



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE MAestrÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS



FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA

**ANÁLISIS DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL EXTRACTO ACUOSO DE
CORTEZAS DE *Amphipterygium adstringens* COMO CANDIDATO
TERAPÉUTICO PARA LA PSORIASIS**

Proyecto de tesis que presenta:

QFB. MIRIAM LIZBETH BAUTISTA AGUILAR

Como requisito para obtener el grado de:

Maestro en Ciencias Biológicas

DIRECTORA: D.C **MARTHA ESTRELLA GARCÍA PÉREZ**

CO-DIRECTOR: **DR. ROBERTO ESQUIVEL GARCÍA**

SINODALES:


Dra. Maria Carmen Bartolomé Camacho

Dr. Alain Raimundo Rodríguez Orozco

Dr. Rafael Zamora Vega

Morelia, Michoacán, Mayo 2025





El presente trabajo se realizó en la Facultad de químico Farmacobiología de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Martha Estrella García Pérez. Se contó con apoyo para financiamiento del Programa de investigación 2023 aprobado por la coordinación de la investigación científica UMSNH.



DEDICATORIA

“Con mucho amor, dedico este logro a
mi familia y a mi pareja.
Gracias por ser mi roca, mi inspiración
y mi mayor alegría. ¡Los amo!”

AGRADECIMIENTO

En primera instancia agradezco a mi amada familia, quienes siempre han estado presentes en cada paso de este camino. Le dedico este logro. A mi madre, Martha Alicia Aguilar Rodríguez y a mi padre, Rafael Bautista Cerda, les doy las gracias por ser mi faro en la oscuridad. A mis hermanos y compañeros de vida, les agradezco su apoyo inquebrantable.

Agradezco a MVZ. Aldo Barajas Alpizar, mi Kintsugi y mi compañero de vida, gracias por reconstruirme, por creer en mí incluso cuando yo dudaba, por impulsarme a superar mis límites y por compartir conmigo cada alegría y cada desafío. A su familia, quienes me han recibido con los brazos abiertos y me han brindado su amor incondicional, les agradezco por ser mi segundo hogar y por formar parte de mi historia. Su presencia ha sido un regalo invaluable.

Agradezco profundamente a la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y a la Facultad de Químico Farmacobiología, mi alma mater, por brindarme las herramientas para construir mi futuro profesional. Al igual que agradezco a cada uno de mis maestros y les expreso mi más sincero reconocimiento por compartir su sabiduría y guiarme en este viaje del conocimiento.

A mi mentora, la D.C Martha Estrella García Pérez, mi gratitud es inmensa. Gracias por creer en mí, por acogerme como su tesista desde la licenciatura, por iluminar mi camino con su guía experta y por su disposición de facilitarme los recursos necesarios para esta investigación. Al Dr. Roberto Esquivel García, mi agradecimiento por depositar su confianza en mí y en este proyecto por su tiempo generoso y por compartir sus conocimientos con pasión y paciencia.

Mi agradecimiento se extiende a la Universidad Autónoma de Querétaro, cuyo generoso apoyo al abrirnos sus puertas y facilitarnos sus instalaciones hizo posible gran parte de este trabajo experimental. Al CONACyT, mi gratitud eterna por la beca que me permitió perseguir este sueño de Maestría, transformando mi anhelo en una realidad.

Agradezco a mis compañeros del equipo de investigación M.C Miguel Avalos, M.C Grecia Hurtado, QFB. Rosario Santamaria, mi reconocimiento por su apoyo, por resolver mis dudas y por su genuino interés en mi investigación. Gracias por cada enseñanza, consejo y ser parte de este equipo.

Finalmente, expreso mi gratitud a todos aquellos que, aunque no haya mencionado por nombre, han contribuido de alguna manera a mi crecimiento personal y profesional. A mis amigos, confidentes y compañeros de viaje, gracias por su apoyo incondicional. A la vida, por guiarme por el camino correcto y darme la fortaleza para superar cada obstáculo. A todos, ¡gracias de corazón!

ÍNDICE

	Página
DEDICATORIA	I
AGRADECIMIENTO.....	I
ÍNDICE	I
Índice de Figuras	V
Índice de Tablas.....	VII
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES	4
2.1. Epidemiología	4
2.2. Fisiopatología de la psoriasis	5
2.3. La psoriasis asociada a otras comorbilidades.....	9
2.4. Factores que pueden desencadenar la psoriasis.....	11
2.4.1. Factores genéticos	12
2.4.2. Factores ambientales	15
2.5. Formas clínicas de la psoriasis	16
2.5.1. Psoriasis Vulgar.....	17
2.5.2. Psoriasis Inversa	17
2.5.3. Psoriasis Guttata	18
2.5.4. Psoriasis Pustulosa	18
2.5.5. Psoriasis Eritodérmica.....	18
2.6. La nocicepción en la psoriasis	18

2.7.	Evaluación de la severidad de la psoriasis.....	20
2.8.	Características histológicas de la piel psoriásica	22
2.8.1.	Alteraciones histológicas en epidermis.....	22
2.8.2.	Alteraciones histológicas en dermis.....	23
2.8.3.	Evaluación de las alteraciones histológicas en la psoriasis: Índice de Baker 24	
2.9.	Modelos experimentales de psoriasis	25
2.9.1.	El ratón como modelo experimental	25
2.9.2.	Modelos de mutaciones espontáneas o inducidas	26
2.9.3.	Modelos transgénicos.....	27
2.9.4.	Modelos de xenotrasplante.....	28
2.9.5.	Modelo de inducción por fármacos.....	29
2.10.	Consideraciones bioéticas en el uso de animales de laboratorio.....	32
2.11.	Tratamientos actuales y en desarrollo para la psoriasis	34
2.11.1.	Tratamientos tópicos	36
2.11.2.	Fototerapia	38
2.11.3.	Tratamientos sistémicos.....	38
2.11.4.	Tratamientos biológicos.....	39
2.12.	Uso de extractos naturales como candidatos terapéuticos en el tratamiento de la psoriasis.....	39
2.12.1.	Consideraciones en el uso de extractos naturales	40
2.13.	Cuachalalate (<i>A. adstringens</i>).....	41
2.13.1.	Descripción botánica y distribución	42
2.13.2.	Uso	42
2.13.3.	Composición química	42

2.13.4.	Fundamentos científicos para la investigación de <i>A. adstringens</i>	43
2.13.5.	Conservación y riesgos del uso intensivo del cuachalalate.....	44
3.	JUSTIFICACIÓN	45
4.	HIPÓTESIS	45
5.	OBJETIVOS	46
5.1.	Objetivo general	46
5.2.	Objetivos específicos	46
6.	ESTRATEGIA METODOLÓGICA.....	47
7.	MATERIALES Y MÉTODOS	48
7.1.	Recolección de la especie y obtención del extracto acuoso de <i>A. adstringens</i> 48	
7.2.	Caracterización química del CE de <i>A. adstringens</i>	49
7.2.1.	Determinación de fenoles totales.....	49
7.2.2.	Determinación de ácidos hidroxicinámicos totales	49
7.2.3.	Determinación de proantocianidinas totales	49
7.2.4.	Determinación de flavonoides totales	50
7.3.	Análisis del efecto antipsoriásico <i>in vivo</i> del extracto acuoso de <i>A. adstringens</i> en un modelo de psoriasis inducida con imiquimod.....	50
7.4.	Valoración del comportamiento nociceptivo en los roedores.....	52
7.5.	Cálculo del índice esplénico.....	53
7.6.	Análisis histológico y determinación del índice de Baker	54
7.7.	Determinación de los niveles de citocinas pro-inflamatorias en homogenados de piel	55
7.8.	Análisis estadístico	56
8.	Resultados	58

8.1 Obtención del extracto acuoso de corteza de <i>A. adstringens</i>	58
8.2 Determinación del contenido de fenoles totales, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides en el extracto.	58
8.3 Análisis de la actividad antipsoriásica del extracto de <i>A. adstringens</i> sobre un modelo in vivo de psoriasis inducida con imiquimod.	59
7.4 Evolución del peso corporal, consumo de alimentos y agua en los grupos experimentales	61
Consumo diario de alimento y agua	63
8.5 Evaluación del nivel de severidad de la psoriasis (PASI).....	64
8.6 Evaluación de las conductas nociceptivas en los grupos experimentales	67
8.7 Análisis histológico del bazo	70
8.8 Determinación del índice esplénico.	72
8.9 Análisis histológico de la piel	73
8.10 Determinación del índice de Baker	75
Índice de Baker en estrato corneo	75
Índice de Baker a nivel epidérmico	77
Índice de Baker en la dermis	79
8.11 Determinación de la producción de marcadores inflamatorios a nivel cutáneo	80
9. Discusión.....	82
10. Conclusiones.....	93
11. Perspectivas.....	94
12. Referencias bibliográficas	96

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Mecanismo de acción de patogénesis de la psoriasis.....	7
Figura 2. Principales comorbilidades que se asocian a la psoriasis.....	10
Figura 3. Clasificación de psoriasis de acuerdo con su distribución anatómica.	17
Figura 4. Calculadora de PASI.	21
Figura 5. Características histológicas de la piel psoriásica.	23
Figura 6 Vías de inicio de la psoriasis inducida con imiquimod.....	30
Figura 7. Tratamientos para la psoriasis.....	36
Figura 8. Partes del cuachalalate.	41
Figura 9 Estructuras químicas de los compuestos más destacados encontrados en la corteza de <i>A. adstringens</i>	43
Figura 10 Estrategia metodológica empleada en este trabajo de investigación.....	47
Figura 11. Extracto liofilizado de <i>A. adstringens</i>	58
Figura 12. Presentación fenotípica de las pieles de los ratones.....	60
Figura 13. Evolución de peso corporal de los animales durante la administración de los tratamientos.....	62
Figura 14. Alimento y agua ingerido durante los 7 días de tratamiento.	63
Figura 15. Determinación del PASI en los grupos experimentales.	65
Figura 16. Área bajo la curva del PASI en los grupos experimentales.	66
Figura 17 Curso temporal de los comportamientos nociceptivos en los grupos tratados con el IMQ y el extracto de <i>A. adstringens</i>	69
Figura 18 Área bajo la curva de las conductas nociceptivas considerando la inducción de psoriasis y el tratamiento con el extracto de <i>A. adstringens</i>	70




Figura 19 Histología del bazo	71
Figura 20 Determinación de índice esplénico.....	73
Figura 21. Características histológicas de la piel.....	74
Figura 22. Índice de Baker en estrato córneo.....	76
Figura 23. Índice de Baker en epidermis	78
Figura 24. Puntaje total del índice de Baker y parámetros a nivel dérmico.	79
Figura 25. Efecto de los tratamientos en la producción de mediadores proinflamatorios a nivel cutáneo.	82

Índice de Tablas

	Página
Tabla 1. Regiones de susceptibilidad genética a la psoriasis (PSORS).	15
Tabla 2 Diferencias y similitudes de la piel humana contra la piel murina inducida a psoriasis con imiquimod.	31
Tabla 3. Grupos experimentales utilizados para determinar el efecto antipsoriásico <i>in vivo</i> del extracto de cortezas de <i>A. adstringens</i>	51
Tabla 4. Puntuación histológica de Baker para la psoriasis.	55
Tabla 5. Rendimiento de extracción del extracto acuoso de <i>A. adstringens</i>	58
Tabla 6. Contenido de fenoles, ácidos hidroxicinámicos, proantociniadinas y flavonoides presentes en la corteza de <i>A. adstringens</i>	59

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad dermatológica inflamatoria crónica incurable que afecta al 2.9% de la población mexicana. Los tratamientos actuales se enfocan principalmente en aliviar los síntomas, generando insatisfacción en un 69% de los pacientes quienes recurren a alternativas naturales, incluyendo medicamentos herbolarios. El cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) es utilizado en la medicina tradicional Purépecha como antiinflamatorio tópico para afecciones cutáneas, aunque carece de estudios farmacológicos que avalen su uso tradicional en la psoriasis. Esta investigación evaluó el efecto antipsoriásico del extracto acuoso derivado de cortezas de cuachalalate (EC, 25, 50 y 100 mg/kg) administrado por vía tópica en ratones de la cepa C57BL/6 a los que se les indujo psoriasis con Imiquimod (IMQ, Quimara[®] al 5%) durante 7 días. Para ello se determinó el índice de severidad de la psoriasis (PASI) y los comportamientos nociceptivos en los animales. Además, se evaluaron los efectos del EC sobre la histología cutánea y la producción de marcadores inflamatorios en homogenados de piel (IL-22, IL-23, TNF- α , IFN- γ). Los experimentos se llevaron a cabo de conformidad con lineamientos bioéticos establecidos en la normatividad mexicana e internacional sobre el uso y cuidado de animales de experimentación. Los resultados muestran que el EC redujo significativamente la severidad de la psoriasis, mostrando efectos analgésicos que se reflejaron en la disminución de la alodinia e hiperalgesia. El EC (25 y 50 mg/kg) disminuyó significativamente la esplenomegalia inducida por el IMQ y revirtió el desarrollo de rasgos histopatológicos propios de la psoriasis, como la hiperqueratosis, el adelgazamiento de la placa suprapapilar, el engrosamiento de las crestas epidérmicas, la acantosis, la pérdida de la capa granular, el infiltrado linfocitario y la congestión papilar. Además, este extracto (25, 50 mg/kg) disminuyó la producción cutánea de citocinas pro-inflamatorias IL-22, IL-23, TNF- α , IFN- γ . Los resultados obtenidos confirman el uso tradicional del cuachalalate como antiinflamatorio por la medicina Purépecha y aportan nuevas evidencias de su potencial farmacológico para el tratamiento tópico de la psoriasis.

Palabras clave: cuachalalate, imiquimod, psoriasis, eficacia

ABSTRACT

Psoriasis is an incurable chronic inflammatory dermatological disease affecting 2.9% of the Mexican population. Current treatments focus primarily on symptom relief, generating dissatisfaction in 69% of patients who turn to natural alternatives, including herbal remedies. Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) is used in traditional Purépecha medicine as a topical anti-inflammatory for skin conditions, although pharmacological studies supporting its traditional use in psoriasis are lacking. This study evaluated the antipsoriatic effect of the aqueous extract derived from cuachalalate bark (EC, 25, 50, and 100 mg/kg) administered topically to C57BL/6 mice induced with psoriasis using imiquimod (IMQ, Quimara® 5%) for 7 days. The Psoriasis Severity Index (PASI) and nociceptive behaviors were determined. In addition, the effects of EC on skin histology and the production of inflammatory markers in skin homogenates (IL-22, IL-23, TNF- α , IFN- γ) were evaluated. The experiments followed bioethical guidelines established in Mexican and international regulations on using and caring for experimental animals. The results show that EC significantly reduced the severity of psoriasis, showing analgesic effects reflected in the decrease of allodynia and hyperalgesia. EC (25 and 50 mg/kg) significantly decreased IMQ-induced splenomegaly and reversed the development of histopathological features characteristic of psoriasis, such as hyperkeratosis, thinning of the suprapapillary plaque, thickening of the epidermal ridges, acanthosis, loss of the granular layer, lymphocytic infiltrate, and papillary congestion. Furthermore, this extract (25 and 50 mg/kg) reduced the cutaneous production of pro-inflammatory cytokines IL-22, IL-23, TNF- α , and IFN- γ . These results confirm the traditional use of cuachalalate as an anti-inflammatory agent in Purépecha medicine and provide new insights into its pharmacological potential for the topical treatment of psoriasis.

Keywords: cuachalalate, imiquimod, psoriasis, effectiveness

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune e incurable, caracterizada por una hiperproliferación aberrante de queratinocitos e infiltración de células inmunes, los cuales ocasionan la formación de placas eritematosas. La tasa de prevalencia de esta enfermedad varía de 0.51-11.43% dependiendo de la población, lo cual está directamente relacionado con la susceptibilidad genética y factores ambientales (1). En México, hay pocos estudios epidemiológicos asociados a la enfermedad, sin embargo, se estima que el 2.9% de la población mexicana podría estar afectada (2). La incidencia de muerte a causa de la psoriasis es baja, pero esta enfermedad reduce considerablemente la calidad de vida de los pacientes exponiéndolos al estigma social y la discriminación (3). La psoriasis impacta significativamente la psicología, entorno social y economía de los pacientes, siendo el prurito y el dolor factores que recrudecen este malestar. De hecho, se estima que más del 40% de los pacientes con psoriasis cursan con modificaciones de la nocicepción (4) sin que se hayan dilucidado con exactitud sus causas o se hayan desarrollado estrategias farmacológicas analgésicas para contrarrestar estas alteraciones.

En términos generales los tratamientos antipsoriásicos se orientan hacia el manejo de los síntomas, clasificándose en tratamientos tópicos, sistémicos, fototerapia y medicamentos biotecnológicos (5). Sin embargo, a pesar del arsenal terapéutico disponible, se ha documentado que el 52.3% de los pacientes se encuentran insatisfechos con las terapias existentes (6), por lo que el 69% de estos recurren al uso de terapias alternativas y complementarias incluyendo tratamientos herbolarios (7).

México se distingue por ser un país con gran riqueza herbolaria. Incluso en la actualidad se ha reportado que el 49% de los médicos en el país utilizan los remedios herbolarios para tratar varias enfermedades (8), incluyendo afecciones dermatológicas. *Amphipterygium adstringens*, también conocida como cuachalalate, es una especie ampliamente reconocida por la medicina tradicional mexicana.

Tradicionalmente, su corteza se ha utilizado para tratar más de 25 dolencias, incluidas el cáncer, las úlceras pépticas y las enfermedades infecciosas (9). Dentro de sus aplicaciones tradicionales se ha documentado el uso de decocciones de la corteza para lavar lesiones de la piel o para preparar ungüentos tópicos antiinflamatorios en la meseta Purépecha (10). Sin embargo, no se ha investigado con profundidad su relevancia medicinal para tratar la psoriasis.

La presente investigación se enfoca hacia el análisis de los efectos farmacológicos del extracto acuoso de cortezas de cuachalalate en un modelo murino de psoriasis inducida con Imiquimod, con vistas a proponer futuras aplicaciones de este extracto en el tratamiento tópico de esta enfermedad.

2. ANTECEDENTES

2.1. Epidemiología

El Consejo Internacional de Psoriasis ha enfatizado la importancia de llevar a cabo estudios epidemiológicos, esto con el objetivo de comprender y evaluar el impacto de la psoriasis a nivel mundial. Según un estudio reciente, se estima que la psoriasis en adultos tiene una incidencia de 30.3 por cada 100,000 personas al año, teniendo una prevalencia de 0.14% estos datos resaltan la importancia y relevancia para comprender mejor la carga de la psoriasis a nivel mundial y diseñar mejores estrategias para su manejo y tratamiento (11).

En reportes publicados por la *National Psoriasis Foundation* (NPF) se estima que entre el 1.5-3% de la población mundial tiene genes que contribuyen al desarrollo de la psoriasis (12); lo que equivale aproximadamente a 125 millones de personas afectadas (13). En México se estima que alrededor de 2.5 millones de personas padecen psoriasis, con una mayor incidencia en hombres (14); mientras que en España la prevalencia es de 1.72%. En un estudio de España realizado por Fernández Armenteros se encontró una prevalencia de 1.88% de psoriasis en hombres vs 1.56% en mujeres (13).

Además, esta enfermedad se ve influenciada por diversas otras enfermedades, conocidas como comorbilidades dentro de las que se encuentran factores como el estilo de vida, la herencia genética y la dieta (12).

2.2. Fisiopatología de la psoriasis

En la fisiopatología de la psoriasis no se ha identificado un agente patógeno específico que detone su desarrollo y perpetuación, por lo que se ha clasificado como una enfermedad autoinmune proinflamatoria (15). Sin embargo, durante muchos años se desconocieron los autoantígenos específicos relacionados con su patogénesis (16). Varios autores mencionan que la psoriasis se origina a partir de la combinación de diversos factores tanto ambientales (por ejemplo, infección o traumatismos cutáneos) como genéticos siendo este factor uno de los más significativos que predisponen su aparición (17).

Se ha documentado que el gen del antígeno leucocitario humano (HLA) predispone a los individuos a desarrollar la enfermedad. Se ha observado que poblaciones sensibilizadas de linfocitos T CD4+ (subtipos Th1 y Th17) y linfocitos T CD8+ citotóxicos migran a la piel acumulándose en la epidermis. Con esta acumulación se genera un ambiente alterado promoviendo la secreción de más citocinas, así como factores de crecimiento, dando como resultado una hiperproliferación de los queratinocitos (2).

Las interacciones entre linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, células dendríticas presentadoras de antígenos, macrófagos, neutrófilos y células NK (Natural Killer) resultan en la producción de una variedad de citocinas proinflamatorias. Estas incluyen interleucinas como IL-12, IL-23, IL-8, IL-17A, IL-17F, así como interferones (α , β y γ) y el TNF- α . Este ambiente inflamatorio promueve la proliferación de queratinocitos psoriásicos en comparación con los normales, donde el ciclo celular se reduce significativamente de 28-50 días en queratinocitos normales a solo 7-10 días en los psoriásicos (2).

Es fundamental resaltar el papel de los autoantígenos en la patogenia de la psoriasis. En 2014, se identificó la catelicidina (LL-37) como el primer autoantígeno relacionado

a esta enfermedad. Desde entonces, se han descubierto otros autoantígenos implicados en la psoriasis, como ADAMTSL5, la fosfolipasa A2 grupo IVD (PLA2G4D), queratina 17 y la riboproteína nuclear heterogénea A1 (hnRNP-A1). Este último ha sido señalado como un autoantígeno potencialmente relevante en la progresión de la enfermedad (16). El estudio y el papel de estos autoantígenos resulta potencial para comprender la enfermedad, además estos pueden abrir vías de desarrollo en tratamientos.

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se ilustra el impacto del péptido LL-37, el más estudiado hasta el momento, en relación con la psoriasis. El proceso comienza en la piel, donde a partir de un estímulo externo (factores infecciosos o traumatismos cutáneos) se desencadena la liberación de autoantígenos en individuos genéticamente predispuestos.

El péptido LL-37, también conocido como catelicidina, es un péptido catiónico que proporciona un importante mecanismo de defensa antimicrobiano de la piel dañada. LL37 es reconocido como un autoantígeno por las células T circulantes del 46% de los pacientes con psoriasis y con mayor frecuencia en la psoriasis moderada a grave (hasta en el 75% de los pacientes con un índice de gravedad de la actividad de la psoriasis (PASI) > 10) (18). LL37 se expresa fuertemente tanto en la dermis como en la epidermis de las lesiones cutáneas psoriásicas, siendo liberado principalmente por los neutrófilos infiltrados y expresado por los queratinocitos a nivel epidérmico (18). Una vez que se libera forma un complejo con ADN/ARN propio proveniente de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Este complejo LL-37-ADN desencadena la liberación de interferón-alfa (IFN- α) a partir de las células plasmocitoides, lo que activa las células dendríticas convencionales (cDC). Esta activación a su vez induce la producción de IL-23 e IL-12 promoviendo la diferenciación de células T hacia linfocitos Th17, Th22, Th1. La activación de este subconjunto de células T resulta en una mayor producción de células proinflamatorias y citocinas adicionales (IL-17, IL-22, INF, TNF- α), quienes, a su vez, impactan sobre los queratinocitos promoviendo la creación de circuitos pro-inflamatorios complejos responsables del desarrollo de las placas psoriásicas.

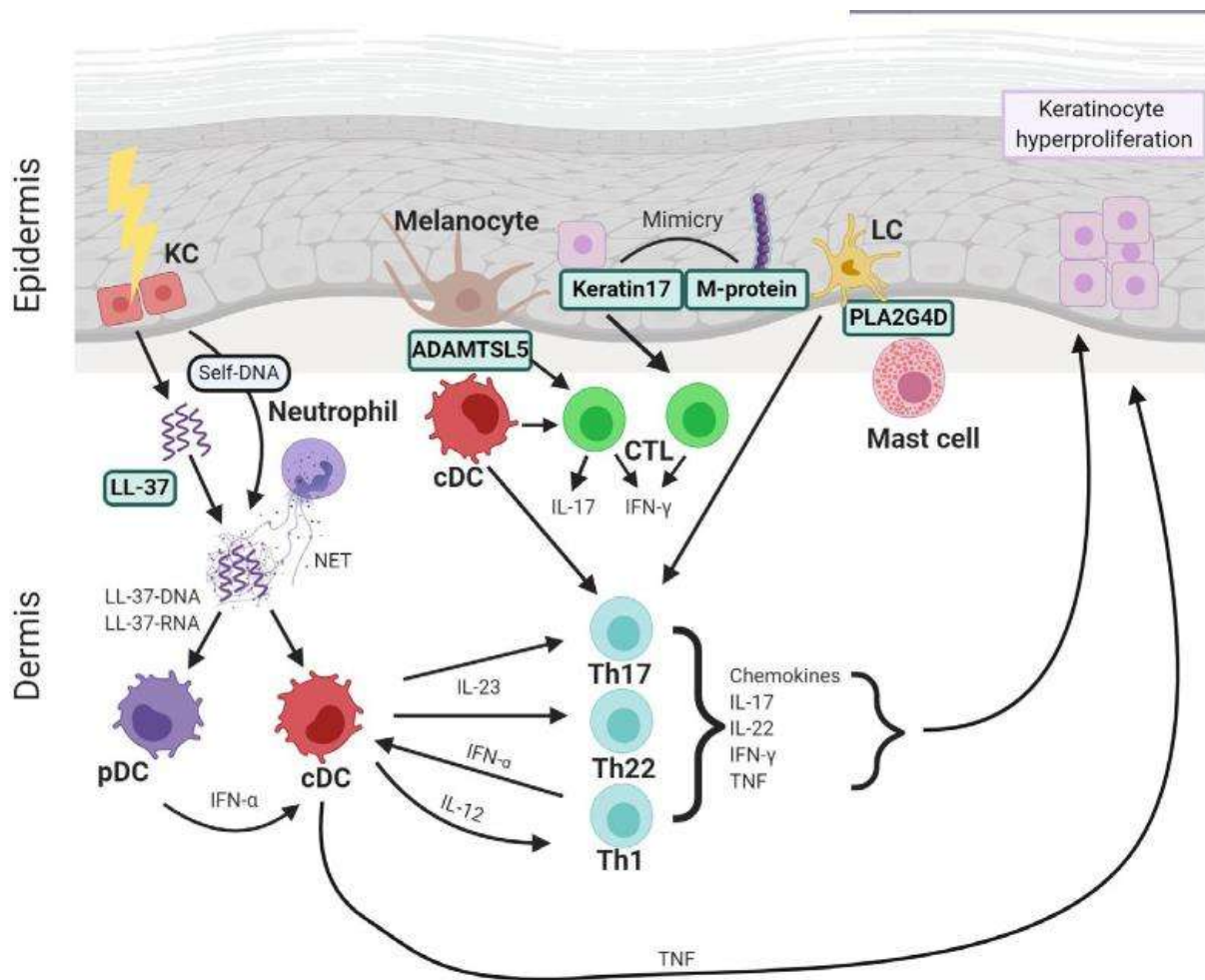


Figura 1. Inmunopatología de la psoriasis (16)

Un autoantígeno identificado más recientemente es ADAMTSL5, que se encuentra incrementado en la piel psoriásica lesionada y se co-expresa con LL37 en células dendríticas, macrófagos y algunos linfocitos T en la dermis (19). Este autoantígeno asociado a los melanocitos contribuye a la activación de linfocitos T CD8+ que generan mayores cantidades de IFN-γ. En la psoriasis, el número de melanocitos aumenta en conjunción con las células T citotóxicas (20). Se ha documentado que después de la terapia con un medicamento bloqueador de IL-17 o TNF, la expresión de ADAMTSL5 y LL-37 en la psoriasis se reduce notablemente (21).

Los mastocitos psoriásicos son una fuente importante de fosfolipasa A2 del grupo PLA2G4D, que produce antígenos neolipídicos reconocidos por las células de Langerhans, activando así las células T específicas de lípidos. La presencia de autoantígenos destaca la complejidad de la respuesta inmunológica en la psoriasis, donde su interacción con células inmunitarias y citocinas contribuye al desarrollo y mantenimiento de la inflamación crónica característica de esta enfermedad cutánea (16). Es importante señalar que la investigación sobre el papel específico de los autoantígenos en la psoriasis y otras condiciones continúa avanzando, y su función exacta sigue siendo un área activa de estudio.

En la psoriasis de la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos Th1 y el eje IL-23/Th17 participan de manera importante en el desarrollo de la enfermedad. De hecho, medicamentos biotecnológicos dirigidos a inactivar a la citocina IL-17 o a su receptor (secukinumab, ixekizumab y brodalumab), han demostrado una eficacia antipsoriásica superior a la de inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α) (22). En la piel psoriásica, los niveles de IL-17A son hasta 6 veces superiores que en la piel normal y estos correlacionan con el grado de severidad de la enfermedad y la exacerbación de la respuesta inflamatoria (23).

La IL-17 participa en el proceso de diferenciación aberrante de los queratinocitos, ocasionando que estos proliferen descontroladamente (24). Esta citocina a nivel cutáneo es producida por linfocitos Th17, células linfoides innatas, neutrófilos, queratinocitos y mastocitos. La citocina IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) promueven la diferenciación inicial de las células Th0 a Th17, mientras que la citocina IL-23, producida por las células dendríticas dérmicas y los macrófagos, estabiliza y expande las células Th17. La IL-23, es un heterodímero constituido por las subunidades p19 y p40, esta última compartida con la citocina IL-12. Al unirse a su receptor, la IL-23 activa factores de transcripción como el receptor nuclear huérfano ROR γ t y el transductor de señal y activador de la transcripción STAT3 presentes en las células Th17, desencadenando la liberación de las IL-17A-F (25).

La familia de receptores de IL-17 posee cinco miembros: IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD y 17RE. La IL-17A se unen al heterodímero IL-17RA/IL-17RC, favoreciendo

la activación la proteína adaptadora (ACT1), quien activa al factor nuclear κ B (NF- κ B). Una vez que NF- κ B está completamente activado, participa en la regulación de varios genes diana en células epidérmicas y dérmicas, modulando la expresión de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), quimiocinas (IL-8), receptores inmunes y moléculas de adhesión en la superficie celular (ICAM-1) (26). Además de la señalización vía NF- κ B, la IL-17 también activa otras vías como las relacionadas con la quinasa N-terminal c-jun (JNK), las MAPKs quinasas, la quinasa regulada por señal extracelular (ERK), la quinasa Janus (JAK), el transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) y el fosfoinositol 3 quinasa (PI3K) induciendo la formación de péptidos antimicrobianos (β -defensina), citocinas y metaloproteinasas de la matriz extracelular (27).

2.3. La psoriasis asociada a otras comorbilidades

La psoriasis se encuentra estrechamente relacionada con diversas comorbilidades que pueden afectar significativamente la calidad de vida y la salud de los pacientes. Entre estas comorbilidades, se destaca el mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, como infarto al miocardio (28), así como múltiples enfermedades de base inflamatoria como la artritis reumatoide, aterosclerosis y daño vascular prematuro (29). Existe una fuerte correlación entre la psoriasis con el síndrome metabólico, que incluye afecciones como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y dislipidemia (29,30) (**Figura 2**).

Comorbilidades asociadas a la psoriasis

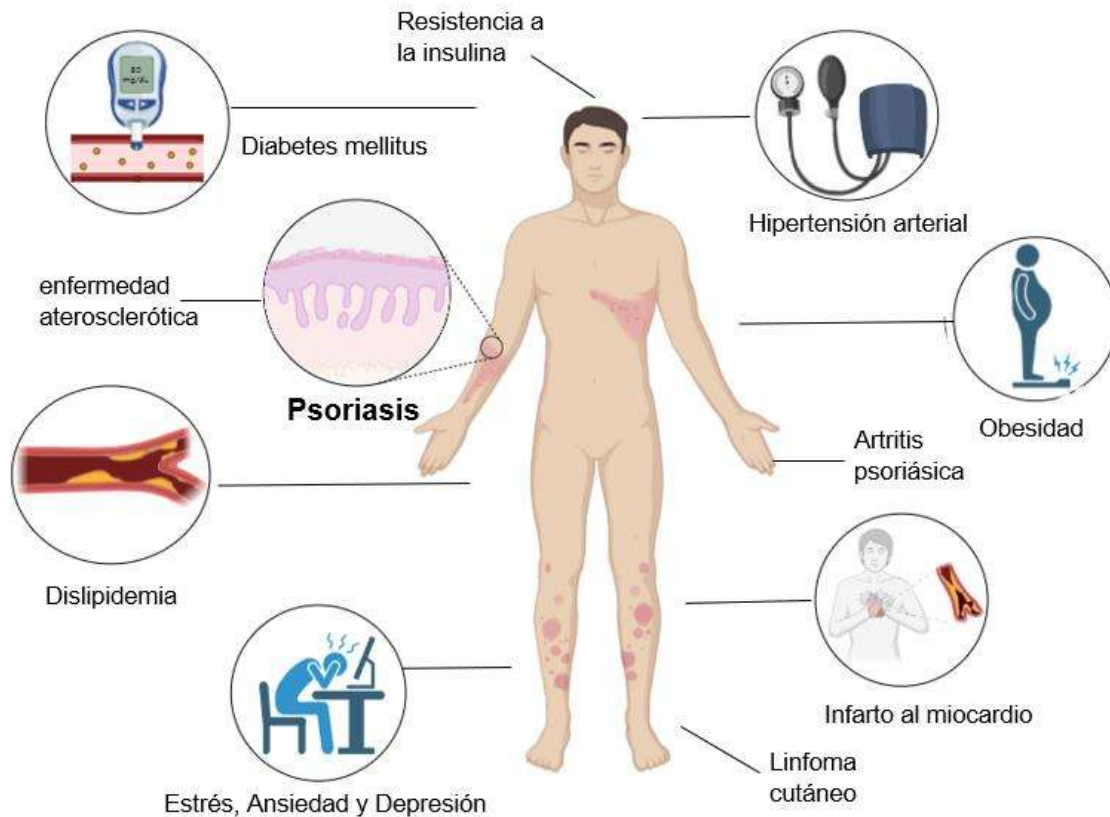


Figura 2. Principales comorbilidades que se asocian a la psoriasis.

