



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
C.M.N 20 de NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PSORIASIS MODERADA
A SEVERA CON ADALIMUMAB (HUMIRA) POR 48 SEMANAS,
EVALUAR LA RELACIÓN QUE EXISTE CON EL SÍNDROME
METABÓLICO Y LOS EFECTOS ANTI-TNF α SOBRE EL
MISMO EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DEL
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL C.M.N 20 DE
NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EM DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A
DRA. MARY ANGELA REGAN BUENO**

**JEFE DE SERVICIO, TITULAR DEL CURSO DE
POSGRADO Y ASESOR DE TESIS:
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
.M.N 20 NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

MÉXICO, D. F. FEBRERO 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
C.M.N 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS

DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
JEFE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
C.M.N 20 NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA

REVISOR DE TESIS

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

AUTOR

DRA. MARY ANGELA REGAN
RESIDENTE DERMATOLOGÍA

DEDICATORIA

A mi madre por estar conmigo y darme siempre un buen consejo, alentándome a seguir adelante sin importar las adversidades

A mi esposo por su amor, paciencia y apoyo incondicional que me permitieron seguir y finalizar esta gran etapa

A mis amigos por su cariño a través del tiempo y la distancia

A la Dra. Sagrario Hierro Orozco por creer en mí y por todas sus enseñanzas académicas y de vida

A la Dra. Lorena Estrada Aguilar y a la Dra. Esther Guevara Sangines por tantos y tantos buenos momentos, por las sonrisas, el apoyo y las enseñanzas que me brindaron siempre

A la Dra. Edith García González por abrirme sus puertas y brindarme la oportunidad de seguir aprendiendo, dándome siempre toda su confianza

A la Dra. Ma. Teresa de Jesus Vega G. y a la Dra. Marisa Serpa por su apoyo y confianza

INDICE

- ABREVIATURAS	-----	6
- RESUMEN ESTRUCTURADO	-----	7
1. MARCO TEÓRICO	-----	12
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	-----	35
3. JUSTIFICACIÓN	-----	35
4. HIPÓTESIS	-----	35
5. OBJETIVO GENERAL	-----	36
6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	-----	36
7. DISEÑO	-----	37
a. Tamaño de la muestra	-----	37
b. Definición de las unidades de observación	-----	37
c. Definición de grupos de control	-----	37
d. Criterios de inclusión	-----	37
e. Criterios de exclusión	-----	37
f. Criterios de eliminación	-----	38
g. Definición de variables y unidades de medida	-----	38
h. Selección de fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información	-----	40
i. Prueba piloto	-----	41
j. Definición del plan de procesamiento y presentación		

de la información	-----	41
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	-----	42
9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	-----	42
10. PROGRAMA DE TRABAJO	-----	43
11. RECURSOS HUMANOS	-----	44
12. DIFUSIÓN	-----	44
13. RESULTADOS	-----	45
14. DISCUSIÓN	-----	55
15. CONCLUSIONES	-----	59
16. ANEXOS	-----	60
17. BIBLIOGRAFÍA	-----	65

ABREVIATURAS

(NF)-kB - Factor de Transcripción Nuclear
ACR – Colegio Americano de Reumatología
Ao - Aórtico
APs - Artritis Psoriásica
AR – Artritis Reumatoide
ASC – Superficie Corporal Afectada
CPA – Células Presentadoras de Antígenos
DLQI – Índice Dermatológico de Calidad de Vida
EA – Espondilitis Anquilosante
EC – Enfermedad de Crohn
FDA – *Food and Drug Administration*
HE – Hematoxilina y Eosina
HBV – Virus de Hepatitis B
HDL – Lipoproteína de Alta Densidad ("*High Density Lipoprotein*")
HLA – Antígeno Leucocitario Humano
IL – Interleucina
IFN I – Interferón tipo 1
INF-γ – Interferón gamma
I.V.A – Infección Vías Aéreas
LDL – Lipoproteína de Baja Densidad ("*Low Density Lipoprotein*")
MHC – Complejo Mayor de Histocompatibilidad
MTX – Metotrexate
PASI – Índice de Área afectada y Severidad de Psoriasis
PFH – Pruebas de Función Hepática
TB – Tuberculosis

