



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**“REGISTRO LOCAL DE PACIENTES CON PSORIASIS EN  
TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS”**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PRESENTA**

**DRA. FRANCISCA LIZETH SÁNCHEZ ROSAS\***

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE**

**DERMATOLOGÍA**

**ASESOR:**

**DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ\*\***

**\*RESIDENTE DE QUINTO AÑO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES**

**\*\* MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES**

**MÉXICO, D.F**

**MARZO 2011**



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA  
GUTIÉRREZ”  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA**

**“REGISTRO LOCAL DE PACIENTES CON PSORIASIS EN  
TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS”**

**Tesista:**

**Dra. Francisca Lizeth Sánchez Rosas**

**Médico Residente de 5to año de la Especialidad en Dermatología**

**Asesor de tesis:**

**Dr. Alfredo Arévalo López**

**Médico Adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica**

**Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI**

**“REGISTRO LOCAL DE PACIENTES CON PSORIASIS EN  
TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS”**

**FOLIO:**

**R-2009-3601-172**

**REGISTRO:**

**R-2009-3601-172**

---

**DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ.**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ"

---

**DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ"

---

**DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ**  
DIRECTOR DE TESIS Y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ"

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A Dios**

Por permitirme cumplir un sueño más y guiarme en los momentos difíciles, donde la luz apareció siempre después de un tropiezo.

### **A mi familia: mis padres y hermanos**

Por darme su apoyo en todo momento, por ser mi fuerza e inspiración en esta y todas mis luchas, mis logros son sus logros también.

### **A mi asesor y maestro**

Dr. Alfredo Arévalo López

Por su propuesta del proyecto, participación y apoyo a lo largo del desarrollo de éste trabajo, y por ser parte fundamental en mi formación profesional.

### **A mis maestros de Dermatología**

Dra. Anides, Dra. Serrano, Dr. Blancas, Dr. Vázquez y Dr. Méndez

Por compartir sus conocimientos, por su confianza y orientación en estos años de especialidad.

### **A los pacientes**

Por haberme brindado su confianza y por su participación siempre entusiasta ante los requerimientos de este proyecto.

## ÍNDICE

RESÚMEN .....	9
I. ANTECEDENTES .....	11
Aspectos generales .....	11
Patogenia .....	12
Características clínicas y severidad de la enfermedad.....	13
La psoriasis como una enfermedad sistémica .....	15
Tratamiento .....	16
Tratamiento sistémico: Agentes biológicos .....	18
II.JUSTIFICACIÓN .....	22
III.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	23
IV.PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
V.HIPÓTESIS .....	23
VI.OBJETIVOS .....	24
VII.METODOLOGÍA .....	25
VIII.MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN.....	30
IX.RECURSOS .....	30
X.ÁSPECTOS ÉTICOS .....	30
XI.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	31
XII.RESULTADOS .....	32
Características de la población .....	32
Tratamiento sistémico previo .....	33
Distribución por agente biológico .....	33
Duración de tratamiento .....	34
Modalidad de tratamiento .....	35

Eficacia global .....	36
Eficacia por agente biológico .....	37
Rapidez de respuesta .....	38
Interrupción del tratamiento .....	39
Efectos adversos .....	39
XIII.DISCUSIÓN .....	40
XIV.CONCLUSIONES .....	43
BIBLIOGRAFÍA .....	44
ANEXOS .....	46



## **ABREVIATURAS**

AgB: Agente(s) biológico(s)

TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

IL: Interleucina

Anti-TNF- $\alpha$ : anti factor de necrosis tumoral alfa

ETCP: Etanercept

IFXB: Infliximab

ADMB: Adalimumab

MTX: Metotrexate

CyA: Ciclosporina

PDN: Prednisona

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

HAS: Hipertensión arterial sistémica

APso: Artropatía psoriásica

PASI: Índice de extensión y gravedad de la psoriasis

SCA: superficie corporal afectada

DLQI: Índice de calidad de vida en Dermatología

VHB: virus de hepatitis B

VHC: virus de hepatitis C

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

PPD: derivado proteico purificado ó tuberculina

BAAR: Bacilo ácido alcohol resistente

## RESUMEN

**Título.** Registro local de pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos.

**Introducción.** Desde hace poco más de cinco años los agentes biológicos (AgB) han creado una nueva época en el tratamiento de la psoriasis, considerando el carácter selectivo de sus moléculas. El uso habitual de los AgB ha permitido reconocer que cada uno de ellos posee un perfil terapéutico especial, así como efectos adversos particulares, y en este sentido es importante familiarizarse con cada una de las características de estos nuevos fármacos.

**Objetivo.** Determinar si la creación de un registro sistematizado de pacientes con psoriasis en tratamiento con AgB, contribuye a reconocer características específicas relacionadas con la eficacia de estos medicamentos, así como los efectos adversos relacionados.

**Metodología.** Es un estudio prospectivo, observacional y longitudinal, donde se incluyeron a todos los pacientes con psoriasis en tratamiento con AgB anti-TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab o adalimumab), que reciben atención habitual en el Servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI, en el período comprendido de octubre del 2009 a diciembre del 2010, y que hayan recibido al menos una dosis del medicamento. Una vez identificado el caso se llena una hoja de captación donde se registra la ficha de identificación, características demográficas de los pacientes, antecedentes personales, datos sobre la psoriasis, tratamientos previos, evaluación pretratamiento y anual, datos sobre el tratamiento con el AgB, así como el seguimiento de la respuesta clínica y efectos adversos. Los datos obtenidos se expresan en medidas de tendencia central.

**Resultados.** Se registraron 41 casos, 30 hombres y 11 mujeres, donde la edad varió de 25 hasta 76 años, con promedio de 54 años. En 36 casos (87.9%) se identificó algún tipo de comorbilidad. La forma clínica más común fue la psoriasis en placas con 36 casos (87.9%) y el resto fueron pacientes con variedad palmo-plantar. La severidad de la enfermedad fue variable, pero el promedio del PASI fue de 11.2 y de la SCA del 22%. La asociación con artropatía psoriásica se encontró en 12 casos (29.2%). La gran mayoría de los pacientes, 40 casos (97.4%), habían recibido alguna opción de tratamiento sistémico convencional, e incluso 15 pacientes (36.5%) ya habían recibido tratamiento con uno o dos AgB antes de su inclusión al registro. En cuanto a la duración del tratamiento, 29 de nuestros casos (70.7%) habían recibido terapia biológica por un periodo mayor a un año.

En 13 casos (31.7%) la modalidad de tratamiento fue con monoterapia, mientras que en 28 (68.3%) se requirió un esquema de tratamiento combinado con algún agente inmunosupresor. En cuanto a la eficacia global con los tres anti-TNF- $\alpha$ , 29 pacientes (70.7%) alcanzaron una respuesta PASI-75, 6 casos (14.6%) PASI-50 y la misma cifra tuvo falla terapéutica. La eficacia por agente biológico fue como sigue: respuesta PASI  $\geq$  75 se observó en 7 casos (58.3%) con ETCP, en 8 casos (72.7%) con IFXB y en 14 casos (77.7%) con ADMB; respuesta PASI-50 en 2 casos (16.6%) con ETCP, en 2 casos con IFXB (18.1%) y en 2 casos con ADMB (11.1%); y la falla terapéutica se presentó en 3 casos (25%) con ETCP, en un caso (9%) con IFXB y en 2 casos (11.1%) con ADMB. La mayoría de los pacientes presentaban una respuesta rápida, que se observó desde la semana 2 y que se incrementaba en forma gradual, de tal manera que a la semana 24 todos los pacientes con IFXB habían alcanzado una respuesta PASI-75, 16 (94.2%) del grupo con ADMB, mientras que en el grupo con ETCP sólo el 58.1% (6 casos) había alcanzado ese nivel de mejoría. La interrupción del tratamiento fue necesaria en 7 casos (14%), donde la causa principal fue la falla terapéutica (en 6 pacientes) y en un solo caso se suspendió por un evento adverso no relacionado al tratamiento. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento se presentaron en 14 casos (34.1%), y la frecuencia fue muy similar con los tres agentes anti-TNF- $\alpha$ , y habitualmente correspondieron a procesos infecciosos leves (13 casos), y en un caso, una reacción local en el sitio de aplicación de ADMB.

**Conclusiones.** En esta serie de casos se corroboró la eficacia de los tres anti-TNF- $\alpha$ , y aunque hay algunas diferencias entre ellos, la respuesta es rápida y tiende a mantenerse. El riesgo de efectos adversos existe, sin embargo en nuestros pacientes fueron problemas leves, que no ameritaron interrupción definitiva del tratamiento. Pudimos confirmar que al analizar la información obtenida de un registro sistematizado de pacientes con psoriasis en tratamiento con AgB, es más fácil identificar el perfil de eficacia y seguridad de estos medicamentos, y sobre todo crea una base de información científica, que establece una experiencia en el manejo de los pacientes con psoriasis en tratamiento con medicamentos de uso especial, como son los AgB anti-TNF- $\alpha$ .

## I. ANTECEDENTES

### Aspectos generales

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica mediada por mecanismos inmunológicos, destacando el papel de los linfocitos T y la generación de una cascada de citoquinas proinflamatorias.<sup>(1)</sup> Es una enfermedad común y ocupa un lugar importante en la consulta dermatológica. Su frecuencia es variable y se estima entre el 1 al 3% de la población general, mostrando diferencias por área geográfica. Si bien puede presentarse en cualquier grupo de edad, más de la mitad de los pacientes inician antes de los 30 años, lo cual tiene un impacto en la calidad de vida y el pronóstico considerando que los pacientes con inicio temprano pueden desarrollar formas más severas del padecimiento.<sup>(7)</sup> La etiología de la psoriasis es desconocida, pero se ha considerado como una enfermedad multifactorial, donde influyen una predisposición genética y ciertos factores ambientales.<sup>(2,4)</sup> Estos últimos pueden funcionar como factores desencadenantes en el desarrollo de la enfermedad, tales como el daño cutáneo por traumatismo mecánico, infecciones de vías respiratorias por estreptococo del grupo A, fármacos y de manera especial el estrés psicoafectivo.<sup>(1,2)</sup>

Dentro de los hechos que apoyan el papel de la predisposición genética en la etiopatogenia de la enfermedad se encuentran: el incremento en la incidencia de psoriasis en gemelos monocigotos y el antecedente familiar de psoriasis, que suele encontrarse especialmente en los casos de inicio temprano, es decir, antes de los 20 años.<sup>(7)</sup> Se han identificado diversos genes en los pacientes con psoriasis que tienen implicaciones en su patogenia; existe uno en especial localizado en el cromosoma 6p21 denominado PSORS1, y se estima que el antígeno de histocompatibilidad asociado al alelo de dicho gen (HLA-Cw6) se puede identificar en 30 al 50% de los pacientes con psoriasis vulgar y en el 10 a 20% en la forma clínica en gotas.<sup>(3, 19)</sup>