Esta relación se atribuye a la presencia de mediadores inflamatorios sistémicos compartidos con estas enfermedades siendo el TNF- α uno de los factores más importantes. Este mediador se encuentra en concentraciones elevadas en pacientes con psoriasis, el cual genera resistencia a la insulina que a su vez favorece el desarrollo del síndrome metabólico y genera complicaciones como hiperinsulinemia e hiperglicemia, favoreciendo a su vez el desarrollo de esteatosis hepática, obesidad, dislipidemia y enfermedad aterosclerótica (28,31).

Además de las enfermedades cardiovasculares y metabólicas, la psoriasis también está asociada a otras comorbilidades, incluyendo a trastornos inmunológicos y neoplásicos. La activación persistente de los linfocitos T característica en la psoriasis se ha informado que puede derivar en aumentar el riesgo de desarrollar linfoma

cutáneo (28). Uno de los efectos más notorios en la psoriasis es el impacto en la calidad de vida de quien la padece, asociándolo también a padecer mayor estrés, ansiedad y depresión (28).

En una investigación realizada en Taiwán se encontró que la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede incrementar el riesgo de desarrollar psoriasis (32), Además, se ha observado que las variantes genéticas relacionadas con la inmunidad antiviral pueden predisponer a los individuos a desarrollar psoriasis, ya que los pacientes con esta condición presentan ciertas variantes genéticas que podrían influir a la susceptibilidad a la infección por VIH-1 (33).

Aunado a lo anterior la evidencia científica destaca y ha demostrado que los pacientes que padecen psoriasis presentan un riesgo elevado de presentar enfermedades cardiovasculares, por ejemplo infarto al miocardio (34), el cual varía según la edad y la severidad de la psoriasis que presente el paciente. Los pacientes que se encuentran en la tercera o sexta década de vida, así como los que padecen las formas severas de psoriasis presentan un mayor riesgo cardiovascular (29).

Esto resalta la importancia del correcto abordaje integral de la psoriasis ya que resultaría de vital importancia monitorear a los pacientes con psoriasis para detectar y manejar los factores de riesgo, con el objetivo de reducir la carga de la enfermedad y mejorar los resultados clínicos en los pacientes (31). Por lo tanto, existe una clara interrelación entre la psoriasis y diversas comorbilidades que no solo afectan la salud del paciente, sino también el bienestar emocional y la calidad de vida. Razón por la cual, es fundamental adoptar un enfoque multidisciplinario para abordar de manera adecuada las complejidades en las terapias para el manejo de pacientes con psoriasis.

2.4. Factores que pueden desencadenar la psoriasis

La psoriasis se considera una patología de origen multifactorial que a su vez combina la predisposición genética y factores ambientales que puedan desencadenar su aparición. Para que una persona desarrolle psoriasis, es necesario que exista una interacción entre genes específicos asociados con la susceptibilidad de la enfermedad, así como la presencia de estímulos externos actúen como desencadenantes. Esta

combinación de factores explicaría la variabilidad en la aparición y en la severidad de la psoriasis entre cada individuo.

2.4.1. Factores genéticos

La predisposición genética juega un papel fundamental en el desarrollo de la psoriasis. Diversos estudios han señalado que aproximadamente el 10% de la población hereda uno o más genes asociados con esta condición, aunque solo el 2 y 3% llegan a desarrollar la psoriasis (35). Entre los genes más estudiados se encuentra el HLA-Cw6, localizado en el cromosoma 6p21, y este está estrechamente relacionado con la psoriasis tipo I (de inicio temprano). Este alelo es considerado uno de los principales determinantes genéticos, contribuyendo entre un 30 y 50% de la susceptibilidad genética a la enfermedad (36,37). sin embargo, su presencia no garantiza por sí sola el desarrollo de la psoriasis ya que se requiere de un factor o estímulo ambiental que desencadene la activación de la enfermedad (28,35).

Además de HLA-Cw6, ha sido identificado otras regiones genéticas que están asociadas a la psoriasis, a estas se les conoce como loci PSORS (Psoriasis Susceptibility Regions). Al menos se conocen 10 regiones cromosómicas con vinculación a las regiones de susceptibilidad (PSORS1-PSORS10) (

Tabla 1) (38). El más relevante es PSORS1 localizado en el cromosoma 6, este se ha asociado al sistema mayor de histocompatibilidad de la enfermedad representando el 35% de probabilidad de heredar la enfermedad (38). Los marcadores HLA están asociados a un mayor riesgo de desarrollar psoriasis incluyendo principalmente los alelos HLA-Cw1, HLA-Cw6 y ciertos alelos del locus HLA-B (36,39,40).

Pacientes portadores del alelo HLA-Cw1 tienden a presentar una mayor actividad de la enfermedad, y desarrollan la forma moderada a severa de psoriasis. Además, se le a asociado a formas que son difíciles de tratar, como lo es la psoriasis eritrodérmica y pustular, teniendo menor respuesta a terapias convencionales, aun siendo investigado el papel exacto en esta patogenia (36,39,41). Por otro lado, el alelo HLA-Cw6 está fuertemente asociado a la psoriasis vulgar, en específico a inicios tempranos, así como a ciertos fenotipos clínicos como la psoriasis Guttata (39). Este marcador se ha identificado como un marcador predictivo de mejor respuesta a tratamientos biológicos, particularmente a metrotexato y a fármacos como Ustekinumab, que actual sobre IL-12/23 (36,39,41).

El genotipo HLA-C*06:02 asociado con la psoriasis vulgar (42), se ha destacado como un predictor de respuesta favorable a terapias biológicas en psoriasis, evidenciando que pacientes con este alelo positivo responden de mejor manera a tratamientos biológicos en comparación a los pacientes negativos (42).

En poblaciones específicas, como en india se han encontrado que ciertos alelos del locus HLA-B, como HLA-B18 y HLA-B40 (41), muestran una asociación a la psoriasis y sugieren que estos influyen en la susceptibilidad y severidad de la enfermedad (40,43). El alelo HLA-B*57, se ha vinculado a psoriasis eritrodérmica así como a la necesidad de hospitalización y artritis psoriásica (42,43). En Bangladesh se detectó mayor frecuencia de los alelos HLA-B57, B35, B44 Y HLA-C6 Y C*7 en pacientes con psoriasis (40).

Se han identificado al menos seis loci principales de susceptibilidad que están denominados de PSORS1 a PSORIS6, y PSORS9 siendo PSORS1 ubicado en el cromosoma 6p21 asociado al alelo HLA-Cw6 (36).

Otro marcador de susceptibilidad es el PSORS2 ubicado en el cromosoma 17, PSORS3 (4p34) y también existen otros loci en diferentes cromosomas (36,37). Otro gen importante es CARD14, cuya mutación puede desencadenar psoriasis en placa cuando es combinado con factores ambientales como infecciones (35). Estas alteraciones genéticas afectan de manera principal al sistema inmunológico, promoviendo una respuesta inflamatoria exacerbada.

Tabla 1. Regiones de susceptibilidad genética a la psoriasis (PSORS).

Regiones de susceptibilidad	Ubicación	Gen Identificado
PSORS1	6p21	HLA-Cw6, CCHCR1, CDSN
PSORS2	17q25	SLC9A3R1, NAT9, RAPTOR
PSORS3	4q34	Gen que codifica para una proteína reguladora de producción IFN tipo 1 (aparición temprana de psoriasis)
PSORS4	1q21	Complejo de diferenciación epidérmica (EDC)
PSORS5	3q21	SLC12A8
PSORS6	19p13	JUNB
PSORS9	4q31	Varios genes que codifican para proteínas inmunológicamente relevantes, gen de la IL-15

Modificado de: Fletcher J, et al.,2022 (36).

2.4.2. Factores ambientales

Los factores relacionados con el medio ambiente desempeñan un papel importante en la activación de la psoriasis en personas genéticamente predispuestas. Uno de estos factores se relaciona con la presencia de infecciones ya sea bacterianas o virales, las que pueden actuar como un desencadenante al activar el sistema inmunológico. Es así que por ejemplo, la psoriasis guttata suele aparecer tras una infección por estreptococo, especialmente en niños (37). Asimismo, se ha observado un papel del VIH al aumentar el riesgo de desarrollar psoriasis debido a su impacto en el sistema inmunológico (37).

Otro factor desencadenante son las lesiones o traumatismos, a esto se le conoce como fenómeno de Koebner, donde abarca lesiones cutáneas, quemaduras solares, rasguños e inclusive procedimientos médicos como la aplicación de vacunas que desencadenan la psoriasis en áreas que anteriormente eran sanas (44).

Algunos fármacos llegan a agravar o inducir un brote de psoriasis. Entre ellos destacan las sales de litio que se usan en trastornos psiquiátricos, los betabloqueantes empleados en hipertensión arterial y los antimaláricos. Estos medicamentos pueden

generar efectos proinflamatorios exacerbando los síntomas en pacientes predispuestos (44).

Aunque no está comprobado del todo, algunos pacientes reportan que factores como climas fríos, falta de exposición solar o inclusive dietas bajas en ácidos grasos omega-3 pueden desencadenar brotes psoriásicos. Cambios hormonales durante la menstruación embarazo o menopausia también han sido señalados como posibles factores agravantes (45).

El estilo de vida como el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo son factores que pueden contribuir al desarrollo o el empeoramiento de la psoriasis influyendo de manera negativa sobre las vías de la inflamación (35).

La interacción de factores genéticos y ambientales no solo determina el inicio de la psoriasis, sino también su severidad y evolución, si hay pacientes con antecedentes familiares fuertes o formas severas de la psoriasis tienen una mayor predisposición a desarrollar complicaciones cardiovasculares como infarto al miocardio (IM) (35,37). Esto resalta la importancia del manejo integral del paciente, incluyendo tratamiento para las lesiones cutáneas, pero también un monitoreo activo para identificar y controlar factores desencadenantes.

2.5. Formas clínicas de la psoriasis

El conocimiento de las formas clínicas de la psoriasis facilita la comprensión y la selección de estrategias terapéuticas adecuadas. En una clasificación propuesta por (46), la psoriasis se divide en dos tipos principales basados en la edad de aparición:

- Psoriasis tipo I (Juvenil): se llega a presentar antes de los 20 años y se asocia con una predisposición genética significativa, en específico al alelo HLA-Cw6. Es considerada más grave y resistente al tratamiento, con lesiones localizadas en el cuero cabelludo, uñas e ingle. Este tipo suele tener un curso más agresivo asociado a una mayor inflamación.
- Psoriasis tipo II (Adulta): aparece entre los 50 y 60 años y tiene una evolución más benigna. Este tipo se asocia frecuentemente a comorbilidades metabólicas

como obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Las lesiones suelen localizarse en el cuero cabelludo, uñas, región genital, laringe y ojos (46).

Además de esta clasificación, también pueden clasificarse de acuerdo con las formas clínicas según las características de las lesiones cutáneas (**Figura 3**).



Figura 3. Clasificación de psoriasis de acuerdo con su distribución anatómica.

Modificada de: MedForum 2025 (47).

2.5.1. Psoriasis Vulgar

También conocida como psoriasis en placas es la forma más común de la psoriasis, se presenta en el 80-90% de los casos (44). Se caracteriza por placas eritematosas bien delimitadas, cubiertas por escamas plateadas o blancas (48). Estas lesiones pueden ser pruriginosas y dolorosas, afectando de manera principal áreas como el cuero cabelludo, rodillas, codos y la región lumbosacra. Este tipo de psoriasis tiene un curso crónico y puede persistir durante meses o años. El diagnóstico diferencial suele hacerse contra dermatitis atópica, liquen plano, eccema numular, pitiriasis rubra pilaris (49).

2.5.2. Psoriasis Inversa

Conocida de otra manera como psoriasis flexural, afecta regiones con áreas intertriginosas como las axilas, región inguinal, pliegues submamaros y perianales (50). Estas lesiones se presentan como eritematosas, lisas y no poseen descamación

prominente debido a que las zonas donde se genera son de mayor humedad. Esta forma de la enfermedad puede llegarse a confundir con infecciones fúngicas como candidiasis o intertrigo (49).

2.5.3. Psoriasis Guttata

Representa aproximadamente el 2% de los casos que padecen psoriasis (50), esta forma de la enfermedad se presenta como pequeñas lesiones en forma de gotas (0.5-1.5 cm) que se distribuyen de manera principal en el tronco, así como en extremidades superiores e inferiores. Es una psoriasis más común en niños y jóvenes adultos ya que suele desencadenarse luego de una infección estreptocócica (44). Tiene un buen pronóstico y tiene una resolución espontánea.

2.5.4. Psoriasis Pustulosa

Es una forma rara de la enfermedad que se manifiesta por la presencia de pústulas estériles sobre placas eritematosas. Puede presentarse de manera localizada (palmo-plantar) o generalizada (eritrodermia pustulosa). Esta última se le considera grave además de potencialmente mortal, asociada a fiebre alta, leucocitosis e hipocalcemia (44,49).

2.5.5. Psoriasis Eritro dérmica

Es la forma de presentación menos común pero también es la más grave. Se caracteriza por eritema generalizado que afecta más del 90% de la superficie corporal acompañado de descamación intensa fiebre alta y alteraciones sistémicas como taquicardia y deshidratación severa. Esta psoriasis requiere de una atención médica urgente ya que existe el riesgo constante de complicaciones graves.

La clasificación de la psoriasis permite identificar las características específicas en cada uno de los pacientes, a su vez posibilita orientar el tratamiento con respecto a la gravedad de las lesiones presentes y el manejo de las comorbilidades asociadas (44).

2.6. La nocicepción en la psoriasis

La investigación referente a la psoriasis ha priorizado los signos físicos de la enfermedad. Sin embargo, en años recientes, se le ha dado relevancia a síntomas

sensoriales incluyendo al dolor (51). Este síntoma afecta significativamente la calidad de vida del paciente, por lo que el autoinforme de los pacientes sigue siendo el estándar de oro para evaluar su grado de severidad. Estudios han revelado que al menos el 90% de los pacientes cursan con síntomas físicos en piel, siendo el dolor uno de los síntomas más incapacitantes (52).

Desafortunadamente, la prevalencia y los mecanismos moleculares del dolor cutáneo no están completamente definidos (52). Múltiples pacientes describen dolor como una sensación ardiente, pulsátil, acompañada de picor y calambres (53). Aproximadamente entre el 60 y el 90% de los pacientes con psoriasis han reportado picor, muchos de estos pacientes también reportan dolor concomitante, lo que afecta su calidad de vida (54). En encuestas realizadas en consultas generales, alrededor del 25-40% de los pacientes con psoriasis informaron sentir dolor (55). Además, estudios comparativos han encontrado el impacto del dolor en los pacientes es similar a lo experimentado por personas con enfermedades crónicas como diabetes o problemas cardíacos (56,57).

Factores como el género femenino, mayor edad (58,59), presencia de comorbilidades crónicas y una mayor severidad o duración de la psoriasis se asocian con una mayor prevalencia e intensidad del dolor (60). En un estudio descriptivo con 139 pacientes, se encontró que el 42.6% reportó dolor y el 36.7% molestias cutáneas. La intensidad promedio fue de 4.4 (en una escala numérica de 0 a 10) para el dolor y 3.5 para las molestias (61). Otro estudio con 100 participantes determinó que el 18% sufría dolor relacionado con la enfermedad (54).

El dolor asociado a la psoriasis puede clasificarse como inflamatorio o neuropático. El dolor inflamatorio es agudo y pulsátil, causado por inflamación y daño tisular local que activan vías neurales aberrantes. Por otro lado, el dolor neuropático resulta del daño nervioso y se manifiesta como hiperalgesia (mayor sensibilidad al dolor) o alodinia (dolor ante estímulos normalmente no dolorosos) (62,63).

En años recientes, se ha identificado un mecanismo específico en la psoriasis conocido como inflamación neurogénica (64). Este proceso involucra nociceptores periféricos que liberan neuropéptidos como la sustancia P (65), regulando la

desgranulación de mastocitos dérmicos y promoviendo una respuesta inmune innata. Estudios han encontrado niveles elevados de sustancia P y péptido intestinal vasoactivo (VIP) en las lesiones psoriásicas (66). Además, factores como la sobreexpresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) contribuyen a mantener este estado inflamatorio (67).

La liberación de neuropéptidos está mediada por proteasas. En las placas psoriásicas, una inactivación parcial de proteasas reduce la degradación de sustancia P y VIP, intensificando su efecto proinflamatorio. Simultáneamente, la proteasas como la triptasa activa receptores específicos (PAR2), sensibilizando canales iónicos transitorios (TRP) presentes en mastocitos y fibras nerviosas cutáneas, lo que amplifica la percepción del dolor (68)

El dolor cutáneo tiene un impacto significativo en múltiples aspectos de la vida diaria. Los pacientes con psoriasis reportan interferencias en el sueño, estado de ánimo y relaciones interpersonales debido al dolor (69,70). Además, este síntoma está asociado con tasas más altas de comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión (71). La afectación laboral también es notable: el ausentismo y la disminución en productividad están directamente relacionados con la severidad del dolor (70). Desafortunadamente, el dolor es uno de los síntomas menos analizados en estudios clínicos de la psoriasis, aunque se ha relacionado a la presencia de comorbilidades, así como al empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con psoriasis (72).

2.7. Evaluación de la severidad de la psoriasis

La evaluación de la psoriasis es un proceso que permite determinar la gravedad de las lesiones y la severidad de la enfermedad, esto facilita la obtención de un tratamiento adecuado, así como la evaluación del éxito de los tratamientos empleados. Para esta evaluación se deben de considerar múltiples factores, como el grado de actividad de la enfermedad, la aparición de nuevas lesiones, la expansión de las lesiones ya existentes y la recurrencia a los tratamientos (73).

La escala que permite una evaluación detallada además de considerar varios parámetros clínicos es el PASI (*Psoriasis Area Severity Index*). Este índice evalúa el grado de eritema, infiltración y descamación de las lesiones existentes, así como evalúa el porcentaje de área corporal afectada en cuatro regiones principales: cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores (48). Cada una de las áreas son puntuadas según el grado de afectación y son sumadas para obtener una puntuación global que varía entre 0 sin enfermedad, hasta 72 que indica la enfermedad severa (74). La puntuación global se usa para clasificar la psoriasis en leve, moderada o severa (75).

En el PASI se evalúan tres criterios fundamentales como los signos clínicos, la región afectada y el porcentaje de piel afectada, el objetivo de los tratamientos y los considerados tratamientos con éxito terapéutico son aquellos que logran reducir el PASI al mínimo posible. Idealmente se espera la mejoría de un PASI 75 lo cual refleja la mejora significativa de las lesiones en el paciente (73) Se considera que hay una respuesta exitosa a los tratamientos cuando se logra una reducción al 75% del PASI comparándolo con el PASI inicial (PASI 75) (76,77). Hay algunas herramientas informáticas para calcular el PASI como se muestra en la (**Figura 4**).

Figura 4. Calculadora de PASI.

Esta calculadora referente a la determinación del PASI puede consultarse en <https://pasi.corti.li/>.

Otro de los índices utilizados y que mayormente funciona de complemento para el PASI es el BSA (*Body Surface Area*). Este índice se basa en usar el método conocido como regla del 9% donde a cada sección del cuerpo se le asigna un porcentaje específico total. A la cabeza se le asigna el 10%, tronco el 30%, extremidades superiores 20%, extremidades inferiores 40%. De acuerdo a este porcentaje se evalúa como leve BSA \leq 3%, Moderado BSA 3%-10% y severo al BSA $>$ 10% (48,73).

Además de los anteriores el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) está diseñado para medir la afectación de la psoriasis en la calidad de vida del paciente. Consiste en un cuestionario de 10 preguntas que abordan los diferentes aspectos de la vida cotidiana del paciente. Este índice es usado en al menos otras 40 afecciones dermatológicas y está disponible para 80 países y en 90 idiomas distintos. Una puntuación de DLQI \geq 10 indica el impacto más significativo en la calidad de vida del paciente (75).

Cabe señalar que los índices mencionados con anterioridad pudieran tener errores que puedan influir en la evaluación de la severidad de la psoriasis. Hay más factores que pueden influir en estos índices como la respuesta a tratamientos previos, el grado de afectación en cada área del cuerpo o la presencia o ausencia de síntomas asociados a esta enfermedad (44).

2.8. Características histológicas de la piel psoriásica

A nivel histológico, tanto la dermis como la epidermis de la piel psoriásica poseen características que la distinguen de la piel normal. En consecuencia, es fundamental conocerlas para comprender la fisiopatología de la enfermedad y evaluar el impacto de los tratamientos. Estas características resultan de la respuesta inflamatoria crónica y de la proliferación anormal de los queratinocitos.

2.8.1. Alteraciones histológicas en epidermis

A nivel epidérmico se observa la presencia de acantosis, relacionada con un engrosamiento de la epidermis. Este engrosamiento se debe a la hiperproliferación de los queratinocitos, provocando un aumento de células en las capas superiores de piel. De igual manera se presenta la paraqueratosis, caracterizada por cornecitos de la capa

córnea que retienen los núcleos indicando una maduración anormal. Esta alteración va acompañada a su vez de una reducción o ausencia de la capa granulosa conocida como hipogranulosis. La unión de estas características se manifiesta como una piel más gruesa y presenta una estructura anormal (46).

Además, se pueden apreciar las papilas dérmicas elongadas con presencia de edema, contribuyendo a la apariencia característica de la piel psoriásica. Existe la presencia de microabscesos de Munro que son cúmulos de neutrófilos en la capa córnea. Estos microabscesos son indicativos de que hay un infiltrado inflamatorio activo y son considerados un marcador clave en el diagnóstico de la psoriasis (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) (78).

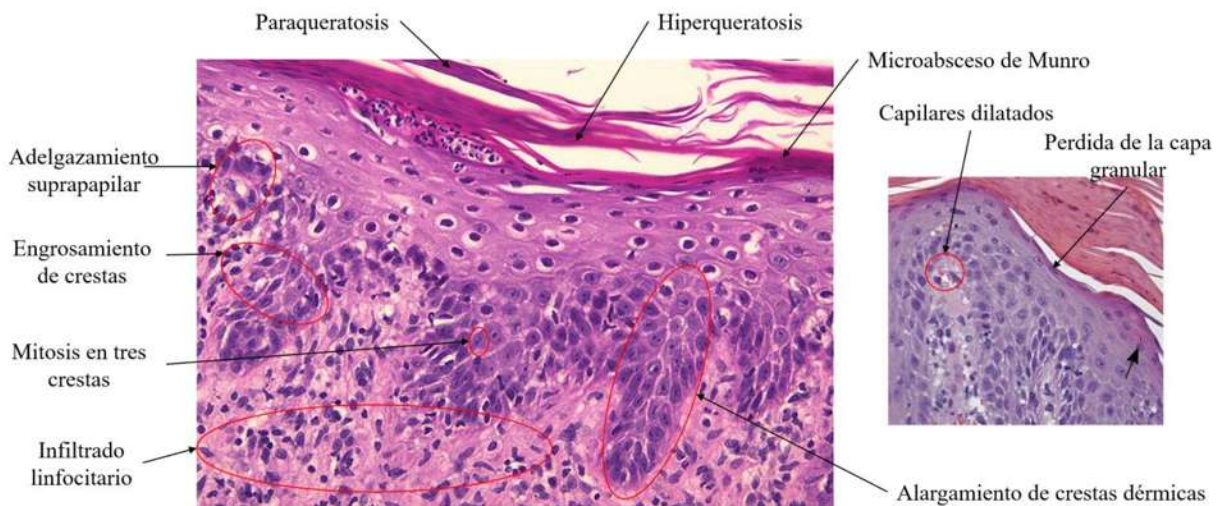


Figura 5. Características histológicas de la piel psoriásica.

2.8.2. Alteraciones histológicas en dermis

En la dermis, se observa el aumento significativo de vasos sanguíneos y vascularización debido a factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV). El aumento del flujo sanguíneo es el causante de la presencia de eritema. La dilatación y tortuosidad de los capilares dérmicos contribuyen a la congestión vascular observada en las lesiones psoriásicas (**Figura 5**) (47).

En su mayoría el infiltrado inflamatorio presente en la dermis está compuesto de linfocitos T y neutrófilos. Los linfocitos T CD4+ y CD8+ son particularmente abundantes jugando un papel importante en la respuesta inmune (79). Este infiltrado puede llegar a extenderse hasta la epidermis exacerbando las alteraciones histológicas observadas en piel psoriásica (46).

2.8.3. Evaluación de las alteraciones histológicas en la psoriasis: Índice de Baker

Dadas las alteraciones histológicas propias de la psoriasis, es importante disponer de escalas que permitan evaluarlas de forma semi cuantitativa. Para ello se dispone del índice de Baker (80), mismo que se aplica ampliamente en la actualidad para verificar las modificaciones histológicas después del uso de tratamientos antipsoriásicos (81–83).

El índice de Baker no es comúnmente empleado a diferencia de otras escalas de medición, por ejemplo, el PASI. Su principal objetivo es proporcionar una perspectiva histológica que complemente la evaluación clínica de la enfermedad aportada por el PASI. Es una herramienta de evaluación que se centra en la evaluación específica de las características histológicas en la piel, lo que nos permite determinar la severidad de la psoriasis, así como el impacto de los diversos tratamientos a través de la determinación de los cambios histológicos en la arquitectura cutánea, básicamente en el estrato córneo, la epidermis y la dermis:

- **Estrato córneo:** Este componente del índice se centra en evaluar el grado de hiperqueratosis, que se refiere al engrosamiento de la capa más externa de la piel debido a un aumento en la producción de queratina.
- **Epidermis:** A nivel epidérmico, se analiza el grosor de la epidermis y los cambios estructurales que esta capa presenta. Se presta especial atención al aumento de células inflamatorias y a las alteraciones en la diferenciación celular. Estos cambios son indicativos de un proceso inflamatorio subyacente que caracteriza a la psoriasis y que puede influir en la severidad de los síntomas.

- **Dermis:** La evaluación de este componente se centra en el aumento del flujo sanguíneo y en la presencia de infiltrados inflamatorios. Estos factores son cruciales para comprender el impacto clínico que tiene la psoriasis sobre los pacientes, ya que reflejan el grado de inflamación y daño tisular presente.

Es importante destacar que el índice de Baker puede ser complementado con otras herramientas para evaluar la severidad de la psoriasis, como el PASI y el BSA. Esta combinación tiene como finalidad proporcionar una evaluación más completa del estado del paciente. Mientras que el PASI se enfoca en aspectos clínicos visibles, tales como eritema, infiltración y descamación a nivel macroscópico, el índice de Baker ofrece una perspectiva histológica que puede ser útil para guiar las decisiones terapéuticas o para evaluar las respuestas a tratamientos específicos (80).

2.9. Modelos experimentales de psoriasis

La psoriasis es una enfermedad humana y no puede ser reproducida al 100% en los animales. El ratón ha mostrado ser uno de los modelos más valiosos en la experimentación debido a las similitudes biológicas con los humanos y su versatilidad en la investigación biomédica. Ofrece múltiples ventajas sobre otros modelos debido a su bajo costo así como la facilidad de manejo permite la rápida reproducción (84).

2.9.1. El ratón como modelo experimental

El ratón es un mamífero cuyos procesos bioquímicos son similares a los del ser humano. Una de sus ventajas principales es el tiempo gestacional corto, su alta prolificidad y la capacidad de adaptación a bioterios que permite controlar diversos parámetros ambientales durante la experimentación. Además, el ratón es una de las especies más ampliamente estudiada desde el punto de vista genético, con amplia disponibilidad de líneas consanguíneas y mutaciones, así como de herramientas moleculares como anticuerpos específicos y bibliotecas genómicas (84,85) el costo representa una gran ventaja a comparación de otros modelos usados ya que se puede decir que es relativamente barato, además de ser de mantenimiento sencillo (86).

Una característica única del ratón es la posibilidad de manipular el genoma mediante diversas tecnologías como la transgénesis y las mutaciones dirigidas en células embrionarias pluripotenciales (ratones *knockout*). Estas técnicas permiten estudiar la función de genes específicos relacionados con la psoriasis y otras enfermedades cutáneas (87).

Particularmente para el estudio de la psoriasis se ha empleado varios modelos animales, que, aunque no logran mimetizar en su totalidad todos los rasgos de esta enfermedad, consiguen reproducir algunos rasgos esenciales de la psoriasis, por lo que han sido piedra angular en el desarrollo de nuevos tratamientos. Los modelos más representativos son: a) modelos provenientes de mutaciones espontáneas o inducidas; b) modelos generados por transgénesis; c) modelos de xenotransplatación y d) modelos de inducción por fármacos.

2.9.2. Modelos de mutaciones espontáneas o inducidas

En la actualidad se han identificado al menos 1500 mutaciones en modelos de ratón que dan lugar a fenotipos patológicos, mientras que 200 mutaciones se consideran en el caso de las ratas (84). Los primeros modelos de psoriasis surgieron y fueron descritos a través de mutaciones espontáneas. Estos ratones son generados mediante mutación genética y alélicas que simulan características específicas de la psoriasis (88). Por ejemplo, se han desarrollado ratones deficientes en TWEAK, una proteína involucrada en la inflamación cutánea. Este modelo permitió identificar a esta proteína como un posible blanco terapéutico en la psoriasis (89).

En las mutaciones espontáneas se exhibe un fenotipo psoriasiforme que incluye a los ratones homocigotos para la mutación (*Scd1ab/Scv1ab*), la dermatitis proliferativa crónica (*Sharpin^{cpdm}/Sharpin^{cpdm}*) y la piel escamosa (*Ttc7fsn/Ttc7fsn*) (85,90). La mutación *Scd1ab/Scv1ab* es caracterizada por la presencia de acantosis epidérmica moderada, además de un aumento en la vascularización y un infiltrado dérmico compuesto de macrófagos y mastocitos principalmente, sin la mediación de linfocitos T ni neutrófilos (84,88). En contraste, tanto la dermatitis proliferativa crónica como los ratones de piel escamosa muestran una hiperproliferación epidérmica, un infiltrado

inflamatorio mixto y la acumulación de neutrófilos en los microabscesos de Munro epidérmicos además de una vascularización dérmica que es característica por la presencia de vasos sanguíneos dilatados (91).

Se ha llegado a sugerir en diversos estudios que varios genes modificadores influyen en el genotipo psoriasiforme observado, incluida la composición del infiltrado inflamatorio. Sin embargo, el fenotipo de piel escamosa aún es complejo y presenta características que no son apreciables en la piel psoriásica típica. Por su parte la mutación *Sharpin^{cpdm}/Sharpin^{cpdm}* también resulta en un fenotipo que es complejo y afecta a múltiples sistemas orgánicos. Ambos fenotipos (dermatitis proliferativa crónica y piel escamosa) parecen tener su desarrollo independiente a las células T y no responden de manera adecuada a algunas terapias antipsoriásicas, lo que limita la capacidad de predecir el efecto de estos tratamientos en el humano (92).

2.9.3. Modelos transgénicos

Estos ratones son modificados genéticamente para expresar o eliminar genes específicos relacionados con la patogénesis de la psoriasis. Este enfoque ha sido fundamental para investigar el papel de diversas moléculas de adhesión, citocinas, factores de transcripción y otros mediadores que contribuyen a la aparición de inflamación e hiperproliferación como rasgos característicos de la psoriasis (88,93).

Una estrategia común que es empleada en los modelos de animales modificados genéticamente es la sobreexpresión epidérmica de mediadores de interés, controladas por promotores que actúan en los queratinocitos basales (por ejemplo, la queratina 14) o en los queratinocitos suprabasales (como la involucrina o queratina 10). Entre las moléculas diana que se han estudiado en estas modificaciones transgénicas se encuentran en el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), la IL-6, el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), la IL-1 α , el TGF- β humano latente, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el IFN- γ , la proteína morfogénica ósea-6 (BMP-6), y varias subunidades de integrinas humanas (94,95).