TG – Triglicéridos

TNF – Factor de Necrosis Tumoral

TNF- α – Factor de Necrosis Tumoral Alfa

TPTa - Tiempo Parcial De Tromboplastina activada

VLDL – Lipoproteína de Muy Baja Densidad ("*Very Low Density Lipoprotein*")

RESUMEN ESTRUCTURADO

1.1 ANTECEDENTES. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, caracterizada por una hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, diferenciación anormal de éstos e infiltración de la piel por células inflamatorias; cursa con periodos de exacerbación y remisión y causa gran impacto en las funciones físicas, emocionales y económicas de cada paciente.

Su etiología es desconocida, aunque una de las hipótesis propone que existe una predisposición genética desencadenada por un estímulo medioambiental y se ha encontrado asociación con otras enfermedades inflamatorias.

La interacción mas importante en la fisiopatología de esta enfermedad se da entre los queratinocitos y las células del sistema inmune innata, principalmente los neutrófilos que producen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que reclutan otras células en la piel, las células dendríticas plasmocitoides, que producen grandes cantidades de interferón de tipo I (IFN I) y a las que se les ha dado el papel de iniciadoras de las lesiones y finalmente, las células dendríticas productoras de TNF e iNOS (Tip-DC) que debido a la producción de TNF tienen un papel crucial en el mantenimiento de las lesiones.

Existe una clara relación entre psoriasis y enfermedades cardiovasculares (incluyendo infarto agudo al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de válvula mitral y tricúspide y

falla cardíaca) así como con obesidad, tabaquismo y enfermedades crónico-degenerativas (Hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus).

La psoriasis tiene distintos tipos de severidad cutánea que pueden ser agrupados en tres categorías: leve (<2%), moderado (3 a 10%) y severo (>10%). La localización de las lesiones juega un papel relevante al considerar la severidad de la afectación. Existen escalas que permiten evaluar la actividad y severidad de la psoriasis en los pacientes así como el impacto que tienen en su calidad de vida, y son el porcentaje de Superficie Corporal Afectada (ASC), el Índice de Área afectada y Severidad de Psoriasis (PASI, siglas en inglés) y el Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI).

El manejo actual de la psoriasis moderada a severa se basa en los principios de terapia rotacional, que acentúa alternancias frecuentes en los enfoques de tratamiento para reducir el riesgo acumulado de efectos secundarios. Uno de los objetivos del tratamiento es reducir o eliminar las placas e inducir remisión y control de la enfermedad. La terapia biológica provee un blanco específico en la regulación de las células del sistema inmune implicadas en la psoriasis como las Tip-DC en comparación con los tratamientos inmunosupresores tradicionales no específicos como ciclosporina o metotrexate. Su desarrollo ha incrementado el arsenal terapéutico de los pacientes con psoriasis de moderada a severa y la expectativa de un mejor control de la enfermedad y por mayor tiempo.

1.2 JUSTIFICACIÓN. Debido a que la psoriasis es un padecimiento crónico con gran afección de la calidad de vida y con mayor riesgo de presentar otras comorbilidades que elevan los índices de mortalidad, en ocasiones difícil de lograr un adecuado control con los tratamientos empleados. La falta de estudios con este medicamento en población mexicana, nos llevó a evaluar su eficacia en el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad así como el impacto que tiene en el síndrome metabólico

- 1.3 HIPÓTESIS. Con el tratamiento de adalimumab por 48 semanas en pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad se espera mejorará el PASI, ASC y DLQI inicial de los pacientes y tendrá un impacto favorable en el síndrome metabólico asociado.
- 1.4 OBJETIVO. Evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab (Humira) en pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada a severa por 48 semanas así como la relación que existe con el Síndrome Metabólico.
- 1.5 DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO. Diseño experimental, longitudinal, descriptivo, prospectivo y abierto, con una duración de 48 semanas.
- 1.6 MATERIAL Y MÉTODOS. En pacientes de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E, con diagnóstico de psoriasis moderada a severa y en base a criterios de inclusión y exclusión, se incluyeron 15 pacientes (9 hombres y 6 mujeres) para recibir el tratamiento de adalimumab por 48 semanas. Previo consentimiento informado autorizado, se inició la aplicación de adalimumab, 40mg S.C de forma quincenal. A lo largo del estudio se evaluó la eficacia del tratamiento y la posible aparición de efectos adversos, así como el impacto sobre algunos parámetros séricos que constituyen el síndrome metabólico.
- 1.7 VARIABLES. Edad, género, escala de área corporal afectada (ASC), Índice del Área afectada y Severidad de Psoriasis (PASI), Índice Dermatológico de Calidad de Vida 8DLQI), obesidad central, glucosa sérica, colesterol HDL/LDL y triglicéridos séricos así como PFH.
- 1.8 PROCEDIMIENTO. Una vez seleccionados los pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada a severa de la consulta externa de dermatología, se les realizaron estudios de laboratorio y gabinete