## Patogenia

La psoriasis representa un proceso de hiperproliferación celular e inflamación.<sup>(7)</sup> En la psoriasis el 100% de las células germinativas de la epidermis tienen la capacidad de dividirse en comparación con el 60% de la piel normal, que se refleja en un acortamiento del ciclo celular de los queratinocitos.<sup>(1,3)</sup> Esto va ligado a cambios en la expresión de las queratinas en las capas suprabasales donde se expresan citoqueratinas hiperproliferativas como la 16 y 17, que corresponden a un estado hiperproliferativo.<sup>(3)</sup>

La psoriasis es considerada actualmente como la enfermedad autoinmune más común, originada por una activación inadecuada del sistema inmune celular.<sup>(20)</sup> Una teoría propone que existe una vía final en la patogenia donde un antígeno específico, aún desconocido, es reconocido por los linfocitos e inducen la liberación y expresión un perfil de citoquinas Th1 destacando la IL-2, IL-6, IL-8, IL-23, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  y factores de crecimiento, cuyo resultado final incluye estimulación de la proliferación de los queratinocitos, inflamación y neovascularización.<sup>(3,6,19,20)</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una molécula clave en la iniciación y perpetuación de la patogenia de la psoriasis.<sup>(29)</sup> Por un lado induce activación y maduración de células dendríticas CD11+, que a su vez liberan IL-12 e IL-23 que son indispensables para la regulación y expansión clonal de linfocitos Th1, los cuales inducen la expresión de IFN- $\gamma$ ; por otro lado el TNF- $\alpha$  a través de la activación del factor nuclear kappa (FN-K) produce una correulación de los genes que codifican al IFN- $\gamma$ , los cuales una vez estimulados tienen diferentes efectos como favorecer la quimiotaxis de neutrófilos, células dendríticas y macrófagos, mediante la liberación de factores de adhesión celular como el ICAM-1, además de producir vasodilatación.<sup>(19)</sup> Todo lo anterior influye también en la producción de queratinocitos con un fenotipo anormal, manifestado por hiperplasia y pobre diferenciación celular. Esto explica parte del substrato de lo que ocurre a nivel celular en una lesión de psoriasis, donde existen diferentes vías y múltiples moléculas involucradas que por un mecanismo de retroalimentación positiva hacen que se perpetúen los procesos que iniciaron el daño, volviéndose un círculo vicioso, que se traduce clínicamente como actividad de la enfermedad.<sup>(7,20)</sup> El fundamento de las nuevas terapias biológicas que se están utilizando en el tratamiento de la psoriasis, consiste en el bloqueo de estos blancos moleculares reconocidos.<sup>(19-20)</sup>

## Características clínicas y severidad de la enfermedad

La psoriasis tiene una expresión clínica variable; sin embargo, existen formas bien definidas y la presentación más común por mucho es la **psoriasis en placas o vulgar**. Se caracteriza por afectar predominantemente salientes óseas, piel cabelluda, región lumbosacra, y se manifiesta por placas bien delimitadas que tienen tres componentes, eritema, escama y engrosamiento con grados variables de severidad.<sup>(1)</sup>

Otras formas clínicas incluyen: **psoriasis invertida o flexural**, donde los sitios involucrados son pliegues como axilas, ingles o región inframamaria, manifestada también por placas eritematoescamosas, sin embargo, una diferencia con las placas típicas de psoriasis consiste en la presencia de maceración en lugar de escamas.<sup>(1,7)</sup>

**Psoriasis en gotas**, se manifiesta con pápulas eritematoescamosas aisladas y pueden tener dos formas de presentación; en una de ellas las lesiones pueden aparecer en forma súbita o gradual, representan el único tipo de lesión, y puede relacionarse a un proceso infeccioso, principalmente una infección faríngea por estreptococo  $\beta$  hemolítico; y en la otra que es la más común, puede acompañar a una forma crónica en placas y en ese caso indica empeoramiento de la enfermedad.<sup>(7)</sup>

**Psoriasis palmo-plantar**, se puede presentar con pústulas sobre una base eritematosa y/o placas eritematoescamosas con diversos grados de extensión; esta forma en particular puede condicionar discapacidad importante, y se ha dicho que la presencia de artropatía psoriásica es más frecuente.<sup>(1,3)</sup>

Cuando la afección por psoriasis involucra más del 80% de la superficie corporal o es generalizada y se acompaña de ataque al estado general, manifestado por fiebre, mialgias, artralgias o datos de respuesta inflamatoria sistémica se conoce como **psoriasis eritrodérmica**. Es considerada una forma grave y puede presentarse en dos situaciones, una de ellas es la progresión de una psoriasis en placas crónica con avance gradual y la otra puede ser desencadenada por factores exacerbantes en una enfermedad inestable, tales como procesos infecciosos y fármacos destacando el abuso de corticoesteroides tópicos potentes o parenterales, entre otros.<sup>(7)</sup>

Otra variedad clínica que determina gravedad, es la **psoriasis pustulosa generalizada de von Zumbusch**, donde hay afección sistémica importante que puede poner en riesgo la vida del paciente.<sup>(1,7)</sup>

Al menos una tercera parte de los pacientes presentan cambios ungueales en manos y pies, siendo la presencia de depresiones puntiformes o *pits* el signo más común, otros signos corresponden a onicolisis, hiperqueratosis subungueal, estrías, y un dato muy sugestivo es la presencia de “manchas en aceite”.<sup>(1-3)</sup>

En general la afección cutánea suele presentarse bajo una forma clínica definida, sin embargo, también es común la combinación de diferentes formas en algún momento de la evolución.<sup>(1-3)</sup>

La severidad en psoriasis está determinada por la forma clínica, la extensión de la superficie corporal afectada (SCA), la intensidad de las lesiones y la topografía (p. ej., manos y pies), entre otros aspectos.<sup>(7)</sup> Con el propósito de realizar una evaluación más objetiva de la severidad, se han diseñado diferentes escalas de medición clínica que son de utilidad para medir el grado de afección cutánea, como el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que mide la superficie corporal afectada y el grado de severidad de las lesiones, con un puntaje que va de 0 a 72. Además de la severidad inherente a la afección cutánea, se ha demostrado que la psoriasis provoca un impacto en la calidad de vida de los pacientes, para estimar esta repercusión se han diseñado escalas de medición, como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). La limitación principal de estas escalas radica en la variación intra e interobservador, no obstante, su valor estriba en la posibilidad de efectuar mediciones clínicas secuenciales para evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>(7, 8)</sup>

Aunque ha existido una tendencia mundial para clasificar la psoriasis de acuerdo al grado de severidad en leve, moderada y severa, existen diferencias regionales en la forma de hacerlo. El grupo de Norteamérica (EUA, Canadá) considera psoriasis leve, cuando la SCA (%) o el PASI (puntos) son menores o igual a 5; moderada, cuando esos índices son de 5 a 10; y severa, si esos parámetros son mayores de 10.<sup>(9)</sup> El grupo Europeo distingue dos grupos principales, psoriasis leve y psoriasis moderada a severa. La forma leve es aquella donde la SCA es menor al 10%, y el PASI y el DLQI tienen valores menores o igual a 10; y la forma moderada a severa, donde esos mismos valores son mayores de 10.<sup>(15)</sup> Este grupo afirma que para diferenciar la psoriasis moderada de una severa se toman en cuenta aspectos como: la variedad clínica, es decir, si el caso corresponde a una forma grave de psoriasis; si existe repercusión funcional como puede ser el caso de una forma palmo-plantar; o si afecta de manera importante la calidad de vida del individuo, si estos datos existen se considera a la psoriasis como severa.<sup>(22)</sup> La importancia de establecer en cada caso la gravedad de la psoriasis, radica en poder

reconocer las necesidades de tratamiento para un paciente determinado, y en este sentido podría ser de mayor utilidad la identificación de casos elegibles para tratamiento tópico o sistémico <sup>(9,22)</sup>

### **La psoriasis como una enfermedad sistémica**

Aunque tradicionalmente se ha considerado a la psoriasis como una dermatosis, es decir, como una enfermedad puramente cutánea, la evidencia de un proceso inflamatorio sistémico que no solo involucra la piel ha llevado a concebirla como una enfermedad general.<sup>(3)</sup> El reconocimiento de la artropatía como un componente de la enfermedad hasta en el 30% de los pacientes, ha contribuido a la modificación del concepto, de modo que para la coexistencia de afección cutánea y articular se ha propuesto el término enfermedad psoriásica.<sup>(2, 20)</sup> Otro hecho significativo corresponde a la comorbilidad representada entre otros problemas por el síndrome metabólico con sus diferentes componentes, identificado en una tercera parte de los casos, y que contribuye a determinar un riesgo cardiovascular en estos pacientes.<sup>(3)</sup> Otros padecimientos asociados incluyen la enfermedad intestinal inflamatoria y la susceptibilidad para el desarrollo de linfoma. Todas estas formas de comorbilidad apoyan la noción actual de la psoriasis como una enfermedad general, que tiene diferentes implicaciones en cuanto a decisiones de tratamiento, calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.<sup>(6,20)</sup>



## Tratamiento

La terapéutica de la psoriasis consiste en múltiples opciones de tratamiento tópico, sistémico y fototerapia.<sup>(7)</sup> La decisión de la modalidad de tratamiento adecuada depende de varios factores tales como la severidad de la enfermedad, comorbilidad y por supuesto el contexto clínico, así como los medios disponibles de cada paciente.<sup>(7,9)</sup> En cuanto a la selección del tratamiento basado en la severidad, se recomienda tratamiento tópico o fototerapia para las formas leves o moderadas, y el tratamiento sistémico se utiliza en los casos graves.<sup>(22)</sup> Aunque se dispone de lineamientos generales establecidos mediante guías nacionales o regionales para la indicación de esos recursos de tratamiento, se ha ido creando una tendencia para tomar decisiones de manejo sobre una base individualizada, a partir del reconocimiento de las necesidades y expectativas de cada paciente.<sup>(9)</sup>

En términos generales la indicación de tratamiento sistémico habitualmente corresponde a los pacientes con afección moderada a severa, que pueden representar el 20% de los casos; aunque es probable que este subgrupo pueda estar sobrerrepresentado en hospitales de tercer nivel de atención considerando el perfil clínico de los pacientes de este tipo de unidades. Además de la severidad de la enfermedad, existen otras indicaciones como son la falta de respuesta al tratamiento tópico, o debido al impacto funcional o psicoafectivo, que incluso pueden ser independientes del grado de afección cutánea.<sup>(7,9,22)</sup>

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se ha propuesto que el establecimiento de metas puede ser un enfoque valioso para optimizar el manejo de los pacientes en este sentido se han identificado dos fases del tratamiento sistémico. Una fase de inducción que puede variar desde 16 hasta 24 semanas, durante la cual se define el alcance que puede tener la opción de tratamiento utilizado; y una fase de mantenimiento, que puede prolongarse incluso por varios años, durante la cual la evaluación del perfil de eficacia y seguridad permitirán determinar la posibilidad de continuar con el tratamiento, o reconocer la necesidad de sustituirlo.<sup>(22)</sup>