Además, se ha seguido un enfoque opuesto mediante la eliminación o reducción de moléculas clave para estudiar el impacto en la patogénesis. Por ejemplo, se ha

investigado a las integrinas $\beta 2$ de los leucocitos (CD18) en ratones con mutaciones hipomórficas, así como a la IL-1 y proteínas relacionadas con la señalización inflamatoria, como el inhibidor del factor nuclear kappa β -cinasa 2 (IKK2) y el STAT3 dentro de la epidermis (94,95).

2.9.4. Modelos de xenotrasplante

Los modelos de xenotrasplante implican el injerto de muestras de piel humana en ratones inmunodeficientes lo que permite el estudio *in vivo* de las interacciones entre el tejido humano en modelos animales. Este enfoque consiste en trasplantar un fragmento de piel psoriásica proveniente de un paciente o, alternativamente, un equivalente dérmico creado en laboratorio, lo que se conoce como “humanización de ratones”. Aunque el uso de piel humana trasplantada no se ajusta estrictamente a la definición clásica de los modelos animales, esta técnica ha demostrado ser muy valiosa para la investigación de la psoriasis (84).

En los modelos de xenotrasplante, se utilizan ratones inmunodeficientes como ratones atímicos desnudos, ratones con inmunodeficiencia combinada severa (SCID) y el modelo AGR129 (96). La principal diferencia de estos modelos radica en la capacidad inmunológica. Por ejemplo, los ratones atímicos desnudos carecen de timo y, por ende, no tienen células T. En contraste, los ratones SCID no poseen células T ni β , pero conservan neutrófilos funcionales y células asesinas naturales (NK) maduras con actividad normal (97). Por otro lado, los ratones AGR129 también carecen de células T y β , aunque mantienen las células NK inmaduras que son menos citotóxicas que sus contrapartes maduras (98).

La utilización de un modelo animal con un sistema inmunológico debilitado permite que los injertos de piel sean tolerados durante periodos más prolongados en comparación a los ratones normales. De hecho, el rechazo al injerto es menor en los ratones del modelo AGR129. Se ha observado que la piel psoriásica humana no lesionada que es injertada en estos ratones puede desarrollar las placas psoriásicas de manera espontánea sin la necesidad de que se inyecten células inmunitarias activadas de factores externos (98). Actualmente, se reconoce que el xenotrasplante de piel pre-

psoriásica en ratones inmunodeficientes es uno de los modelos para desentrañar los mecanismos involucrados en el desarrollo de psoriasis humana (99).

2.9.5. Modelo de inducción por fármacos

En el estudio de la psoriasis se emplea el uso de agentes como el imiquimod (IMQ) o el ditranol, que permite inducir lesiones cutáneas que se asemejan a la psoriasis humana (100).

El modelo de psoriasis inducida por imiquimod se desarrolló en el 2009 (101) y se ha convertido en el modelo de ratón más empleado en las investigaciones preclínicas sobre la psoriasis (102). Este modelo es especialmente valioso porque el fenotipo de la piel murina tratada con imiquimod muestra muchas similitudes con la psoriasis humana, en particular la dependencia del eje IL-17/IL-23 (103), la infiltración de células dendríticas plasmocitoides (pDC), la actividad del interferón tipo I, el aumento en la producción de marcadores inflamatorios (S100A8/A9 e IL-23) y la inducción de alteraciones cutáneas psoriasiformes (hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, elongación de las papilas dérmicas, microabscesos de Munro, infiltración leucocitaria) (72). Por esta razón este modelo goza de gran popularidad para poder comprender los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad y optimizar posibles tratamientos a nivel preclínico (104).

El imiquimod es un modificador de la respuesta biológica que posee propiedades antivirales, antitumorales e inmunomoduladores (**Figura 6**). Desde la aprobación por la FDA (*Food and Drug Administration*) en el año de 1997 para tratar lesiones asociadas a la infección del virus del papiloma humano (VPH) y otros trastornos cutáneos, ha sido utilizado también como coadyuvante en modelos animales para erradicar tumores (105). Sin embargo, se ha observado que el imiquimod puede exacerbar los síntomas en pacientes con psoriasis controlada, afectando en las áreas tratadas como en aquellas donde previamente no se presentaban las lesiones (101).

El procedimiento para inducir la psoriasis en el modelo murino consiste en la aplicación tópica de la crema Aldara® o Quimara® conteniendo imiquimod al 5% sobre la piel o

las orejas en ratones que previamente se encuentran rasurados (comúnmente se emplea el modelo de ratones BALB/c o C57BL/6) durante siete días consecutivos.

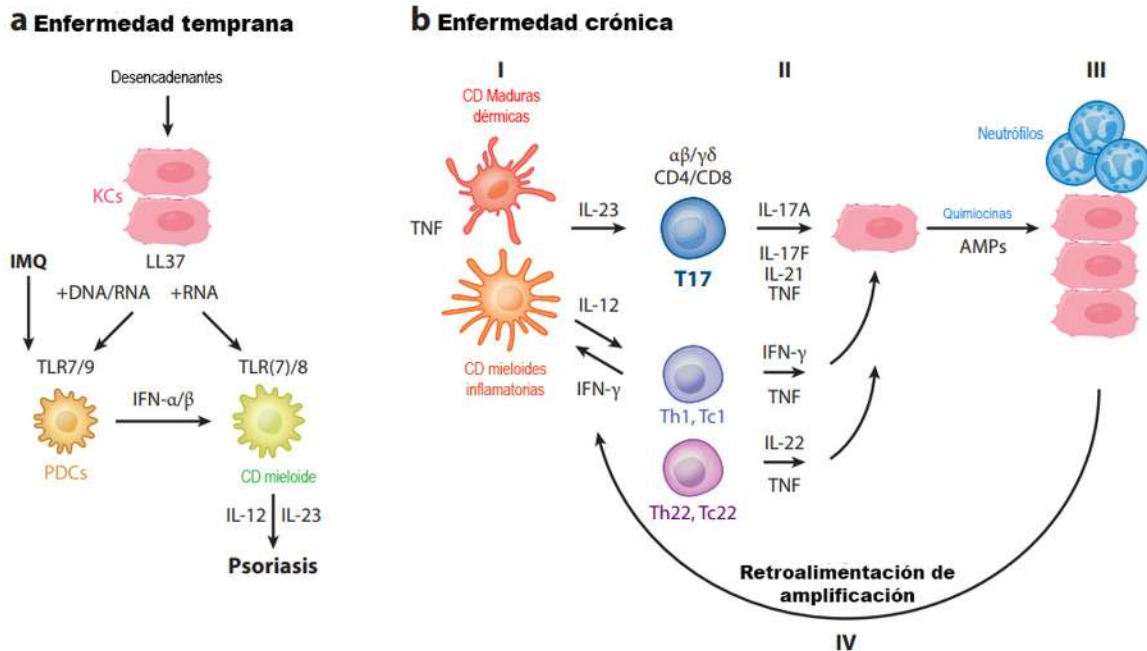


Figura 6 Vías de inicio de la psoriasis inducida con imiquimod un agonista de TLR7 que activa el pasmocitoides en células dendríticas (PDC) produciendo interferones (IFN). Tomado y traducido al español de Lowes MA et al., 2014 (106)

El Imiquimod posee un peso molecular relativamente pequeño (330.43 g/mol) y alta hidrofobicidad que le permite atravesar el estrato córneo, impactando a nivel sistémico. Se trata de un agonista selectivo de los receptores TLR-7/8, por lo que estimula a las células dendríticas plasmocitoides, quienes producen interferón (INF-α/β). El IMQ induce la expresión epidérmica de IL-23, IL-17A e IL-17F, así como un aumento de las células Th17 esplénicas. La dermatitis inducida por IMQ depende parcialmente de la presencia de células T, mientras que el desarrollo de la enfermedad se bloquea casi por completo en ratones deficientes en IL-23 o del receptor de IL-17, lo que demuestra el papel crucial del IMQ en la activación del eje IL-23/IL-17 en este modelo animal (101).

Se ha demostrado que la expresión del receptor IL-17RA en los queratinocitos es decisivo para la inducción completa de la inflamación cutánea promovida por el imiquimod. De hecho, la atracción de neutrófilos a la piel inducida por el imiquimod, un

evento inicial en el desarrollo de la psoriasis, se bloquea en ausencia de la señalización de IL-17 en queratinocitos epidérmicos que carecen de receptores de IL-17 (103). Esto demuestra el impacto de estas células epidérmicas en el desarrollo de la psoriasis en este modelo animal.

La aplicación continua de imiquimod resulta en el fenotipo cutáneo que refleja muchas características de la psoriasis humana, aunque también se encuentran diferencias de la psoriasis humana a la psoriasis inducida con imiquimod en un modelo murino como se observa en la **Tabla 2**. En particular, de las características en común se observa la rápida infiltración de células dendríticas plasmocitoides y una respuesta inflamatoria cutánea que es desarrollada dentro de las 12 a 24 horas posterior a la aplicación del imiquimod. Durante este periodo, se induce múltiples marcadores inflamatorios y se producen alteraciones microscópicas en la epidermis, como la integridad epidérmica se ve comprometida y ocurre la apoptosis de los queratinocitos (107).

Tabla 2 Diferencias y similitudes de la piel humana vs. la piel murina en el modelo de psoriasis inducida con imiquimod.

SIMILITUDES	DIFERENCIAS
Alteraciones microscópicas en la epidermis (integridad epidérmica comprometida, apoptosis de queratinocitos, y microabscesos de Munro).	El grosor y la arquitectura de la epidermis roedor vs humano (2-3 capas en ratones en comparación con > 6 en humanos).
El imiquimod induce una migración de células de Langerhans además de estimular los queratinocitos y aumentar las citocinas. Implica la activación del eje IL-17/IL-23, crucialmente involucrada en la psoriasis humana.	La densidad y longitud de los folículos pilosos, el tiempo de recambio epidérmico, el grosor de la dermis o la presencia de un papilo carnoso en ratones, inexistente en humanos.
Signos de inflamación cutánea aguda caracterizada por eritema, descamación y engrosamiento/ induración de la piel.	El dolor y prurito en el modelo no ha sido completamente estudiado.
Vascularización y angiogénesis aumentada y alterada, que es una parte integral del fenotipo psoriásico.	La homogeneidad del modelo en ratón vs. la heterogeneidad de la psoriasis humana.

La hiperplasia esplénica, así como la respuesta inmunológica están estrechamente relacionados, ya que el bazo desempeña un papel fundamental en el sistema inmunológico. Se han encontrado referencias previas que el imiquimod llega a causar esplenomegalia, en ratones administrados con IMQ esto debido al aumento de las células inmunitarias. El número de neutrófilos CD11b+Ly6c+, perioblastos Ter119+, células B B220+, macrófagos F4/80+ y células dendríticas CD11c+ fue mayor en ratones que fueron administrados de manera tópica con IMQ en comparación a los controles (108).

A medida que avanza el tratamiento, los ratones comienzan a mostrar signos evidentes de inflamación cutánea que se observa por la presencia de eritema, descamación y el engrosamiento de la piel. Estos síntomas tienden a empeorar con el tratamiento continuo. Este modelo también permite combinar el imiquimod con cepas murinas genéticamente modificadas nuevas o ya existentes (109). La aplicación del imiquimod de manera tópica no solo estimula la producción de los queratinocitos, sino que también aumenta las citocinas proinflamatorias y promueve la migración de células de Langerhans. Por estas razones este modelo goza de gran popularidad y es considerado de los más representativos para estudiar los mecanismos patológicos asociados con la psoriasis humana (101).

2.10. Consideraciones bioéticas en el uso de animales de laboratorio

La experimentación con animales de laboratorio ha sido crucial para avanzar en el conocimiento biomédico, permitiendo el desarrollo de tratamientos y vacunas que han mejorado significativamente la calidad de vida tanto de humanos como de animales. Muchos avances en la historia de la biomedicina han sido posibles gracias al empleo de animales en la experimentación científica, ya que nos ha permitido conocer y avanzar en conocimiento sobre diversas áreas como la biología, la fisiología, así como en enfermedades en animales, humanos y no humanos.

Sin embargo, este uso debe estar guiado por principios bioéticos rigurosos que prioricen el bienestar animal y minimicen el sufrimiento innecesario (110). Se debe considerar antes de la manipulación y manejo de animales de laboratorio que deben ser tratados con técnica y de manera humanamente apropiada desde la bioética. Para esto hay guías que tienen como objetivo que al realizar estudios en laboratorio con animales estos sean previamente planificados y deben ser tratados con los más altos principios científicos, humanos y éticos. La salud y las condiciones físicas de los animales son cruciales, ya que factores como la desnutrición, el estrés y la falta de higiene pueden alterar las respuestas del animal a los tratamientos aplicados, lo que podría comprometer la integridad de los resultados de la investigación (111).

Aunque existen hoy día avances para que puedan ser sustituido el uso de animales de investigación, entre los cuales se incluyen modelos computacionales, cultivos celulares y el uso de modelos *in vivo* con menor grado de sintiencia, no se debe perder el punto del desarrollo de nuevos recursos terapéuticos que ayuden a mejorar la calidad de vida tanto del humano como el animal (110).

Para asegurar el manejo ético en la experimentación con modelos animales se deben de seguir diversas pautas. Primero es esencial la selección del modelo animal adecuado, en este campo se consideran aspectos científicos, éticos y legales. Esto incluye utilizar el número mínimo necesario de animales para obtener resultados válidos y tratar a los sujetos como seres sensibles, esto implica el compromiso ético para minimizar el sufrimiento (Comisión Nacional de Bioética, 2015) además, cualquier procedimiento que pueda causar dolor o angustia debe realizarse con previo uso de anestesia o analgesia adecuada (112,113)

Se ha establecido evaluar si la investigación con animales responde a preguntas científicas importantes y que no puedan ser abordadas por métodos alternativos. Se promueve el principio de las 3R (reemplazo, reducción y refinamiento). Esto busca reemplazar el uso de animales siempre que sea posible, (como modelos virtuales o simuladores, cultivo de tejidos, uso de cadáveres, entre otros). Reducir el número de animales usados en la experimentación esto conlleva a aplicar estudios estadísticos que permitan establecer la cantidad mínima de individuos para poder obtener un

resultado satisfactorio durante la investigación, o la selección del modelo animal más adecuado para el estudio. Refinar los procedimientos para minimizar el sufrimiento, esto implica emplear procedimientos menos invasivos que ayuden a disminuir el dolor, la ansiedad y el malestar para aumentar el bienestar del animal desde que nace hasta que muere generando un correcto protocolo. (111).

En México se han incorporado estas pautas a diversas legislaciones como en la NOM-062-ZOO-1999, que es la norma oficial Mexicana encargada de regular las especificaciones técnicas para el cuidado y uso de los modelos animales de laboratorio donde el principio de la 3R comprende el mínimo ético, además del análisis daño-beneficio (110).

A pesar de las contribuciones significativas que los modelos animales han hecho al avance del conocimiento científico y médico, persisten desafíos éticos. La homogeneidad genética en estos modelos no refleja adecuadamente la diversidad clínica observada en pacientes humanos con psoriasis. Por lo tanto, es fundamental utilizar una variedad de modelos experimentales según el objetivo del estudio para obtener resultados más relevantes y aplicables (77).

En conclusión, las consideraciones bioéticas son esenciales en la experimentación con animales. Los investigadores deben comprometerse a seguir principios éticos rigurosos para garantizar el bienestar animal mientras se persigue el avance del conocimiento científico. Esto no solo protege a los sujetos experimentales, sino que también mejora la calidad y aplicabilidad de los hallazgos científicos. La experimentación con animales de laboratorio debe realizarse con un enfoque ético riguroso, asegurando que se minimice el sufrimiento animal y se maximice el beneficio para la sociedad, siempre que no existan alternativas viables. Los principios bioéticos y las regulaciones legales son fundamentales para garantizar que esta práctica se lleve a cabo de manera responsable y justificada.

2.11. Tratamientos actuales y en desarrollo para la psoriasis

Los tratamientos actuales para la psoriasis son variados y están orientados principalmente a disminuir los síntomas, sin que hasta el momento se disponga de

un tratamiento curativo definitivo. La elección de las terapias depende de diversos factores incluyendo la extensión y gravedad de la enfermedad, así como factores de preferencia del paciente y si se tiene una respuesta favorable al tratamiento de manera previa (76,77). Es importante destacar, que incluso tratamientos muy exitosos como los biológicos anti-IL17 se ven afectados por la pérdida de eficacia, elevada toxicidad efectos secundarios significativos y altos costos (2).

Los enfoques terapéuticos incluyen tratamientos antiinflamatorios y antiproliferativos tópicos, fármacos inmunosupresores sistémicos y agentes biológicos que actúan sobre la patogenia de la enfermedad. Según las guías clínicas del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), los tratamientos para la psoriasis se clasifican en varias líneas (**Figura 7**).

- **Primera línea:** Se les considera de primera línea a las terapias tópicas ya que se consideran como el tratamiento inicial en psoriasis. Esto incluye el uso de emolientes, análogos de vitamina D, corticoides tópicos e inhibidores de calcineurina (78).
- **Segunda línea:** se recurre a estos en caso de que no se observe mejoría con las terapias tópicas, se puede optar primero por la fototerapia. Esta opción incluye radiación UVB de banda estrecha y PUVA (psoraleno combinado con UVA) sino llega a presentarse mejoría se puede optar por el uso de medicamentos sistémicos para complementar el tratamiento (78,114).
- **Tercera línea:** las terapias biológicas se reservan en caso de pacientes con psoriasis severa o aquellos que no tienen una respuesta favorable a tratamientos sistémicos. Aunque son terapias más efectivas su alto costo limita su uso generalizado (76,77).

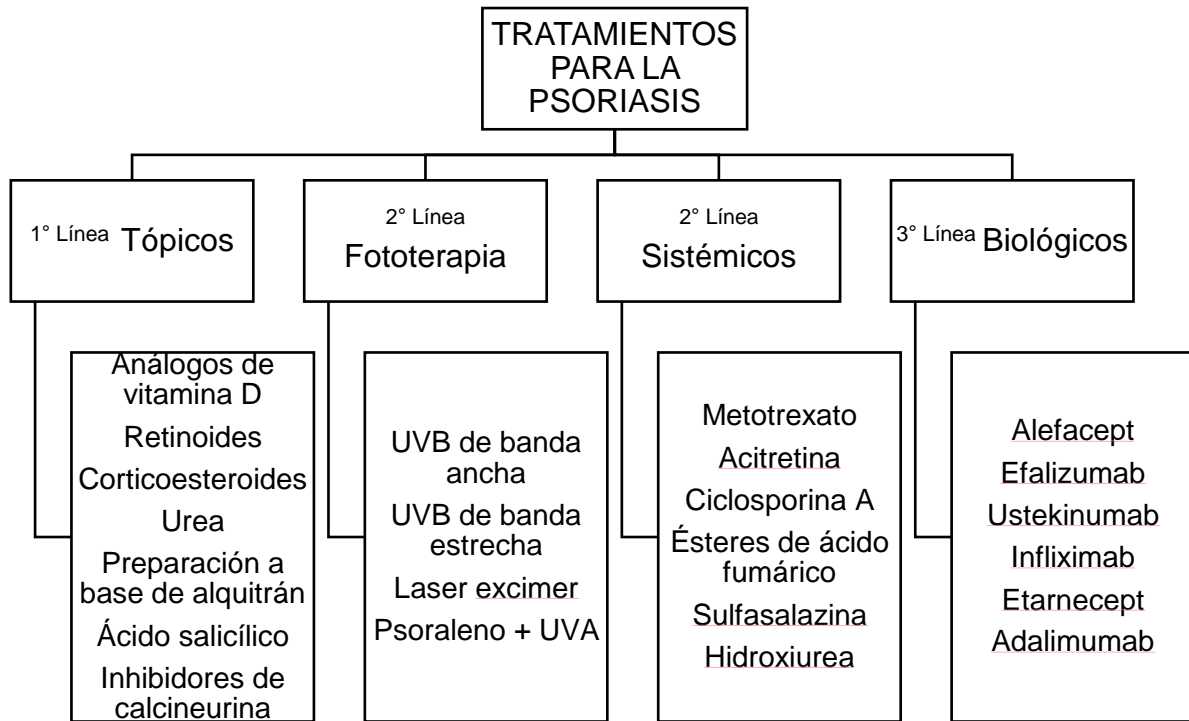


Figura 7. Tratamientos para la psoriasis.

2.11.1. Tratamientos tópicos

Los tratamientos tópicos representan el estándar de oro para el manejo terapéutico de la psoriasis, brindan mejoría en casos de psoriasis leve a moderada se puede emplear en monoterapia o puede emplearse el uso combinado con fototerapia o medicamentos sistémicos (44). Su ventaja principal es debido a que trata directamente la lesión en la piel, pero llegan a ser tratamientos largos por lo cual la adherencia a este tipo de tratamiento es limitada. De hecho, se reporta que al menos el 40% de los pacientes manifiestan baja adherencia a las medicaciones tópicas debido a la frustración por la eficacia y temor a efectos secundarios al pasar el tiempo (76,77). Los principales tratamientos tópicos son:

- **Corticoesteroides tópicos:** son los más frecuentes en ser recetados para tratar la psoriasis. Su eficacia depende de la capacidad que tengan de penetrar la piel y se llegan a clasificar de acuerdo a su potencia (48). Se recomienda que los corticoesteroides de baja potencia sean usados en áreas como el rostro o

pliegues de la piel, mientras que el uso de corticoesteroides más fuertes se da para el restante de áreas sin embargo no pueden emplearse por periodos prolongados debido a los efectos adversos (49).

- **Análogos de la vitamina D:** dentro de estos se incluyen tratamientos como el calcipotriol y tacalcitol que actúan como antiproliferativos de los queratinocitos. Tienen buena tolerancia su efecto adverso principal es la irritación, pero esto se puede disminuir si se administra en conjunto con los corticoesteroides (49).
- **Emolientes e hidratantes:** dados en su mayoría para el control del prurito y la descamación. Son usados como coadyuvante, siendo suficiente en casos donde se evita la exposición a fármacos de mayores efectos adversos (49).
- **Retinoides tópicos:** a este grupo pertenece el tazaroteno, útiles en la diferenciación epidérmica por su efecto antiproliferativo, es común emplearlo en placas con hiperqueratosis y se recomienda su uso en conjunto con la fototerapia (48).
- **Fármacos queratolíticos:** es común emplearlos en psoriasis en placa con un grado alto de descamación (48). Estos actúan disminuyendo la unión intercorneocitaria, lo que ayuda a eliminar la descamación. Entre estos se encuentra la urea y el ácido salicílico (49).
- **Inhibidores de la calcineurina:** los más conocidos son el tacrolimus y pimecrolimus, llegan a ser usados en áreas donde la piel es más fina como la cara y los pliegues (76,77). Actúan inhibiendo la activación de los linfocitos T, a través de inhibir la actividad fosfatasa de la calcineurina, previniendo la fosforilación del factor nuclear de las células T (NFAT) que a su vez inhibe la producción de linfocinas como la IL-2 (115,116).

2.11.2. Fototerapia

La fototerapia es una opción que resulta efectiva en psoriasis moderada a grave, en los casos donde no existe buena respuesta a tratamientos tópicos. Esta terapia utiliza desde luz solar o luz ultravioleta artificial para disminuir las lesiones psoriásicas. La luz UVB de banda estrecha es considerada la opción de preferencia por su eficacia, pero el empleo de este tipo de terapias debe ser limitado y con precaución debido a la exposición prolongada a los rayos UV ya que en unos casos pudiera agravar la enfermedad (49).

PUVA consiste en la exposición a radiación UVA posterior a dos horas de que al paciente se le haya dado un tratamiento oral o tópico de un psoraleno que tendría la función de actuar como fotosensibilizante. Aunque, se ha reportado que llega a causar fotoenvejecimiento y aumenta el riesgo de padecer cáncer de piel (76,77).

2.11.3. Tratamientos sistémicos

En los pacientes con psoriasis de moderada a severa se considera la administración de tratamientos sistémicos desde los que se incluye:

- **Fármacos clásicos:** los más conocidos son el metotrexato y la ciclosporina. El metotrexato es un antimetabolito análogo del ácido fólico. Suele ser usado cuando se trata la psoriasis cuando se asocia a una artritis psoriásica su principal efecto adverso es la toxicidad hepática (48,77). La ciclosporina es muy útil en casos donde la psoriasis esta exacerbada. Actúa como inmunosupresor inhibiendo a los linfocitos T CD4+, aunque su uso prolongado es limitado debido a sus efectos secundarios como toxicidad renal hipertensión, dislipidemia además eleva las enzimas hepáticas (48,77).
- **Retinoides sistémicos:** la acitretina es un retinoide oral usado en casos de psoriasis severa. Sin embargo, su uso se ve restringido debido a efectos teratogénicos (76,77).

2.11.4. Tratamientos biológicos

Estos medicamentos han revolucionado el manejo de la psoriasis ya que estos se dirigen a las citocinas que están involucradas en la patogenia de la psoriasis. Incluyen a los inhibidores de TNF- α (infiximab, adalimumab y etanercept) así como inhibidores de IL-12/IL-23 e IL-17 (ustekinumab). Son muy usados en terapias en pacientes que no responden a tratamientos convencionales (48). Estas terapias han demostrado buenos resultados en cuanto a la mejoría del PASI 75. La desventaja de este tipo de tratamiento es el costo siendo esto una limitante en el acceso a gran parte de las personas afectadas con psoriasis.

Debido a estas limitaciones en las terapias para la psoriasis, se estima que entre el 42 al 69% de los pacientes con psoriasis utilizan terapias complementarias para el manejo de la enfermedad (117). Dentro de estas terapias se encuentran los productos herbolarios en muchos casos insuficientemente caracterizados desde el punto de vista químico y farmacodinámico.

2.12. Uso de extractos naturales como candidatos terapéuticos en el tratamiento de la psoriasis

Numerosas revisiones y publicaciones avalan el uso de extractos naturales para el tratamiento de la psoriasis a nivel mundial (118–121). El estudio de extractos naturales resulta prometedor en plantas como la sábila (*Aloe vera* (L.) Burm. f.), la manzanilla (*Matricaria recutita* L.) y el cuachalalate (*Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl.) quienes han mostrado en diversos estudios tener propiedades beneficiosas como antiinflamatorias y cicatrizantes para el manejo de enfermedades dérmicas como la psoriasis.

El gel de sábila ha sido estudiado durante muchos años para el alivio de diversas enfermedades cutáneas, entre ellas la psoriasis. Muchos de estos estudios han demostrado que esta especie en su aplicación tópica puede reducir la descamación y el enrojecimiento muy comúnmente asociados a la psoriasis (122).

Por otra parte, la manzanilla ha sido objeto de investigación por las múltiples propiedades antiinflamatorias reportadas. El aceite esencial contiene compuestos como camazuleno, que puede ayudar a disminuir la inflamación y mejorar los síntomas producidos en la psoriasis (123).

El cuachalalate ha sido muy utilizado en la medicina tradicional mexicana, como en la etnomedicina Purépecha principalmente para tratar problemas dermatológicos y gastrointestinales (10). Estudios más recientes han identificado compuestos activos en su corteza que poseen propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Ramos-Ordoñez et al. 2022; Esquivel García 2020).

Los extractos naturales a su vez se componen de diversos compuestos bioactivos que ayudan y contribuyen a sus efectos terapéuticos. Por ejemplo, el ácido anacárdico del cuachalalate al cual se le asocian propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas, siendo estas propiedades relevantes para el tratamiento en la psoriasis (126). La curcumina siendo el principio activo de la cúrcuma (*Curcuma longa* L.), también ha mostrado eficacia en reducir la psoriasis gracias a sus potentes propiedades antiinflamatorias (127).

Además, de los ejemplos anteriores se ha investigado el uso de otros extractos como el de la uva de Oregon (*Mahonia aquifolium* (Pursh) Nutt.), que ha mostrado su eficacia en el tratamiento de psoriasis leve a moderada. En ensayos clínicos, se ha demostrado que las cremas que contienen sus extractos son seguras y efectivas en dermatosis (128).

2.12.1. Consideraciones en el uso de extractos naturales

A pesar del potencial terapéutico reportado para los extractos naturales, es importante tener en cuenta que muchos de los medicamentos herbolarios conteniendo extractos naturales para la psoriasis carecen de estudios dirigidos a su estandarización, en aras de minimizar las variaciones en el contenido de metabolitos secundarios lote a lote. Además, en muchos casos se desconocen los efectos tóxicos asociados a estos tratamientos herbolarios. Por lo tanto, resulta fundamental que los pacientes que se

encuentren cursando con una enfermedad como la psoriasis, consulten previamente a un profesional de la salud antes de iniciar cualquier tratamiento alternativo.

La combinación de tratamientos convencionales con extractos naturales puede ofrecer un enfoque más holístico para manejar los síntomas en la psoriasis. Si embargo, se requiere de investigación para evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo de estos tratamientos complementarios (76,77).

2.13. Cuachalalate (*A. adstringens*)

El cuachalalate es una especie endémica de México que pertenece a la familia Anacardiaceae, es ampliamente reconocido en la medicina tradicional Purépecha para el tratamiento de desórdenes dermatológicos (10). Recibe otros nombres como palo santo, palo de rosa, cuachalalá, maxiterán y volador (9,129). La **Figura 8** ilustra las características de esta planta considerando sus partes principales.

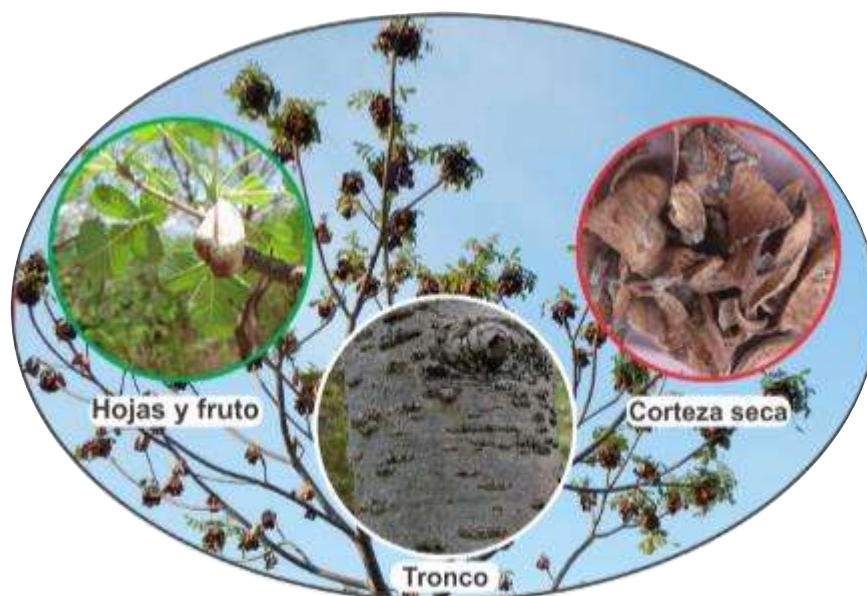


Figura 8. Partes del cuachalalate.

Algunas imágenes se tomaron de Oswaldo Téllez Valdés/Banco de imágenes/CONABIO y están bajo licencia de uso [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

2.13.1. Descripción botánica y distribución

El cuachalalate es un árbol dioico que alcanza entre 5 a 10 metros de altura. Su tronco está recubierto de una corteza gris marrón, con protuberancias características, mientras que sus hojas son oblongas y miden 6 a 15 cm (130). Los frutos son sámaras de un tamaño de 2.5 a 5 centímetros de coloración verde y forma de ala presentes en las ramas (131). El fruto cumple una doble función ya que se encarga de proteger las semillas y poder dispersarlas (anemocoria) (129). Esta especie se encuentra distribuida principalmente en el eje Neovolcánico y la Sierra Madre del Sur, abarcando estados como Sinaloa, Jalisco, Colima, Nayarit, Michoacán, Morelos, Guerrero, Oaxaca y Chiapas (129,131). Su hábitat incluye climas cálidos o semicálidos del bosque tropical caducifolio (132).

2.13.2. Uso

La corteza es la parte más utilizada de esta planta (131). Tradicionalmente se hierve en agua para preparar cocimientos que se consumen a lo largo del día. Este remedio es empleado para tratar más de 25 dolencias, entre ellas muchas conocidas en el sector salud, como la gastritis, úlceras gástrica y péptica, además de tener propiedades antibacterianas y de cicatrización de heridas y cáncer gástrico (9,132). Según registros históricos, su uso incluye aplicaciones como anticancerígeno, antipalúdico y astringente por lo que es muy frecuente emplearla por los usos tradicionales en forma de té (133).

La relevancia del cuachalalate en la medicina tradicional mexicana ha sido notoria; se le considera una de las especies más importantes debido a su amplia gama de aplicaciones terapéuticas (132). De hecho, ocupa el octavo lugar entre cuatrocientas especies útiles en el ámbito de la medicina natural y tradicional en México (134).

2.13.3. Composición química

El uso de *A. adstringens* ha llamado la atención de la comunidad científica por lo cual ha sido objeto de numerosos estudios químicos debido a su potencial terapéutico se han identificado compuestos activos en diferentes extractos (metanol, etanol, hexano y cloroformo) (126), incluyendo triterpenos, esteroides y polifenoles. Entre los

compuestos más destacados se encuentran el ácido masticadienónico, ácido hidroximasticadienónico, ácido cuachalálico, beta-sitosterol y flamenol (129,131) (**Figura 9**).