(Rx Tórax) de control, así como prueba PPD. Al cumplir criterios de inclusión y previo consentimiento informado, se inició aplicaciones de adalimumab de forma subcutánea. Cada 3 meses se evaluaron ciertos parámetros de laboratorio (glucosa, HDL/LDL, triglicéridos, PFH) con el fin de evaluar el impacto que tiene con el síndrome metabólico. De igual forma se realizaron constantes evaluaciones para descartar la aparición de efectos adversos secundarios al tratamiento.

1.9 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. Preliminar toma de datos, exploración física, solicitud de exámenes de laboratorio y gabinete. El día 1 se realizará una revisión de resultados de exámenes de laboratorio y gabinete, exploración inicial y orientación sobre la aplicación del medicamento así como de las reacciones adversas que deberán ser notificadas inmediatamente. Con cada aplicación se hará un interrogatorio sobre los efectos adversos presentados. Cada 3 meses se solicitarán estudios de laboratorio, valoración con respecto a los componentes del síndrome metabólico y recolección de datos en hoja correspondiente.

1.10 ANÁLISIS DE RESULTADOS. Se evaluaron las características clínicas de los pacientes así como los valores clínicos y de laboratorio iniciales y a las 48 semanas de ciertos que integran el síndrome metabólico. Se documentó la mejoría clínica presentada mediante fotografías clínicas. Mediante la prueba t de Student, se evaluó de forma comparativa el ASC, PASI y DLQI al inicio del tratamiento y 48 semanas después, así como los niveles de glucosa, colesterol HDL/LDL, triglicéridos y PFH. Se evaluaron también los posibles efectos adversos presentados a lo largo del estudio.

1.11 RESULTADOS. Se observó una mejoría marcada tanto clínica como en la escala PASI (al inicio 21.33 ± 10.42 y 48 semanas después 4.40 ± 2.46), ASC (al inicio 33.17 ± 15.48 y 48 semanas

después 12.75 ± 7.40) y DLQI (al inicio 19.3 ± 2.86 , y 48 semanas después 4.35 ± 0.92) en los pacientes en tratamiento con adalimumab. Como parte del control y seguimiento de los pacientes de este estudio al evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, se evaluaron las pruebas de funcionamiento hepático (AST/ALT), las cuales mostraron como parte de un efecto adverso transitorio una ligera tendencia al incremento pero sin tener una diferencia significativa. Otro efecto adverso presentado fue el eritema en el sitio de aplicación, que, a pesar de presentarse en todos los pacientes, no lo hizo en todas las aplicaciones.

El impacto que los agentes anti-TNF α tienen sobre glucosa y colesterol HDL/LDL no fue estadísticamente significativo. Por otro lado, los niveles séricos de triglicéridos reportados en la mayoría de los pacientes de forma inicial mostraron una tendencia a la elevación. Sin embargo, a pesar de estar bajo tratamiento anti-TNF, éstos se mantuvieron así a lo largo del estudio.

1.12 CONCLUSIONES. El adalimumab representa un fármaco anti-TNF seguro y bien tolerado por los pacientes con psoriasis moderada a severa capaz de inducir un adecuado control y remisión con mínimos efectos adversos asociados; sin embargo, el impacto en ciertos parámetros del síndrome metabólico evaluados no fue significativo a 48 semanas. Será necesario continuar este protocolo, incluyendo un mayor número de pacientes con un mayor periodo de seguimiento para poder evaluar de manera más contundente la mejoría clínica que produce y el impacto que ejerce en comorbilidades como el síndrome metabólico.