La meta principal del tratamiento va encaminado al control satisfactorio de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y mejoría de la calidad de vida, con un medicamento determinado que además posea un buen perfil de seguridad.<sup>(7)</sup> En términos generales se considera que un tratamiento es efectivo cuando se logra una reducción al

menos de 50% del PASI basal.<sup>(9)</sup> Se han descrito escenarios para ilustrar el concepto de metas de tratamiento. Primero, cuando tenemos una reducción de PASI basal mayor del 75% durante la fase de inducción, se considera una respuesta buena y el tratamiento debe continuar. Segundo, cuando se ha conseguido un PASI mayor de 50 pero menor al 75%, se define como una respuesta aceptable; sin embargo, se sugiere tomar en cuenta el DLQI y si este es menor de 5 puede continuar el tratamiento actual. En cambio, si no se ha alcanzado una reducción del PASI mayor del 50% se recomienda modificar el tratamiento, ya sea aumentando la dosis, agregando otro fármaco (tratamiento combinado) o cambiando a otro medicamento. Deben tomarse en cuenta otras variables, por ejemplo la comorbilidad del paciente que influye claramente en la selección de las opciones de tratamiento en virtud de un manejo integral y de aspectos de toxicidad.<sup>(9, 22)</sup>

Existen algunas situaciones especiales donde la elección del tratamiento sistémico depende principalmente del contexto clínico del paciente, más que de las características de la psoriasis, por ejemplo psoriasis y embarazo, psoriasis y VIH, entre otras, y para ello se han publicado diversas guías de práctica clínica que tratan de unificar conceptos y estandarizar las decisiones de tratamiento.<sup>(5,22)</sup>

El tratamiento sistémico tradicionalmente ha consistido en el uso de diversos medicamentos principalmente inmunosupresores como metotrexate y ciclosporina, cuyos índices de eficacia suelen ser favorables, sin embargo, su empleo también está ligado a un potencial de toxicidad especialmente cuando el tratamiento se prolonga por más de un año.<sup>(5,21)</sup> Con el propósito de minimizar el riesgo de toxicidad provocada por los medicamentos sistémicos convencionales se han elaborado guías de uso, que pretenden sistematizar la monitorización clínica y paraclínica de los pacientes a lo largo del tratamiento.<sup>(9,11,22)</sup>

## Tratamiento sistémico: Agentes biológicos

A partir de 2004 se dispone de un grupo novedoso de medicamentos denominados agentes biológicos (AgB), que consisten en moléculas proteicas de complejidad variable cuyo diseño se basa en el reconocimiento de blancos terapéuticos que corresponden a citoquinas involucradas en la patogenia de la enfermedad.<sup>(20)</sup> En términos generales, los AgB pueden ser clasificados en dos grupos de moléculas: las que interfieren con los linfocitos T, **alefacept; efalizumab** y aquellas que bloquean citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ): **etanercept, infliximab y adalimumab**; o las interleuquinas 12 y 23 (IL-12/23): **ustekinumab**.<sup>(12,13,14)</sup> De todos los AgB solo aquellos que bloquean el TNF- $\alpha$  y así como IL-12/23, están siendo utilizados actualmente en la práctica diaria en el tratamiento de la psoriasis en diversas regiones del mundo incluyendo nuestro país. Cabe mencionar que además de la psoriasis, los AgB han sido utilizados en otras dermatosis, y de manera especial en ciertas enfermedades reumatológicas y en el manejo de la enfermedad intestinal inflamatoria. Considerando que en nuestro hospital sólo están disponibles los medicamentos anti TNF- $\alpha$ , en adelante solo nos ocuparemos de este tipo de AgB.<sup>(12-14,20).</sup>

**Etanercept.** Este medicamento es una proteína de fusión humanizada, cuya molécula está compuesta por dos ligandos del dominio extracelular del receptor del TNF- $\alpha$  unidos a una fracción constante la de inmunoglobulina G humana, que tiene un peso molecular de 150 kDa. Su estructura dimérica permite que se una a dos moléculas de TNF- $\alpha$  y por lo tanto bloquea la cascada inflamatoria dependiente de esta citoquina. La vida media del fármaco es aproximadamente de 100 horas y se utiliza en dosis estándar de 50-100 mg por semana, dividida en dos aplicaciones, administrado por vía subcutánea.<sup>(12-14)</sup>

**Infliximab.** Es un anticuerpo monoclonal quimérico que consiste en una secuencia de aminoácidos humanos y murinos, con un peso molecular de 149 kDa, que se une y bloquea la forma soluble y transmembrana del TNF- $\alpha$ . Su vida media es de 10 días. Se administra en una infusión intravenosa durante 2 a 3 horas, y la dosis se calcula en base al peso del paciente, con una dosis habitual de 5 mg/kg. El esquema de tratamiento tiene una fase de inducción con una dosis inicial, una segunda en la semana 2, y una tercera en la semana 6; posteriormente el paciente continúa en una fase de sostén con una dosis cada 8 semanas. Existen variaciones en el esquema convencional que consisten en el acortamiento de los intervalos de aplicación, a seis o incluso cuatro semanas, como una

estrategia para restablecer el efecto terapéutico, y con cierta frecuencia combinándolo con inmunosupresores como metotrexate.<sup>(9, 12-14)</sup>

**Adalimumab.** Este anti-TNF- $\alpha$  apareció después de los dos anteriores y es un anticuerpo monoclonal humanizado, tiene un peso molecular de 148 kDa que se une a la fracción soluble del TNF- $\alpha$  bloqueando su unión al receptor, y tiene una vida media de dos semanas. Se administra por vía subcutánea con una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg una semana después y posteriormente esa misma dosis se aplica cada dos semanas.  
(9, 12-14)

La eficacia de estos medicamentos es alta, considerando que al menos la mitad de los pacientes en tratamiento presentan una mejoría mayor del 75%.<sup>(12, 20-21)</sup> Aunque estos medicamentos han ido ganando un lugar en la terapéutica de la psoriasis en virtud de un perfil de eficacia capaz de inducir una respuesta clínica significativa y relativamente rápida, así como por la expectativa de que pueden ser utilizados en forma prolongada, su uso clínico está ligado a una variedad de efectos adversos de magnitud variable. No obstante el carácter selectivo de los llamados agentes biológicos y que ha creado un tipo de medicamentos basados en el mecanismo patogénico, su propio efecto inmunomodulador que interfiere con una molécula pleiotrópica como el TNF- $\alpha$ , representan también la base que crea el riesgo potencial de diversos efectos adversos, que junto a su carácter de fármacos novedosos, ameritan una vigilancia cuidadosa a lo largo del tratamiento.<sup>(13)</sup> Este panorama ha creado una noción diferente sobre la monitorización clínica de los pacientes, tanto en la evaluación previa al inicio del tratamiento en donde destacan la detección oportuna de infecciones relevantes como tuberculosis (latente o activa), hepatitis por virus B y C, así como la infección por VIH; y desde luego en la vigilancia que debe mantenerse durante el tratamiento.<sup>(9,14)</sup>

Dentro de los efectos adversos que son comunes a todos los agentes biológicos y en todas sus indicaciones, hasta ahora las infecciones representan el más frecuente de ellos aunque habitualmente son de tipo banal (p. ej., de vías aéreas superiores). No obstante existe una susceptibilidad especial para el desarrollo de infecciones causadas por microorganismos intracelulares (reactivación de tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis), y su frecuencia hasta ahora se mide en reportes de casos <sup>(13,14)</sup>. Una excepción sobre este problema se ha presentado con la infección por el virus JC, que es la causa de una leucoencefalopatía multifocal progresiva, y que fue reportada en tres pacientes con

psoriasis tratados por más de tres años con efalizumab, dos de los cuales fallecieron, convirtiéndose en el motivo principal para retirar la licencia de este medicamento para su uso clínico.<sup>(15)</sup>

Otro evento adverso significativo relacionado con el uso de AgB corresponde al desarrollo de cáncer, particularmente linfoma; sin embargo, el análisis de esta probable causalidad posee cierta complejidad, pues deben tomarse en cuenta otros aspectos.<sup>(22)</sup> Se ha identificado un riesgo de linfoma y otros tipos de cáncer inherente a la enfermedad, y por otra parte se debe tener en cuenta el antecedente de exposición a tratamientos antipsoriásicos con potencial carcinogénico tales como metotrexate, ciclosporina y PUVA<sup>(16,17)</sup>. Se han reportado otros efectos adversos provocados por los AgB, destacando por su frecuencia o singularidad: anormalidades de las pruebas de funcionamiento hepático, trombocitopenia y reacciones cutáneas adversas.<sup>(13, 17)</sup> Dentro de estas últimas destacan por su forma de presentación clínica la inducción de dermatosis con patrón psoriasiforme, psoriasis y exacerbación de una psoriasis preexistente mediante un mecanismo paradójico, esto se ha observado con los tres agentes anti-TNF- $\alpha$ .<sup>(18)</sup> Aunque la mayor parte de la toxicidad relacionada es compartida por todos los agentes anti-TNF- $\alpha$ , existe una excepción que corresponde a la reacción por infusión inducida por infliximab.<sup>(12)</sup> Esta reacción se ha reportado hasta en el 30% de los pacientes, y guarda relación con la composición híbrida de la molécula que la hace más inmunogénica favoreciendo el desarrollo de anticuerpos contra el medicamento, lo cual se presenta como un evento frecuente; y que además también podría estar involucrado en la pérdida de la respuesta terapéutica como se describe más adelante. La severidad de las reacciones por infusión es variable pero con predominio de las formas leves a moderadas que no interfieren con la continuidad del tratamiento.<sup>(12,13)</sup> Las manifestaciones clínicas de estas formas leves a moderadas son diversas incluyen cefalea, náusea, hipo/hipertensión arterial sistémica y prurito entre otras, que pueden prevenirse o revertirse con el uso de antihistamínicos y reduciendo la velocidad de la infusión intravenosa. Las reacciones severas se han descrito en menos del 1% de los casos y se manifiestan por anafilaxia, crisis convulsivas, hipotensión severa, así como reacciones cutáneas graves.<sup>(13)</sup> En el caso de otros agentes anti-TNF- $\alpha$  como adalimumab, aunque también pueden inducir la formación de anticuerpos contra la molécula, no se han identificado como causa de alguna reacción adversa, sin embargo, es posible que su presencia posea una influencia negativa sobre el efecto terapéutico.<sup>(14,17,20,21)</sup>

Aunque los AgB poseen un índice de eficacia alto, se ha reconocido el problema de falla terapéutica, ya sea primaria cuando el medicamento no logra el efecto esperado; y secundaria, cuando una vez alcanzada la respuesta terapéutica satisfactoria se produce una declinación gradual incluso hasta su pérdida.<sup>(21)</sup> En esta situación se han diseñado estrategias para mantener o recuperar un nivel de respuesta clínica significativa (mejoría mayor del 50%) como es el caso de la modalidad de terapia combinada, principalmente con medicamentos inmunosupresores como metotrexate y ciclosporina. Un ejemplo frecuente es el uso de infliximab con metotrexate donde incluso algunos autores recomiendan esta combinación desde que se inicia el agente biológico, ya que se ha visto que disminuye el riesgo de formación de anticuerpos contra infliximab, pues se debe tomar en cuenta también el riesgo de efectos adversos.<sup>(20,21)</sup> Existen situaciones especiales en el tratamiento de la psoriasis, por ejemplo uso de agentes biológicos en niños, embarazo, infección por virus de hepatitis B,C o HIV, donde hay lineamientos bien establecidos para el empleo de estos nuevos fármacos <sup>(21)</sup>.