Un compuesto particularmente relevante es el ácido anacárdico, al cual se le atribuyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antimicrobianas, cicatrizante e incluso anticancerígenas (126,130,131). Este compuesto ha mostrado actividad contra infecciones bacterianas mediante mecanismos como la inhibición en bacterias patógenas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Helicobacter pylori* (129,135).

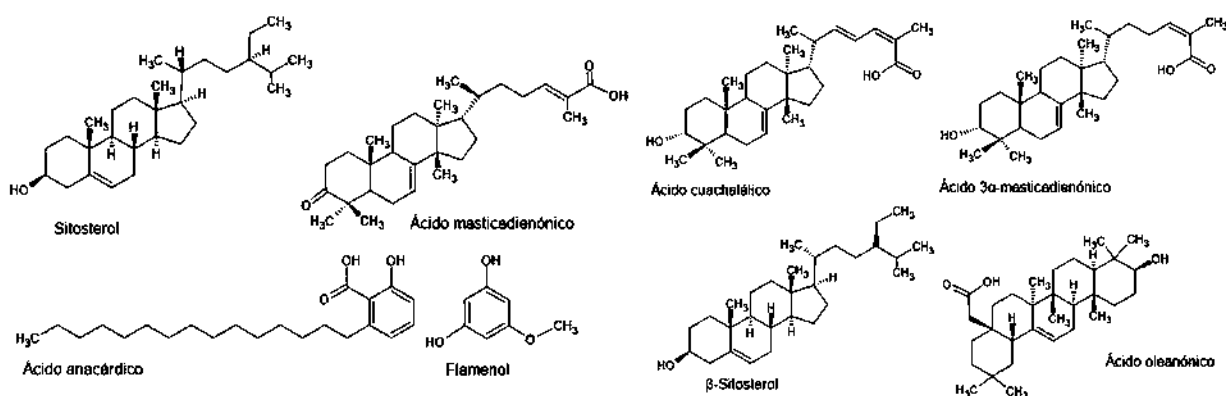


Figura 9 Estructura química de moléculas identificadas en la corteza de *A. adstringens*.

2.13.4. Fundamentos científicos para la investigación de *A. adstringens*

Un estudio etnofarmacológico previo realizado por nuestro equipo de investigación en la Meseta Purépecha demostró que la decocción acuosa de cortezas de esta planta es ampliamente utilizada como antiinflamatorio oral y tópico para sanar lesiones en la piel, utilizándose también en ungüento medicinal (133). Lo anterior propició que se caracterizara químicamente este extracto, y se evaluara su toxicidad y acción antiinflamatoria anti-IL17 *in vitro* en queratinocitos HaCaT (Esquivel García 2020). Los resultados de este estudio demostraron que el extracto acuoso de cortezas de la planta es rico en polifenoles y posee baja toxicidad sobre los queratinocitos con una acción anti-IL-17 superior a la de la dexametasona, un corticoide tópico utilizado para el tratamiento de la psoriasis (125). La caracterización química por cromatografía de

gases acoplada a masas (GC-MS) permitió identificar sus metabolitos mayoritarios, siendo el flamenol (5-metoxiresorcinol) la molécula predominantemente encontrada en el extracto analizado, misma que no ha sido estudiada con respecto a su actividad antipsoriásica (125).

2.13.5. Conservación y riesgos del uso intensivo del cuachalalate

A pesar de que se ha descrito las múltiples propiedades e importancia medicinal, el cuachalalate enfrenta riesgos asociados a su sobreexplotación. Ha sido considerada como una especie vulnerable de acuerdo a su distribución y al tipo de vegetación donde se desarrolla (124). Se estima que anualmente se recolectan aproximadamente 57,500 kilos de corteza en el centro-sur de México (132). Se ha indicado también la ausencia de plántulas, representando el 63% en individuos adultos, siendo esto importante para la regeneración, característica de especies en riesgo (124). El descortezamiento excesivo puede resultar letal para los árboles debido al daño al floema y cambium vascular. Además, esta especie presenta una baja regeneración natural debido a las limitaciones en su producción sexual (129,132).

Es necesario promover prácticas sostenibles para su recolección y conservación ya que esta especie no se encuentra protegida por leyes nacionales, solo se ha catalogado como vulnerable por la IUCIN (124), lo cual es fundamental para continuar investigando sus compuestos activos con vistas de desarrollar aplicaciones terapéuticas seguras y efectivas como en el caso de la psoriasis.

3. JUSTIFICACIÓN

El extracto acuoso derivado de la corteza de *A. adstringens*, es utilizado extensamente por la medicina tradicional Purépecha para tratar afecciones dermatológicas. Previamente se demostró que dicho extracto inhibe *in vitro* la producción de IL-8 en cultivos de queratinocitos estimulados por IL-17 en forma significativamente superior a la dexametasona, un fármaco reconocido en el tratamiento de la psoriasis.

Aunque estos resultados son promisorios y demuestran el carácter antiinflamatorio *in vitro* del extracto acuoso de esta planta, una evaluación detallada de su actividad antipsoriásica *in vivo* es necesaria con vistas a generar nueva evidencia científica que confirme su potencial farmacológico por vía tópica para el manejo terapéutico de la psoriasis.

4. HIPÓTESIS

El extracto acuoso de cortezas de *Amphiterygium adstringens* posee un efecto antipsoriásico *in vivo* a nivel tópico en un modelo murino de psoriasis inducida con imiquimod.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Evaluar la actividad antipsoriásica *in vivo* del extracto acuoso derivado de cortezas de *Amphipterygium adstringens*.

5.2. Objetivos específicos

- a) Determinar el contenido de fenoles, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides en el extracto acuoso de *A. adstringens*.
- b) Analizar la influencia del extracto aplicado por vía tópica sobre la severidad de la psoriasis, la esplenomegalia, y los comportamientos nociceptivos en un modelo animal de psoriasis por inducción con imiquimod.
- c) Evaluar el impacto del extracto sobre los cambios histológicos en la piel murina y el bazo.
- d) Determinar la actividad del extracto sobre la producción de citocinas proinflamatorias (IL-22, IL-23, TNF- α , INF- γ) a nivel cutáneo.

6. ESTRATEGIA METODOLÓGICA

La estrategia experimental llevada a cabo en el presente trabajo de investigación se representa en la **Figura 10**.

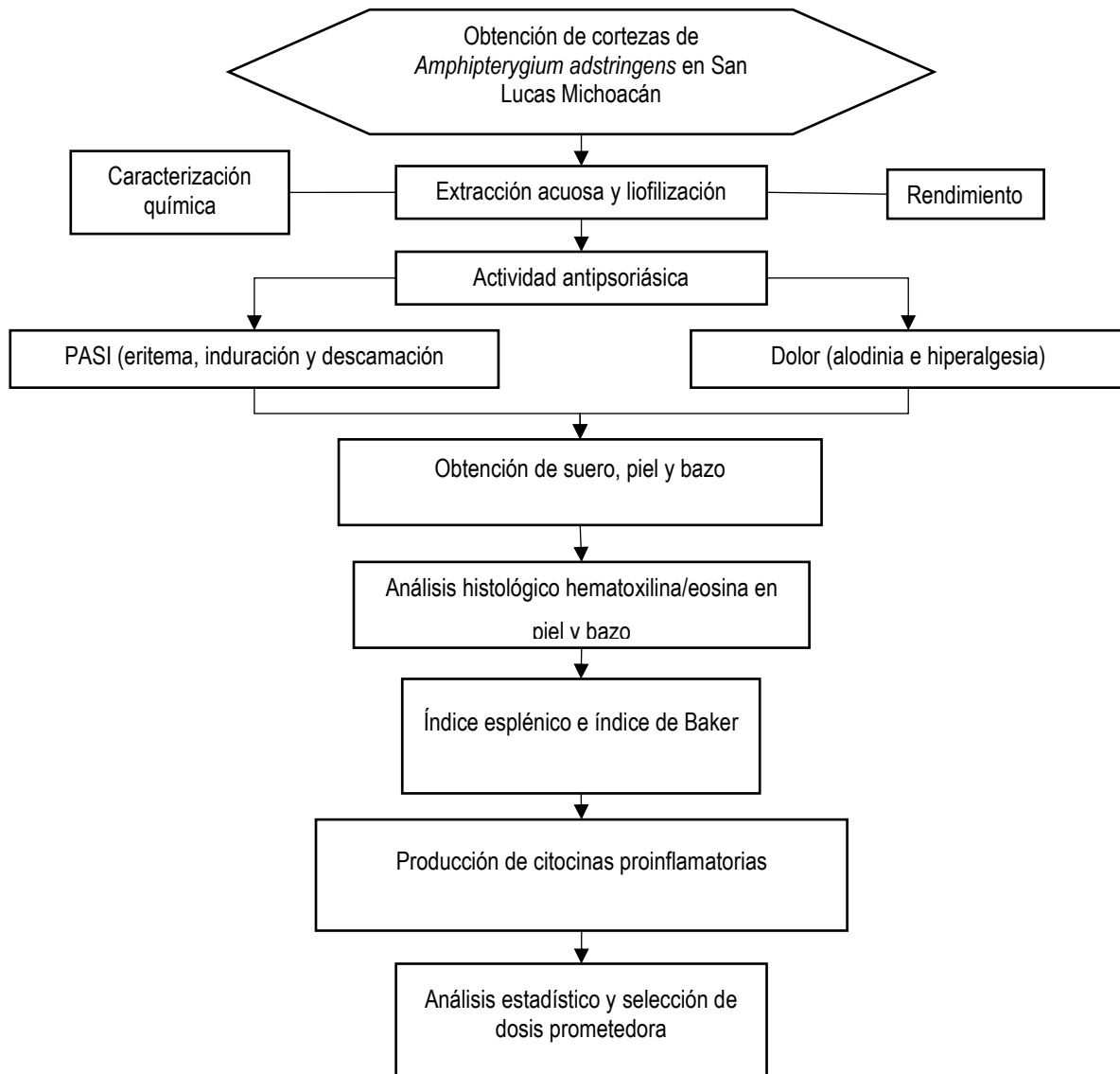


Figura 10 Estrategia metodológica empleada en este trabajo de investigación

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. Recolección de la especie y obtención del extracto acuoso de *A. adstringens*

La corteza de *A. adstringens*, se recolectó en la localidad de San Francisco, ubicada en el municipio de San Lucas, Michoacán, México. La especie fue identificada botánicamente y un ejemplar fue depositado en el Herbario IEB perteneciente al Instituto de Ecología A.C. Centro Regional del Bajío de Pátzcuaro, Michoacán (folio:256881). Antes de su uso, las cortezas se lavaron con agua a temperatura ambiente ($\approx 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) para eliminar suciedad e impurezas. Después de lavarse, la corteza se secó en un horno con flujo de aire a una temperatura $40\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ para reducir la humedad del material evitando su contaminación y facilitar su molienda hasta un tamaño de partícula $\leq 800\text{ }\mu\text{m}$, lo que permitió obtener un polvo seco de la corteza (DBP).

En un matraz balón se colocaron 40 g de DBP con 400 mL de agua y se inició una extracción a ebullición bajo reflujo durante 1 h para simular su uso tradicional por la población Purépecha como decocción. El extracto crudo (CE) fue filtrado y después se sometió a un proceso de liofilización. El CE se mantuvo en tubos con cierre hermético y en refrigeración hasta su uso. El rendimiento de extracción de extracción fue determinado de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Rendimiento de extracción} = \left(\frac{\text{gramos de CE obtenidos}}{\text{gramos de DBP iniciales}} \right) \times 100$$

La determinación del rendimiento de extracción proporcionó información sobre la cantidad de extracto bioactivo obtenido con relación a la materia prima utilizada.

7.2. Caracterización química del CE de *A. adstringens*

El polvo liofilizado correspondiente al CE se disolvió en agua hasta alcanzar una concentración de 1 mg/mL y continuar con los análisis que se describen a continuación.

7.2.1. Determinación de fenoles totales

Para la determinación de fenoles totales en el CE se llevó a cabo un procedimiento que consistió en adicionar 250 µL de reactivo de Folin-Ciocalteu al 50% en agua. A esta mezcla le fueron incorporados 250 µL de carbonato de sodio al 75% y 250 µL del CE. Las muestras fueron homogéneamente mezcladas y luego incubadas en baño maría a una temperatura controlada de 40 °C durante 30 minutos. Tras este periodo, se añadieron 2 mL de agua destilada para diluir la mezcla. Posteriormente, se leyó la absorbancia de las muestras utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 750 nm. El contenido de fenoles totales en el CE se expresó como equivalentes de ácido gálico por gramo de muestra (mg GAE/g de muestra) (136).

7.2.2. Determinación de ácidos hidroxicinámicos totales

Para determinar el contenido total de ácidos hidroxicinámicos en el CE se añadieron 500 µL de la muestra, junto con 1 mL de ácido clorhídrico a una concentración de 0.5 M, y 1 mL de reactivo de Arnow, que consiste en una solución de nitrito de sodio al 2.125 M y 1.5 mL de agua destilada. Después de homogenizar las muestras, se midió su absorbancia a una longitud de onda de 525 nm. Los resultados se expresaron en equivalentes de ácido clorogénico por gramo de muestra (mg ChAE/g de muestra), lo que proporciona información sobre la cantidad total de ácidos hidroxicinámicos presentes en el CE (137).

7.2.3. Determinación de proantocianidinas totales

Para determinar el contenido total de proantocianidinas, se utilizaron 650 µL de la muestra, a los cuales se les añadieron 130 µL de una solución que contiene sulfato de amonio férrico dodecahidratado al 2% en ácido clorhídrico al 2 M. La mezcla fue homogenizada y posteriormente se le incorporaron 3900 µL de butanol ácido, preparado con n-butanol y ácido clorhídrico en una proporción 95:5. Tras una nueva

homogenización, la mezcla fue cubierta con papel aluminio y se incubó a una temperatura de 95°C durante 40 minutos. Al finalizar este tiempo, la mezcla se enfrió rápidamente con hielo durante 10 minutos y se dejó reposar a temperatura ambiente durante otros 5 minutos antes de leer su absorbancia a una longitud de onda de 550 nm (A550 nm). Los resultados obtenidos fueron expresados como equivalentes de cloruro de cianidina por gramo de muestra (mg CChE/g de muestra) (138).

7.2.4. Determinación de flavonoides totales

La evaluación del contenido total de flavonoides se llevó a cabo añadiendo 2 mL de la muestra junto con 2 mL de una solución al 2% de cloruro de aluminio. La mezcla resultante fue homogenizada y luego incubada a temperatura ambiente (20 °C) durante un período aproximado de una hora para permitir que los flavonoides reaccionaran adecuadamente con el cloruro. Después del tiempo establecido, la mezcla fue nuevamente homogenizada antes de proceder a medir su absorbancia a una longitud de onda de 415 nm. Los resultados obtenidos fueron expresados como equivalentes de quercetina por gramo de muestra (mg QE/g de muestra) (139).

7.3. Análisis del efecto antipsoriásico *in vivo* del extracto acuoso de *A. adstringens* en un modelo de psoriasis inducida con imiquimod

Dadas las similitudes del modelo de psoriasis inducida con imiquimod con la psoriasis humana, la actividad antipsoriásica del CE fue evaluada sobre este modelo animal. Se utilizaron ratones de la cepa C57BL/6 de 8 semanas de edad con un peso alrededor de 21 g. Estos animales procedían del Bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM-Juriquilla y se mantuvieron durante el periodo experimental en el Bioterio de la Facultad de Ciencias Naturales de la UAQ en condiciones estándar a una temperatura de 22±2 °C, humedad relativa de 45 a 60%, ciclos de 12 h luz y 12 h oscuridad. Además, se les proporcionó agua y alimento *ad libitum*.

Todos los experimentos siguieron regulaciones del IASP (International Association for the Study of Pain) (113). Además, de que se siguieron los protocolos establecidos por

la guía de los institutos Nacionales de Salud para el cuidado y uso de Animales de Laboratorio (NIH Publication No. 80-23 revisada en 1993) (112) y la normativa mexicana sobre el uso de animales de experimentación (NOM-062-ZOO-1999-220801). Los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) se manejaron según lo establecido en la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002.

Después del periodo de aclimatación de una semana en las condiciones del Bioterio de la FCN se formaron grupos de 5 roedores para distribuirlos como se indica en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Grupos experimentales utilizados para determinar el efecto antipsoriásico *in vivo* del extracto de cortezas de *A. adstringens*.

Grupo	Descripción
Vaselina	Este grupo sirvió como referencia, donde solo se contempló el uso del vehículo (vaselina).
Imiquimod (IMQ)	En este grupo, se indujo psoriasis en los ratones mediante la administración tópica de imiquimod al 5% (Quimara®, Laboratorios Liomont, MX).
IMQ+Tracolumus	En este grupo control positivo, se indujo psoriasis en los ratones mediante la administración tópica de imiquimod al 5%. Adicionalmente, los animales fueron administrados con una crema de tacrolimus (Traderma® 0.1%). Este fármaco, inhibidor de la calcineurina, se usa por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis, permitiendo evaluar la eficacia del CE frente a un tratamiento conocido.
IMQ+CE 25 mg/kg	En este grupo, se indujo psoriasis en los ratones mediante la administración tópica de imiquimod al 5%. Además, los animales recibieron un tratamiento tópico con el CE de <i>A. adstringens</i> a una concentración de 25 mg/kg.
IMQ+CE 50 mg/kg	En este grupo, se indujo psoriasis en los ratones mediante la administración tópica de imiquimod al 5%. Además, los animales fueron administrados con un tratamiento tópico del CE de <i>A. adstringens</i> a una concentración de 50 mg/kg.
IMQ+CE 100 mg/kg	En este grupo, se indujo psoriasis en los ratones mediante la administración tópica de imiquimod al 5%, mismos que recibieron un tratamiento tópico con el CE de <i>A. adstringens</i> a concentración de 100 mg/kg.

Una vez formados los grupos se procedió a rasurar la piel dorsal de los ratones. Posteriormente, se administró la crema de imiquimod las mañanas durante un total de 7 días, excluyendo al grupo control. Dos horas después de esta aplicación, se les aplicó por los mismos 7 días el tratamiento correspondiente vaselina, tracolimus o el CE (25, 50 o 100 mg/kg).

Durante el periodo experimental se registraron los consumos de agua y alimento y se evaluó el nivel de severidad de la psoriasis utilizando el PASI teniendo en cuenta la presencia de eritema, descamación y grosor de la piel evaluados de manera independiente. Las puntuaciones se clasifican en escala de 0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = grave; 4 = extremadamente grave.

La puntuación total del PASI se obtuvo con ayuda una calculadora (**Figura 4**, <https://pasi.corti.li/>) que sirvió como una medida de la gravedad de las lesiones de psoriasis inducidas por imiquimod (141,142). También se valoró el comportamiento nociceptivo de los ratones como se describe en el punto 7.4.

A los 8 días del inicio del tratamiento los ratones fueron anestesiados, para minimizar el dolor con una sobredosis de pentobarbital sódico a dosis de 100 mg/kg de peso corporal, administrada por vía intraperitoneal y se llevó a cabo su eutanasia (NOM-062-ZOO-1999-220801). Se verificó la muerte del animal mediante la ausencia de reflejos y la falta de respuesta a estímulos externos. Posteriormente, se recolectó la sangre, piel y el bazo que sirvieron para determinar los cambios histológicos después de la aplicación de los tratamientos y la producción de citocinas proinflamatorias.

7.4. Valoración del comportamiento nociceptivo en los roedores

Después de las 8 horas de aplicados los diferentes tratamientos (vehículo, tracolimus y preparaciones del CE) se procedió a realizar la evaluación de los comportamientos nociceptivos en los animales. Para ello se consideró la evaluación de la alodinia e hiperalgesia en el modelo animal.

Los comportamientos nociceptivos fueron determinados mediante métodos no invasivos previamente descritos (72) considerando la aplicación de estímulos en las

patas traseras de los ratones utilizando filamentos de Von Frey. El primero de ellos calibrado con una fuerza de 10 mN (1 g), considerado un estímulo inofensivo que no activa los nociceptores cutáneos bajo condiciones normales. El segundo filamento estuvo calibrado a una fuerza de 250 mN (26 g) que permite activar los nociceptores (Stoelting Co., Wood Dale, IL, USA).

Se construyeron cursos temporales para evaluar la sensibilización inducida por imiquimod durante los 7 días de la administración en todos los grupos tratados. Esta evaluación se llevó a cabo en ambas patas traseras. Antes de iniciar las pruebas, los animales fueron colocados en cajas acrílicas sobre una malla metálica elevada durante aproximadamente 30 minutos para permitirles aclimatarse al entorno de las pruebas (142,143). Se realizaron tres rondas de 10 estimulaciones cada una en la base del tercer dedo de la superficie plantar del ratón para obtener un promedio del número de respuestas de retirada de patas (103).

Una respuesta positiva al filamento que ejerce fuerza de 10 mN indicaría la presencia de alodinia, mientras que una respuesta al filamento de 250 mN sería interpretado como presencia de hiperalgesia. Las respuestas positivas se consideran positivas al observar la retirada de pata por parte del animal, estos estímulos se consideran como respuesta de alodinia o hiperalgesia mecánica secundaria, ya que el estímulo se da en la pata trasera del animal una zona alejada de donde se les aplico el imiquimod. Este enfoque integral permite evaluar la eficacia a los tratamientos frente a las lesiones inducidas por el imiquimod, a su vez también nos proporciona información sobre el mecanismo subyacente a la nocicepción y la respuesta inflamatoria asociada a esta condición dermatológica (72).

7.5. Cálculo del índice esplénico

El índice esplénico determina el crecimiento relativo del bazo con relación al peso corporal, bajo la influencia de los tratamientos y el Imiquimod. Para ello, los datos del peso corporal y peso del bazo el día del sacrificio fueron registrados y analizados de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\text{Índice esplénico} = \left(\frac{\text{peso del bazo (g)}}{\text{peso corporal (g)}} \right) \times 100$$

El índice esplénico proporciona una medida útil para detectar cambios fisiológicos o patológicos que puedan ocurrir en respuesta a diferentes tratamientos. El aumento del índice esplénico indica una respuesta inflamatoria o el incremento de la inmunidad por infecciones, enfermedades autoinmunes o toxicosis. Mientras que, si existe una disminución de este índice podría indicar una mejoría en la salud del animal o una respuesta terapéutica efectiva, dados los efectos sistémicos de los tratamientos en estudio, reflejando un estado de homeostasis más equilibrado.

7.6. Análisis histológico y determinación del índice de Baker

La piel y bazo fueron conservados después del sacrificio preservándolos en solución de paraformaldehído (PFA). Para la inclusión en parafina los tejidos se lavaron con solución PBS con la finalidad de retirar la solución PFA y se realizó la deshidratación del tejido en series graduadas de alcohol (70%, 80%, 90%, 100%). Aclarando con Xilol e incrustando en parafina con la finalidad de formar bloques.

Se realizaron cortes histológicos de 5 μm con microtomo y se montaron en portaobjetos para finalmente realizar la tinción Hematoxilina eosina la cual consistió en primeramente desparafinar con Xilol y alcohol descendente (100%, 90%, 80%, 70%). Se realizó la tinción de Hematoxilina con su enjuague para posteriormente exponer las laminillas a la eosina al 1% y montar las laminillas cubriéndolas con resina sintética y cubreobjetos.

Posteriormente se determinó el índice de Baker. El índice de Baker ofrece una perspectiva histológica de la piel psoriásica, permitiendo evaluar el impacto de tratamientos específicos sobre la histología cutánea (80). Para este análisis se seleccionaron tres observadores entrenados con conocimientos de histología. Para ello, se realizó la observación microscópica de cortes histológicos de 6 μm de la piel. Se realizó el ensayo a doble ciego, de modo que los observadores, ni los investigadores responsables conocieran a qué grupo pertenecía cada muestra. Los

parámetros histológicos evaluados se presentan en la **Tabla 4** junto al puntaje máximo posible según el daño observado (80).

Tabla 4. Puntuación histológica de Baker para la psoriasis. Tomado de B.S. Baker et al. 1992 (80)

Estrato córneo		Epidermis		Dermis	
Abscesos de Munro	0 a 2.0 puntos	Adelgazamiento supra papilar	0 a 0.5 puntos	Infiltrado linfocitario	
		Alargamiento de las crestas	0 a 1.0 puntos	Leve	0 a 0.5 puntos
Hiperqueratosis	0 a 0.5 puntos	Engrosamiento de las crestas	0 a 0.5 puntos	Moderado	0 a 1.0 puntos
		Acantosis	0 a 0.5 puntos	Severo	0 a 2.0 puntos
Paraqueratosis	0 a 1.0 puntos	Mitosis en 3 crestas	0 a 0.5 puntos	Congestión papilar	0 a 0.5 puntos
		Pérdida de la capa granular	0 a 1.0 puntos		

7.7. Determinación de los niveles de citocinas pro-inflamatorias en homogenados de piel

La piel de todos los grupos experimentales se homogenizó en solución PBS con 2% de inhibidor de proteasa y posteriormente se centrifugó (12.000 rpm a 4 °C durante 10 min). El sobrenadante se recuperó y se conservó a -70 °C para su análisis. Antes de la determinación de citocinas en la piel, se determinó la concentración de proteínas en los sobrenadantes mediante el método de Bradford. La concentración de IL-23, IL-22, TNF- α e IFN- γ se midió mediante kits de ELISA tipo sándwich ELISA MAX™ (BioLegend®, E.U.A), siguiendo los protocolos del fabricante midiendo la concentración de citocinas a una absorbancia de 450 nm en un lector de placas. La concentración de citocinas se calculó mediante una curva estándar para cada citocina con las interleucinas de referencia.

7.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó para evaluar las diferencias significativas entre los grupos experimentales. A continuación, se describen los métodos estadísticos utilizados para cada parámetro estudiado.

En la evaluación del contenido de fenoles, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides de la corteza de *A. adstringens* se utilizó una prueba t-student para para comparar las variables que cumplieran con los supuestos de normalidad y homocedasticidad, mientras que para aquellas que no cumplieran con estos requisitos, se empleó la prueba de Wilcoxon. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando el valor de p fue $\leq 0,05$.

Para realizar el análisis estadístico de la evolución de peso corporal, alimento y agua consumidos, se aplicó una prueba ANOVA de una vía para determinar si existían diferencias significativas entre los grupos experimentales. El PASI se evaluó mediante una prueba t emparejada para comparar las medias antes y después del tratamiento en cada grupo (n=5). Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

El área bajo la curva del PASI se calculó para cada grupo (n=5) y se comparó mediante una prueba ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$.

Los comportamientos nociceptivos se evaluaron mediante el curso temporal del promedio \pm SEM de retirada de patas en respuesta a filamentos von Frey de diferentes fuerzas (n=5). Se aplicó una ANOVA de dos vías seguida de la prueba Student-Newman-Keuls para determinar las diferencias significativas entre los grupos. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

El área bajo la curva de las conductas nociceptivas se calculó para cada grupo (n=5) y se comparó mediante una prueba ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls. Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$.

El índice esplénico se evaluó como promedio \pm SEM para cada grupo (n=5). Se utilizó una ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls para comparar

las medias entre los grupos. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

El índice de Baker se evaluó en estrato córneo, epidermis y dermis mediante una ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls para comparar las medias entre los grupos ($n=5$). Las diferencias fueron consideradas significativas cuando $p < 0,05$. La producción de mediadores proinflamatorios se representó como media \pm SEM para cada grupo. Se utilizó una ANOVA de una vía seguida de una prueba post hoc Tukey para comparar las medias entre los grupos. Las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

8. Resultados

8.1 Obtención del extracto acuoso de corteza de *A. adstringens*

La **Figura 11** representa la apariencia del extracto de *A. adstringens* liofilizado, mientras que en la **Tabla 5** podemos observar los rendimientos de extracción obtenidos.



Figura 11. Extracto liofilizado de *A. adstringens*.

Tabla 5. Rendimiento de extracción del extracto acuoso de cortezas de *A. adstringens*

Extracto	Método de extracción	% de Rendimiento
<i>Amphipterygium adstringens</i>	Decocción acuosa	27,56 ± 0.03818

8.2 Determinación del contenido de fenoles totales, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides en el extracto.

La **Tabla 6** muestra el contenido en fenoles totales, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides presentes en el extracto acuoso de *A. adstringens*, mismos que fueron comparados con el Oligopin®, un extracto comercial también obtenido de la corteza de un árbol, específicamente del pino marítimo francés (*Pinus*

pinaster) también conocido como Pycnogenol®, con reconocidas propiedades como antiinflamatorio (144) y analgésico (145). Además, este extracto se ha sugerido como un potencial candidato natural para atenuar la sintomatología de la psoriasis (146) cuyos metabolitos bioactivos principales son los polifenoles. Los resultados demuestran que el extracto acuoso de *A. adstringens* presenta un mayor contenido de flavonoides que el Oligopin®, mientras que los contenidos en ácidos hidroxicinámicos en ambos extractos fueron similares. En contraste, el contenido de fenoles y proantocianidinas en el Oligopin® fue marcadamente superior comparativamente al extracto de cuachalalate.

Tabla 6. Contenido de fenoles, ácidos hidroxicinámicos, proantocianidinas y flavonoides presentes en la corteza de *A. adstringens*.

Muestra	Fenoles	Ácidos Hidroxicinámicos	Proantocianidinas	Flavonoides
<i>Amphipterygium adstringens</i> (CE)	137 ± 1.72 mg GAE/g ^b	215.2±4.18 mg ChAE/g ^a	8.00±1.19 mg CChE/g ^b	9.546 ± 3.19 mg QE/g* ^b
Oligopin®	386.6 ± 37.5 mg GAE/g* ^a	218.8±4.95 mg ChAE/g ^a	79.48±1.19 mg CChE/g* ^a	3.905± 0.28 mg QE/g ^a

Valores que comparten la misma columna con diferente letra indica que existe una diferencia estadísticamente significativa para un p valor ≤ 0,05 (t-student para variables que cumplen con supuestos que requieren pruebas paramétricas y Wilcoxon para las que no cumplen con tales condiciones y requieren análisis con pruebas no paramétricas).

GAE equivalentes de ácido gálico, ChAE equivalentes de ácido clorogénico, CChE equivalentes de cloruro de cianidina, QE equivalentes de quercetina. CE. Extracto Crudo

8.3 Análisis de la actividad antipsoriásica del extracto de *A. adstringens* sobre un modelo in vivo de psoriasis inducida con imiquimod.

En la **Figura 12** se muestra la apariencia de la piel de los ratones al momento del sacrificio. Estas imágenes son cruciales para documentar el efecto de los distintos tratamientos sobre la severidad de la psoriasis en los diversos grupos experimentales.



Figura 12. Presentación fenotípica de las pieles de los ratones tratados 7 después del inicio del tratamiento.

Los ratones de la cepa C57BL/6 fueron tratados con IMQ diariamente exceptuando el grupo control de vaselina. Posterior a 2 h de la administración con el IMQ se aplicaron los tratamientos sobre el dorso de los ratones.

A) Grupo vaselina, B) Grupo Imiquimod, C) Grupo A. adstringens a 100 mg/kg, D) Grupo A. adstringens a 50 mg/kg, E) Grupo A. adstringens a 25 mg/kg, F) Grupo Tacrolimus.

Puede apreciarse en la **Figura 12** la presencia de cambios morfológicos en la piel de los animales de los diferentes grupos experimentales. Las características más representativas por cada grupo experimental se describen a continuación:

- **Grupo control Vaselina:** No se observó presencia de eritema, descamación o induración en la piel de los ratones de este grupo control, sirviendo como un punto de referencia esencial para las comparaciones con los otros grupos tratados.
- **Grupo de psoriasis inducida con Imiquimod:** Después de aproximadamente tres días posteriores al inicio de los tratamientos los ratones que se trataron con imiquimod mostraron lesiones cutáneas principalmente caracterizadas por inflamación, descamación y enrojecimiento, característicos de la psoriasis,

reflejando el éxito del imiquimod para recrear las características fenotípicas de la enfermedad.

- **Grupo A. *adstringens* a 100 mg/kg:** En este grupo, se observó una disminución moderada del eritema, induración y descamación propios de la enfermedad.
- **Grupo CE A. *adstringens* a 50 mg/kg:** Los ratones de este grupo obtuvieron una mejoría mayor que aquellos administrados con 100 mg/kg de CE. De hecho, la descamación en este grupo fue casi nula, mientras que la presencia de eritema e induración fue mínima, similar a la observada en el grupo control vaselina.
- **Grupo CE A. *adstringens* a 25 mg/kg:** Al igual que los grupos tratados con dosis más altas del extracto, se observó una mejoría notable de la inflamación, eritema y descamación. Esto sugiere que, incluso a una dosis menor, el extracto es capaz de disminuir las características psoriasiformes en la piel, indicando un potencial terapéutico significativo.
- **Grupo control positivo Tacrolimus:** En este grupo se observó una disminución de la presencia de eritema e induración; sin embargo, la descamación persistió a lo largo del período de evaluación.

