,8)	0,290
Positivo (IgG)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Positivo (IgA)	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (2,3)	1,00
ASCA	3 (50,0)	3 (50,0)	6 (13,6)	0,652
pAnca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
IgA	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
ANA	13 (68,0)	6 (42,0)	19 (43,2)	0,565

^a Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher.

* Valor de p no calculable, valores absolutos en cero.

Tabla 6 – Asociación entre autoanticuerpos y síntomas relacionados con enfermedad gastrointestinal de acuerdo con el sexo

	Masculino n = 30	Femenino n = 14	Valor de p ^b
Anti-transglutaminasa	1 (100,0)	0 (0,0)	1,00
Positivo (IgG)	0 (0,0)	0 (0,0)	·
Positivo (IgA)	1 (100,0)	0 (0,0)	1,00
Anti-péptido de gliadina desaminado	1 (33,0)	2 (67,0)	0,234
Positivo (IgG)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Positivo (IgA)	1 (100,0)	0 (0,0)	1,00
ASCA	6 (100,0)	0 (0,0)	0,15
pANCA	0 (0,0)	0 (0,0)	·
IgA	0 (0,0)	0 (0,0)	·
ANA	14 (74,0)	5 (26,0)	0,495
Dolor abdominal	3 (33,0)	6 (67,0)	0,01 ^a
Diarrea	3 (43,0)	4 (57,0)	0,18
Fiebre	0 (0,0)	1 (100,0)	0,318
Pérdida de peso	3 (75,0)	1 (25,0)	1,00
Sangre en deposiciones	3 (60,0)	2 (40,0)	0,647
Moco en deposiciones	1 (100,0)	0 (0,0)	1,00
Diarrea/incontinencia nocturna	0 (0,0)	1 (100,0)	0,318
Estreñimiento	10 (59,0)	7 (41,0)	0,290
Dolor defecación	3 (60,0)	2 (40,0)	0,647
Náusea vómito	2 (50,0)	2 (50,0)	0,581
Pérdida de apetito	4 (44,0)	5 (56,0)	0,086
Fatiga	11 (73,0)	4 (27,0)	0,598
Distensión	9 (45,0)	11 (55,0)	0,003 ^a
Consistencia de las heces			
Sólida	25 (73,0)	9 (27,0)	0,197
Semisólida	5 (56)	4 (44,0)	0,185
Líquida	0 (0)	1 (100,0)	
Intolerancia alimentaria	8 (42)	11 (58,0)	0,003 ^a

^a Significación estadística $p < 0,05$.

^b Pruebas estadísticas: prueba de Chi-cuadrado, de Pearson o de Fisher.

* Valor de p no calculable, valores absolutos en cero.

abdominal, esto está acorde con varias de las publicaciones previamente descritas que asocian la psoriasis con la presencia de síntomas de enfermedad gastrointestinal⁷⁻⁹. Sin embargo, vale la pena comentar que la población general presentó síntomas asociados a trastornos gastrointestinales, lo cual se ha reportado en varios estudios. Identificándose grupos de síntomas como: estreñimiento, flatulencia, presión abdominal, hinchazón abdominal, reflujo ácido, diarrea, pesadez intestinal, dolor intestinal, ardor y dolor gástrico, entre otros. A pesar de ser menores, estos problemas tienen un gran impacto en la vitalidad y la autoimagen, así como en el bienestar emocional, social y físico. Los encuestados consideraron que el estilo de vida, los alimentos y las funciones desordenadas son los principales factores responsables^{24,25}.

Interesantemente, los pacientes con psoriasis leve (PASI < 10) presentaron una tendencia a presentar mayor sintomatología gastrointestinal comparada con pacientes con psoriasis moderada-severa (PASI > 10). Sin embargo, no se encontraron asociaciones entre el perfil de autoanticuerpos y la severidad de la enfermedad. Todo esto posiblemente dado el tamaño de la muestra analizada.

Como era de esperar, algunos de los pacientes con sintomatología gastrointestinal mostraron positividad en autoanticuerpos. Los ASCA son más comunes en la enfermedad de Crohn y los pANCA en la colitis ulcerosa con una sensibilidad del 45-60% y una especificidad del 85-95%⁵. Sin

embargo, la toma de estos no hace parte del algoritmo diagnóstico de la enfermedad de Crohn⁵. Dentro de nuestros casos, 8 presentaron ASCA positivos en ausencia de pANCA, siendo este autoanticuerpo el más prevalente entre los casos, sin embargo, ninguno presentó síntomas asociados con enfermedad de Crohn, pero este estudio serológico puede ser útil para inducir la búsqueda de enfermedad inflamatoria en general hacia el diagnóstico clínico en este grupo de pacientes⁶. Realmente hay bastante controversia en la prevalencia de los estudios previos frente a síntomas gastrointestinales, algunos describen asociaciones entre psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, reportando hasta 4 veces más que la población general^{26,27}, 2,5 veces más para enfermedad de Crohn y 1,6 para colitis ulcerosa^{28,29}, y muy poco hay reportado sobre los niveles de autoanticuerpos asociados en este tipo de pacientes.