La situación actual en la terapéutica de la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias demanda el empleo de fármacos especiales y el desarrollo de moléculas nuevas. Como los usuarios potenciales de los AgB representan una población creciente, la caracterización de su perfil de eficacia y seguridad en condiciones de uso real debe ser un objetivo importante, dentro de los programas de atención de esos pacientes, por lo cual resulta fundamental la creación de bancos de información completos de todas las poblaciones de pacientes que se encuentran bajo un régimen de tratamiento con estos medicamentos. Se ha propuesto que la estrategia de fármaco-vigilancia más apropiada en este contexto es creación de registros de tratamiento, como los que se han establecido en Estados Unidos y algunos países de Europa.<sup>(15,21,22)</sup>

La incorporación de los llamados agentes biológicos en la terapéutica de la psoriasis, representa la posibilidad de ofrecer a los pacientes con psoriasis opciones de tratamiento más eficaces, con un perfil de seguridad que hasta ahora ha demostrado ser favorable. No obstante, la experiencia clínica aún es limitada y por lo tanto es necesario sistematizar el seguimiento de los casos.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad se reconoce la conveniencia del tratamiento continuo y en forma prolongada (mayor de un año), en la mayoría de los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento sistémico. Esta meta del tratamiento requiere de estrategias que ayuden a conseguir un perfil favorable de riesgo/beneficio. Por lo tanto resulta fundamental conocer cada vez mejor los índices de eficacia de cada uno de los llamados agentes biológicos, así como de sus diferentes esquemas de uso y de ser posible caracterizar los diferentes perfiles de respuesta terapéutica. También será indispensable un dominio creciente sobre las precauciones para el uso de estos medicamentos, y para la vigilancia clínica de los pacientes durante el tratamiento, especialmente a largo plazo.

Aunque la experiencia clínica con los agentes biológicos es aproximadamente de una década especialmente en pacientes con enfermedades reumatológicas, este periodo sigue siendo limitado para la observación pertinente de efectos adversos que sólo sería posible definir en el largo plazo, como sucede con el riesgo de neoplasias.

La creación de un registro local de los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento con los llamados agentes biológicos, ayudaría a sistematizar el seguimiento de los casos a fin de conocer con mayor detalle el perfil de eficacia/seguridad de esos medicamentos.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Reconociendo la necesidad de una evaluación sistematizada sobre el perfil de eficacia y seguridad del tratamiento de los pacientes con psoriasis que reciben tratamiento con agentes biológicos, se han realizado protocolos de estudio pertinentes en diferentes países.

La creación de un registro local sistematizado que permita concentrar datos relevantes en materia de respuesta terapéutica (p. ej. índice de eficacia, velocidad de respuesta, duración del efecto), y sobre la presentación de efectos adversos clínicos y paraclínicos a lo largo del tratamiento, proporcionaría información útil sobre el perfil terapéutico de cada uno de los agentes biológicos disponibles, que es fundamental en la decisión sobre la mejor opción de tratamiento.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La vigilancia clínica y paraclínica de los pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos puede facilitarse y sistematizarse mediante un registro local?

### **V. HIPÓTESIS**

La creación de un registro local de pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos facilita y sistematiza su vigilancia clínica y paraclínica.



## **VI. OBJETIVOS**

### **A) Generales**

Crear un registro local de pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos, que permita identificar la eficacia de cada uno de ellos, así como los efectos adversos relacionados.

### **B) Particulares**

1. Conocer el número, distribución por género y edad de pacientes con psoriasis que reciben tratamiento con agentes biológicos.
2. Identificar las indicaciones de tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis.
3. Determinar el número de pacientes que alcanzan una mejoría mayor o igual al 75% con cada uno de los agentes biológicos utilizados.
4. Determinar el momento en que el paciente alcanza una mejoría del 75%.
5. Diferenciar los porcentajes de los pacientes que reciben monoterapia y tratamiento combinado.
6. Identificar los eventos adversos relacionados con el tratamiento y establecer el grado de causalidad con cada uno de los agentes biológicos.
7. Identificar las reacciones adversas que pueden motivar la interrupción del tratamiento.

## **VII. METODOLOGÍA**

### **a. Material y métodos (1)**

#### **Fecha de Inicio**

- Octubre 2009
- Aunque se trata de un registro que pretende mantenerse en forma indefinida en la atención médica de los pacientes con psoriasis, en nuestro hospital, se efectuará un corte al 31 de diciembre de 2010 para ser utilizada como material de esta tesis.

#### **Ámbito**

- Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

#### **Tipo de Estudio**

- Prospectivo, observacional y longitudinal.

#### **Universo de Estudio**

- Pacientes que reciben atención médica habitual en la consulta externa y hospitalización a cargo del Servicio de Dermatología.

#### **Criterios de Inclusión**

- Hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad
- Diagnóstico de psoriasis [cualquiera de sus formas clínicas]
- Tratamiento con cualquiera de los agentes biológicos, habiendo recibido al menos una dosis, ya sea como medicamento único o asociado con otro medicamento sistémico.
- Disponibilidad de un expediente clínico
- Autorización de participación mediante consentimiento informado

#### **Criterios de No Inclusión**

- Pacientes que rehúsen participar
- Pacientes con psoriasis que reciban tratamiento con agentes biológicos, pero cuya indicación sea por un motivo diferente (artropatía, enfermedad intestinal inflamatoria) de modo la indicación de ese tratamiento esté a cargo de otro Servicio.

## **b Material y métodos (2)**

### **Variables**

#### **I. Independientes**

- Edad y género de los pacientes
- Tratamiento con agentes biológicos
- Psoriasis (y su forma clínica)

#### **II. Dependientes**

- Mejoría clínica: reducción del área de superficie corporal afectada (SCA); reducción del índice PASI.
- Anormalidades clínicas y paraclínicas relacionadas con el tratamiento.

#### **III. De Confusión**

- Causas diferentes a los agentes biológicos que pudieran explicar las anomalías clínicas que se presenten durante el tratamiento.

### **Tamaño de la Muestra**

- Por conveniencia [estará determinada por el grupo de pacientes que de acuerdo a criterios asistenciales reciban esa forma de tratamiento].

### **Metodología**

Una vez identificado el caso, se procede a llenar una hoja de registro individual que contiene número progresivo, fecha de inclusión, ficha de identificación, y las siguientes secciones: **(I) Datos orientados sobre la psoriasis**, enfatizando forma clínica, severidad basal y tratamientos previos (incluyendo otros agentes biológicos), coexistencia de artropatía psoriásica y comorbilidad. **(II) Los resultados de la evaluación previa al tratamiento.** **(III) Datos sobre el tratamiento**, señalando el tipo de agente biológico en uso, fecha de inicio, dosis y esquema, uso simultáneo de otros medicamentos sistémicos para la psoriasis, señalando el momento de su adición o interrupción, así como la dosis utilizada. **(IV) Sobre la respuesta clínica**, señalando los cambios en el grado de afección cutánea a intervalos regulares, ya sea en términos de reducción de la SCA o del PASI. **(V)** Finalmente una sección de **vigilancia clínica y paraclínica** con el propósito de identificar eventos adversos, anotando el tipo de evento, fecha, y su relación de causalidad. En el

caso de interrupción del tratamiento se anotarán el motivo y la fecha. Para sistematizar la vigilancia clínica y paraclínica de los pacientes se diseñara un cronograma general de estudios de laboratorio y gabinete.

### c. Material y métodos (3)

#### Definiciones Operativas.

- **Caso:** Un paciente con diagnóstico clínico de psoriasis que ya se encuentre recibiendo tratamiento con un agente biológico, o bien que sea elegible para iniciarlo.
- **Formas clínicas de psoriasis:** Se refiere a las diferentes formas de presentación determinadas por las características clínicas, y las habituales son, en placas, palmo–plantar, generalizada, y eritrodérmica.
- **Superficie corporal afectada:** Es la extensión de la afección cutánea, calculada mediante la regla de los “9” que se utiliza en quemaduras.
- **PASI:** Es una escala de medición clínica, de uso internacional, para calcular la extensión y severidad de la psoriasis. Se expresa en valores que van del 0–72
- **Agente biológico:** Medicamento desarrollado por biotecnología ya sea en forma de anticuerpo monoclonal o proteína de fusión dirigido contra una molécula específica (factor de necrosis tumoral alfa, interleuquinas 12 y 23). En este momento se encuentran en uso: adalimumab, etanercept e infliximab.
- **Artropatía psoriásica:** Este problema será considerado sólo en el caso de que el paciente ya cuente con este diagnóstico por evaluación hecha en Reumatología.
- **Comorbilidad:** Se incluirán bajo esta denominación enfermedades como obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica y depresión.
- **Dosis:** Se anotará la dosis respectiva para cada medicamento; para los agentes biológicos será señalada como convencional, adalimumab [80mg de dosis inicial, 40mg de dosis de sosten, vía subcutánea] y etanercept [25mg dos veces por semana, vía subcutánea], considerando que las dosis son fijas, en cambio será especificada para infliximab que está determinada por el peso corporal [5mg/kg, por vía intravenosa en infusión]. Para los medicamentos sistémicos convencionales (no–biológicos), se anotará la dosis respectiva.
- **Esquema:** Para dos agentes biológicos, adalimumab e infliximab, existe un esquema habitual de administración. (i) Adalimumab, dosis inicial, una semana después la segunda dosis y posteriormente se administra una dosis cada dos semanas. (ii) Infliximab, dosis inicial, dos semanas después la segunda

dosis, cuatro semanas después la tercera dosis, y posteriormente cada ocho semanas; este esquema puede modificarse acortando el intervalo de administración a seis o incluso cuatro semanas.