7.4 Evolución del peso corporal, consumo de alimentos y agua en los grupos experimentales

El registro de la evolución de peso corporal, ingesta de agua y alimentos permite evaluar el impacto de los tratamientos sobre el bienestar de los ratones. La **Figura 13** ilustra el comportamiento del peso corporal de los animales a lo largo del periodo experimental.

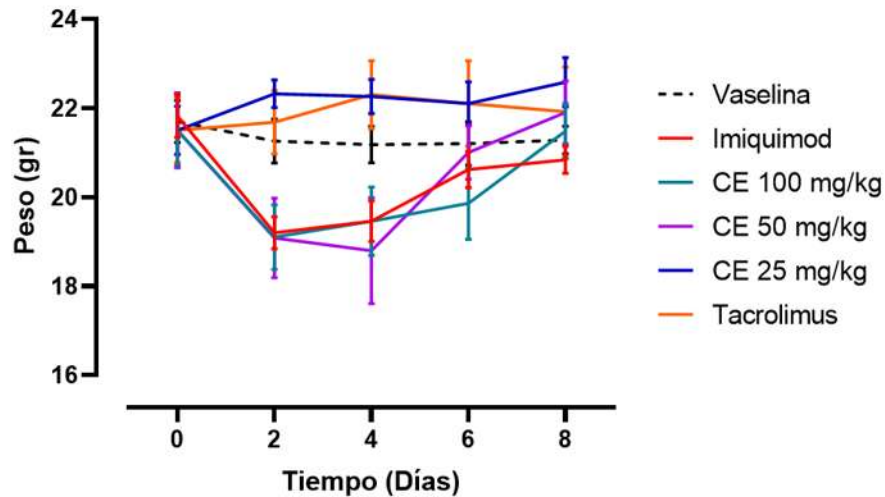


Figura 13. Evolución de peso corporal de los animales durante la administración de los tratamientos

Cada punto en la gráfica representa la media \pm error estándar (media \pm SEM, n=5)

Las características más importantes en cuanto a la evolución del peso corporal por grupo experimental se detallan a continuación.

- **Grupo control de vaselina:** presentado con la línea punteada negra, este grupo mantuvo un peso constante a lo largo de los días de estudio.
- **Grupo de inducción con imiquimod:** este grupo mostró una pérdida significativa de peso corporal con relación al grupo control, fundamentalmente dos días después de la administración. Sin embargo, hacia los últimos días de tratamiento, los animales comenzaron a ganar peso, sugiriendo que los ratones comenzaron a adaptarse al estrés inducido por el fármaco.
- **Grupos de CE A. adstringens:** En los grupos que recibieron dosis de 100 mg/kg y 50 mg/kg, se observó una disminución de peso corporal hacia el segundo día del tratamiento. Sin embargo, a partir de este momento hubo una tendencia sostenida hacia la ganancia de peso, la mejoría siendo más pronunciada en el grupo que tratado con 50 mg/kg, el cual alcanzó un peso mayor el último día de tratamiento. Por otro lado, el grupo que recibió una dosis de 25 mg/kg mostró

un aumento inicial del peso que se mantuvo constante hasta el final del tratamiento, lo que indica un efecto positivo del extracto incluso a dosis más bajas.

- **Grupo control positivo:** El grupo tratado con tacrolimus se observó una mejoría en el peso corporal, alcanzando valores superiores a los registrados por el grupo control.

Consumo diario de alimento y agua

La **Figura 14 A** muestra el alimento consumido por los grupos experimentales a lo largo del experimento. Se observa que, a partir del tercer día, hubo una disminución en el consumo de alimento en los grupos tratados con imiquimod y en aquellos que recibieron CE a dosis de 50 mg/kg y 100 mg/kg. Sin embargo, esta disminución se revirtió hacia los últimos días del tratamiento. En contraste, el grupo tratado con tacrolimus y CE a dosis de 25 mg/kg, mantuvieron un consumo constante de alimento, comportándose de manera similar al grupo control. Sugiriendo que estos tratamientos contribuyeron a una mejoría en el bienestar general de los animales permitiéndoles alimentarse sin dificultades.

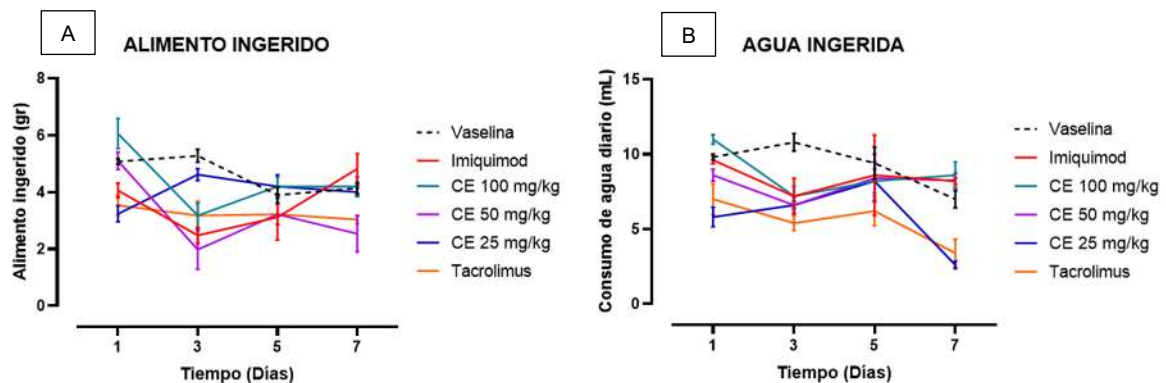


Figura 14. Alimento y agua ingerido durante los 7 días de tratamiento.

Cada punto representa la media \pm error estándar (media \pm SEM, n=5)

La **Figura 14 B** presenta el consumo diario de agua por parte de los animales durante el estudio. Se evidencia que el grupo control registró un mayor consumo diario de agua en comparación con los grupos tratados con el extracto y el imiquimod. Es destacable que el grupo tratado con CE a 100 mg/kg de *A. adstringens* mantuvo un consumo constante de agua a lo largo de los 7 días de tratamiento. Por otro lado, el grupo tratado con Tacrolimus mostró un consumo de agua aún menor que aquellos que recibieron el extracto a diversas dosis, siendo la dosis de CE 25 mg/kg la que resultó en el menor consumo de agua.

8.5 Evaluación del nivel de severidad de la psoriasis (PASI)

En la **Figura 15** se presentan los resultados obtenidos en los criterios de PASI con respecto a la presencia de induración, eritema y descamación, la puntuación acumulada se muestra como el PASI score. La evaluación del PASI al final de los tratamientos nos demostró que el IMQ indujo al cabo de los 7 días una psoriasis moderada con puntaje PASI de 9.

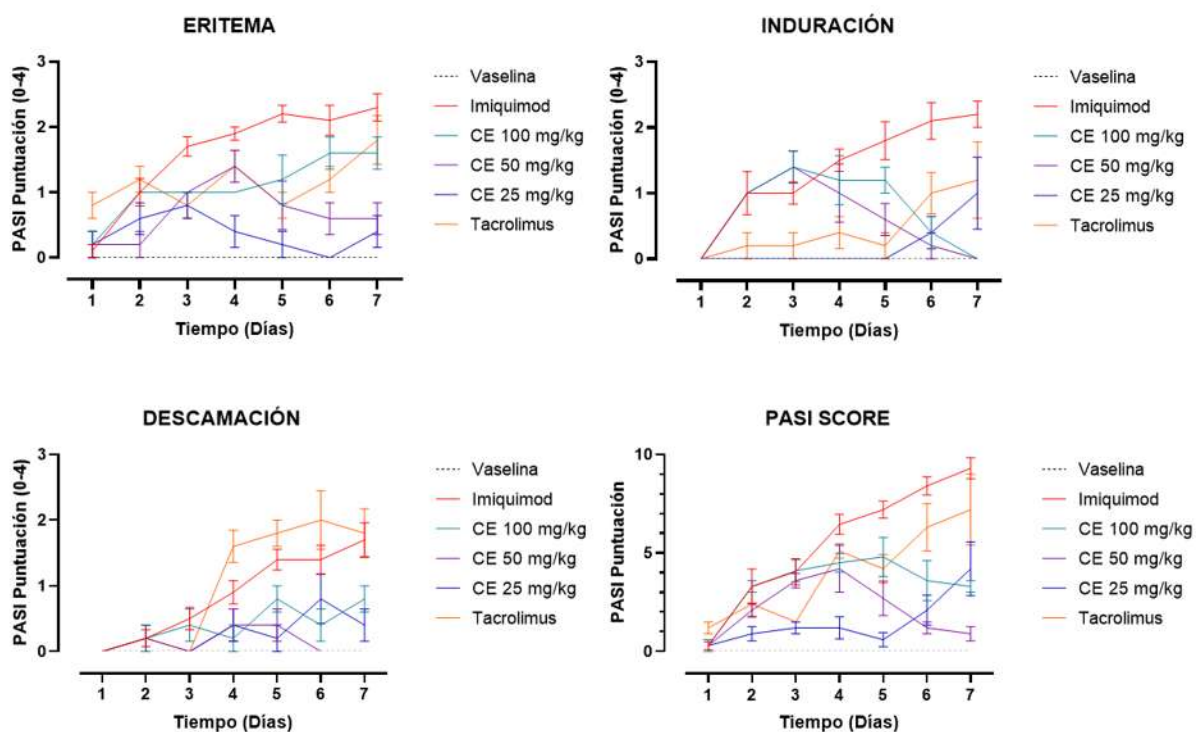


Figura 15. Determinación del PASI en los grupos experimentales.

Cada punto representa la media \pm error estándar (media \pm SEM, n=5)

El comportamiento en cuanto al PASI de cada grupo experimental se describe a continuación:

- **Grupo Control Vaselina:** El grupo control se mantiene una piel normal, sin lesiones cutáneas aparentes, por lo que no se constató induración, eritema y/o descamación.
- **Grupo Imiquimod:** se muestra un aumento en el PASI score obteniendo una psoriasis moderada.
- **Grupo CE 100 mg/kg:** En este grupo se notó que se revirtieron las características de eritema, induración y descamación hacia el quinto día del tratamiento.
- **Grupo CE 50 mg/kg:** de igual manera que en el grupo anterior se mejoraron las características de la piel, cabe destacar que este grupo presentaba aún menor la induración, eritema y descamación que el grupo de 100 mg/kg.
- **Grupo CE 25 mg/kg:** En este grupo, se observó una mejora significativa en el PASI a partir del segundo día alcanzando niveles similares a los del grupo control. Se observa la disminución del eritema, la descamación y la induración. Consecuentemente, el puntaje de PASI total mostró una reducción considerable, lo que nos indica una respuesta positiva del tratamiento a esta dosis.
- **Grupo control positivo Tacrolimus:** De manera similar, se observó una disminución del eritema y la induración en este grupo. No obstante, persistió cierta descamación. Se registró una disminución en el puntaje del PASI total, en comparación con el grupo tratado con imiquimod.

En aras de visualizar de manera más clara y gráfica los cambios en el eritema, descamación e induración de los diferentes grupos en tratamiento se determinó, con base al puntaje PASI, previamente mostrado el área bajo la curva propia de cada grupo experimental, misma que aparece representada en la **Figura 16**.

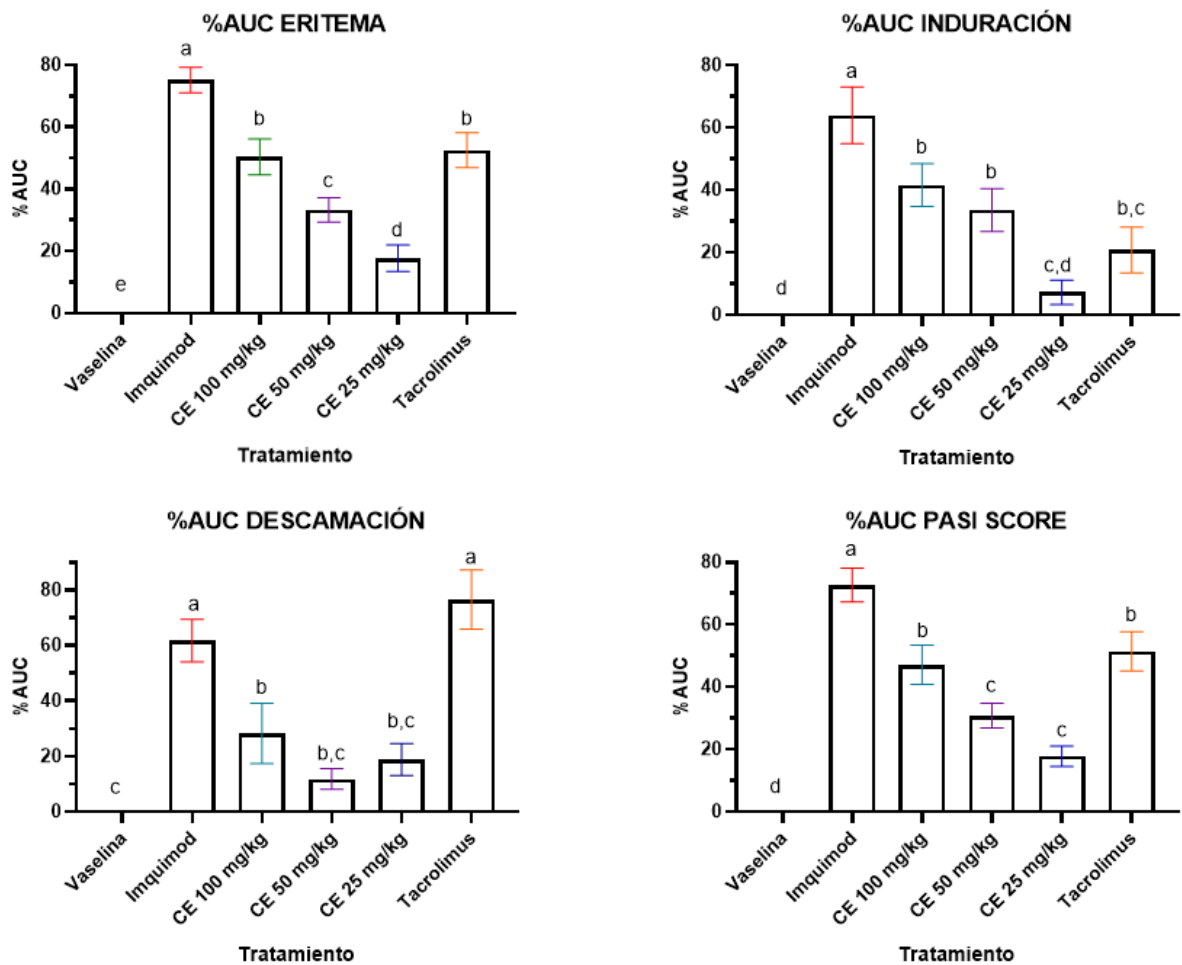


Figura 16. Área bajo la curva del PASI en los grupos experimentales.

Área bajo la curva de criterios de PASI (n=5). Se representa el promedio \pm SEM. Las letras distintas encima de las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. Prueba de ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls, $p < 0.05$

Un análisis de la **Figura 16** permite apreciar que el grupo que mostró la mejoría más significativa en torno a los criterios del PASI es el grupo que se trató con el extracto de

A. adstringens a una dosis de 25 mg/kg logrando disminuir el eritema, la descamación y el engrosamiento de la piel comportándose de manera muy similar al grupo control. El extracto administrado a 100 mg/kg mostró un comportamiento similar al del tacrolimus. En contraparte, tal y como se esperaba, el grupo imiquimod al que se le indujo psoriasis, mostró los valores mayores en términos de eritema, induración y descamación, lo que fue concordante con los rasgos morfológicos observados a nivel cutáneo (**Figura 12**).

8.6 Evaluación de las conductas nociceptivas en los grupos experimentales

La evaluación de las conductas nociceptivas, específicamente la alodinia e hiperalgia mecánica secundaria en las patas traseras de los animales, se realizó a lo largo de los 7 días de duración del tratamiento. Este enfoque permitió observar el impacto de los tratamientos sobre la sensibilidad al dolor en el modelo

La **Figura 17** muestra las conductas nociceptivas de los diferentes grupos experimentales. La alodinia se refiere a una respuesta dolorosa a estímulos que normalmente no son dolorosos, mientras que la hiperalgia, implica una respuesta exagerada a estímulos dolorosos. Dada la diferencia en los tratamientos empleados, los comportamientos nociceptivos de los animales mostraron diferencias en los grupos experimentales tratados con el IMQ y el extracto de *A. adstringens*. A continuación, se describen los principales hallazgos encontrados.

- **Grupo Control Vaselina:** En este grupo, no se observó un aumento notable del dolor, lo que indica que las conductas alodínicas e hiperalgias se mantuvieron dentro de rangos normales.
- **Grupo Imiquimod:** Se manifestó un incremento de las conductas alodínicas e hiperalgias a lo largo del experimento, lo que sugiere una mayor sensibilidad a los estímulos nociceptivos en los animales de este grupo.
- **Grupo CE 100 mg/kg:** En esta dosis se mostró una disminución de las conductas de alodinia e hiperalgia, comportándose de manera similar al grupo control.

- **Grupo CE 50 mg/kg:** Igualmente, en este grupo también se observó que las conductas nociceptivas disminuyeron, lo que sugiere un efecto analgésico para tratar la psoriasis.
- **Grupo CE 25 mg/kg:** Se presentó la mayor reducción en las conductas nociceptivas tanto para la alodinia e hiperalgesia, superando a las otras dosis de *A. adstringens*.
- **Grupo control positivo Tacrolimus:** De manera similar se observó un efecto positivo sobre las conductas nociceptivas, observando mejoría en la alodinia a partir del día 4 del tratamiento.

La **Figura 18** muestra el análisis de los comportamientos nociceptivos, considerando el área bajo la curva (AUC) del curso temporal representado en la **Figura 17**. Esta estrategia permite evaluar cuantitativamente la alodinia e hiperalgesia entre los diferentes grupos en tratamiento.

En lo que respecta a la alodinia, la administración tópica del CE a 25 mg/kg mostró la disminución más importante de este comportamiento, mientras que el resto de los grupos experimentales disminuyeron la alodinia hasta niveles similares a los del grupo control con vaselina. Estos resultados sugieren que el extracto de *A. adstringens*, posee un efecto significativo en la reducción de la alodinia inducida por imiquimod.

En cuanto a la hiperalgesia, el extracto de cuachalalate a las tres dosis utilizadas (100, 50 y 25 mg/kg) redujo significativamente esta conducta nociceptiva alcanzando niveles similares al control. La capacidad del CE de *A. adstringens* de reducir la alodinia e hiperalgesia sugiere el potencial de este extracto como analgésico para el manejo terapéutico de la psoriasis.

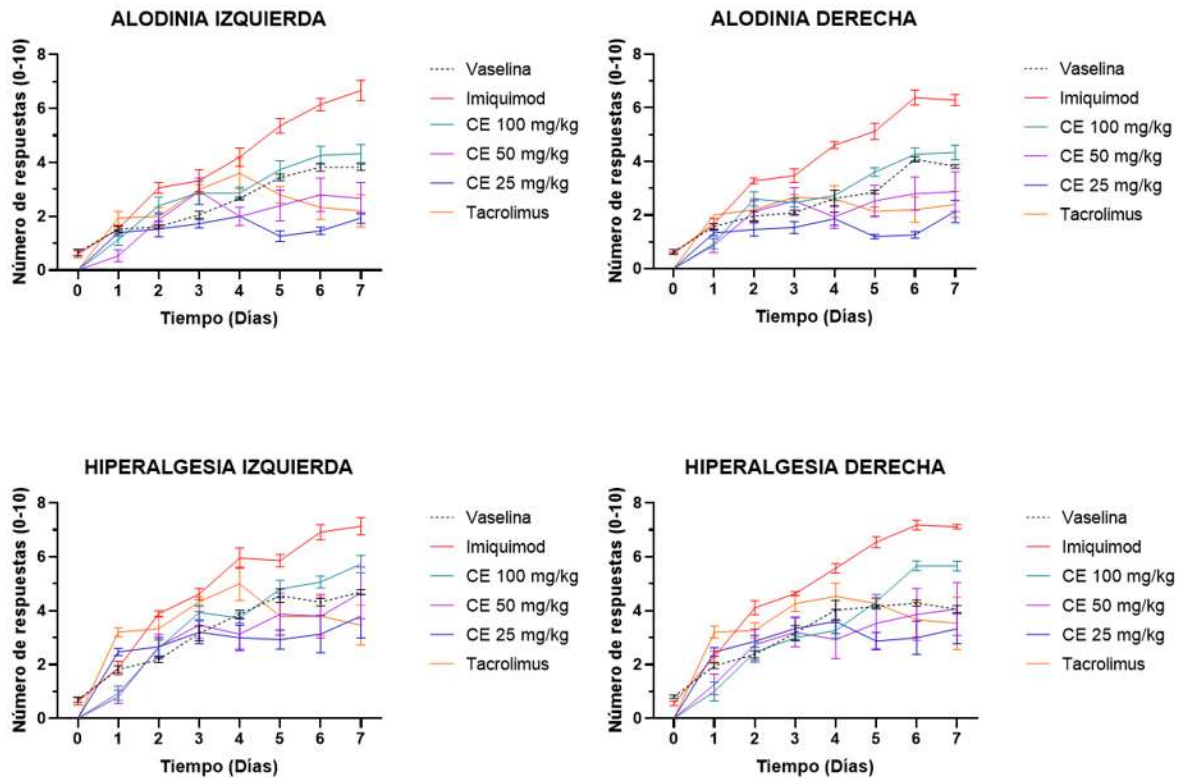


Figura 17 Curso temporal de los comportamientos nociceptivos en los grupos tratados con el IMQ y el extracto de *A. adstringens*.

Los datos representan el curso temporal del promedio \pm SEM de retirada de patas (derecha e izquierda) en 10 aplicaciones de filamentos von Frey de dos fuerzas de flexión diferentes, 10 mN (alodinia) y 250 mN (hiperalgesia), evaluados en los diferentes grupos ($n=5$), después de la administración del IMQ al 5% (línea roja).

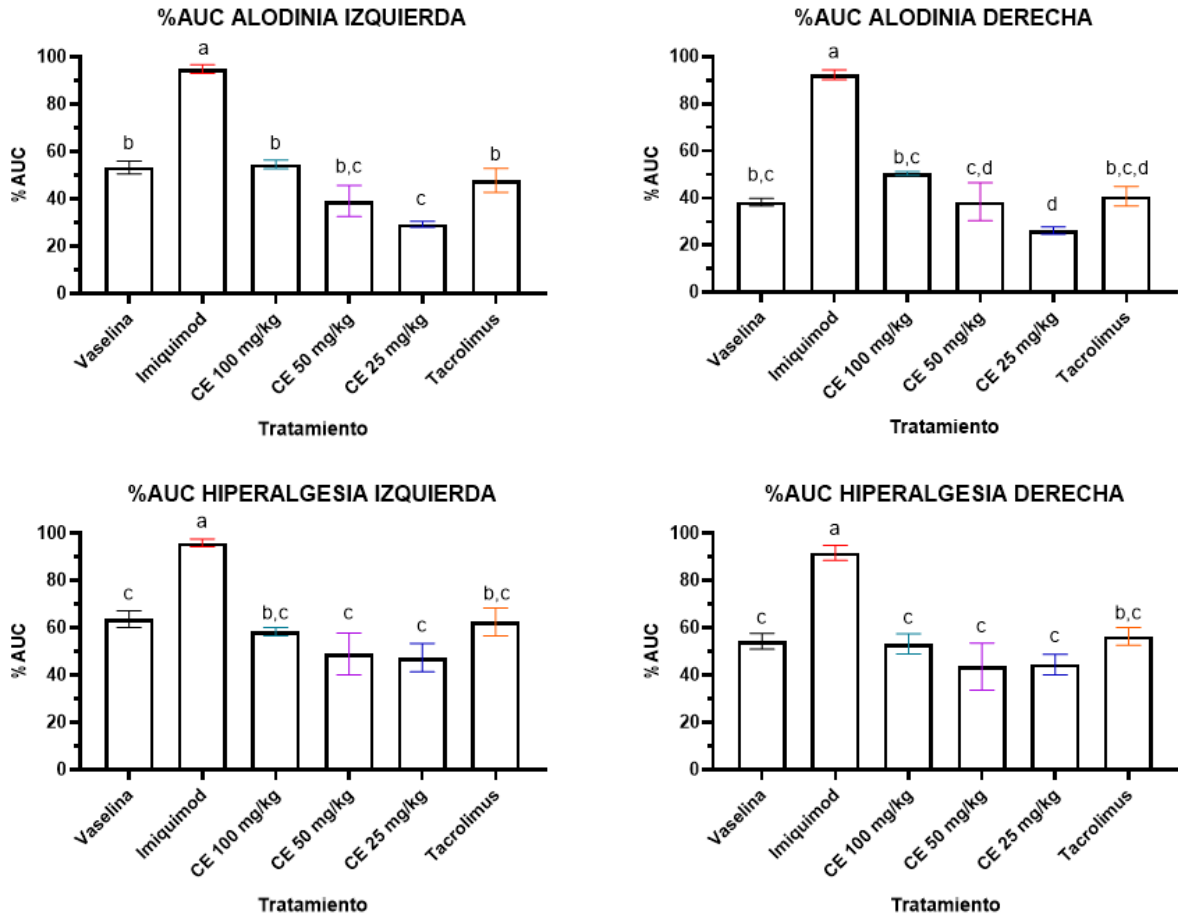


Figura 18 Área bajo la curva de las conductas nociceptivas considerando la inducción de psoriasis y el tratamiento con el extracto de *A. adstringens*.

Se muestra el promedio del área bajo la curva de conductas nociceptivas \pm SEM de retirada de patas (derecha e izquierda) en 10 aplicaciones de filamentos von Frey de dos fuerzas de flexión diferentes, 10 mN (alodinia) y 250 mN (hiperalgesia). Las letras distintas encima de las columnas indican diferencias estadísticamente significativas a $p < 0.05$. ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls ($n=5$).

8.7 Análisis histológico del bazo

La **Figura 19** muestra la estructura histológica del bazo en los grupos experimentales. El bazo contiene la pulpa blanca, caracterizada por la presencia de folículos linfáticos y células reticuloendoteliales, y la pulpa roja, que es rica en sinusoides vasculares. Los hallazgos más representativos encontrados en los grupos experimentales fueron los siguientes:

- **Grupo control:** El bazo del grupo control no presenta cambios histopatológicos significativos.
- **Grupo imiquimod:** Se observa una hiperplasia de la pulpa blanca del 80% en el grupo tratado con Imiquimod.
- **Grupo CE 100 mg/kg:** Se observa una hiperplasia de pulpa blanca de 100% (+++).
- **Grupo CE 50 mg/kg:** Se observa una hiperplasia de pulpa blanca de 100% (++)
- **Grupo CE 25 mg/kg:** Se observa una hiperplasia linfoide al 100%.
- **Grupo Tacrolimus:** Se observa una hiperplasia linfoide al 100%.

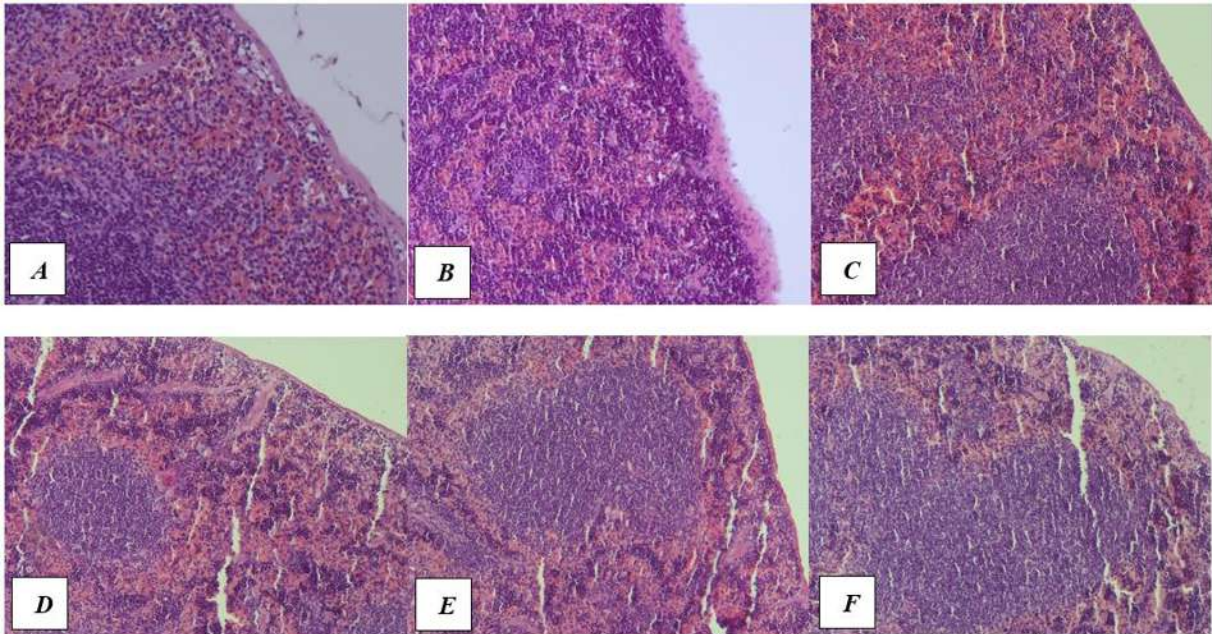


Figura 19 Histología del bazo

Secciones histológicas de bazo A. Grupo control B. Grupo imiquimod C. Grupo CE 100 mg/kg, D. Grupo CE 50 mg/kg, E. Grupo CE 25 mg/kg y F. Grupo Tacrolimus. Tinción H&E

8.8 Determinación del índice esplénico.

En el presente estudio se determinó la presencia de esplenomegalia a través del cálculo del índice esplénico, definido como el aumento persistente del tamaño del bazo, cuya determinación considera el peso relativo del bazo en relación con el peso corporal al momento del sacrificio. Lo anterior teniendo en cuenta que el tamaño normal del bazo varía con la altura y el peso corporal.

La **Figura 20** permite visualizar las variaciones del índice esplénico bajo los efectos de los diferentes tratamientos. Los hallazgos más significativos de este parámetro por grupo experimental se detallan a continuación.

- **Grupo Control Vaselina:** Se observa un bazo de tamaño normal y morfología características típicas.
- **Grupo Imiquimod:** El tratamiento con imiquimod indujo un incremento significativo en el tamaño del bazo versus el grupo control.
- **Grupo CE 100 mg/kg:** Comparativamente el grupo tratado con el IMQ, el tratamiento con 100 mg/kg del CE provocó una disminución del tamaño del bazo, indicando un efecto modulador sobre la inflamación sistémica provocada por el imiquimod.
- **Grupo CE 50 mg/kg:** Con respecto al grupo tratado con el Imiquimod, pudo observarse una disminución significativa del tamaño del bazo de casi la mitad. Aunque no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo tratado con el CE a 100 mg/kg, pudo verificarse que, con esta dosis, existió una tendencia hacia la disminución de la esplenomegalia.
- **Grupo CE 25 mg/kg:** Con respecto al grupo tratado con el Imiquimod, pudo constatar una disminución significativa del tamaño del bazo. El tamaño del bazo mostró resultados similares a la dosis de 100 mg/kg.
- **Grupo control positivo Tacrolimus:** El tacrolimus generó una disminución significativa del tamaño del bazo provocada por el IMQ. Este efecto fue similar

a lo observado con el grupo que recibió 25 y 50 mg/kg del extracto de *A. adstringens*.

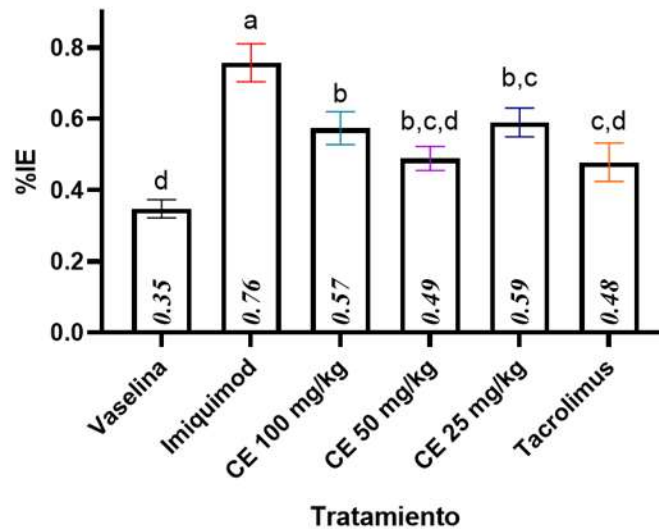


Figura 20 Determinación de índice esplénico (% IE).

Los valores representados muestran la media \pm SEM. Letras distintas encima de las columnas indican diferencias estadísticamente significativas. ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls. $p < 0.05$, $n = 5$

8.9 Análisis histológico de la piel

La **Figura 21** muestra el análisis histológico realizado a la piel de los ratones en estudio. Los hallazgos más importantes por grupo experimental se muestran a continuación:

- **Grupo Control Vaselina:** No se observaron cambios histológicos significativos en la piel de este grupo.
- **Grupo Imiquimod:** Se constató la presencia de hiperqueratosis al 100%, hiperplasia papilar al 100%, infiltración multifocal de polimorfonucleares en la dermis al 80%, obliteración de folículos pilosos al 100%, y una placa inflamatoria de polimorfonucleares en el estrato córneo al 20%.