Los ANA fueron negativos para la totalidad de los controles y positivos para el 43% de los casos con psoriasis. Entre los pacientes con psoriasis en placa, los ANA se encontraron en el 25% de los sujetos y en el 80% de los pacientes con artritis psoriásica. Después del tratamiento se encontró un aumento en el título o la aparición de anticuerpos en el 66,7% en el grupo de infliximab, el 18,2% en el grupo de etanercept y el 54,7% en el grupo de adalimumab. En el grupo de pacientes estudiado 7 recibieron terapia con anti-TNF encontrándose dentro del grupo de ANA con títulos positivos 4 de ellos³⁰.

Por otro lado, encontramos 2 pacientes con psoriasis leve con serología sugestiva de enfermedad celíaca dado por positividad de anticuerpos anti-tTG IgA y anti-DPG con ausencia aún de síntomas específicos de la enfermedad, lo cual es una frecuencia baja, y que está acorde con los hallazgos controversiales de asociación entre psoriasis y enfermedad celíaca descritos en la literatura^{18,19}. De Bastiani et al., en el 2015 encontraron que 9/218 (4,1%) pacientes con psoriasis tuvieron anticuerpos tTG IgA en comparación con solo un individuo control (0,4%, $p < 0,05$; OR: 2,03; IC 95%: 1,42-90,11). El diagnóstico de enfermedad celíaca se confirmó histológicamente en los 10 sujetos, a los 6 meses, se asoció con una gran mejoría de las lesiones cutáneas en 7 de 8 pacientes con psoriasis¹⁹. Los pacientes que presentaron sintomatología y serología sugestiva de enfermedad gastrointestinal fueron remitidos a gastroenterología para evaluación complementaria.

Dado que el 20% de los pacientes con psoriasis estaban con tratamiento oral con metotrexato, y algunos reportaron sangrado en deposiciones, por lo cual se debe tener en cuenta que medicamentos sistémicos comúnmente utilizados para el manejo de la psoriasis (p. ej., infliximab, adalimumab y metotrexato), el ustekinumab y la ciclosporina, pueden producir síntomas gastrointestinales secundarios al uso de estos¹³.

Es por esto que es necesario conocer los efectos secundarios gastrointestinales a la hora de iniciar un medicamento sistémico en los pacientes con psoriasis que precedan con síntomas gastrointestinales. Dentro de los efectos secundarios de los medicamentos sistémicos utilizados en el manejo de la psoriasis encontramos los siguientes: infliximab: dolor abdominal, diarrea, náuseas y dispepsia; adalimumab: dolor abdominal, náuseas y vómito; ustekinumab: diarrea; metotrexato: pérdida de apetito, náuseas, vómito, dolor abdominal, úlceras de la mucosa oral, estomatitis y dispepsia; ciclosporina: náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea¹³.

Es importante mencionar la frecuencia observada de la fatiga en este grupo de pacientes. Al igual que en otras enfermedades inflamatorias, la fatiga constituye un hallazgo clínico relevante en la psoriasis. Múltiples factores se encuentran involucrados en este proceso, dentro de los cuales se proponen interacciones complejas de la inflamación en la enfermedad psoriásica, tanto directamente a través de citoquinas inflamatorias como indirectamente a través de factores psicológicos y fisiológicos³¹. De otra manera, síntomas inespecíficos gastrointestinales si no se encuentran en un contexto clínico y serológico de enfermedad inflamatoria intestinal o celíaca, podrían encontrarse en enfermedades de mayor prevalencia en la población como el colon irritable (sin embargo, este fue un criterio de exclusión), o en enfermedades que pueden coexistir con mayor frecuencia en enfermedades crónicas inflamatorias como la fibromialgia, lo que podría constituir subgrupos que merecen estudios adicionales^{32,33}.

En conclusión, es importante recalcar la importancia del dermatólogo al realizar el abordaje integral de los pacientes con psoriasis en donde un simple interrogatorio completo puede derivar en el adecuado estudio y manejo de las comorbilidades presentes, en este caso la enfermedad gastrointestinal, este es el primer estudio hasta nuestro conocimiento en Colombia de la frecuencia de síntomas y autoanticuerpos sugestivos de enfermedad gastrointestinal en una cohorte de pacientes con psoriasis. Futuros estudios con mayor número

de pacientes en Colombia deben realizarse para el registro de esta interesante asociación y que permitan continuar en la búsqueda del manejo adecuado y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con psoriasis.