- **Otros medicamentos sistémicos:** De acuerdo con las prácticas del Servicio se consideran tres medicamentos, prednisona, metotrexate y ciclosporina, uno de los cuales puede representar el tratamiento del paciente al momento de comenzar con un agente biológico y que finalmente será suspendido; o bien, que puede agregarse para establecer un tratamiento combinado como una estrategia pro-eficacia.
- **Cronograma de estudios de laboratorio y gabinete:** Incluye evaluación previa al tratamiento con agentes biológicos mediante estudio clínico orientado, intradermorreacción con PPD, baciloscopías en orina y esputo, telerradiografía de tórax, serología para infección por VIH, hepatitis viral B y C. Para el seguimiento de los pacientes a lo largo del tratamiento, durante el primer semestre los pacientes acudirán a una cita mensual momento en que se realizará una revisión clínica orientada y se solicitarán citometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y examen general de orina. Durante el segundo semestre la revisión clínica continuará realizándose en cada visita mensual, pero los estudios paraclínicos antes mencionados serán solicitados con una frecuencia bimestral. Durante el segundo año de tratamiento, los estudios serán solicitados con una frecuencia trimestral. Con relación a los estudios realizados en la evaluación pre-tratamiento, estos serán repetidos con una frecuencia anual. La presentación de un evento adverso clínico y/o paraclínico podría ser una indicación para modificar sobre una base individual, el tipo de estudios solicitados y la frecuencia de estos.
- **Evento adverso:** Este término se utilizará para identificar cualquier acontecimiento médico inesperado que se presente durante el tratamiento con agentes biológicos, solos o combinados, aunque no necesariamente tenga una relación causal con el tratamiento.
- **Relación de causalidad:** Para definir la asociación causal que puede existir entre un evento adverso y los agentes biológicos, utilizaremos la nomenclatura internacional que reconoce cuatro grados de certeza: **indudable, probable, posible e improbable**; y que está basada en aspectos como la relación temporal entre el uso del medicamento y la presentación del evento adverso, y la identificación de otras causas que puedan explicar el evento adverso.
- **Efecto adverso:** Este término se utilizará para identificar cualquier acontecimiento médico inesperado que se presente durante el tratamiento con agentes biológicos,

solos o combinados, y que tenga una relación causal con el tratamiento. De acuerdo al grado de causalidad de los eventos adversos los que clasifiquen como indudables y probables se tomarán como efectos adversos.

## **VIII. MANEJO ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN**

En este estudio la información será concentrada y analizada mediante estadística descriptiva.

## **IX. RECURSOS**

### **1. Humanos**

- Un médico especialista en dermatología, adscrito al Servicio de Dermatología del HE CMN "Siglo XXI".
- Una médico residente en proceso de formación en dermatología en el propio Servicio.

### **2. Materiales**

- Material de papelería: hojas para el formato de registro individual de pacientes, y lápices.
- Una computadora
- Una impresora
- Área física: un consultorio dentro del espacio perteneciente al Servicio de Dermatología.

### **3. Financieros**

- Ninguno

## **X. ASPECTOS ÉTICOS**

A cada uno de los pacientes identificados como casos, se les informará sobre las características del estudio particularmente sobre su importancia y de los beneficios potenciales, aclarando que su participación es voluntaria y que su abstención para participar no afectará la atención médica que recibe por motivo de la psoriasis, del mismo modo se aclara que toda la información recabada en el formato de registro es de uso confidencial. Estos lineamientos quedarán formalizados mediante una hoja de consentimiento informado que deberá ser rubricada por cada uno de los participantes.

## XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPA	2009		2010	2011
	Agosto – Septiembre	Octubre – Diciembre	Enero – Diciembre	Enero – Febrero
Elaboración del protocolo				
Captación de los casos				
Análisis				
Resultados				



## XII. RESULTADOS

### Características de la población

El universo de estudio consistió en 41 casos, que representa cerca de una tercera parte de la población de pacientes con psoriasis que reciben atención habitual en nuestro Servicio. Como se muestra en el Cuadro 1, se incluyeron pacientes de diferentes grupos de edad, con un intervalo de 25 a 76 años, y un promedio de 54 años. En cuanto a la distribución por género, hubo 30 hombres y 11 mujeres. Encontramos que la mayoría de los pacientes (87.9%) presentan algún tipo de comorbilidad, siendo las más frecuentes diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS) y síndrome metabólico; otros tipos de comorbilidad incluyen infección por virus de hepatitis C, esteatosis hepática, y cardiopatía isquémica, entre otros padecimientos. Con relación a las características de la psoriasis, la forma clínica más común fue la psoriasis en placas, y en otros tipos, cinco casos presentan variedad palmo-plantar. La severidad de la enfermedad fue variable, siendo el promedio del PASI basal de 11.2 y de la superficie corporal afectada al inicio del tratamiento de 22%, y el valor de estos parámetros permiten clasificar la enfermedad como grave. La asociación de psoriasis con artropatía (psoriásica) se observó en casi una tercera parte de los pacientes.

Cuadro 1. Características de la población

Edad	25-76 años (Promedio: 54.2 años)	
Género	H: 30 (73.2%)    M: 11 (26.8%)	
Comorbilidad	SI: 36 (87.9%) DM 2: 17 (41.4%) HAS:17 (41.4%) Síndrome metabólico: 11 (26.8%) VHC: 2 (4.8%) Otras: 19 (46.3%)	NO: 5 (12.1%)
Forma clínica	Psoriasis en placas: 36 (87.9%) Psoriasis palmo-plantar: 5 (12.1%)	
PASI	1.3 – 38.6% (Promedio 11.2)	
SCA	3 - 75% (Promedio: 22%)	
Artropatía psoriásica	SI: 12 (29.2%)	

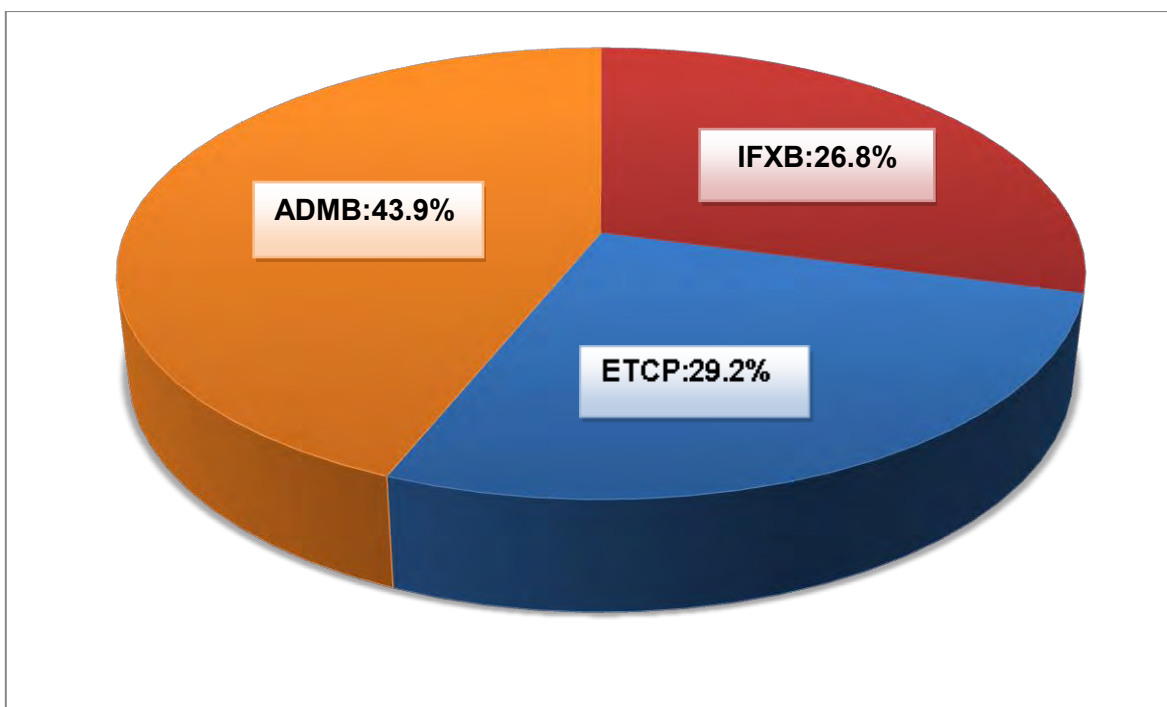
### Tratamiento sistémico previo

La gran mayoría de los pacientes, 40 casos (97.5%), habían recibido algún tipo de terapia sistémica previa, donde los tratamientos más utilizados fueron con metotrexate, ciclosporina y en menor medida fotoquimioterapia (PUVA). Como una situación especial aproximadamente 30% de ellos ya habían sido manejados con uno o incluso dos agentes biológicos, antes de su inclusión en este estudio.

### Distribución por agente biológico

Como se observa en la Gráfica 1, los pacientes se encuentran bajo tratamiento con alguno de los tres agentes biológicos anti-TNF- $\alpha$ ; 12 casos (29.2%) con etanercept (ETCP), 11 (26.8%) con infliximab (IFXB) y 18 casos (43.9%) con adalimumab (ADMB).

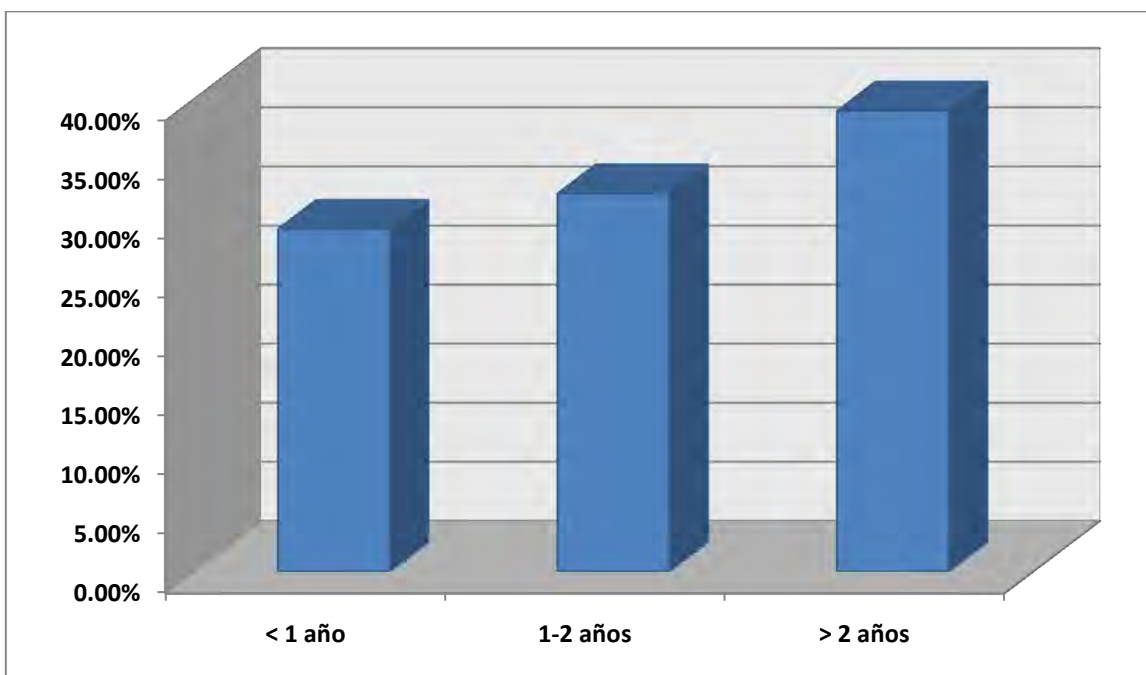
Gráfica 1. Distribución por agente biológico



## Duración del tratamiento

Se refiere al tiempo que estos pacientes han estado recibiendo tratamiento con AgB en forma continua, y aunque la duración es variable, la mayoría han estado bajo este régimen por un periodo mayor a un año (29 casos, 71%). En 12 casos (29%) han recibido agentes biológicos por un periodo menor a un año, 13 casos (32%) de 1 a 2 años, y 16 (39%) por más de dos años.