- **Grupo CE 100 mg/kg:** Se observó la presencia de una placa inflamatoria, los cambios histológicos se observan disminuidos con respecto al grupo IMQ, fundamentalmente en lo referente a paraqueratosis, a la presencia y engrosamiento de las crestas la cual fue mayor en el grupo IMQ.
- **Grupo CE 50 mg/kg:** Con relación al grupo de 100 mg/kg se observó una hiperqueratosis disminuida e hiperplasia. Respecto al grupo IMQ se observó una mejora en la hiperqueratosis y la presencia de infiltrado linfoide con una menor congestión papilar.
- **Grupo CE 25 mg/kg:** Con respecto al grupo IMQ, se observa una hiperqueratosis al 50%, además de una hiperplasia papilar al 10%.
- **Grupo control positivo Tacrolimus:** Se disminuyó la presencia de paraqueratosis además de que este grupo se observó sin cambios histopatológicos notables al 30%, una hiperqueratosis de 80%, la epidermis con células inflamatorias al 30%, dermatitis en 40%, hiperplasia papilar 30% y concentración de queratina tipo perlas 10%.

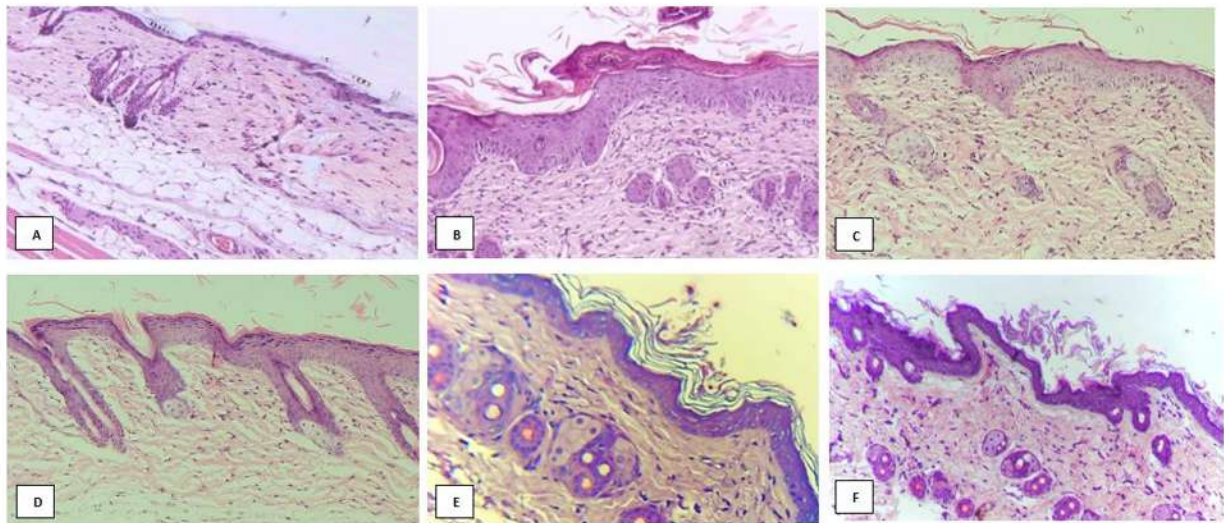


Figura 21. Características histológicas de la piel.

Secciones histológicas en piel A. Grupo control, B. Grupo imiquimod C. Grupo extracto 100 mg/kg, D. extracto a 50 mg/kg, E. extracto a 25 mg/kg, G. Grupo Tacrolimus. Tinción H&E

En resumen, el grupo tratado con imiquimod presentó cambios histológicos a nivel cutáneo pronunciados, con mayor infiltración inflamatoria y alteraciones estructurales en la dermis y epidermis. En contraste, el grupo tratado con el CE de *A. adstringens*, fundamentalmente a las dosis de 25 y 50 mg/kg mejoró significativamente la hiperqueratosis e hiperplasia papilar.

8.10 Determinación del índice de Baker

Dado que el índice de Baker examina en forma semi-cuantitativa los hallazgos histológicos más relevantes en el estrato córneo, epidermis y dermis, los resultados obtenidos por cada uno de los estratos cutáneos se detallan a continuación.

Índice de Baker en estrato córneo

La **Figura 22** representa las características histológicas evaluadas en el estrato córneo por el índice Baker en términos de la presencia de los microabscesos de Munro, la hiperqueratosis y paraqueratosis. A continuación se describen los resultados obtenidos.

- **Microabscesos de Munro:** La aparición de microabscesos de Munro, que son acumulaciones de neutrófilos en el estrato córneo, es un hallazgo característico en la psoriasis. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de microabscesos de Munro entre los grupos tratados con las distintas dosis (100, 50 Y 25 mg/kg) del CE de *A. adstringens* y el grupo que recibió tacrolimus. Sin embargo, sí se observó una diferencia significativa entre estos grupos y los animales que recibieron imiquimod tópico. Esto sugiere que tanto el extracto de *A. adstringens* como el tacrolimus tendrían un efecto similar en la reducción de los microabscesos de Munro.
- **Hiperqueratosis:** La hiperqueratosis se refiere al engrosamiento del estrato córneo debido a un aumento en la producción de queratina. En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en la hiperqueratosis entre la mayoría

de los grupos en tratamiento. Sin embargo, el grupo que recibió la dosis de 25 mg/kg del CE de *A. adstringens* exhibió una menor hiperqueratosis en comparación al grupo IMQ y aquellos tratados con 100 y 50 mg/kg del extracto de *A. adstringens*. Este hallazgo sugiere a esta dosis, el extracto podría ser particularmente efectivo en reducir el engrosamiento del estrato córneo, lo cual es un aspecto importante en el manejo de la psoriasis.

- Paraqueratosis:** La paraqueratosis es un trastorno de la queratinización caracterizado por la presencia de núcleos en las células del estrato córneo, lo que indica una maduración anormal de las células. En este estudio, se observó una diferencia significativa entre el grupo tratado con imiquimod y el control positivo tratado con tacrolimus. Los grupos tratados con el extracto de *A. adstringens* mostraron una tendencia modesta hacia la disminución de este parámetro.

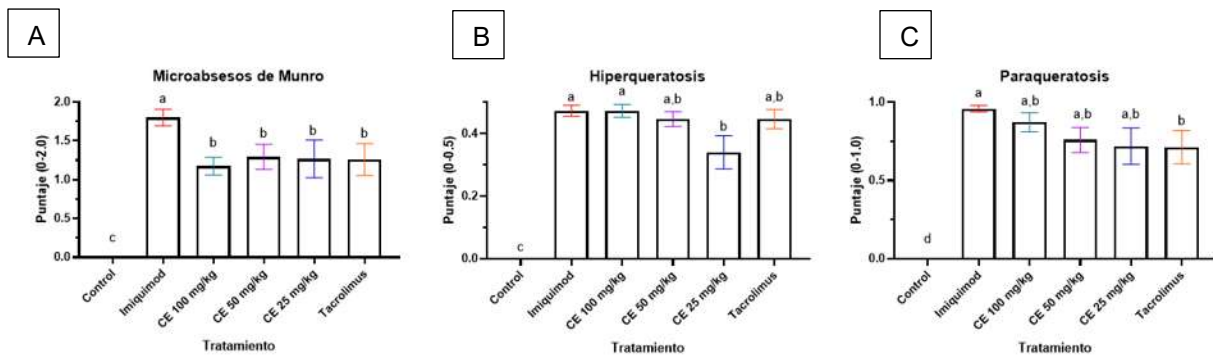


Figura 22. Índice de Baker en estrato córneo.

Índice de Baker evaluando los tres criterios principales A. Microabscesos de Munro, B. Hiperqueratosis, C. Paraqueratosis $p < 0.05$ prueba de ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls

En resumen, el análisis histopatológico del estrato córneo reveló que el CE de *A. adstringens* fundamentalmente a 25 mg/kg puede tener efectos beneficiosos en la reducción de los microabscesos de Munro y la hiperqueratosis.

Índice de Baker a nivel epidérmico

La **Figura 23** revela los hallazgos histopatológicos más relevantes considerados en el índice de Baker en los grupos tratados con el IMQ, el extracto de *A. adstringens* y el tacrolimus. Un análisis pormenorizado se muestra a continuación:

- **Adelgazamiento suprapapilar:** Se observó un efecto positivo del grupo tratado con tacrolimus, donde se evidenció un mayor adelgazamiento suprapapilar. Además, los grupos que recibieron CE de *A. adstringens* a dosis de 100 y 25 mg/kg también mostraron presencia de adelgazamiento suprapapilar. Este hallazgo sugiere que el extracto acuoso puede tener un impacto beneficioso en la reducción del grosor de la epidermis en áreas suprapapilares, lo cual es un aspecto importante en el tratamiento de la psoriasis.
- **Alargamiento de las crestas:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con el CE de *A. adstringens* o tacrolimus en comparación con el grupo tratado con el IMQ en este parámetro.
- **Engrosamiento de las crestas:** Los grupos administrados con el CE de *A. adstringens* a 50 y 100 mg/kg mostraron un efecto significativo al disminuir este parámetro con respecto al IMQ.
- **Acantosis:** La acantosis es un rasgo distintivo de la psoriasis, caracterizada por un engrosamiento epidérmico que se conecta con un incremento de la proliferación de los queratinocitos basales. A excepción del grupo administrado con el extracto de *A. adstringens* a 50 mg/kg, no se encontraron diferencias significativas en la acantosis entre los diferentes tratamientos evaluados.
- **Mitosis en tres crestas:** La mitosis es un indicador de la proliferación celular a nivel epidérmico. Los tratamientos con el extracto de *A. adstringens* o el tacrolimus no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre este parámetro comparativamente al grupo tratado con el IMQ.

- Pérdida de la capa granular:** Se observó que el grupo tratado con tacrolimus, así como los grupos que recibieron el CE de *A. adstringens* en diversas dosis (100, 50 y 25 mg/kg), mostraron una menor pérdida de la capa granular en comparación con el grupo tratado con IMQ. Este efecto positivo fue más notable en el grupo que recibió el extracto acuoso a 25 mg/kg, lo que sugiere que esta dosis podría ser particularmente efectiva en preservar la capa granular. La pérdida de la capa granular es un hallazgo común en la psoriasis, y su preservación es un objetivo terapéutico importante.

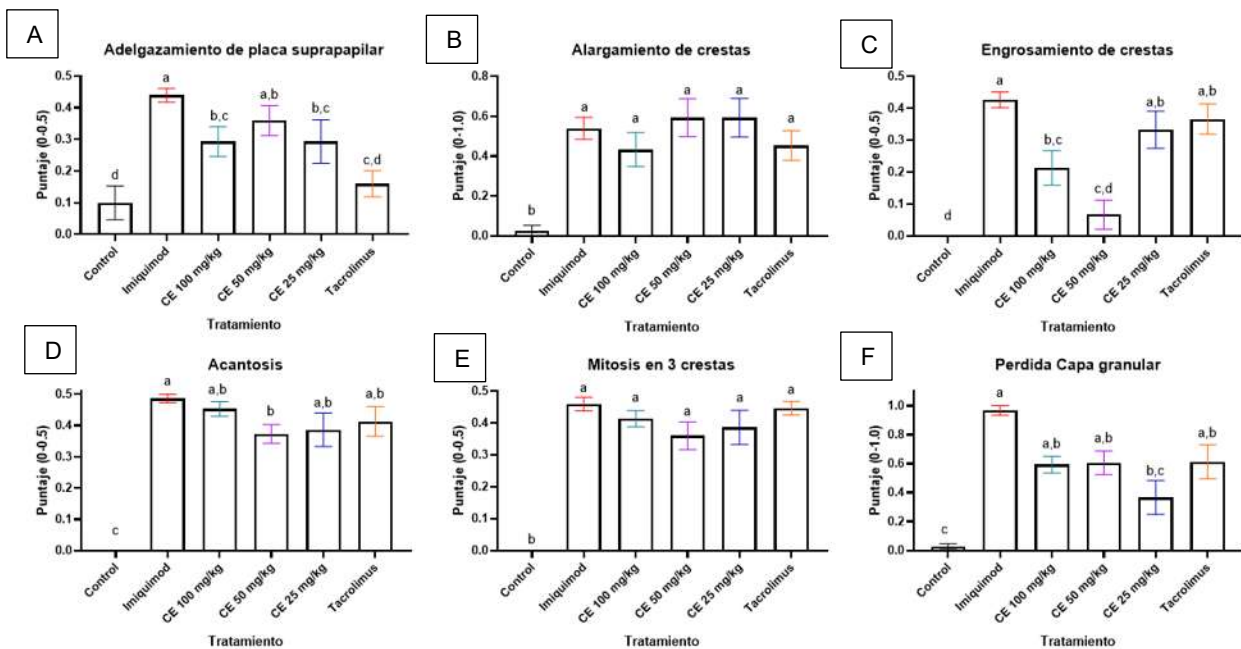


Figura 23. Índice de Baker en epidermis

Índice de Baker evaluando los 6 criterios principales en epidermis A. Adelgazamiento de la capa suprapapilar, B. Alargamiento de las crestas, C. Engrosamiento de las crestas D. Acanthisis, E. Mitosis en 3 crestas, F. Pérdida de capa granular. Las letras distintas encima de las columnas indican la existencia de diferencias estadísticamente significativas $p < 0.05$. ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls

En resumen, el análisis histopatológico en la epidermis reveló que el CE de *A. adstringens* remodela la arquitectura cutánea a nivel epidérmico en lo concerniente al

adelgazamiento suprapapilar, el engrosamiento de las crestas, la acantosis y la preservación de la capa granular.

Índice de Baker en la dermis

La **Figura 24** muestra los resultados de la determinación del índice de Baker a nivel dérmico. A continuación, se describen los hallazgos más relevantes:

- **Infiltrado linfocitario:** El infiltrado linfocitario es un indicador de la respuesta inmunológica y la inflamación en la piel. En este estudio, el mejor resultado en cuanto a la reducción del infiltrado linfocitario se obtuvo con el CE de *A. adstringens* a una dosis de 50 mg/kg. Este hallazgo sugiere que esta dosis específica del extracto podría ser particularmente efectiva en disminuir la inflamación y la respuesta inmunológica anormal asociada con la psoriasis.
- **Congestión papilar:** La congestión papilar es otro parámetro importante que se evalúa en la dermis, ya que refleja el grado de inflamación y vascularización en la piel. En este estudio, también se observó que el CE de *A. adstringens* a 50 mg/kg fue el más prometedor para reducir la congestión papilar.

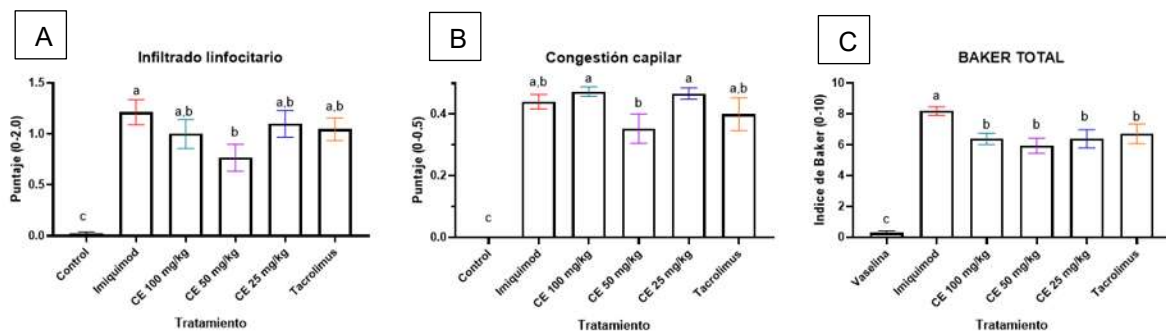


Figura 24. Puntaje total del índice de Baker a nivel dérmico.

Índice de Baker evaluando los dos criterios principales a nivel dérmico y el puntaje global del 0-10 A. Infiltrado linfocitario, B. Congestión capilar, C. Baker total (0-10 puntos) Las letras distintas encima de las columnas indican la presencia de diferencias estadísticamente significativas a $p < 0.05$. ANOVA de una vía seguida de la prueba Student-Newman-Keuls

En la presente investigación se utilizó el índice de Baker como una herramienta para para cuantificar los cambios histológicos asociados con la inducción de la psoriasis por IMQ y el impacto de las diferentes dosis del extracto acuoso de *Amphipterygium adstringens*, comparativamente al tratamiento estándar con tacrolimus. En términos del puntaje total del índice de Baker representado en la **Figura 24 C**, pudo observarse que el extracto a las tres dosis empleadas redujo significativamente el índice total en forma comparable con el tacrolimus, utilizado ampliamente por vía tópica para el manejo terapéutico de la psoriasis.

8.11 Determinación de la producción de marcadores inflamatorios a nivel cutáneo

La **Figura 25** representa la producción de marcadores inflamatorios, notablemente IL-22, IL-23, INF- γ , TNF- α en la piel murina en los diferentes grupos experimentales. A continuación, se describen los hallazgos más relevantes:

- **IL-22:** El IMQ promovió un incremento estadísticamente significativo de la producción de IL-22 en la piel murina comparativamente al grupo control. Los grupos experimentales tratados tanto con el extracto de *A. adstringens* y aquellos que recibieron el tacrolimus redujeron significativamente la producción de este mediador proinflamatorio, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre sus efectos.
- **IL-23:** El IMQ generó un incremento estadísticamente significativo de la producción de IL-23 en los homogenados de piel comparativamente al grupo control. Los grupos experimentales tratados tanto con el extracto de *A. adstringens*, así como los animales que recibieron el tacrolimus redujeron significativamente la producción de este mediador proinflamatorio, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre sus efectos.
- **INF- γ :** El IMQ generó un incremento estadísticamente significativo de la producción de IFN a nivel cutáneo comparativamente al grupo control. El tratamiento con tacrolimus provocó la mayor disminución en la producción de

este mediador vs. el extracto de *A. adstringens*. Sin embargo, aunque el extracto no mostró un efecto tan pronunciado sobre la producción de INF a los diferentes niveles de dosis, pudo reducir significativamente la generación de este mediador comparativamente al grupo IMQ.

- **TNF- α** : El IMQ mostró una tendencia hacia el incremento de la producción de TNF- α a nivel cutáneo comparativamente al grupo control. Aunque el extracto de *A. adstringens* mostró una tendencia no significativa para disminuir la producción de TNF- α promovida por el IMQ, fundamentalmente a 100 mg/kg, sus efectos fueron estadísticamente inferiores a los del tacrolimus, quien inhibió significativamente la producción de TNF- α en los homogenados de piel.

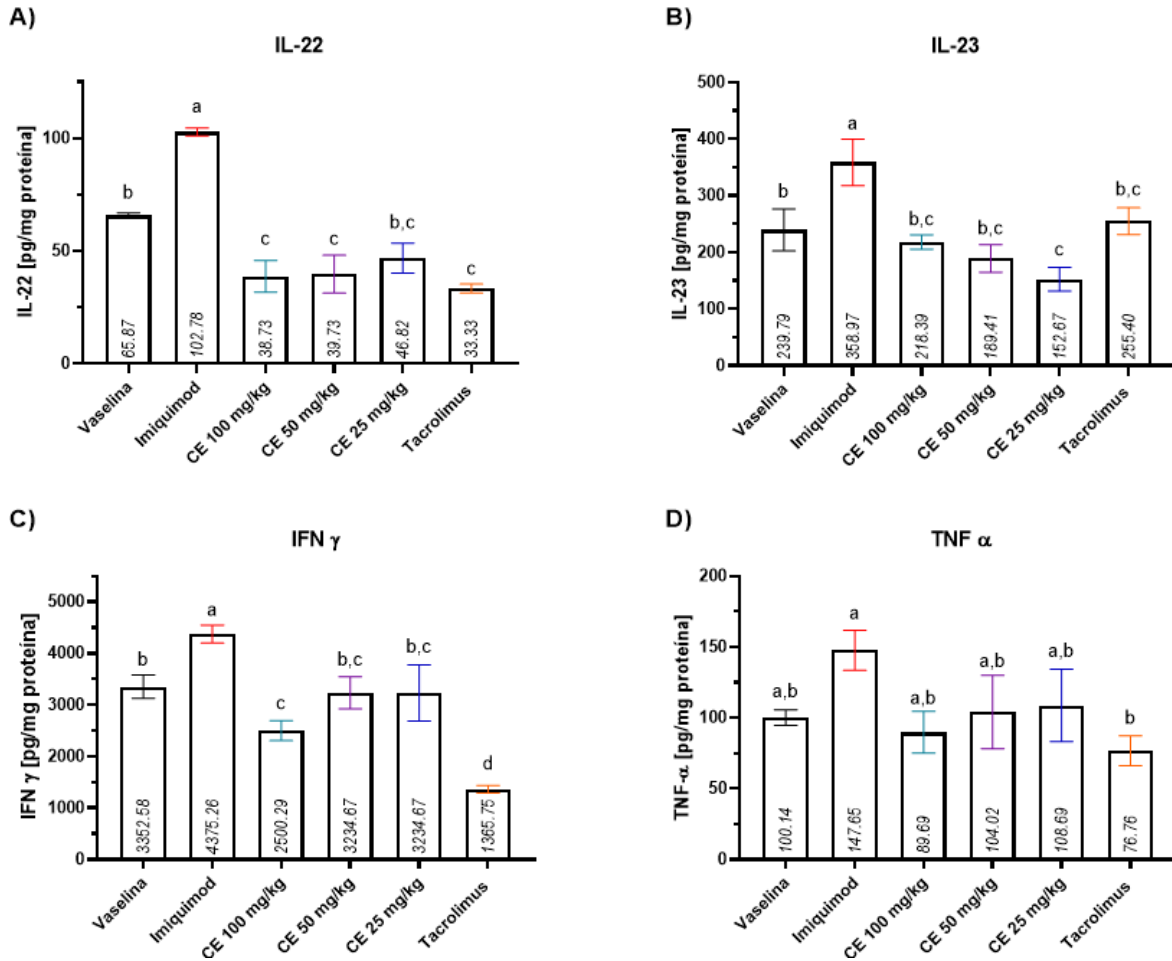


Figura 25. Efecto de los tratamientos en la producción de mediadores proinflamatorios a nivel cutáneo.

Se representa la media \pm error estándar. ANOVA de una vía seguida de una prueba post hoc Tukey. Las letras diferentes encima de las columnas representan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

9. Discusión

El modelo murino de psoriasis inducido con imiquimod (IMQ) ha sido utilizado de manera extensa para replicar la inflamación cutánea característica en la psoriasis humana, mostrando similitudes significativas no solo en las características fenotípicas e histológicas de las placas psoriásicas, sino también en el desarrollo de las lesiones (91,101). Este modelo se basa en la administración tópica de imiquimod, un ligando

de los receptores tipo Toll 7/8, que activa a los macrófagos, monocitos y las células dendríticas, desencadenando una respuesta inflamatoria en la piel (101,147).

La eficacia de este modelo radica principalmente en la capacidad para mimetizar aspectos clave de la psoriasis humana, incluyendo la infiltración de los neutrófilos y monocitos inflamatorios (103). Así como la dependencia del eje de IL17/23 (91). Sin embargo, resulta importante considerar que el mecanismo por el cual el imiquimod induce la inflamación cutánea no es conocido por completo, ya que se ha demostrado que el IMQ puede inducir respuestas independientes de TLR7 en la piel (148). A pesar de las limitaciones, el modelo de psoriasis por inducción con IMQ sigue siendo una herramienta valiosa para el estudio de la patogénesis de la psoriasis y la evaluación preclínica de las posibles terapias incluyendo el análisis de los efectos antipsoriásicos de extractos naturales como el de *A. adstringens*.

La búsqueda de tratamientos seguros y eficaces en la psoriasis ha llevado a la investigación de tratamientos empleados ancestralmente por la medicina tradicional o derivados de estos, incluyendo a los extractos de plantas (10). En la actualidad, la mayor parte de estudios disponibles en la literatura científica que involucran el uso de extractos de cuachalalate se han enfocado en demostrar su actividad farmacológica para el tratamiento de gastropatías (149–152), inflamaciones sistémicas e infecciones (153–155). En consecuencia, la información acerca de los efectos farmacológicos de los extractos de la especie en patologías cutáneas es escasa.

Se ha reportado previamente que extractos acuosos de la corteza de *A. adstringens* se emplean en la medicina tradicional Purépecha para el tratamiento de afecciones dermatológicas, mientras que el potencial anti-IL-17 del extracto acuoso y fracciones pirolíticas de la corteza de la especie fue constatado *in vitro* utilizando queratinocitos HaCaT (10,156). Lo anterior sugirió un efecto antipsoriásico por vía tópica para el extracto acuoso, que necesita ser investigado con mayor profundidad en modelos *in vivo* representativos de la enfermedad.

Los rendimientos de extracción obtenidos muestran similitud con previas extracciones de la corteza de esta especie. De hecho, el rendimiento obtenido de 27,56% es

comparable con el rendimiento de 28,6% reportado previamente para una decocción acuosa de cortezas de la especie (10). Además, en el extracto se constató la presencia importante de ácidos hidroxicinámicos y proantocianidinas. Previos estudios revelan que la corteza de la especie es rica en este tipo de moléculas, particularmente en triterpenos, esteroides, polifenoles y ácidos anacárdicos. Entre los triterpenos destacan el ácido masticadienónico, 3 α -hidroximasticadienónico, ácido oleanólico, y ácido cuachalánico (131,157). Los esteroides incluyen el β -sitosterol, conocido por sus beneficios cardiovasculares (131). Los polifenoles presentes incluyen catequinas y flavonoides como la naringenina, que tienen propiedades anticancerígenas y antidiabéticas (131). Además, los ácidos anacárdicos han mostrado potencial antimicrobiano y anticancerígeno (131,158). Un estudio previo mostró un contenido en fenoles 160.58 (mg/g) similar a lo obtenido en la presente investigación (159).

Las terapias tópicas constituyen la opción terapéutica de preferencia para la mayoría de los pacientes con psoriasis, quienes tienen formas leves o moderadas de la enfermedad (160). Las razones para tal preferencia radican en la comodidad en su administración, menor precio que terapias sistémicas o biotecnológicas y menor probabilidad de provocar eventos adversos (161).

En este estudio la administración tópica de imiquimod en ratones de la cepa C57BL/6 generó una condición cutánea similar a la que se observa en la psoriasis humana, principalmente caracterizada por la presencia de eritema, descamación y engrosamiento de la piel. Estas manifestaciones presentadas en el modelo son consistentes a lo presentado en la literatura para este modelo de psoriasis inducida (91,103).

El seguimiento del peso corporal y la ingesta de alimento indicó que el tratamiento con extracto de *A. adstringens* no impacta en estos aspectos relacionados con el bienestar animal. En cuanto a la severidad de la psoriasis, cuantificada utilizando el índice de severidad del área de psoriasis (PASI) los resultados presentados indican que la presencia de lesiones cutáneas comenzó a manifestarse a partir del segundo día de

la administración tópica de Imiquimod, lo cual es consistente a los tiempos de aparición documentados previamente en la literatura (91,162).

Contrario a lo esperado, el grupo que recibió la menor dosis del extracto de cuachalalate (25 mg/kg) mejoró significativamente la severidad de las lesiones psoriásicas comparativamente al grupo de 100 mg/kg. Este hallazgo permite suponer que las dosis elegidas no fueron las óptimas, al ser justamente la primera investigación dirigida a demostrar los efectos antipsoriásicos de este extracto. Sin embargo, el hecho de obtener los mejores efectos respecto al PASI a la dosis más baja constituye una ventaja para la farmacoterapia individualizada, en una enfermedad crónica como la psoriasis que requiere de largos períodos de tratamiento. Es aceptado que los efectos secundarios y las reacciones adversas a las terapias están sustancialmente relacionados con la dosis, y potencialmente existe un beneficio sustancial en encontrar dosis bajas y efectivas que permitan lograr óptimas relaciones riesgo/beneficio (163).

Es frecuente que las primeras investigaciones farmacológicas, al desconocer la relación dosis-efecto de los candidatos en estudio, no consideren dosis en el extremo inferior de la curva dosis-respuesta (164). En una revisión retrospectiva de 354 nuevas entidades moleculares disponibles para evaluación, aprobadas por la FDA entre 1980 y 1999, el 21% había tenido un cambio de dosis en la etiqueta; mientras que en el 79% de los medicamentos, el cambio fue una disminución de la dosis. Los autores afirmaron que este patrón es práctica común en las investigaciones farmacológicas donde mayoritariamente se evalúa la eficacia de los medicamentos cercanos a las dosis máximas toleradas (165). Estudios subsecuentes son requeridos para optimizar las dosis del extracto de *A. adstringens* en el tratamiento de la psoriasis.

Cabe señalar que los efectos inhibitorios encontrados por el extracto a 25 mg/kg para reducir el puntaje PASI total fueron superiores a los del control positivo con Tacrolimus, un reconocido agente antipsoriásico tópico, inhibidor de la calcineurina. Las diferencias de efectos sobre el PASI pudieran estar mediados por el tiempo de exposición, ya que estudios previos sugieren un efecto antipsoriásico elevado del tacrolimus después de 14 días de administración (166). En consecuencia, la incapacidad del modelo de psoriasis inducida con IMQ para investigar el impacto de tratamientos después de los

7 días de administración, pudiera estar en relación con los efectos inferiores del tacrolimus sobre el PASI vs. el extracto de *A. adstringens*.

El Imiquimod indujo alteraciones de la nocicepción en los animales tratados, particularmente alodinia e hiperalgesia mecánicas secundarias, lo que coincide con un reporte previo en este modelo animal (72). La alodinia, que se refiere a una respuesta dolorosa a estímulos que normalmente no son dolorosos, se evidenció en los grupos administrados con imiquimod, lo que podría estar asociado con una sensibilización del sistema nervioso periférico. Por otro lado, la hiperalgesia, que implica una respuesta exagerada a estímulos dolorosos, también se observó como consecuencia de la administración con IMQ, lo que indica un aumento en la percepción del dolor.

Cabe señalar que las respuestas nociceptivas en el modelo animal coinciden con investigaciones en pacientes con psoriasis donde se ha demostrado que la respuesta inflamatoria prolongada propia de las lesiones de psoriasis crónica puede causar sensibilización del sistema nervioso periférico y central, aumentando la nocicepción (167).

En este contexto, tanto el extracto de *A. adstringens* como el tacrolimus demostraron efectos inhibitorios sobre el dolor inducido por el IMQ. Los efectos sensoriales del tacrolimus se han relacionado con su impacto directo sobre las terminaciones nerviosas epidérmicas (168), desensibilizando las corrientes de calcio a través de la regulación de la vía del fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP2).

En cuanto al extracto de cuachalalate, este ha sido reconocido como analgésico por vía oral y tópica (132). Si bien el mecanismo de acción analgésico del *A. adstringens* no es conocido, esta actividad se ha relacionado con la presencia en la corteza de ácidos anacárdicos como el ácido cuachalalálico etc. (169), mismos que se han relacionado con la disminución de dolor y la mejora de la cicatrización (170–172).

Por otra parte, los resultados muestran que la administración de imiquimod impacta significativamente en la respuesta inmunológica, provocando un aumento del tamaño del bazo que se refleja como una hiperplasia esplénica, concordante con reportes previos (108,173). Este aumento en el tamaño del bazo está ampliamente relacionado

con las observaciones histológicas que reflejaron la presencia de hiperplasia de la pulpa blanca del 80% en el grupo tratado con Imiquimod vs. el control. La esplenomegalia se relaciona con la proliferación de linfocitos y otras células inmunitarias en el bazo, responsables a la respuesta inmune adaptativa. En investigaciones anteriores, se ha observado que el imiquimod actúa sobre las células B esplénicas, promoviendo su proliferación y diferenciación (105,174).

Se ha reportado que los ratones tratados con imiquimod presentan un aumento en el número de neutrófilos CD11b+, células proeritroblásticas Ter119+, macrófagos F4/80+, células B B220+ y células dendríticas CD11c+ lo que se traduce en la presencia de esplenomegalia inducida por el imiquimod (108). Es importante señalar que el bazo no juega un papel directo en el desarrollo del fenotipo psoriásico, ya que la esplenectomía no afecta la inducción de la psoriasis sobre este modelo (Shinno-Hashimoto et al. 2022). Sin embargo, la disminución de la esplenomegalia promovida por el IMQ bajo la influencia de tratamientos se ha conectado con la capacidad de las terapias de impactar en la respuesta inmunológica de forma sistémica (176).

El extracto de *A. adstringens* a todas las dosis ensayadas disminuyó significativamente la esplenomegalia inducida por el IMQ, sin embargo, sus efectos fueron más pronunciados a 25 y 50 mg/kg, presentando actividades similares a las del tacrolimus. Lo anterior demuestra que tanto el extracto como el tacrolimus tienen la capacidad de atravesar el estrato córneo, llegar a la circulación sistémica y alcanzar el bazo contrarrestando la respuesta inflamatoria sistémica promovida por el IMQ.