1.13 PALABRAS CLAVE. Psoriasis, adalimumab, síndrome metabólico, efectos adversos

MARCO TEÓRICO

1. GENERALIDADES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, autoinmune, caracterizada por una hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, diferenciación anormal de éstos e infiltración de la piel por células inflamatorias¹⁶; cursa con periodos de exacerbación y remisión y causa gran impacto en las funciones físicas, emocionales y económicas de cada paciente.^{2,22}

Afecta un 2% de la población general mundial²⁰, que en México representa 2.5 millones, de los cuales, 500,000 a 600,000 (25 al 30%) pueden cursar con un cuadro clínico moderado a severo.¹⁹ Sin embargo, no existe información suficiente en nuestro país para cuantificar y caracterizar a la psoriasis como un problema de salud. En México se considera es una de las 15 enfermedades de la piel más frecuentes, con una frecuencia del 1% a 3% aproximadamente en la población general, mientras que en el ámbito internacional, tiene una frecuencia del 0.6 al 4.8% de la población. El inicio y la aparición de brotes es frecuente en edades productivas (18-45 años) y reproductivas. Por otro lado, el género y la raza pudieran tener una influencia en la presentación de la psoriasis aunque aún es controversial.^{1,19,20}

Su etiología es desconocida¹⁶, aunque una de las hipótesis propone que existe una predisposición genética desencadenada por un estímulo medioambiental y se ha encontrado asociación con otras enfermedades inflamatorias como la artritis, enfermedad inflamatoria intestinal e infección por VIH.

Genéticamente, varios locus han sido implicados en su etiología, y los tipos HLA frecuentemente reportados son: HLA B13, HLA B17 (asociado con formas más tempranas y severas de la enfermedad respectivamente), HLA Bw57 y HLA Cw6 (asociado con riesgo 9 a 15 veces mayor de presentar la enfermedad).^{1,16} Otros factores identificados como el HLA-C, SCL9A3R1, NAT9, RAPTOR y SLC12A8, juegan un papel cada vez más importante en la frecuencia y severidad de la enfermedad.¹⁹ Se ha demostrado también un patrón de herencia dominante con gran penetrancia en algunas familias donde se observó que el locus del cromosoma 17q predispone a la enfermedad.¹⁶

Entre los factores descritos en la literatura capaces de inducir o activar psoriasis, se encuentran las infecciones bacterianas (*estreptococo pyogenes*), fármacos (litio, antimaláricos, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y psicotrópicos), tabaquismo y alcoholismo, obesidad, embarazo, trauma físico (fenómeno de Koebner que representa lesiones inducidas por trauma), estrés psicológico (30 a 40% casos) y radiación UVB.^{1,5,16}

Es una enfermedad inflamatoria crónica y modulada por el sistema inmune, pues resulta de la estimulación persistente de las células T por inmunógenos de origen epidérmico, que requiere de la activación inicial de la célula T al unirse a una célula presentadora de antígenos (CPA) con expresión de interferón gamma (INF- γ) y factor de necrosis tumoral (TNF)^{3,28}, la migración de la

célula T a la piel gracias a la interacción con el endotelio y de moléculas que le dan tropismo a este órgano, tiene como consecuencia la liberación de citocinas por el linfocito T y amplificación de la respuesta inmune. El paso final es la inducción de cambios en los queratinocitos por medio de las células T y otras células inflamatorias, que llevan a la formación de una placa de psoriasis.^{5,16} Esto fue confirmado al encontrar que los queratinocitos epidérmicos de las lesiones sintetizan moléculas del Antígeno Leucocitario Humano (HLA-DR), producto específico de las células T activadas.¹⁶

Probablemente, la interacción mas importante en la fisiopatología de esta enfermedad se da entre los queratinocitos y las células del sistema inmune innata, principalmente los neutrófilos que producen citocinas proinflamatorias y quimiocinas que reclutan otras células en la piel, las células dendríticas plasmocitoides, que producen grandes cantidades de interferón de tipo I (IFN I) y a las que se les ha dado el papel de iniciadoras de las lesiones y finalmente, las células dendríticas productoras de TNF e iNOS (Tip-DC) que debido a la producción de TNF tienen un papel crucial en el mantenimiento de las lesiones.⁶