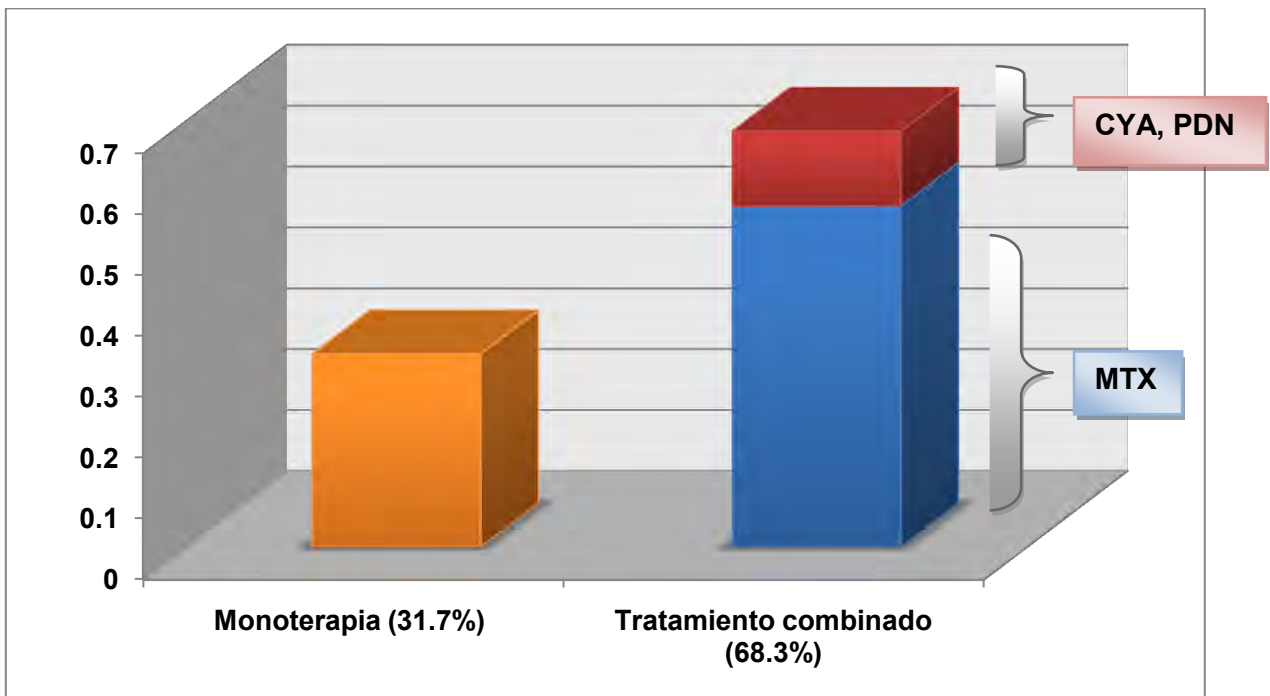
Gráfica 2. Duración del tratamiento



### Modalidad de tratamiento

En este grupo de estudio encontramos casos en donde el tratamiento sólo consiste en el uso de un AgB (monoterapia), mientras que en otros el AgB se administra junto con otro medicamento sistémico (tratamiento combinado). En la mayoría de los casos, el tratamiento con agentes biológicos se inicia como monoterapia, sin embargo, en 28 casos (68.3%), se ha requerido un esquema de tratamiento combinado para mantener la respuesta terapéutica (8 casos con ETCP, 5 con IFXB y 15 con ADMB), como se muestra en la Gráfica 3. Los medicamentos convencionales utilizados fueron metotrexate (MTX), ciclosporina (CyA) y prednisona (PDN), siendo la combinación más frecuente con metotrexate en 23 casos (56%). La necesidad de un tratamiento combinado se ha presentado con los tres AgB.

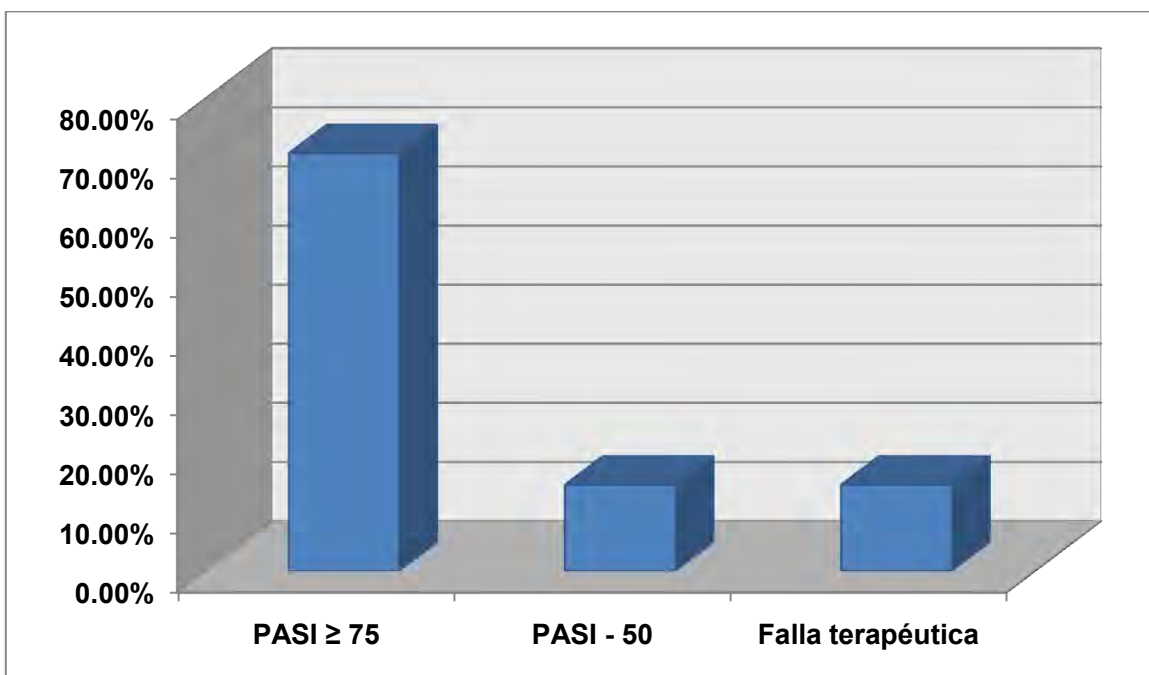
Gráfica 3. Modalidad de tratamiento



## Eficacia global

Como se muestra en la Gráfica 4, en la mayoría de los casos observamos una respuesta favorable con los tres agentes biológicos. En 29 casos (70.7%) se alcanzó una respuesta PASI  $\geq 75$ , y en 6 (14.6%), una respuesta PASI-50. La falla terapéutica (pacientes que nunca alcanzaron una respuesta PASI-50 ó que habiendo alcanzado una mejoría inicial, posteriormente esta se perdió) se presentó en seis pacientes (14.6%).

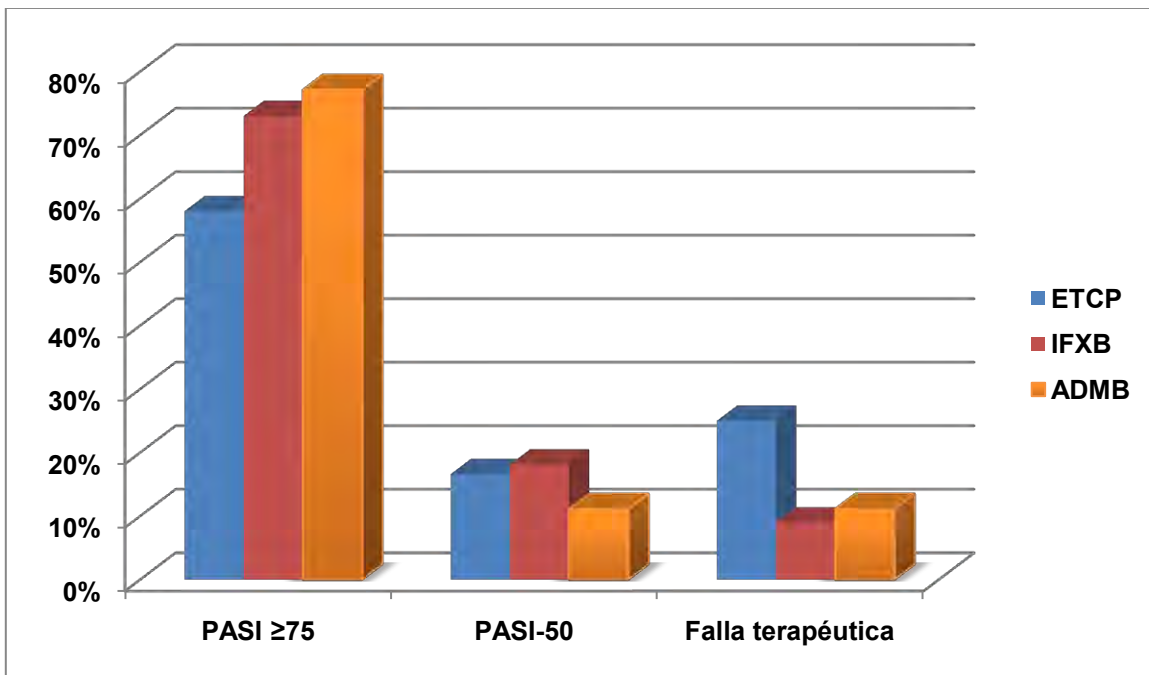
Gráfica 4. Eficacia global



## Eficacia por agente biológico

Como se muestra en la Gráfica 5, una respuesta PASI  $\geq 75$  se observó en 7 casos (58.3%) con ETCP, en 8 casos (72.7%) con IFXB y en 14 casos (77.7%) con ADMB. Mientras que la respuesta PASI-50, se observó en 2 casos (16.6%) con ETCP, en 2 casos con IFXB (18.1%) y en 2 casos con ADMB (11.1%). La falla terapéutica se presentó con los tres agentes biológicos, con las siguientes cifras: en 3 casos (25%) con ETCP, en un caso (9%) con IFXB y en 2 casos (11.1%) con ADMB.