El tacrolimus posee una lipofilicidad moderada ($\log P = 3,3$) y un peso molecular de 822 g/mol. Estudios en humanos han documentado que el tiempo medio necesario para alcanzar la concentración sanguínea máxima de tacrolimus es de entre 5 y 6 h después de la aplicación tópica en adultos y de 2,5 h en niños, por lo que las diferencias de permeabilidad de la barrera cutánea impactarían significativamente en su capacidad de distribuirse en el organismo (177). El tratamiento con el imiquimod genera desequilibrios en la estructura del estrato córneo, potenciando 10 veces el flujo percutáneo del tacrolimus, haciéndolo accesible a capas más profundas de la piel (178). Esto facilitaría su distribución sistémica, incluyendo el bazo, donde se ha

documentado que el tacrolimus tiene capacidad de acumularse (179). El tacrolimus, como inhibidor de la calcineurina, bloquea la producción de IL-2, impidiendo la proliferación de linfocitos T. Estos efectos podrían relacionarse con la disminución de la esplenomegalia promovida por el IMQ.

Las principales clases de compuestos presentes en la corteza de *A. adstringens* incluyen terpenos y esteroides, entre los que destacan el ácido 3-epioleanólico, el β -sitosterol, el ácido masticadienónico y el ácido 3 α -hidroximasticadienónico. Otros compuestos que se han identificado en la corteza del tallo son el ácido instipolinámico, el ácido cuachalámico, el ácido oleanónico, el esquinol (ácido masticadienónico), el ácido 3 β -hidroximasticadienónico, la acotilona, el terpeno 11 (3 α -hidroxi-11 α ,12 α -epoxi-oleanano-28,13 β -olida) y el terpeno 12 (3 β -hidroxi-11 α ,12 α -epoxi-oleanano-28,13 β -olida) (9).

El β -sitosterol, presente en la corteza de *A. adstringens* ha demostrado una elevada capacidad de atravesar la piel, participando como agente antiinflamatorio y antipsoriásico a nivel sistémico (180). Además, el alto contenido de terpenos documentado en las cortezas de *A. adstringens* pudieran estar en relación con la capacidad del extracto de alcanzar el bazo, disminuyendo la esplenomegalia. Los terpenos, dada su lipofilicidad pueden solubilizarse en los lípidos cutáneos, alterando la organización lipídica/proteica del estrato córneo (181), lo que les permitiría el paso a través de la piel y su llegada a órganos internos como el bazo.

Los resultados del presente estudio muestran que la aplicación tópica del IMQ, indujo rasgos histopatológicos distintivos de la enfermedad, tales como la presencia de hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis y la presencia de papilas alargadas, lo que coincide con investigaciones previas (72,142). En la dermis se pudo constatar un aumento de la vascularización, junto con las microabscesos de Munro, caracterizadas por una infiltración inflamatoria rica en polimorfonucleares (182). Estos hallazgos también fueron consistentes a los reportados en la psoriasis humana, lo que refuerza la validez del modelo murino de psoriasis inducida con imiquimod (101).

Un análisis global del índice de Baker, que resume el impacto de los tratamientos sobre los rasgos histológicos característicos de la psoriasis, muestra que el extracto de *A. adstringens*, fundamentalmente a 25 y 50 mg/kg revierte el desarrollo de rasgos histopatológicos propios de la psoriasis, desde las capas más superficiales de la piel hasta la dermis, lo que confirma su capacidad de alcanzar estratos más profundos de la piel. Estos efectos fueron similares a los observados con el tacrolimus. Los efectos más importantes del extracto de *A. adstringens* en la arquitectura cutánea fueron la disminución de los microabscesos de Munro, la hiperqueratosis, el adelgazamiento de la placa suprapapilar, el engrosamiento de las crestas epidérmicas, la acantosis, la pérdida de la capa granular, el infiltrado linfocitario y la congestión papilar.

Los microabscesos de Munro son un rasgo histológico distintivo de la psoriasis. Estos microabscesos contienen leucocitos polimorfonucleares, fundamentalmente neutrófilos (183). Se ha documentado que medicamentos biotecnológicos orientados a inhibir al eje IL-23/IL-17 generan una disminución del contenido de neutrófilos en la epidermis y consecuentemente de los microabscesos de Munro (184). Previamente se demostró que el extracto acuoso de cortezas de *A. adstringens* posee actividad anti-IL17 *in vitro* sobre queratinocitos HaCaT (125), por lo que es probable que esta actividad se relacione con la disminución significativa en la formación de microabscesos de Munro promovidos por el Imiquimod en el modelo animal.

La hiperqueratosis refleja un recambio excesivo de células cutáneas en la epidermis, lo que conduce a una acumulación de células muertas en la superficie de la piel (185). En consecuencia, la disminución de la hiperqueratosis promovida por el extracto de *A. adstringens* podría relacionarse un potencial farmacológico como agente antiproliferativo en la psoriasis. Estudios previos han documentado el carácter antiproliferativo de extractos de *A. adstringens* sobre líneas de cáncer (130,186). Nuevas investigaciones son requeridas para confirmar los efectos antiproliferativos de los metabolitos mayoritarios presentes en el extracto de *A. adstringens* sobre los queratinocitos, como células mayoritarias de la epidermis.

El impacto del extracto de *A. adstringens* sobre la disminución del infiltrado linfocitario dérmico podría relacionarse con sus efectos sobre el adelgazamiento suprapapilar, ya

que ambos parámetros histológicos han sido fuertemente correlacionados en el contexto de la psoriasis (187). Estos efectos histológicos promovidos por el extracto de cuachalalate sugieren que posee actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Se ha reportado previamente que el ácido 3 α -hidroximasticadienónico, considerado por la Farmacopea Herbaria Mexicana como un marcador específico de *A. adstringens* (188), posee actividad antiinflamatoria (189), por lo que podría relacionarse con la disminución del infiltrado linfocitario observado en la histología.

Las propiedades antiinflamatorias del extracto de *A. adstringens* se analizaron más exhaustivamente a través de la determinación de sus efectos sobre la producción de citocinas proinflamatorias en homogenados de piel. Los resultados obtenidos muestran que el IMQ induce un incremento de la producción de IL-23, IL-22, INF- γ y TNF-alfa en homogenados de piel comparativamente al grupo control. Estos resultados son concordantes con estudios previamente publicados (190,191) utilizando la inducción de psoriasis con imiquimod. Se ha reportado que la producción de estas citocinas se relaciona con la activación de la señalización ACT1/TRAF6/TAK1/NF- κ B en los ratones tratados con IMQ (190).

El extracto de *A. adstringens* a todos los niveles de dosis redujo significativamente la producción de IL-22 vs. el grupo tratado con IMQ, en forma similar al tacrolimus. La IL-22 es una citocina relacionada con la IL-17 por su patrón celular de producción, siendo mayoritariamente producida en la piel psoriásica por los linfocitos T (192). Esta citocina se encuentra elevada en el plasma de los pacientes con psoriasis, y sus niveles han sido correlacionados positivamente con la gravedad de la enfermedad y negativamente con la respuesta a tratamientos efectivos (193,194). En el modelo de psoriasis inducida con IMQ, la producción de IL-22 depende estrictamente de IL-23, y se produce tanto en los linfocitos T como en células de la inmunidad innata que no se han identificado con precisión (195).

Estudios *in vitro* han demostrado que la IL-22 activa al factor de transcripción STAT3, aumentando la expresión de moléculas proinflamatorias y antimicrobianas como S100A7, S100A8, S100A9 y β -defensinas en queratinocitos humanos (192,196), sola o en sinergia con IL-17 o TNF (197). La IL-22 también regula la diferenciación celular

y la proliferación de queratinocitos, así como la hiperplasia epidérmica (196). De hecho, se ha demostrado que el engrosamiento epidérmico causado por la proliferación de queratinocitos, conocido como acantosis, en el modelo de psoriasis inducida con imiquimod es parcialmente dependiente de los niveles de IL-22, ya que la acantosis se elimina parcialmente en ratones deficientes de IL-22 (198). Considerando estos estudios previos, es probable que los efectos inhibitorios significativos del extracto de *A. adstringens* sobre la acantosis a la dosis de 50 mg/kg pudieran relacionarse, al menos parcialmente, con sus efectos inhibitorios sobre la producción cutánea de IL-22.

La IL-23 es una citocina, producida por macrófagos y células dendríticas, que está crucialmente involucrada en el desarrollo de las lesiones psoriásicas (199). Su impacto es tan importante para el desarrollo de la enfermedad que los tratamientos anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, y tildrakizumab) generan una mejoría considerable de la psoriasis comparativamente con los inhibidores de TNF u otros fármacos sistémicos (200). Los niveles de IL-23 aumentan en las placas psoriásicas en comparación con la piel sana (201). El incremento de los niveles de IL-23 se relaciona con el mantenimiento de las respuestas cutáneas promovidas por los linfocitos Th17 (202). Como citocina reguladora, la IL-23 actúa en la formación de lesiones psoriásicas, activando la producción de citocinas efectoras cruciales como el TNF-alfa y la IL-17 (202). Los resultados obtenidos muestran que el IMQ promueve la producción de IL-23, alcanzando valores mayores que el grupo control, lo que concuerda con investigaciones previas (101,203). El extracto de *A. adstringens*, fundamentalmente a 25 mg/kg redujo significativamente los niveles de IL-23, en forma comparable al tacrolimus. Los efectos del tacrolimus sobre la producción de IL-23 son concordantes con un reporte previo que mostró la capacidad de este fármaco a concentraciones muy bajas de 1 ng/ml de inhibir la activación de linfocitos T humanos promovida por IL-23, lo que se reflejó en una disminución de la producción de IL-17 (204). La actividad anti-IL23 del extracto, pudiera relacionarse con la presencia de metabolitos previamente reportados en las cortezas de *A. adstringens* como el ácido oleanólico, el que ha demostrado capacidad para inhibir la producción de esta citocina (205).

El INF- γ es una citocina proinflamatoria clave en la psoriasis cuyos niveles en el suero de los pacientes aquejados de esta enfermedad son significativamente mayores (1.91 pg/ml vs. 0.91 pg/ml) que en individuos sanos (206). Los niveles más altos de IFN- γ se han reportado en psoriasis eritrodérmica, mientras que los más bajos se detectaron en formas leves de la enfermedad (206). Esta citocina juega un papel crítico al mediar interacciones entre queratinocitos y células T inflamatorias (206). En el contexto de la psoriasis el INF- γ se produce por células T helper tipo 1 (Th1) y otras células inmunes como mastocitos y células natural killer (NK) (206).

El extracto de *A. adstringens* a todas las concentraciones ensayadas disminuyó significativamente la concentración de INF- γ vs. el grupo de IMQ. Al disminuir los niveles de IFN- γ , se podría limitar la expresión de moléculas como ICAM-1 y HLA-DR, reduciendo el reclutamiento de linfocitos hacia las lesiones cutáneas, un rasgo que fue constatado a nivel histológico. Sin embargo, estos efectos inhibitorios fueron inferiores a los constatados con el tacrolimus. Este resultado fue concordante con un reporte previo que muestra el impacto inhibitorio significativo del tacrolimus para inhibir la concentración sérica del INF- γ en un modelo de psoriasis inducida con IMQ (207). Este efecto se atribuyó parcialmente a la inducción esplénica de células mieloides supresoras, promovida por el tacrolimus en este modelo animal. Estas células constituyen una población de células de linaje mieloides, inmaduras con alta capacidad inmunosupresora capaces de reducir los niveles de INF- γ (207). El efecto inhibitorio observado para el extracto de *A. adstringens* en el modelo de psoriasis sobre la concentración de IFN- γ , fue concordante con un reporte previo que demostró la capacidad de extracto etanólico de cortezas de la misma planta para disminuir los niveles de IFN- γ en un modelo murino de colitis inducida (208).

El TNF- α juega un papel primordial en la patogénesis de la psoriasis ya que promueve la inflamación y la hiperproliferación de los queratinocitos. La reducción de los niveles de TNF- α por medicamentos biotecnológicos (etanercept, infliximab, adalimumab) limita la hiperproliferación de los queratinocitos y la inflamación, lo que se ha asociado a una mejoría de la psoriasis (209,210).

Los resultados presentados muestran una tendencia no significativa del extracto de *A. adstringens* a todas las dosis ensayadas hacia la disminución de los niveles de TNF- α en los homogenados de piel. Sin embargo, los efectos encontrados fueron inferiores a los observados para el tacrolimus. El efecto inhibitorio del tacrolimus sobre los niveles de TNF- α en el modelo de psoriasis inducida con el IMQ concuerda con una investigación previa que demostró que el efecto inhibitorio de este fármaco sobre los niveles séricos de TNF- α , fue parcialmente dependiente de la interacción del tacrolimus con el receptor de membrana 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) (207).

El tacrolimus penetra en los linfocitos T y se une a las inmunofilinas, formando un complejo que bloquea la calmodulina. Consecuentemente, no se activa la fosfatasa calcineurina, inhibiéndose la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas (NF-AT) y, posteriormente, su entrada al núcleo, suprimiendo así la transcripción génica asociada a la producción de TNF- α (177). Aunque los efectos del extracto de *A. adstringens* sobre la producción de TNF no fueron significativos, la tendencia hacia la disminución en la producción de esta citocina fue concordante con un estudio previo que mostró la capacidad del extracto etanólico de cortezas de esta especie para disminuir los niveles de TNF- α en un modelo murino de colitis inducida (211). Es probable que la presencia de β -sitosterol en las cortezas de *A. adstringens*, cuyos efectos inhibitorios sobre la producción de TNF- α (180) se han demostrado previamente, pudiera relacionarse con la disminución de la producción de esta citocina en la piel en el modelo de psoriasis inducida con IMQ.

10. Conclusiones

Los resultados obtenidos permitieron demostrar el potencial del extracto acuoso de cortezas de *A. adstringens* como candidato terapéutico tópico para la psoriasis en un modelo *in vivo* de psoriasis inducida con imiquimod. Estos resultados confirman el uso tradicional de decocciones de la especie en la meseta Purépecha para tratar inflamaciones cutáneas y reafirman el efecto antipsoriásico que se había demostrado *in vitro* en cultivos de queratinocitos HaCaT.

El efecto antipsoriásico se presentó fundamentalmente a dosis de 25 y 50 mg/kg, observándose una mejoría notable sobre la severidad de la psoriasis y las conductas nociceptivas en el modelo. Dado que en la actualidad no existen tratamientos analgésicos para la psoriasis, este resultado sugiere que el extracto podría ser un candidato analgésico prometedor para atenuar el dolor asociado con la enfermedad.

El extracto demostró efectos locales y sistémicos, siendo capaz de disminuir la esplenomegalia inducida por el IMQ. Este hallazgo sugiere que el extracto podría ser efectivo para mitigar la inflamación sistémica, lo cual resulta relevante considerando la naturaleza inflamatoria de la psoriasis.

La aplicación tópica del extracto mejoró considerablemente los rasgos histológicos propios de la psoriasis tanto a nivel epidérmico como dérmico, sugiriendo que el extracto no solo ejerce un efecto superficial, sino que puede promover la restauración de la estructura cutánea en capas más profundas de la piel.

La reducción sobre las citocinas inflamatorias (IL-22, IL-23) es particularmente relevante, ya que los efectos mostrados sugieren que el extracto impacta sobre el eje IL-23/IL-17 implicado significativamente en el desarrollo de la psoriasis. La reducción de IFN- γ sugiere una posible modulación de la respuesta inmune Th1, lo que podría limitar la activación de macrófagos y la producción subsecuente de citocinas proinflamatorias.

Los efectos antipsoriásicos del extracto de *A. adstringens* fueron similares a los observados con el tacrolimus, sugiriendo que el extracto de *A. adstringens* podría ser una opción efectiva como candidato antipsoriásico tópico para tratar a pacientes que buscan una alternativa a los tratamientos convencionales.

11. Perspectivas

Aunque la presente investigación constituye el primer estudio orientado a demostrar el potencial terapéutico del extracto de *A. adstringens* para tratar la psoriasis por vía tópica, nuevas investigaciones son requeridas, notablemente para identificar los compuestos bioactivos responsables del efecto antiinflamatorio y analgésico. Del

mismo modo, las moléculas responsables de los efectos sobre la diferenciación celular en la piel psoriásica deben ser examinadas con mayor profundidad.

Estudios futuros son igualmente requeridos para establecer las vías de señalización celular involucradas en el efecto del extracto sobre la modulación de la producción de citocinas y la expresión de genes relacionados con la inflamación y la proliferación celular en el contexto de la psoriasis.

Otra perspectiva valiosa para futuras investigaciones consiste en determinar la dosis óptima en la que se pueden constatar los efectos farmacológicos antipsoriásicos, así como establecer la toxicidad del extracto en administración tópica. Del mismo modo, podrían explorarse nuevas técnicas como la nanoencapsulación, el uso de liposomas u otras formas de administración para mejorar los efectos antipsoriásicos obtenidos.

Dados los efectos antipsoriásicos del extracto, una línea futura de trabajo sería investigar los efectos de terapias combinadas de *A. adstringens* con tratamientos convencionales antipsoriásicos, con vistas a ofrecer una visión holística del manejo terapéutico de la enfermedad integrando la medicina tradicional desde un enfoque científico y racional.

12. Referencias bibliográficas

1. Griffiths C e. m., van der Walt J m., Ashcroft D m., Flohr C, Naldi L, Nijsten T, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(1):e4-7.
2. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. *GMM*. 13 de julio de 2018;154(4):220.
3. Fowler JF, Del Rosso JQ, Pakunlu RI, Sidgiddi S. Treatment Satisfaction, Product Perception, and Quality of Life in Plaque Psoriasis Patients Using Betamethasone Dipropionate Spray 0.05%. *J Clin Aesthet Dermatol*. noviembre de 2017;10(11):13-8.
4. Kodumudi V, Rajput K. Pain Management in Painful Psoriasis and Psoriatic Arthropathy: Challenging and Intricately Intertwined Issues Involving Several Systems. *Curr Pain Headache Rep*. junio de 2021;25(6):36.
5. Baker BS, Fry L. The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol*. enero de 1992;126(1):1-9.
6. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, Schupp C, Lebwohl MG. Undertreatment, Treatment Trends, and Treatment Dissatisfaction Among Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis in the United States: Findings From the National Psoriasis Foundation Surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatology*. 1 de octubre de 2013;149(10):1180-5.
7. Díaz-Murillo V, Valentin-Escalera J, Rodríguez-Orozco A, Bartolomé Camacho MC, García-Pérez M. Natural Health Products for Psoriasis Management. En 2016.
8. Alonso-Castro AJ, Domínguez F, Maldonado-Miranda JJ, Castillo-Pérez LJ, Carranza-Álvarez C, Solano E, et al. Use of medicinal plants by health professionals in Mexico. *J Ethnopharmacol*. 23 de febrero de 2017;198:81-6.
9. Sotelo-Barrera M, Cília-García M, Luna-Cavazos M, Díaz-Núñez JL, Romero-Manzanares A, Soto-Hernández RM, et al. *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Schiede ex Standl (Anacardiaceae): An Endemic Plant with Relevant Pharmacological Properties. *Plants*. 2 de julio de 2022;11(13):1766.
10. Esquivel-García R, Pérez-Calix E, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME, Esquivel-García R, Pérez-Calix E, et al. Ethnomedicinal plants used for the treatment of dermatological affections on the Purépecha Plateau, Michoacán, Mexico. *Acta botánica mexicana* [Internet]. 2018 [citado 18 de octubre de 2023];(125). Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0187-71512018000400005&lng=es&nrm=iso&tlng=en

11. Rojano Rada J, Teran Pereida P, López Grassa L. Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes con psoriasis y prescripción de terapia biológica en Venezuela: estudio transversal [Internet]. 2020 [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/investigacion/estudios/8064.html>
12. Armstrong. National Psoriasis Foundation. 2021 [citado 3 de mayo de 2024]. The National Psoriasis Foundation. Disponible en: <https://www.psoriasis.org/>
13. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Solé M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Características epidemiológicas de la psoriasis. Un estudio poblacional. *Actas Dermosifiliogr.* 1 de junio de 2019;110(5):385-92.
14. Secretaria de Salud. Psoriasis, enfermedad de la piel relacionada con sobrepeso y obesidad | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. 2017 [citado 3 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/431-psoriasis-enfermedad-de-la-piel-relacionada-con-sobrepeso-y-obesidad>
15. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of Psoriasis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* octubre de 2007;33(1-2):45-56.
16. Ten Bergen LL, Petrovic A, Aarebrot AK, Appel S. Current knowledge on autoantigens and autoantibodies in psoriasis. *Scandinavian Journal of Immunology.* 2020;92(4):e12945.
17. Otero RAT, Cuesta CDP, Llangary GMV, Reyes BEM. Factores de Riesgo y desencadenantes de la Psoriasis: estudio de revisión. *Journal of American Health* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/87>
18. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 3 de diciembre de 2014;5(1):5621.
19. Fuentes-Duculan J, Bonifacio KM, Hawkes JE, Kunjraiva N, Cueto I, Li X, et al. Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active Psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes. *Experimental Dermatology.* noviembre de 2017;26(11):1075-82.
20. Krueger J. An autoimmune «attack» on melanocytes triggers psoriasis and cellular hyperplasia. *Journal of Experimental Medicine.* 14 de diciembre de 2015;212(13):2184-2184.

21. Bonifacio KM, Kunjra via N, Krueger JG, Duculan JF. Cutaneous Expression of A Disintegrin-like and Metalloprotease domain containing Thrombospondin Type 1 motif-like 5 (ADAMTSL5) in Psoriasis goes beyond Melanocytes. *Pigmentary Disorders* [Internet]. 2016 [citado 1 de abril de 2025];3(3). Disponible en: <https://www.omicsgroup.org/journals/cutaneous-expression-of-a-disintegrinlike-and-metalloprotease-domaincontaining-thrombospondin-type-1-motiflike-5-adamtsl5-in-psori-2376-0427-1000244.php?aid=79592>
22. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab long-term safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. julio de 2016;75(1):83-98.e4.
23. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, Lundsgaard D, Iversen L, Kragballe K. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*. febrero de 2009;160(2):319-24.
24. AbuHilal M, Walsh S, Shear N. The Role of IL-17 in the Pathogenesis of Psoriasis and Update on IL-17 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 1 de noviembre de 2016;20(6):509-16.
25. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev*. enero de 2017;16(1):10-5.
26. Esquivel-García R, Seker A, Abu-Lail NI, García-Pérez M, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. Ethanollic extract, solvent fractions, and bio-oils from *Urtica subincisa*: chemical composition, toxicity, and anti-IL-17 activity on HaCaT keratinocytes. *Journal of Herbal Medicine*. 16 de septiembre de 2022;100599.
27. Adami S, Cavani A, Rossi F, Girolomoni G. The role of interleukin-17A in psoriatic disease. *BioDrugs*. 1 de diciembre de 2014;28(6):487-97.
28. Yuil JR, Ríos EY de. PSORIASIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: MECANISMOS INMUNOLÓGICOS Y MOLECULARES. *Revista Médico Científica* [Internet]. 2011 [citado 4 de mayo de 2024];24(1). Disponible en: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/251>
29. Kaplan MJ. Cardiometabolic risk in psoriasis: differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*. diciembre de 2008;4(6):1229-35.
30. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Salgado-Boquete L. Obesidad: factor de riesgo para psoriasis y COVID-19. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de junio de 2021;112(6):489-94.
31. Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. 2015;13(1):20-3.

32. Yen YF, Jen IA, Chen M, Lan YC, Lee CY, Chuang PH, et al. HIV Infection Increases the Risk of Incident Psoriasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 15 de agosto de 2017;75(5):493-9.
33. Queirós N, Torres T. Psoriasis asociada al VIH. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de mayo de 2018;109(4):303-11.
34. Hao WR, Lin HW, Chao PZ, Wu CW, Yen TH, Liu JC, et al. Risk of myocardial infarction in patients with rhinosinusitis. *Atherosclerosis*. enero de 2013;226(1):263-8.
35. Fletcher J, Owen Kramer MD. ¿La psoriasis es hereditaria?: cómo sucede y el papel de los genes [Internet]. 2022 [citado 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319696>
36. Puig L, Julià A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. julio de 2014;105(6):535-45.
37. Duque Cardona LY, Sotelo Tascón J, Velásquez Lopera MM. Elementos clave de la inmunogenética de la psoriasis: A review. *latreia*. diciembre de 2014;27(4):439-48.
38. Ruiz Cañas V, Velásquez Lopera M, Barrera Robledo LF. Aspectos inmunogenéticos de la psoriasis con énfasis en micro-ARN. *Inmunología*. 1 de octubre de 2014;33(4):137-46.
39. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1 de abril de 2018;178(4):854-62.
40. Islam MT, Akhtar R, Ahmed S, Asaduzzaman A, Karim MN, Sarkar MRA, et al. HLA-B and HLA-C Locus Alleles in Psoriasis: Study in a Tertiary Care Hospital of Bangladesh. *J Rang Med Col*. 17 de diciembre de 2024;9(2):3-7.
41. Chandra A, Lahiri A, Senapati S, Basu B, Ghosh S, Mukhopadhyay I, et al. Increased Risk of Psoriasis due to combined effect of HLA-Cw6 and LCE3 risk alleles in Indian population. *Sci Rep*. 6 de abril de 2016;6(1):24059.
42. Cassia F de F, Cardoso JF, Porto LC, Ramos-E-Silva M, Carneiro S. Association of HLA Alleles and HLA Haplotypes with Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Disease Severity in a Miscegenated Population. *Psoriasis (Auckl)*. 2021;11:41-51.
43. Anandan A, Radhakrishnan K, Thokala RP, Panicker VK, Sundaram M. HLA – B association in psoriasis. *International Journal of Medical Research and Review*. 31 de mayo de 2016;4(5):831-3.

44. Alfonso-Valdés ME. Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. diciembre de 2012;28(4):357-73.
45. Fernández NC, Fernández GP. PSORIASIS: UNA ENFERMEDAD QUE AFECTA A LA PIEL. 2006;
46. Cedeño B I, Rios Yuil JM. Psoriasis: Conceptos actuales. *Revista Médico Científica*. 2004;18(1):34-40.
47. MedForum [Internet]. 2025 [citado 24 de enero de 2025]. Información médica especializada sobre Psoriasis. Disponible en: <https://www.medforum.com.mx/areas-terapeuticas/dermatologia/psoriasis>
48. Martínez M, Levrero P, Carusso R, Morales C, Arretche V, Nicola A, et al. Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). 1 de diciembre de 2013;35:93-100.
49. Ciudad Blanco C, Alfageme Roldán F, Campos Domínguez M, Hernanz Hermosa JM. Psoriasis en la infancia. 2008;66(5):229-31.
50. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the Rheumatic Diseases*. marzo de 2005;64:ii18-23.
51. Pithadia DJ, Reynolds KA, Lee EB, Wu JJ. Psoriasis-associated cutaneous pain: etiology, assessment, impact, and management. *Journal of Dermatological Treatment*. 4 de julio de 2019;30(5):435-40.
52. Patruno C, Napolitano M, Balato N, Ayala F, Megna M, Patrì A, et al. Psoriasis and Skin Pain: Instrumental and Biological Evaluations. *Acta Derm Venerol*. 2015;95(4):432-8.
53. Ljosaa TM, Bondevik H, Halvorsen JA, Carr E, Wahl AK. The complex experience of psoriasis related skin pain: a qualitative study. *Scandinavian Journal of Pain*. 28 de julio de 2020;20(3):491-8.
54. Kaaz K, Szepietowski J, Matusiak ♦. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venerol*. 2019;99(2):175-80.
55. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, Van De Kerkhof PCM, Van Weel C, Duller P, Van Der Valk PGM, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol*. junio de 2007;156(6):1346-9.
56. Ware JE, Snow KK, M.A MK, M.S BG. SF-36 Health Survey Manual Interpretation Guide [Internet]. 1993. Disponible en: <https://www.researchgate.net/profile/John->

Ware-6/publication/313050850_SF-36_Health_Survey_Manual_Interpretation_Guide/links/594a5b83aca2723195de5c3d/SF-36-Health-Survey-Manual-Interpretation-Guide.pdf

57. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM, Carolina N. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J AM A C A D D ERMATOL.* 1999;(3).
58. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D, et al. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol.* septiembre de 2004;151(3):594-9.
59. Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D, et al. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36: SF-36 and psoriasis. *British Journal of Dermatology.* mayo de 2006;154(5):844-9.
60. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* diciembre de 2006;4(1):71.
61. Ljosaa T, Rustoen T, Mørk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul S, et al. Skin Pain and Discomfort in Psoriasis: An Exploratory Study of Symptom Prevalence and Characteristics. *Acta Derm Venerol.* 2010;90(1):39-45.
62. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. *Am J Manag Care.* junio de 2006;12(9 Suppl):S256-262.
63. Jensen TS, Finnerup NB. Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *The Lancet Neurology.* septiembre de 2014;13(9):924-35.
64. Chiu IM, Von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci.* agosto de 2012;15(8):1063-7.
65. Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1989;92(1):126-9.
66. Eedy DJ, Johnston CF, Saw C, Buchanan KD. Neuropeptides in psoriasis: an immunocytochemical and radioimmunoassay study. *J Invest Dermatol .* 1991;96(4):434-8.

67. Bull, Leslie, Chopra, Dowd. Expression of nerve growth factor receptors in cutaneous inflammation. *British Journal of Dermatology*. noviembre de 1998;139(5):776-83.
68. Gupta K, Harvima IT. Mast cell-neural interactions contribute to pain and itch. *Immunological Reviews*. marzo de 2018;282(1):168-87.
69. Riol-Blanco L, Ordovas-Montanes J, Perro M, Naval E, Thirirot A, Alvarez D, et al. Nociceptive sensory neurons drive interleukin-23-mediated psoriasiform skin inflammation. *Nature*. junio de 2014;510(7503):157-61.
70. Korman NJ, Zhao Y, Li Y, Liao M, Tran MH. Clinical symptoms and self-reported disease severity among patients with psoriasis – Implications for psoriasis management. *Journal of Dermatological Treatment*. 2 de noviembre de 2015;26(6):514-9.
71. Ermertcan A, Bilac D, Deveci A, Horasan G, Bilac C. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(5):551.
72. Cervantes-Durán C, Avalos-Viveros M, Torner L, Sánchez-Ceja SG, Rodríguez-Orozco AR, Martínez-Flores HE, et al. The 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, attenuates long-lasting pain in imiquimod-induced psoriasis in mice. *Experimental Dermatology*. 2022;31(4):600-7.
73. Reolid A, Servitje O, Ginarte M, Pérez-Ferriols A, Vélez A, Aragües M, et al. Validación del método de cuantificación del área corporal afectada por la psoriasis mediante lápiz óptico. *Actas Dermosifiliogr*. 1 de marzo de 2020;111(2):143-8.
74. Janssen Cilag SA. Como se mide la gravedad de la psoriasis | Janssen contigo [Internet]. 2024 [citado 24 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.janssencontigo.es/es-es/psoriasis/como-se-mide-gravedad-psoriasis>
75. Velásquez Flores JS. Psoriasis case presentation and review. *Revista Médica Hondureña*. 20 de diciembre de 2017;85(3-4):103-7.
76. García-Pérez ME, Stevanovic T, Poubelle PE. New therapies under development for psoriasis treatment. *Current Opinion in Pediatrics*. agosto de 2013;25(4):480-7.
77. García A F, Martínez Valdivieso L, Menéndez Ramos F, Barreda Hernández D, Mejía Recuero M, Barreira Hernández D. Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2013;XIV N°1:1-8.
78. Páez Moreno E, Miquilarena Scarton ME. PSORIASIS REVISION ACTUALIZADA. 1993;31.