Dentro de las estirpes celulares de la respuesta inmune adaptativa que han sido descritas infiltrando las placas psoriásicas encontramos a los linfocitos T, tanto CD4+ como CD8+. Las células CD4+ participan en la perpetuación del fenómeno inflamatorio local mediante la producción de citocinas como IL-23 e IL-22 y polarización del microambiente local hacia una respuesta tipo Th17. En oposición a lo que ocurre en la piel normal, la IL-17 se expresa en lesiones cutáneas de psoriasis, e induce citoquinas del TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, entre la cascada de mediadores inflamatorios.^{5,6}

Como se mencionó con anterioridad, el TNF es una citocina de suma importancia en la patogénesis local de las placas psoriásicas.^{3,4} Esta citocina juega un papel importante y complejo en procesos

fisiopatológicos como inflamación, inmunidad, proliferación celular y apoptosis; es un agente clave en la inmunidad del huésped, y una elevación de sus niveles se ha relacionado con la patogénesis de enfermedades asociadas al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), especialmente en aquellas con un componente inflamatorio y autoinmune como es la psoriasis y artritis psoriásica.²⁰

El TNF- α se ha involucrado en diferentes pasos en la patogenia de la psoriasis, como son la quimiotaxis y activación de leucocitos, migración, maduración y maduración de células de Langerhans convirtiéndolas en células presentadoras de antígenos (CPA) a las células T más eficientes, hiperproliferación de queratinocitos, así como en la permeabilidad vascular y angiogénesis por aumento en la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular; es también un inductor potente de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-8)¹⁹, quimiocinas y moléculas de adhesión en células epiteliales y queratinocitos al activar el factor de transcripción nuclear (NF)- κ B, aumenta la síntesis hepática de reactantes de fase aguda que contribuye a los síntomas constitucionales y regula al alza las moléculas de adhesión producidas por células endoteliales, que conlleva a una mayor extravasación y migración de leucocitos. Aumenta también el inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 2, que protege las células de la apoptosis, llevando a una mayor longevidad de los queratinocitos y así a un engrosamiento de la epidermis.¹⁹ El NF- κ B es el punto principal de control para la transcripción de genes proinflamatorios e inmunomoduladores, y se ha encontrado sobrerregulado en piel psoriásica.^{2,7,19,20,21}

Existe una clara relación entre psoriasis y enfermedades cardiovasculares (incluyendo infarto agudo al miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones de válvula mitral y tricúspide y falla cardíaca) así como con obesidad, tabaquismo y enfermedades crónico-degenerativas (Hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus.^{1,4,13,16,19}

En la mayor parte del mundo las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte; entre ellas, casi la mitad son consecuencia directa de cardiopatía isquémica y otro 20% de accidente cerebrovascular. En pacientes con psoriasis este porcentaje se eleva al doble.¹⁴ Sin embargo, se ha identificado a la psoriasis como un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio, pues se ha observado que los pacientes más jóvenes (30 a 40 años de edad) con psoriasis grave tenían casi el doble de riesgo de infarto de miocardio con respecto a los pacientes sin psoriasis. En contraste, los pacientes de 60 años de edad con psoriasis grave presentaron un riesgo de sólo el 36%. En base a lo anterior, se planteó la hipótesis en donde las personas menores de 40 años con psoriasis presentaban una enfermedad más grave y una mayor actividad autoinmunitaria que las personas en quienes la enfermedad evolucionó en etapas posteriores, y esto se vincularía con las concentraciones séricas de la proteína C reactiva.¹⁴

Por otra parte, la obesidad aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y algunos tipos de cáncer, entre otras alteraciones. Se ha observado una gran correlación entre psoriasis y obesidad¹⁵, demostrado por la mayor prevalencia de obesidad (IMC >30) en pacientes con psoriasis severa que en la población general.^{14,15}