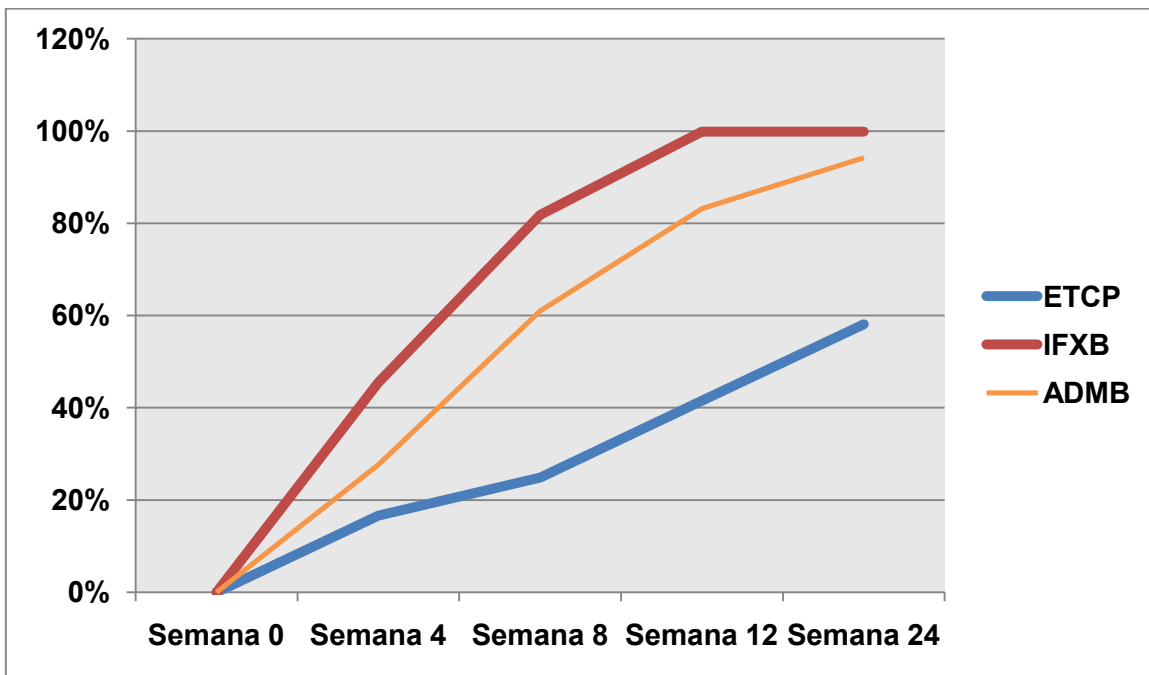
Gráfica 5. Eficacia por agente biológico



## Rapidez de respuesta

En nuestro grupo de estudio, como ilustra la Gráfica 6, se observó una respuesta PASI-75 a la semana 4, en 2 de los pacientes (16.6%) en tratamiento con ETCP, en 5 casos (45.5%) del grupo de IFXB, y en 5 casos (27.7%) con ADMB. La respuesta clínica mostró un incremento gradual en las siguientes semanas, de tal manera que a la semana 24 todos los pacientes con IFXB habían alcanzado una respuesta PASI-75, y 16 (94.2%) del grupo con ADMB, mientras que en el grupo con ETCP sólo el 58.1% (6 casos) había alcanzado ese nivel de mejoría.

Gráfica 6. Velocidad de respuesta



## Interrupción del tratamiento

La interrupción del tratamiento fue necesaria en 7 casos (14%), donde la causa principal fue la falla terapéutica (en 6 pacientes) y en un solo caso se suspendió por un evento adverso no relacionado al tratamiento, en un paciente con historia de hidrocefalia, que ameritó tratamiento quirúrgico durante la terapia con AgB.

## Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento se presentaron en 14 casos (34.1%), y la frecuencia fue muy similar con los tres agentes anti-TNF- $\alpha$ . En la mayoría de los pacientes fueron procesos infecciosos (13 casos), y en un solo caso una reacción local con lesiones urticaroides en el sitio de aplicación de ADMB.

En cuanto al tipo de infecciones que se presentaron (Cuadro 2), la mayoría correspondieron a infecciones de vías respiratorias altas y en segundo lugar se encuentran las infecciones de tejidos blandos. En todos los casos fueron formas leves, que se resolvieron con atención ambulatoria y tratamiento a base de antimicrobianos convencionales. Un caso especial corresponde a un paciente con historia de herpes simple genital recidivante, que durante el tratamiento presentó un incremento en el número de episodios y en la severidad de los mismos. Cabe aclarar que debido a un problema de infección, fue necesario posponer una o dos dosis del medicamento en seis casos, hasta la resolución del problema infeccioso, sin embargo, ninguno de los pacientes requirió interrupción definitiva del tratamiento.

Cuadro 2. Tipo de infecciones de los pacientes en tratamiento con AgB

<b>INFECCIONES / AgB</b>	<b>ETCP</b>	<b>ADMB</b>	<b>IFXB</b>
Vías respiratorias altas	2 casos (16.6 %)	3 casos (16.6 %)	1 caso (9 %)
Vías urinarias	1 caso (8.3 %)		
Gastroenteritis			1 caso (9%)
Piel y tejidos blandos	1 caso (8.3 %)	2 casos (11.1%)	1 caso (9%)
Herpes simple genital recidivante	1 caso (8.3 %)		
<b>Total</b>	<b>5 casos (41.6%)</b>	<b>5 casos (27.7%)</b>	<b>3 casos (27.2%)</b>



### **XIII. DISCUSIÓN**

Mediante el registro de la información de cada uno de nuestros casos, fue posible identificar datos de interés que son de indispensables para tener un panorama completo de lo que sucede con los pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos de nuestro Servicio.

Basados en las características clínico–demográficas del grupo de estudio, el perfil de los pacientes corresponde a un adulto de 50 años de edad, varón, con algún tipo de comorbilidad como diabetes mellitus o síndrome metabólico. Con relación a la forma clínica de psoriasis, como es habitual predominó la variedad en placas, cuyos índices de severidad correspondían a casos graves, y que como un rasgo especial no habían respondido a tratamiento sistémico convencional. Esto es un ejemplo de cómo mediante el registro de datos epidemiológicos como edad, género, antecedentes personales de los pacientes, características de la psoriasis y tratamientos previos, es posible tener una descripción más definida de las características generales y comunes de la población en estudio, así como de una serie de aspectos particulares a cada caso

El escrutinio que se realizó para la evaluación pretratamiento, se orienta a descartar infecciones relevantes, además de identificar anomalías paraclínicas que pudieran contraindicar el tratamiento, ó que requirieran intervención de otros Servicios, a manera de ejemplo pacientes con alteraciones leves en la cuenta de plaquetas o transaminasemia fueron revisados por Hematología o Gastroenterología, respectivamente. Una parte fundamental de la evaluación antes de comenzar y durante el tratamiento es la detección de de tuberculosis activa o latente, mediante un protocolo convencional que incluye intradermorreacción con PPD. Por este método identificamos 5 casos (12.1%) con intradermorreacción positiva, y que de acuerdo con las recomendaciones pertinentes, ameritaron quimioprofilaxis con isoniacida a una dosis de 300 mg/día, por un periodo de 6 a 9 meses que podía indicarse antes del inicio del tratamiento con AgB, al menos cuatro semanas, o durante el tratamiento, habiendo descartado tuberculosis activa. Otra consideración especial con relación a infecciones, corresponde al problema de hepatitis por Virus C, en esos casos la terapia biológica se inició una vez confirmada una carga viral indetectable. En esos pacientes se hacía una vigilancia periódica de las pruebas de funcionamiento hepático e incluso de la propia carga viral.

El seguimiento de la respuesta terapéutica en momentos específicos mediante la medición del PASI y de la SCA, nos permitió identificar diferentes situaciones. La primera, el momento en que los pacientes alcanzan una mejoría mayor del 50% (respuestas PASI-50 ó PASI  $\geq$ 75), es decir, la eficacia y la rapidez de respuesta con cada medicamento. En otro aspecto importante, el reconocimiento oportuno de la pérdida del efecto terapéutico. Su trascendencia estriba en la posibilidad de realizar estrategias encaminadas a recuperar o mantener la respuesta terapéutica, tales como acortamiento de periodo interdosis en el caso específico de IFXB o el inicio de un tratamiento combinado con un agente inmunosupresor. No obstante el uso de esas estrategias, la falla terapéutica se presentó en algunos casos.

La detección oportuna de eventos adversos y establecer su relación de causalidad, fue fundamental para decidir sobre la necesidad y tipo de intervención en cada caso. Para ilustrar lo anterior, aproximadamente uno de cada tres pacientes de la serie presentaron algún tipo de infección durante el tratamiento, en estos casos, se tomaron diferentes acciones: se valoraba la indicación de antibiótico, si ameritaba derivarse a otro médico especialista; o si era conveniente posponer una dosis o más, para permitir la resolución completa del problema. La vigilancia paraclínica fue esencial para la atención integral de los pacientes, lo cual nos permitió detectar problemas asociados como descontrol metabólico, independientemente de su relación con el tratamiento con AgB, que hace posible el manejo un paciente con psoriasis, y de su comorbilidad.

La realización de este trabajo permite comparar nuestros datos con lo reportado en otros estudios. De acuerdo con lo reportado en la literatura médica, el tratamiento de la psoriasis con AgB representa actualmente una de las terapias más eficaces, donde más de la mitad de los pacientes alcanzan PASI-75. <sup>(2,7,21,22)</sup> En nuestra serie de casos observamos que el 70.7% de los pacientes alcanzaron ese grado de mejoría, con algunas diferencias entre los tres agentes anti-TNF- $\alpha$ . Así tenemos que una respuesta PASI-75 se observó con mayor proporción con IFXB y ADMB: 58% con ETCP, 73% con IFXB y 77.1% con ADMB. Los índices de respuesta reportados en estudios clínicos muestran que con ETCP se alcanza una respuesta PASI-75 entre 48 y 53% de los pacientes, 79% con IFXB y 80% con ADMB. <sup>(9,10,12)</sup> En base a lo anterior podemos afirmar que nuestros resultados son semejantes a esos índices. De igual forma también existe concordancia con el tiempo de respuesta esperada, donde una mejoría igual o mayor del 75%, se obtiene en la mayoría de los pacientes entre la semana 8 y 24. <sup>(9,12)</sup>

En cuanto a la seguridad de los AgB, se ha descrito que el riesgo de efectos adversos con estos medicamentos es común, principalmente en forma de infecciones, particularmente a nivel de piel, <sup>(10,12)</sup> y este dato se corroboró en nuestros pacientes, representando el segundo tipo de infección más frecuente, después de las infecciones respiratorias altas. Respecto a los efectos adversos graves descritos con los anti-TNF- $\alpha$ , por ejemplo reacciones severas por la infusión de infliximab, reactivación de tuberculosis ó trastornos desmielinizantes, cuya frecuencia reportada varía de 0.1-1% <sup>(13,14,21)</sup>, ninguno de éstos se observó en nuestro grupo de estudio.