79. Díaz RM, Arranz DM, Sigüenza M. Psoriasis: algunos signos clínicos e histológicos con nombre propio. *Actas Dermosifiliogr.* 1 de julio de 2003;94(6):420-2.
80. Baker BS, Brent L, Valdimarsson H, Powles AV, Al-Imara L, Walker M, et al. Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines? *Br J Dermatol.* febrero de 1992;126(2):105-10.
81. Shokrian Zeini M, Haddadi NS, Shayan M, Shokrian Zeini M, Kazemi K, Solaimanian S, et al. Losartan ointment attenuates imiquimod-induced psoriasis-like inflammation. *Int Immunopharmacol.* noviembre de 2021;100:108160.
82. Mohammed SS, Kadhim HM, AL-Sudani IM, Musatafa WW. Anti-inflammatory Effects of Topically Applied Azilsartan in a Mouse Model of Imiquimod-induced Psoriasis. *IJDDT.* 30 de junio de 2022;12(03):1249-55.
83. Far BF, Saffari PM, Jafari RM, Goudarzi R, Dehpour AR, Partoazar A. Phosphatidylserine Topically Attenuates Imiquimod-induced Psoriasis Through Inflammation Inhibition in Mice. *Drug Res (Stuttg).* enero de 2025;75(1):12-20.
84. Benavides FJ, Guénet JL. Los roedores de laboratorio como modelos de enfermedades humanas [Internet]. Vol. 38. SECAL; 2003 [citado 5 de febrero de 2025]. 263-297 p. Disponible en: <https://secal.es/wp-content/uploads/2014/10/09-GENETICA-Pba-2.pdf>
85. Larcher F, Espada J, Díaz-Ley B, Jaén P, Juarranz A, Quintanilla M. Nuevos modelos experimentales para el estudio de la homeostasis y la enfermedad cutánea. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* enero de 2015;106(1):17-28.
86. Meraz Rios MA, Sánchez Torres C. Animales Modificados Genéticamente. *La Herramienta del Futuro.* 1 de enero de 2001 [citado 5 de febrero de 2025];1(3). Disponible en: <https://www.revista.unam.mx/vol.1/num3/art3/>
87. Gangwar RS, Gudjonsson JE, Ward NL. Mouse Models of Psoriasis – A Comprehensive Review. *J Invest Dermatol.* marzo de 2022;142(3 Pt B):884-97.
88. Schön MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal. *Experimental Dermatology.* agosto de 2008;17(8):703-12.
89. Fernández Rúa JM. Tres proteínas originan inflamación en psoriasis [Internet]. *biotechmagazineandnews.com.* 2021 [citado 5 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://biotechmagazineandnews.com/tres-proteinas-originan-inflamacion-en-psoriasis/>
90. Atochina O, Harn D. Prevention of psoriasis-like lesions development in fsn/fsn mice by helminth glycans. *Experimental Dermatology.* junio de 2006;15(6):461-8.

91. Jabeen M, Boisgard AS, Danoy A, El Kholti N, Salvi JP, Boulieu R, et al. Advanced Characterization of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Mouse Model. *Pharmaceutics*. 20 de agosto de 2020;12(9):789.
92. Sundberg JP, Dunstan RW, Beamer WG, Roop DR. Full-Thickness Skin Grafts from Flaky Skin Mice to Nude Mice: Maintenance of the Psoriasiform Phenotype. *Journal of Investigative Dermatology*. mayo de 1994;102(5):781-8.
93. CNIO, Salomone MG. CNIO. 2014 [citado 5 de febrero de 2025]. Investigadores del CNIO encuentran dos posibles nuevas estrategias para curar la psoriasis. Disponible en: <https://www.cnio.es/noticias/publicaciones/nuevas-estrategias-para-curar-la-psoriasis/>
94. Shepherd J, Little MC, Nicklin MJH. Psoriasis-Like Cutaneous Inflammation in Mice Lacking Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Journal of Investigative Dermatology*. marzo de 2004;122(3):665-9.
95. Pasparakis M, Courtois G, Hafner M, Schmidt-Supprian M, Nenci A, Toksoy A, et al. TNF-mediated inflammatory skin disease in mice with epidermis-specific deletion of IKK2. *Nature*. junio de 2002;417(6891):861-6.
96. Raychaudhuri SP, Sanyal M, Raychaudhuri SK, Dutt S, Farber EM. Severe combined immunodeficiency mouse-human skin chimeras: a unique animal model for the study of psoriasis and cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. mayo de 2001;144(5):931-9.
97. Gudjonsson JE, Johnston A, Dyson M, Valdimarsson H, Elder JT. Mouse Models of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. junio de 2007;127(6):1292-308.
98. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- α . 2004;
99. Di Domizio J, Conrad C, Gilliet M. Xenotransplantation Model of Psoriasis. En: Clausen BE, Laman JD, editores. *Inflammation* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [citado 5 de febrero de 2025]. p. 83-90. (Methods in Molecular Biology; vol. 1559). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6786-5_7
100. Flores Moreno IE. EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIPSORIÁSICO DE UN PÉPTIDO DERIVADO DE LA PROTEÍNA INHIBIDORA DE HIF1 α (PIH) EN UN MODELO MURINO DE PSORIASIS INDUCIDA POR IMIQUIMOD [Internet]. [Cuautitlan Izcalli, Estado de México]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018 [citado 5 de febrero de 2025]. Disponible en: <http://132.248.9.195/ptd2018/octubre/0780952/0780952.pdf>

101. Van Der Fits L, Mourits S, Voerman JSA, Kant M, Boon L, Laman JD, et al. Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice Is Mediated via the IL-23/IL-17 Axis. *The Journal of Immunology*. 1 de mayo de 2009;182(9):5836-45.
102. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(3):546-9.
103. Moos S, Mohebiany AN, Waisman A, Kurschus FC. Imiquimod-Induced Psoriasis in Mice Depends on the IL-17 Signaling of Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 de mayo de 2019;139(5):1110-7.
104. Flutter B, Nestle FO. TLRs to cytokines: Mechanistic insights from the imiquimod mouse model of psoriasis. *European Journal of Immunology*. 2013;43(12):3138-46.
105. Allevato MA, Marini MA. imiquimod mecanismo de accion y indicaciones [Internet]. EDUCACIÓN CONTINUA; 2005 [citado 5 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://piel-l.org/blog/wp-content/uploads/2015/07/imiquimod-mecanismo-de-accion-y-indicaciones.pdf>
106. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annu Rev Immunol*. 21 de marzo de 2014;32(1):227-55.
107. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandembroucke RE. Dual Inhibition of TNFR1 and IFNAR1 in Imiquimod-Induced Psoriasiform Skin Inflammation in Mice. *J Immunol*. 1 de junio de 2015;194(11):5094-102.
108. Shinno-Hashimoto H, Eguchi A, Sakamoto A, Wan X, Hashimoto Y, Fujita Y, et al. Effects of splenectomy on skin inflammation and psoriasis-like phenotype of imiquimod-treated mice. *Scientific Reports*. 30 de agosto de 2022;12:14738.
109. Hawkes JE, Gudjonsson JE, Ward NL. The Snowballing Literature on Imiquimod-Induced Skin Inflammation in Mice: A Critical Appraisal. *Journal of Investigative Dermatology*. marzo de 2017;137(3):546-9.
110. Comisión Nacional de Bioética. Bioética en el manejo de animales para investigación y enseñanza 2023.pdf [Internet]. 2023 [citado 14 de marzo de 2025]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/807916/_tica_en_el_manejo_de_animales_para_investigaci_n_y_ense_anza_2023.pdf
111. Reyes L, Carruyo J, Plata D. Bioética de la Investigación en Experimentación con Animales. 28 de enero de 2016;16(1):87-84.
112. National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals [Internet]. Institute for Laboratory Animal Academies Press; 1996 [citado 23 de

enero de 2025]. Disponible en: <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>

113. IASP. IASP Guidelines for the Use of Animals in Research. [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). 2021 [citado 23 de enero de 2025]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/education/>
114. Academia Española de Dermatología y Venereología. ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA. 2025 [citado 26 de enero de 2025]. Guía para pacientes con psoriasis. Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2020/06/Gui%CC%81a-psoriasis-VF1.pdf>
115. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. *Psoriasis (Auckl)*. 7 de diciembre de 2016;6:153-63.
116. Reyes-Pérez H. Uso de tacrolimus en pediatría. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2006;63.
117. Talbott W, Duffy N. Complementary and alternative medicine for psoriasis: what the dermatologist needs to know. *Am J Clin Dermatol*. junio de 2015;16(3):147-65.
118. Nowak-Perlak M, Szpadel K, Jabłońska I, Pizon M, Woźniak M. Promising Strategies in Plant-Derived Treatments of Psoriasis-Update of In Vitro, In Vivo, and Clinical Trials Studies. *Molecules*. 18 de enero de 2022;27(3):591.
119. Shawahna R, Jaradat NA. Ethnopharmacological survey of medicinal plants used by patients with psoriasis in the West Bank of Palestine. *BMC Complement Altern Med*. diciembre de 2017;17(1):4.
120. Deng S, May BH, Zhang AL, Lu C, Xue CCL. Phytotherapy in the management of psoriasis: a review of the efficacy and safety of oral interventions and the pharmacological actions of the main plants. *Arch Dermatol Res*. abril de 2014;306(3):211-29.
121. Bonesi M, Loizzo MR, Provenzano E, Menichini F, Tundis R. Anti-Psoriasis Agents from Natural Plant Sources. *Curr Med Chem*. 2016;23(12):1250-67.
122. Syed TA, Ahmad SA, Holt AH, Ahmad SA, Ahmad SH, Afzal M. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Trop Med Int Health*. agosto de 1996;1(4):505-9.
123. Kolahdooz S, Karimi M, Esmaili N, Zargaran A, Kordafshari G, Mozafari N, et al. Evaluation of the efficacy of a topical chamomile-pumpkin oleogel for the treatment of plaque psoriasis: an intra-patient, double-blind, randomized clinical trial. *Biomedical Research and Therapy*. 19 de noviembre de 2018;5(11):2811-9.

124. Ramos-Ordoñez MF, Santamaría-Estrada LR, Gonzalez-Lopez TG, Isidra-Flores K, Contreras-González AM, Ramos-Ordoñez MF, et al. Parámetros poblacionales de una especie medicinal en riesgo, el caso de *Amphipterygium adstringens*. *Revista mexicana de biodiversidad* [Internet]. 2022 [citado 30 de enero de 2024];93. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-34532022000100305&lng=es&nrm=iso&tlng=es
125. Esquivel García R. Caracterización química, toxicidad y efecto antipsoriásico anti-IL17 del extracto acuoso, etanólico y de aceites pirolíticos de plantas usadas en la etnomedicina Purépecha. agosto de 2020 [citado 13 de febrero de 2024]; Disponible en: http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/xmlui/handle/DGB_UMICH/3796
126. González-Ramírez S, Serrano-Yebra LA, González-Rivera ML, Barragán-Gálvez JC, Deveze-Alvarez MA, Alonso-Castro ÁJ. Efecto del extracto etanólico de *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl. (Anacardiaceae) en ratones de la cepa C57BL/6J alimentados con una dieta alta en grasa: un estudio preliminar. *JÓVENES EN LA CIENCIA*. 9 de agosto de 2023;21:1-10.
127. Kurd SK, Smith N, VanVoorhees A, Troxel AB, Badmaev V, Seykora JT, et al. Oral curcumin in the treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris: A prospective clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 de abril de 2008;58(4):625-31.
128. Wiesenauer M, Lüdtke R. *Mahonia aquifolium* in patients with psoriasis vulgaris — an intraindividual study. *Phytomedicine*. 1 de noviembre de 1996;3(3):231-5.
129. Guzmán-Pozos AM, Cruz-Cruz E. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE FRUTOS DE CUACHALALATE (*Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl) DE TRES PROCEDENCIAS. *RevFitotecMex*. 9 de septiembre de 2014;37(3):255.
130. Rodríguez-García A, Peixoto ITA, Verde-Star MJ, De La Torre-Zavala S, Aviles-Arnaut H, Ruiz ALTG. In Vitro Antimicrobial and Antiproliferative Activity of *Amphipterygium adstringens*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015:1-7.
131. Bautista Aguilar ML, García Pérez ME, Esquivel García R. Milenaria Ciencia y arte «Cuachalalate (*Amphiterygium asdtringens*): un viaje desde la medicina ancestral hasta la actualidad». *Cuachalalate (Amphiterygium asdtringens): un viaje desde la medicina ancestral hasta la actualidad* [Internet]. 2024 [citado 28 de enero de 2025];14(24). Disponible en: <https://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/issue/view/25/27>
132. Solares Arenas F, Vázquez Alvarado JMP, Gálvez Cortés MC. Canales de comercialización de la corteza de cuachalalate (*Amphipterigium adstringens*

Schiede ex Schlecht.) en México. Revista mexicana de ciencias forestales. agosto de 2012;3(12):29-42.

133. Esquivel-García R, Pérez-Calix E, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. Ethnomedicinal plants used for the treatment of dermatological affections on the Purépecha Plateau, Michoacán, Mexico. *Acta Bot Mex.* 2018;125:95-132.
134. Boyas D. Regionalización ecológica del Estado de Morelos. In: Primeras Jornadas de Investigación en el Estado de Morelos. Medardo TU, editor. 1991;318.
135. Castillo-Juárez I, Rivero-Cruz F, Celis H, Romero I. Anti-Helicobacter pylori activity of anacardic acids from *Amphipterygium adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology.* octubre de 2007;114(1):72-7.
136. Scalbert A, Monties B, Janin G. Tannins in wood: comparison of different estimation methods. *J Agric Food Chem.* septiembre de 1989;37(5):1324-9.
137. García-Pérez ME, Royer M, Duque-Fernandez A, Diouf PN, Stevanovic T, Pouliot R. Antioxidant, toxicological and antiproliferative properties of Canadian polyphenolic extracts on normal and psoriatic keratinocytes. *Journal of Ethnopharmacology.* octubre de 2010;132(1):251-8.
138. Porter LJ, Hrstich LN, Chan BG. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. *Phytochemistry.* diciembre de 1985;25(1):223-30.
139. Brighente IMC, Dias M, Verdi LG, Pizzolatti MG. Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of Some Brazilian Species. *Pharmaceutical Biology.* enero de 2007;45(2):156-61.
140. NOM-062-ZOO-1999-220801. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-062-ZOO-1999, ESPECIFICACIONES TECNICAS PARA LA PRODUCCION, CUIDADO Y USO DE LOS ANIMALES DE LABORATORIO. DIARIO OFICIAL; 2001.
141. Na Takuathung M, Wongnoppavich A, Panthong A, Khonsung P, Chiranthanut N, Soonthornchareonnon N, et al. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2018 [citado 31 de enero de 2019]. Antipsoriatic Effects of Wannachawee Recipe on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in BALB/c Mice. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2018/7931031/>
142. El Malki K, Karbach SH, Huppert J, Zayoud M, Reißig S, Schüler R, et al. An Alternative Pathway of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in the Absence of Interleukin-17 Receptor A Signaling. *Journal of Investigative Dermatology.* febrero de 2013;133(2):441-51.
143. Wheeler-Aceto H, Cowan A. Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology.* mayo de 1991;104(1):35-44.

144. Canali R, Comitato R, Schonlau F, Virgili F. The anti-inflammatory pharmacology of Pycnogenol® in humans involves COX-2 and 5-LOX mRNA expression in leukocytes. *International Immunopharmacology*. septiembre de 2009;9(10):1145-9.
145. Farid R, Mirfeizi Z, Mirheidari M, Rezaieyazdi Z, Mansouri H, Esmaili H, et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutrition Research*. noviembre de 2007;27(11):692-7.
146. Belcaro G, Luzzi R, Hu S, Cesarone MR, Dugall M, Ippolito E, et al. Improvement in signs and symptoms in psoriasis patients with Pycnogenol® supplementation. *Panminerva Med*. marzo de 2014;56(1):41-8.
147. Li Q, Liu W, Gao S, Mao Y, Xin Y. Application of imiquimod-induced murine psoriasis model in evaluating interleukin-17A antagonist. *BMC Immunol*. diciembre de 2021;22(1):1-11.
148. Alrefai H, Muhammad J, Rudolf R, Thuy Pham DA, Klein Hessling S, K. Patra A, et al. NFATc1 supports imiquimod-induced skin inflammation by suppressing IL-10 synthesis in B cells | *Nature Communications*. En *Nat Commun*; 2016 [citado 6 de febrero de 2025]. (11724; vol. 7). Disponible en: https://www-nature-com.translate.goog/articles/ncomms11724?error=cookies_not_supported&code=32817ee5-a558-4f70-8404-4dc5b6c8c029&_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
149. Navarrete A, Reyes B, Silva A, Sixtox C, Islas V, Estrada E. Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate). *Rev Mex Cienc Farm*. 1990;21(28-32).
150. Navarrete A, Martínez-Urbe LS, Reyes B. Gastroprotective activity of the stem bark of *Amphipterygium adstringens* in rats. *Phytother Res*. 1 de febrero de 1998;12(1):1-4.
151. Arrieta J, Benitez J, Flores E, Castillo C, Navarrete A. Purification of Gastroprotective Triterpenoids from the Stem Bark of *Amphipterygium adstringens*; Role of Prostaglandins, Sulfhydryls, Nitric Oxide and Capsaicin-Sensitive Neurons. *Planta med*. octubre de 2003;69(10):905-9.
152. Pineda-Peña EA, Orona-Ortiz A, Velázquez-Moyado JA, Tavares-Carvalho JC, Chávez-Piña AE, Balderas-López JL, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and gaso-protective mechanism of 3 α -hydroxymasticadienoic acid and diligustilide combination on indomethacin gastric damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. agosto de 2020;393(8):1501-13.

153. Castillo-Juárez I, García-Contreras R, Velázquez-Guadarrama N, Soto-Hernández M, Martínez-Vázquez M. Amphypterygium adstringens anacardic acid mixture inhibits quorum sensing-controlled virulence factors of Chromobacterium violaceum and Pseudomonas aeruginosa. Arch Med Res. octubre de 2013;44(7):488-94.
154. Meier NR, Jacobsen M, Ottenhoff THM, Ritz N. A Systematic Review on Novel Mycobacterium tuberculosis Antigens and Their Discriminatory Potential for the Diagnosis of Latent and Active Tuberculosis. Front Immunol. 9 de noviembre de 2018;9:2476.
155. Ramírez-León A, Barajas-Martinez H, Flores-Torales E, Orozco-Barocio A. Immunostimulating Effect of Aqueous Extract of Amphypterygium Adstringens on Immune Cellular Response in Immunosuppressed Mice. Afr J Trad Compl Alt Med. 5 de octubre de 2012;10(1):35-9.
156. Esquivel García R, Ayiania M, Abu-Lail N, López-Meza JE, del Río RE, García-Pérez M, et al. Pyrolytic oils from Amphipterygium adstringens bark inhibit IL-8 production of IL-17-stimulated HaCaT keratinocytes. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. 2020;145(104749).
157. Hernández Guevara C. Estudio del efecto antigenotóxico del cuachalalate (Amphipterygium adstringens) evaluado con el ensayo cometa electroforesis unicelular. 2006;
158. Conexión Cinvestav. Conexión. 2022 [citado 7 de abril de 2025]. Con un compuesto del cuachalalate inhiben la proliferación de células cancerosas. Disponible en: <https://conexion.cinvestav.mx/Publicaciones/con-un-compuesto-del-cuachalalate-inhiben-la-proliferaci243n-de-c233lulas-cancerosas>
159. López Villareal SM, Rocha Gómez MM, Báez González JG, Viveros Valdez JE, León García NJ, Rodríguez Luis OE. Incorporación de Amphipterygium adstringens en biopelícula bioadhesiva para su uso en mucosa oral. septiembre de 2021;16(1):129-32.
160. Ahmed SS, Manchanda Y, De A, Das S, Kumar R. Topical Therapy in Psoriasis. Indian J Dermatol. 2023;68(4):437-45.
161. Pender EK, Kirby B. An update on topical therapies for psoriasis. Curr Opin Rheumatol. 1 de julio de 2024;36(4):289-94.
162. Huimei W, Jiabin O, Kangxin L, Tingting W, Selva Nandakumar K. Comparative studies on mannan and imiquimod induced experimental plaque psoriasis inflammation in inbred mice | Clinical and Experimental Immunology | Oxford Academic. 13 de enero de 2013 [citado 6 de febrero de 2025]; Disponible en: <https://academic.oup.com/cei/article/211/3/288/6988044?login=false>

163. Dimmitt SB. Lower drug dose may improve outcomes. CMAJ. 22 de marzo de 2011;183(5):586.
164. McCormack JP, Allan GM, Virani AS. Is bigger better? An argument for very low starting doses. Canadian Medical Association Journal. 11 de enero de 2011;183(1):65-9.
165. Cross J, Lee H, Westelinck A, Nelson J, Grudzinskas C, Peck C. Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980–1999. Pharmacoepidemiology and Drug. septiembre de 2002;11(6):439-46.
166. Remitz, Reitamo, Erkko, Granlund, Lauerma. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. Br J Dermatol. julio de 1999;141(1):103-7.
167. McMahon S, Bennett D, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators of pain. En 2006. p. 49-72.
168. Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, Pennec JP, Dorange G, Misery L. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin: Sensory effects of tacrolimus. British Journal of Dermatology. julio de 2010;163(1):70-7.
169. Olivera Ortega AG, Soto Hernández M, Martínez Vázquez M, Terrazas Salgado T, Solares Arenas F. Phytochemical study of cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). Journal of Ethnopharmacology. 15 de diciembre de 1999;68(1):109-13.
170. Uliassi E, de Oliveira AS, de Camargo Nascente L, Romeiro LAS, Bolognesi ML. Cashew Nut Shell Liquid (CNSL) as a Source of Drugs for Alzheimer's Disease. Molecules. 7 de septiembre de 2021;26(18):5441.
171. Olajide OA, Aderogba MA, Adedapo ADA, Makinde JM. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models. Journal of Ethnopharmacology. 1 de diciembre de 2004;95(2):139-42.
172. Pérez-Contreras CV, Alvarado-Flores J, Orona-Ortiz A, Balderas-López JL, Salgado RM, Zacula-Juárez N, et al. Wound healing activity of the hydroalcoholic extract and the main metabolites of *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate) in a rat excision model. Journal of Ethnopharmacology. 15 de julio de 2022;293:115313.
173. Wang S, Zhu L, Xu Y, Qin Z, Xu A. Salvianolic acid B ameliorates psoriatic changes in imiquimod-induced psoriasis on BALB/c mice by inhibiting inflammatory and keratin markers via altering phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signaling pathway. Korean J Physiol Pharmacol. 1 de mayo de 2020;24(3):213-21.

174. Pérez Gil A, Sánchez Conejo-Mir J. Imiquimod. Un medicamento del siglo XXI. *Piel.* enero de 2002;17(6):285-91.
175. Wang Y, Li P, Zhang L, Fu J, Di T, Li N, et al. Stress aggravates and prolongs imiquimod-induced psoriasis-like epidermal hyperplasia and IL-1 β /IL-23p40 production. *Journal of Leukocyte Biology.* 1 de julio de 2020;108(1):267-81.
176. Kim C, Yoo JK, Jeon SH, Lim C, Lee J, Koo D, et al. Anti-psoriatic effect of myeloid-derived suppressor cells on imiquimod-induced skin inflammation in mice. *Scand J Immunol.* marzo de 2019;89(3):e12742.
177. Gupta A, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: BlackwellScienceLtd a review of its use for the management of dermatoses. 2002;
178. Lin YK, Yang SH, Chen CC, Kao HC, Fang JY. Using Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin as a Model to Measure the Skin Penetration of Anti-Psoriatic Drugs. Simon M, editor. *PLoS ONE.* 10 de septiembre de 2015;10(9):e0137890.
179. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and Tacrolimus: Serial Monitoring in Breast-Fed and Bottle-Fed Infants. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* abril de 2013;8(4):563-7.
180. Chang ZY, Chen CW, Tsai MJ, Chen CC, Alshetaili A, Hsiao YT, et al. The elucidation of structure-activity and structure-permeation relationships for the cutaneous delivery of phytosterols to attenuate psoriasisiform inflammation. *Int Immunopharmacol.* junio de 2023;119:110202.
181. Sapra B, Jain S, Tiwary AK. Percutaneous Permeation Enhancement by Terpenes: Mechanistic View. *AAPS J.* 1 de marzo de 2008;10(1):120-32.
182. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 5 de septiembre de 2015;386(9997):983-94.
183. Uribe-Herranz M, Lian LH, Hooper KM, Milora KA, Jensen LE. IL-1R1 Signaling Facilitates Munro's Microabscess Formation in Psoriasisiform Imiquimod-Induced Skin Inflammation. *Journal of Investigative Dermatology.* junio de 2013;133(6):1541-9.
184. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Experimental Dermatology.* julio de 2015;24(7):529-35.
185. Subaihawi AJKA, Al-Mohammed TQ, Shabbani NHSA. Clinical and histopathological study of chronic inflammatory skin diseases treatment duration, age correlation and improvement rates. *Int J Dermatol Sci.* 1 de enero de 2024;6(1):93-9.

186. Torres-Ortiz D, García-Alcocer G, Loske AM, Fernández F, Becerra-Becerra E, Esparza R, et al. Green Synthesis and Antiproliferative Activity of Gold Nanoparticles of a Controlled Size and Shape Obtained Using Shock Wave Extracts from *Amphipterygium adstringens*. *Bioengineering*. abril de 2023;10(4):437.
187. Moorchung N, Khullar J, Mani N, Chatterjee M, Vasudevan B, Tripathi T. A Study of Various Histopathological Features and their Relevance in Pathogenesis of Psoriasis. *Indian J Dermatol*. julio de 2013;58(4):294-8.
188. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos, Extrafarmacopea Herbolaria*; Secretaría de Salud: Mexico City, Mexico,; 2001. 12-15 p.
189. Oviedo-Chávez I, Ramírez-Apan T, Soto-Hernández M, Martínez-Vázquez M. Principles of the bark of *Amphipterygium adstringens* (Julianaceae) with anti-inflammatory activity. *Phytomedicine*. julio de 2004;11(5):436-45.
190. Chen WC, Wen CH, Wang M, Xiao ZD, Zhang ZZ, Wu CL, et al. IL-23/IL-17 immune axis mediates the imiquimod-induced psoriatic inflammation by activating ACT1/TRAF6/TAK1/NF- κ B pathway in macrophages and keratinocytes. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2023;39(8):789-800.
191. Ueyama A, Yamamoto M, Tsujii K, Furue Y, Imura C, Shichijo M, et al. Mechanism of pathogenesis of imiquimod-induced skin inflammation in the mouse: A role for interferon-alpha in dendritic cell activation by imiquimod. *The Journal of Dermatology*. febrero de 2014;41(2):135-43.
192. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. mayo de 2006;36(5):1309-23.
193. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, Garcia M, Delwail A, Bernard FX, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*. 27 de septiembre de 2007;150(3):407-15.
194. Lo YH, Torii K, Saito C, Furuhashi T, Maeda A, Morita A. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *Journal of Dermatological Science*. junio de 2010;58(3):225-7.
195. Van Belle AB, De Heusch M, Lemaire MM, Hendrickx E, Warnier G, Dunussi-Joannopoulos K, et al. IL-22 Is Required for Imiquimod-Induced Psoriasiform Skin Inflammation in Mice. *The Journal of Immunology*. 1 de enero de 2012;188(1):462-9.

196. Boniface K, Bernard FX, Garcia M, Gurney AL, Lecron JC, Morel F. IL-22 Inhibits Epidermal Differentiation and Induces Proinflammatory Gene Expression and Migration of Human Keratinocytes. *The Journal of Immunology*. 15 de marzo de 2005;174(6):3695-702.
197. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*. 2 de octubre de 2006;203(10):2271-9.
198. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. febrero de 2007;445(7128):648-51.
199. Cuervo MM, Velásquez MM, Cuervo MM, Velásquez MM. TRAS LOS PASOS DE LA INTERLEUCINA-23. SU PAPEL EN LA PSORIASIS. *Revista argentina de dermatología*. junio de 2019;100(2):1-10.
200. Ruggiero A, Megna M, Fabbrocini G, Ocampo-Garza SS. Anti-IL23 biologic therapies in the treatment of psoriasis: real-world experience versus clinical trials data. *Immunol Res*. junio de 2023;71(3):328-55.
201. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased Expression of Interleukin 23 p19 and p40 in Lesional Skin of Patients with Psoriasis Vulgaris. *The Journal of Experimental Medicine*. 5 de enero de 2004;199(1):125-30.
202. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL -23 and the IL -23/ T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Acad Dermatol Venereol*. octubre de 2017;31(10):1616-26.
203. Rabeony H, Pohin M, Vasseur P, Petit-Paris I, Jégou J, Favot L, et al. IMQ-induced skin inflammation in mice is dependent on IL-1R1 and MyD88 signaling but independent of the NLRP3 inflammasome. *Eur J Immunol*. octubre de 2015;45(10):2847-57.
204. Yago T, Nanke Y, Kawamoto M, Yamanaka H, Kotake S. Tacrolimus potently inhibits human osteoclastogenesis induced by IL-17 from human monocytes alone and suppresses human Th17 differentiation. *Cytokine*. agosto de 2012;59(2):252-7.
205. Gutierrez B, Gallardo I, Ruiz L, Alvarez Y, Cachofeiro V, Margolles A, et al. Oleonic acid ameliorates intestinal alterations associated with EAE. *J Neuroinflammation*. diciembre de 2020;17(1):363.

206. Kurtovic NO, Halilovic EK. Serum Concentrations of Interferon Gamma (IFN- γ) in Patients with Psoriasis: Correlation with Clinical Type and Severity of the Disease. *Med Arch.* diciembre de 2018;72(6):410-3.
207. Chen S, Liao P, Xi L, Yang Y, Wu W, Islam MS, et al. The Therapeutic Effect of Tacrolimus in a Mouse Psoriatic Model is Associated with the Induction of Myeloid-derived Suppressor Cells. *Rheumatol Immunol Res.* 31 de diciembre de 2022;3(4):190-7.
208. Rodríguez-Canales M, Jimenez-Rivas R, Canales-Martinez MM, Garcia-Lopez AJ, Rivera-Yañez N, Nieto-Yañez O, et al. Protective Effect of *Amphipterygium adstringens* Extract on Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. 21 de agosto de 2016;
209. Silvestre Salvador JF, Betlloch Mas I, Vergara Aguilera G. Fármacos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en dermatología: aplicaciones actuales y efectos adversos. *Piel.* enero de 2004;19(3):168-74.
210. Gómez-Mateo C, Ávalos-Peralta SP, Ríos-Martín JJ, Carrizosa-Esquivel AM, González-Cámpora R, Camacho-Martínez F. Evaluación histológica e inmunohistoquímica secuencial de marcadores de proliferación y apoptosis durante el tratamiento de la psoriasis con anti-factor de necrosis tumoral α (infliximab). *Actas Dermo-Sifiliográficas.* junio de 2009;100(5):420-4.
211. Rodriguez-Canales M, Jimenez-Rivas R, Canales-Martinez MM, Garcia-Lopez AJ, Rivera-Yañez N, Nieto-Yañez O, et al. Protective Effect of *Amphipterygium adstringens* Extract on Dextran Sulphate Sodium-Induced Ulcerative Colitis in Mice. *Mediators of Inflammation.* 2016;2016:1-12.

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
 Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



A quien corresponda,

Por este medio, quien abajo firma, bajo protesta de decir verdad, declara lo siguiente:

- Que presenta para revisión de originalidad el manuscrito cuyos detalles se especifican abajo.
- Que todas las fuentes consultadas para la elaboración del manuscrito están debidamente identificadas dentro del cuerpo del texto, e incluidas en la lista de referencias.
- Que, en caso de haber usado un sistema de inteligencia artificial, en cualquier etapa del desarrollo de su trabajo, lo ha especificado en la tabla que se encuentra en este documento.
- Que conoce la normativa de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, en particular los Incisos IX y XII del artículo 85, y los artículos 88 y 101 del Estatuto Universitario de la UMSNH, además del transitorio tercero del Reglamento General para los Estudios de Posgrado de la UMSNH.

Datos del manuscrito que se presenta a revisión		
Programa educativo	Programa Institucional de Maestría en Ciencias Biológicas	
Título del trabajo	ANÁLISIS DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL EXTRACTO ACUOSO DE CORTEZAS DE <i>Amphipterygium adstringens</i> COMO CANDIDATO TERAPÉUTICO PARA LA PSORIASIS	
	Nombre	Correo electrónico
Autor/es	Q.F.B Miriam Lizbeth Bautista Aguilar	1584483E@umich.mx
Director	D.C Martha Estrella García Pérez	estrella.perez@umich.mx
Codirector	D.C Roberto Esquivel García	roberto.esquivel@umich.mx
Coordinador del programa	Dra. Martha Elena Pedraza Santos	jef.div.posg.fab@umich.mx


Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Asistencia en la redacción	No	

Formato de Declaración de Originalidad y Uso de Inteligencia Artificial

Coordinación General de Estudios de Posgrado
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo



Uso de Inteligencia Artificial		
Rubro	Uso (sí/no)	Descripción
Traducción al español	No	
Traducción a otra lengua	No	
Revisión y corrección de estilo	No	
Análisis de datos	No	Se usaron programas como JMP y Graphpadprism
Búsqueda y organización de información	No	
Formateo de las referencias bibliográficas	No	Se utilizó gestor de citas como Zotero y Mendeley
Generación de contenido multimedia	No	
Otro	No	

Datos del solicitante	
Nombre y firma	Miriam Lizbeth Bautista Aguilar 
Lugar y fecha	16 de Mayo de 2025

Miriam Lizbeth Bautista Aguilar

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL EXTRACTO ACUOSO DE CORTEZAS DE Amphipterygium adstri...

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::3117:453950394

Fecha de entrega

29 abr 2025, 9:54 a.m. GMT-6

Fecha de descarga

29 abr 2025, 9:57 a.m. GMT-6

Nombre de archivo

ANÁLISIS DE LOS EFECTOS FARMACOLÓGICOS DEL EXTRACTO ACUOSO DE CORTEZAS DE Amphipt....pdf

Tamaño de archivo

2.7 MB

126 Páginas




33.840 Palabras

195.076 Caracteres

30% Overall Similarity


The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Top Sources

- 29%  Internet sources
- 20%  Publications
- 0%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

1 Integrity Flag for Review

-  **Replaced Characters**
52 suspect characters on 24 pages

Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.