La obesidad abdominal se ha relacionado directamente con el síndrome metabólico que es más frecuente en pacientes con psoriasis que en los pacientes controles. El síndrome metabólico representa una combinación de diabetes mellitus tipo 2 (con niveles plasmáticos de glucosa >100mg/dl o resistencia a la insulina), hipertensión (>130/85mmHg), obesidad central (cintura >102 cm en hombres y >88 cm en mujeres) e hiperlipidemia mixta con mayores niveles de LDL (>100mg/dl), menores niveles de HDL (<40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres) y mayor nivel

de triglicéridos (>150mg/dl). En EUA su frecuencia varía del 15% al 25% de la población. Su fisiopatología es compleja y ha sido parcialmente dilucidada. Muchos de los pacientes presentan cierto grado de resistencia a la insulina y presentan elevados marcadores de inflamación (PCR >5mg/dl, IL-6 y principalmente TNF- α).^{13,14,15}

El rol de la obesidad en la inflamación y enfermedad cardiaca surge del concepto en donde los adipocitos pueden funcionar no sólo como un órgano endócrino, sino como un componente del sistema inmune. El tejido adiposo es capaz de liberar proteínas bioactivas o adipocitocinas (IL-6, TNF- α , adiponectina, la leptina y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1) que promueven la inflamación y afectan el metabolismo de la glucosa y la biología vascular endotelial; de estas, la leptina es una adipocina que regula la saciedad, el peso corporal así como la inmunidad innata y adquirida, y al ser un estimulador de células T, juega un papel importante en la inflamación observada en psoriasis¹⁵. Otra citocina involucrada en la resistencia a la insulina es el TNF.

El TNF- α secretado ejerce también una mayor producción endotelial de moléculas de adhesión de monocitos y su consiguiente adhesión, así como un aumento en los niveles de ácidos grasos libres que también favorecen la insulino-resistencia. Por otro lado, la adiponectina disminuye la producción de TNF- α , la adhesión de monocitos, la actividad fagocítica de macrófagos y su transformación en células espumosas y aumenta la sensibilidad de la insulina.^{14,15}

Desde 1958 se reportaron concentraciones de lípidos elevados en pacientes con psoriasis, que resulta más común en estos pacientes que en la población general, razón por la cual se ha propuesto que los niveles elevados de triglicéridos se relacionan proporcionalmente con la gravedad de la psoriasis, así como las concentraciones de anticuerpos contra LDL oxidadas.

Hallazgos clínicos y experimentales apoyan la participación de las células T en la patogénesis de la psoriasis y la aterosclerosis. La activación del sistema inmunitario en la psoriasis puede ocasionar algunos cambios en el perfil de lípidos y acelerar el proceso de aterogénesis.¹⁴

Clínicamente la psoriasis puede afectar cualquier región corporal y se clasifica en psoriasis no pustulosa que incluye la psoriasis en placas, en gotas, circinada, anular, eritrodérmica y artropática, así como en psoriasis pustulosa, que incluye la forma generalizada de Von Zumbusch, la forma palmo-plantar, la acrodermatitis continua de Hallopeau y el Impétigo herpetiformis.¹

La psoriasis crónica en placas o vulgar representa la forma más común de presentación y se observa hasta en 80 a 90% de los pacientes^{14,15} con bordes netamente limitados, superficie con escamas plateadas no cohesivas, piel eritematosa brillante y signo de Auspitz que posee valor diagnóstico y se observa al remover la escama hiperqueratósica por raspado mecánico, dejando ver la aparición de pequeñas gotitas de sangre sobre la superficie eritematosa; es bilateral, simétrica y afecta principalmente codos, rodillas, piel cabelluda (área retroauricular), área lumbar y periumbilical; son frecuentes las alteraciones unguales (onicolisis, hoyuelos o *pitting*, machas de aceite subungueales, distrofia ungueal) que dependen de la localización de la lesión psoriásica en éstas áreas y la duración del proceso; puede presentarse fenómeno de Koebner y 84% de los pacientes refiere prurito moderado a intenso como signo asociado.^{1,8,16,19,28}

La psoriasis inversa o flexural afecta áreas intertriginosas como pliegues interglúteos, axilares y glánde en pacientes no circuncidados; puede no haber descamación.⁸