Financiación

Este trabajo fue soportado por Aesku Diagnostics, Quimiolab Ltda y el Hospital Militar Central.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al laboratorio de Inmunología del Hospital Militar Central y a la Universidad El Bosque especialmente a Lorena Chila por el apoyo técnico en la ejecución de autoanticuerpos e inmunoglobulinas. Al señor Alejandro Ramos por la colaboración en la edición del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- González C, Londoño A, Castro L. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia, 21, 1st ed Colombia: Panamericana; 2012.
- Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804595>.
- Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Integrated Approach to Comorbidity in Patients with Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 Supl 1:1-64, [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(12\)70001-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(12)70001-7).
- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World gastroenterology organization practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-24, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21048>.
- Ferrer Bradley I, Hinojosa del Val J. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine*. 2012;11:257-65, [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70297-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70297-4).
- Conrad K, Roggenbuck D, Laass M. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*. 2014;13:463-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.028>.
- Einarsdottir E, Koskinen L, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: Association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. 2009;10:1-10, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-10-8>.
- Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, et al. Correlations between Psoriasis and Inflammatory Bowel Diseases. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1-8, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/983902>.
- Ouyang W. Distinct roles of IL-22 in human psoriasis and inflammatory bowel disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:435-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.10.007>.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2003;52:65-70, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.52.1.65>.

11. Li WQ, Han JL, Chan A, Qureshi A. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1200-5, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202143>.
12. Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair R, Stuart P, Esko T, Metspalu A, et al. Combined Analysis of Genome-wide Association Studies for Crohn Disease and Psoriasis Identifies Seven Shared Susceptibility Loci. *Am J Hum Genet.* 2012;90:636-47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.020>.
13. Denadai R, Teixeira F, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohns Colitis.* 2013;7:517-24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.08.007>.
14. Takeshita J. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:377-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>.
15. Tsai T, Wang T, Hung S, Tsai P, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2011;63:40-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.03.002>.
16. Cohen A, Dreiherr J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:561-5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.03031.x>.
17. Tonutti E, Bizzaro N. Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity. *Autoimmun Rev.* 2014;13:472-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.043>.
18. Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:405-10, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.02.015>.
19. De Bastiani R, Gabrielli M, Lora L, Napoli L, Tosetti C, Pirrotta E, et al. Association between coeliac disease and psoriasis: Italian primary care multicentre study. *Dermatology.* 2015;230:156-60, <http://dx.doi.org/10.1159/000369615>.
20. Otzen T, Manterola C. Técnicas de muestreo sobre una población a estudio. *Int J Morphol.* 2017;35:227-32, <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022017000100037>.
21. Argente HA, Álvarez ME. *Semiología Médica Fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica.* 2013. Parte IX, 2.^a edición, sección 1, capítulo 39-5.
22. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl II:ii65-8, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2004.031237>.
23. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:147-51, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0770>.
24. L'Heureux-Bouron D, Legrain-Raspaud S, Carruthers HR, Whorwell PJ. Minor digestive symptoms and their impact in the general population: A cluster analysis approach. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1-22.
25. Azpiroz F, Guyonnet D, Donazzolo Y, Gendre D, Tanguy J, Guarner F. Digestive Symptoms in Healthy People and Subjects With Irritable Bowel Syndrome Validation of Symptom Frequency Questionnaire. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:e64-70, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.000000000000178>.
26. Lee AD, Spiegel BM, Hays RD, Melmed GY, Bolus R, Khanna D, et al. Gastrointestinal symptom severity in irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease and the general population. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:1-9, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.13003>.
27. Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, Nijsten TEC, Nuij VJAA, van der Woude CJ, et al. Prevalence and Phenotype of Concurrent Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1783-9, <http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0000000000001169>.
28. Reich K, Leonardi C, Langley RG, Warren RB, Bachelez H, Romiti R, et al. Inflammatory bowel disease among patients with psoriasis treated with ixekizumab: A presentation of adjudicated data from an integrated database of 7 randomized controlled and uncontrolled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:441-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.027>.
29. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:529-34.
30. Pirowska MM, Goździalska A, Lipko-Godlewska S, Obtulowicz A, Sułowicz J, Podolec K, et al. Autoimmunogenicity during anti-TNF therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:250-4, <http://dx.doi.org/10.5114/pdia.2015.5332>.
31. Rosen J, Landriscina A, Friedman AJ. Psoriasis-associated fatigue: Pathogenesis, metrics, and treatment. *Cutis.* 2016;97:125-32.
32. Magrey MN, Antonelli M, James N, Khan MA, Marina N. Magrey. High Frequency of Fibromyalgia in Patients with Psoriatic Arthritis: A Pilot Study. *Arthritis.* 2013;2013:762921. DOI: 10.1155/2013/762921.
33. Thune PO. The prevalence of fibromyalgia among patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:33-7.