Teniendo en cuenta los aspectos especiales que entraña el uso de AgB en el tratamiento de los pacientes con psoriasis, particularmente el reconocimiento del perfil de eficacia de cada uno de esos medicamentos y en materia de monitorización clínica y paraclínica, el presente trabajo representa una experiencia valiosa en nuestro medio. Aunque el número de casos es limitado, es representativo de diversas situaciones clínicas, a las que nos enfrentados en la práctica diaria, en el manejo de pacientes con psoriasis, y que si bien solo son una muestra local del problema, el análisis que puede hacerse de ellos crea una experiencia valiosa por la información que nos ofrece sobre eficacia/seguridad.

#### **XIV. CONCLUSIONES**

Mediante la creación de un registro local de pacientes con psoriasis que reciben tratamiento con agentes biológicos, es posible sistematizar la concentración de información relacionada con una serie de características, que permite elaborar perfiles de eficacia–seguridad en este grupo de pacientes.

Los índices de mejoría observados confirman la eficacia de los tres agentes anti-TNF- $\alpha$ , de modo que la mayoría de los pacientes alcanzaron una respuesta PASI $\geq$ 75, y esto es valioso especialmente en el caso de pacientes con falla terapéutica a otros medicamentos. Otro rasgo importante consiste en la presentación de una respuesta rápida, que tiende a ser sostenida, haciendo posible un tratamiento prolongado por más de uno o dos años. No obstante el buen perfil de eficacia de los AgB, hemos podido observar casos con falla terapéutica con estos medicamentos, aunque con índices bajos.

Con relación a toxicidad, aunque se presentaron efectos adversos en una tercera parte de los casos, en ningún paciente fueron graves, tampoco motivo de hospitalización o interrupción definitiva del tratamiento.

La importancia de crear registros sistematizados que permitan el análisis de la información pertinente de pacientes con psoriasis en tratamiento con agentes biológicos, proporciona una base para reconocer los atributos de cada medicamento, es decir, su perfil terapéutico, lo cual es indispensable en la decisión para seleccionar una opción entre ellos. Otra justificación para contar con un registro sistematizado, estriba en su carácter como fuente de información sobre el perfil de seguridad de esos medicamentos especiales, a corto, mediano y sobre todo a largo plazo.

Nuestro estudio proporciona información sobre la experiencia de un hospital de tercer nivel de atención, sobre el uso clínico de agentes biológicos en pacientes con psoriasis. De este modo es posible contribuir en el reconocimiento de perfiles de respuesta terapéutica en pacientes mexicanos, lo cual redundará en un manejo más racional.

## Bibliografia

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *New Eng J Med* 2009; 496–509.
2. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P: Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheumat Dis* 2005; 64 (Suppl II): ii14–ii17.
3. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J: Association between psoriasis and metabolic syndrome. A cross sectional study. 2008; 216: 152–5.
4. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M: *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321–8.
5. Hannuksela–Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J: Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 587–90.
6. Ji J, Xu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K: Cancer risk in hospitalized psoriasis patients. A follow–up study in Sweden. *Br J Cancer* 2009; 100: 1499–1502.
7. Gudjonsson J, Elder J: Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith LA, et al, eds. *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine*. 7<sup>a</sup>. New York: Mc Graw Hill Medical; 2008: 169–193.
8. Mease Ph, Menter A: Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis. Outcome measures and therapies from a dermatologic perspective. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 685–704.
9. Menter A, Korman NJ, et al: Guidelines of Care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 461–85.
10. Schmitt J, Zhang Z, Wosel G, Meurer M, Kirch W: Efficacy and tolerability of biologic and non–biologic systemic treatments for moderate–to–severe psoriasis: meta–analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008; 159: 513–26.
11. Kalb RE, Strober B, Weinstein G: Methotrexate and psoriasis. 2009 National Psoriasis Foundation Consensus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824–37.
12. Castelo–Soccio L, Van Vorhees AS: Long–term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatol Ther* 2009; 22: 22–33.
13. Lima XT, Seidler EM, Lima HC, Kimball AB,: Long–term safety of biologics in dermatology. *Dermatol Ther* 2009; 22: 2–21.
14. Doherty SD, Van Vorhees AS, et al: National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 209–217.
15. European Medicines Agency/CHMP/20857/2009:  
<http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/raptiva/2085709en.pdf>
16. Ji J, Shu X, Sundquist J, Hemminki K: Cancer risk in hospitalized psoriasis patients: a follow–up study in Sweden. *Br J Cancer* 2009; 100: 1499–1502.
17. Brunasso AMG, Massone EC: Thrombocytopenia associated with the use of the anti–tumor necrosis factor– $\alpha$  for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 781–5.

18. Wollina U, Hansel G, et al: Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1–14.
19. JG Krueger, A Bowcock, Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis, *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl II):ii30–ii36. doi: 10.1136/ard.2004.
20. Kenneth B. Gordon et al., Psoriasis and psoriatic arthritis and integrated approach, Editorial Springer, 2004.
21. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009, *BJD* 2009; 161.
22. U. Mrowietz et al., Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis:a European consensus, *Arch Dermatol Res*, Sep 2010.

## ANEXO I. Hoja de registro.

### REGISTRO DE PACIENTES CON PSORIASIS EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS

<b>NOMBRE:</b>		<b>AFILIACIÓN:</b>		<b>No. DE CASO:</b>
<b>EDAD:</b>	<b>GÉNERO:</b>	<b>TELÉFONO:</b>	<b>FECHA DE REGISTRO:</b>	

<b>FORMA CLÍNICA</b>	En placas [ ]	Palmoplantar [ ]	Otras: _____	
<b>SEVERIDAD</b>	PASI basal [ ]	SCA [ ]		
<b>ARTROPATÍA</b>	NO [ ]	SI [ ]		
<b>COMORBILIDAD</b>	DM2 [ ]	HAS [ ]	Dislipidemia [ ]	Sx Metabólico [ ]
	Otras: _____			
<b>TRATAMIENTOS PREVIOS</b>	MTX [ ]	CYA [ ]	Agentes biológico [ ]	Cual: _____
	Otros sistémicos: _____		Tto. Tópico: _____	

PASI: índice de extensión y gravedad de la psoriasis; SCA: superficie corporal afectada; DM2: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica; Sx Metabólico: síndrome metabólico.

PARÁMETRO/ MOMENTO	EVALUACIÓN PRETRATAMIENTO	En TRATAMIENTO (1er AÑO)	En TRATAMIENTO (2do AÑO)	En TRATAMIENTO (3er AÑO)
<b>PPD</b>	Negativo [ ] Positivo [ ] Quimioprofilaxis [ ]	Negativo [ ] Positivo [ ]	Negativo [ ] Positivo [ ]	Negativo [ ] Positivo [ ]
<b>RX TÓRAX</b>	Normal [ ] Anormal [ ] Hallazgos: _____	Normal [ ] Anormal [ ] Hallazgos: _____	Normal [ ] Anormal [ ] Hallazgos: _____	Normal [ ] Anormal [ ] Hallazgos: _____
<b>BACILOSCOPÍAS</b>	Expectoración: Neg [ ] Pos [ ] Orina: Neg [ ] Pos [ ]	Expectoración: Neg [ ] Pos [ ] Orina: Neg [ ] Pos [ ]	Expectoración: Neg [ ] Pos [ ] Orina: Neg [ ] Pos [ ]	Expectoración: Neg [ ] Pos [ ] Orina: Neg [ ] Pos [ ]
<b>SEROLOGÍAS</b>	VIH: Neg [ ] Pos [ ] VHB: Neg [ ] Pos [ ] VHC: Neg [ ] Pos [ ]	VIH: Neg [ ] Pos [ ] VHB: Neg [ ] Pos [ ] VHC: Neg [ ] Pos [ ]	VIH: Neg [ ] Pos [ ] VHB: Neg [ ] Pos [ ] VHC: Neg [ ] Pos [ ]	VIH: Neg [ ] Pos [ ] VHB: Neg [ ] Pos [ ] VHC: Neg [ ] Pos [ ]
<b>OTRAS ANORMALIDADES</b>				

PPD: intradermorreacción con tuberculina; Rx tórax: radiografía de tórax; VIH: infección por virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus B de la hepatitis; VHC: virus C de la hepatitis..

#### TRATAMIENTO ACTUAL

<b>AGENTE BIOLÓGICO</b>	ETCP [ ]	IFXB [ ]	ADMB [ ]
	Fecha de inicio: _____		
<b>DOSIS</b>	Estándar [ ]	Modificada [ ] Detalles: _____	
<b>TRATAMIENTO COMBINADO</b>	MTX [ ]	CyA [ ]	Otros: _____
	Dosis actual: _____		Fecha de inicio: _____

ETCP: etanercept; IFXB: infliximab; ADMB: adalimumab; MTX: metotrexate; CyA: ciclosporina.

RESPUESTA CLÍNICA/SEMANA	4	8	12	18	24	32	40	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
PASI																	
SCA																	

PASI: índice de extensión y gravedad de la psoriasis; SCA: superficie corporal afectada.

#### EVENTOS ADVERSOS (Clínicos o paraclínicos)

TIPO DE EVENTO	FECHA	CAUSALIDAD*	MOTIVÓ SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]
			SI [ ] Fecha: NO [ ]

\*Indudable; probable; posible; improbable.

#### VIGILANCIA PARACLÍNICA

PARÁMETRO/MES	1	2	3	4	5	6	8	10	12	15	18	21	24	30	36
BHC															
PFH															
EGO															
Otros															

BHC: citometría hemática; PFH pruebas de funcionamiento hepático; EGO: examen general de orina.

Registrado por:

---



## ANEXO II. Consentimiento informado

### Registro Local de Pacientes con Psoriasis en Tratamiento con Agentes Biológicos

#### Hoja de Consentimiento Informado

Yo, \_\_\_\_\_, en mi condición de paciente con psoriasis que recibe atención en Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, he sido informado(a) e invitado(a) a participar en un estudio que consiste en crear un registro de las personas con psoriasis que reciben tratamiento con medicamentos llamados agentes biológicos.

El propósito de ese registro es conocer:

- Los motivos para usar esos medicamentos, o para suspenderlos;
- El grado de mejoría que puede lograrse;
- Si algunos pacientes presentan molestias o alteraciones en los análisis de sangre y orina cuando reciben tratamiento con esos medicamentos, sobre todo cuando dura más de un año.

Se me ha aclarado que mi participación es voluntaria y consiste en:

- Otorgar mi consentimiento para el uso de la información contenida en mi expediente clínico, la cual será confidencial y tendrá un carácter anónimo para las personas que analicen esa información.
- Proporcionar un número telefónico donde podré ser localizado(a) en caso de no acudir a mis citas en el hospital.

Nombre del Contacto \_\_\_\_\_ Tel \_\_\_\_\_

También se me ha aclarado que en caso de no participar o por dejar de hacerlo, esto no afectará la atención médica que recibo por mi problema de psoriasis.

Por lo anterior expreso mi conformidad para participar en el presente estudio

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Investigador

México, D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

**ANEXO III. IMÁGENES.**

**Etanercept: pretratamiento**



**Etanercept: postratamiento**



**Infliximab: pretratamiento**



**Infliximab: postratamiento**



**Adalimumab: pretratamiento**



**Adalimumab: postratamiento**