La psoriasis guttata representa una variante que se presenta con lesiones pequeñas (0.5 a 1.5cm diámetro) en la parte superior del tronco y parte proximal de extremidades, y es la forma

característica de la psoriasis de aparición temprana. A menudo es precedida por infección estreptocócica y ocasionalmente por una erupción medicamentosa, mientras que el tratamiento agresivo local o la interrupción del tratamiento con corticosteroides sistémicos pueden predisponerla.¹

La eritrodermia psoriásica o dermatitis exfoliativa representa una forma generalizada y severa de la enfermedad que afecta toda la superficie corporal (cara, manos, pies, uñas, tronco y extremidades); puede asociarse con diferentes grados de actividad y presentarse de forma brusca con un eritema generalizado o evolucionar de forma gradual.¹

La psoriasis pustulosa del tipo von Zumbusch es una variante aguda distintiva de la psoriasis, caracterizada por presentar una erupción brusca y generalizada de pústulas estériles de 2 a 3mm de diámetro, diseminadas a tronco, extremidades, lecho ungueal, palmas y plantas de pies; se presenta acompañado de fiebre de varios días de evolución.¹ Una rara variante de la psoriasis pustulosa es la forma anular o circinada, que tiene lugar durante episodios de psoriasis pustulosa; las lesiones muestran una tendencia a diseminarse y formar anillos extensos, o puede desarrollarse durante el curso de una psoriasis pustulosa generalizada.¹ Sin embargo, las lesiones muy activas de cualquier tipo de psoriasis pueden asociarse con pústulas de 1 a 2mm de diámetro rodeadas por un borde muy eritematoso.¹

Aunque la psoriasis se ha clasificado como una afección de carácter inflamatorio con manifestaciones únicamente cutáneas, se ha relacionado también con una artropatía inflamatoria, la artritis psoriásica (APs), descrita por Alibert en 1818 como una artritis factor reumatoide negativa y asociada a psoriasis. La prevalencia varía del 6 al 30% de los pacientes con psoriasis y sin tratamiento pueden presentar gran daño articular; los pacientes pueden experimentar rigidez,

dolor y edema de articulaciones afectadas como son las muñecas, rodillas, tobillos, cuello y espalda baja.¹

La psoriasis tiene distintos tipos de severidad cutánea que pueden ser agrupados en tres categorías: leve (<2%), moderado (3 a 10%) y severo (>10%). Durante el seguimiento de un paciente con psoriasis, éste puede presentar grados variables de severidad de acuerdo a su avance en el tiempo.

La localización de las lesiones juega un papel relevante al considerar la severidad de la afectación, pues el involucro de cara, manos o áreas genitales puede tener repercusiones personales, familiares o laborales importantes.²² Se consideran también el tipo de lesiones presentadas (eritematosas, costrosas o pustulosas), el porcentaje de Superficie Corporal Afectada (ASC), el Índice de Área afectada y Severidad de Psoriasis (PASI, siglas en inglés) y el Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI) todos con gran impacto en la calidad de vida del paciente.^{2,20,22,24} Estas escalas permiten evaluar la actividad y severidad de la psoriasis en los pacientes así como el impacto que tiene en su calidad de vida.

La determinación del área de superficie corporal (ASC) consiste en el cálculo directo de la superficie corporal afectada, y constituye una primera aproximación a la cuantificación de la gravedad (extensión) de la psoriasis en placas. Normalmente se calcula aproximadamente el porcentaje de cada parte del cuerpo afectado por la psoriasis utilizando la regla de los 9 para evaluar quemaduras, pero deben tenerse en cuenta las diferencias con respecto a la edad. Una forma simplificada de evaluar la superficie es emplear la palma de la mano (con los dedos) del paciente como equivalente a un 1% de la superficie corporal, y calcular aproximadamente cuántas palmas

de la mano ocupa la psoriasis en el paciente determinado.⁹ De esta forma, un ASC menor de 5% indica psoriasis leve, entre 5 y 10% psoriasis moderada y mayor de 10% se considera severa.^{2,20}

El índice PASI, fue definido en 1978 por Frederiksson y Petterson como un instrumento de medida de la intensidad de la enfermedad en un trabajo que valoraba el tratamiento de la psoriasis grave con retinoides orales.¹⁰ Desde entonces se ha convertido en el estándar que proporciona una impresión general de la actividad y severidad de la psoriasis.²

El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.¹¹ Para ello se usa una fórmula en la que se asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total: cabeza 10%, extremidades superiores 20%, tronco 30% y extremidades inferiores 40%. Además valora el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones en una escala de 0 a 4, donde 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, donde 0 refleja ausencia, 1: <10%, 2: 10 a <30%, 3: 30 a <50%, 4: 50 a 70%, 5: 70 a <90% y 6: 90 a 100%.

La fórmula con la que se calcula el PASI viene dada por:

$$PASI = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

S=extensión, E=Eritema, I=infiltración, D=descamación; subíndices **c, s, t e i** corresponden a las regiones afectadas (cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores/glúteos)

La respuesta PASI 75 se define como una mejoría de al menos 75% de la puntuación PASI desde la línea basal. El PASI 50 define a pacientes que responden, como lo establecieron las autoridades reguladoras, mientras que un PASI 90 define a pacientes completamente aclarados o con actividad mínima de la enfermedad.²⁰

Por otro lado, existe un gran número de enfermedades dermatológicas que alteran la calidad de vida de los pacientes y la mayor parte de los estudios que la han evaluado proceden de países anglosajones. Los cuestionarios validados y traducidos a lengua castellana son el índice de calidad de vida en dermatología y el Skindex-29. De éstos, el primero se validó y tradujo al español en 1998 por Tiedra y cols,¹² y es actualmente el más usado. El Índice de Calidad de Vida en Dermatología o *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) consta de 10 preguntas que asignan un puntaje de 0 a 30, lo que significa que a mayor extensión y gravedad de la psoriasis, mayor será el puntaje del DLQI y esto refleja una calidad de vida con mayor deterioro en el paciente.^{12,22,30}

Por otro lado, el DLQI consiste en un cuestionario que la evalúa la calidad de vida del paciente con psoriasis; su puntaje va de 0 a 30, lo que significa que a mayor extensión y gravedad de la psoriasis, mayor será el puntaje del DLQI, y que se traduce en una calidad de vida más deteriorada del paciente.^{12,22,30}

Richards y cols¹⁶ reportaron que sólo un 39% de los pacientes con psoriasis que presentan angustia o pena por su condición son detectados por dermatólogos, y las consecuencias en su calidad de vida han sido bien documentadas; la mejoría clínica que presentan mejora también su calidad de vida.¹⁶

Con base a lo anterior, se define una psoriasis moderada a severa la presencia de un área de superficie corporal (ASC) afectada mayor del 10% y un PASI igual o mayor a 10.^{2,20,22}

El manejo actual de la psoriasis severa se basa en los principios de terapia rotacional, que acentúa alternancias frecuentes en los enfoques de tratamiento para reducir el riesgo acumulado de efectos secundarios. Uno de los objetivos del tratamiento es reducir o eliminar las placas e inducir remisión y control de la enfermedad; esto ayuda a reducir los costos mientras se mejora la calidad de vida de los pacientes. La elección del tratamiento está influida por consideraciones a corto y largo plazo, incluyendo la severidad de la enfermedad, la efectividad de una medición determinada y sus efectos secundarios, la calidad de vida del paciente y la comodidad del tratamiento.² Es por esto que el tratamiento ideal para psoriasis debe ser eficaz, de larga duración y desprovisto de efectos adversos agudos ó de larga duración, con mínimos requerimientos de monitorización y un régimen terapéutico sencillo.

Un método común para evaluar la eficacia de las modalidades de tratamiento en la psoriasis es la toma de biopsias cutáneas antes, durante o después de la terapia. Además de las tinciones HE simples y el análisis histopatológico, se utilizan los marcadores de proliferación y diferenciación epidérmica, de la inflamación y de la activación inmune celular.²

El grado de apego al tratamiento del paciente con psoriasis se ve afectado por la evolución crónica, los pobres resultados, las dificultades técnicas para la aplicación del tratamiento y finalmente, por sus costos.²² Esto se refleja en los índices de calidad de vida (DLQI) de los pacientes, en la eficacia

de la terapia, en sus efectos secundarios y el profundo efecto negativo en la función y bienestar de los pacientes.^{2,22}

Actualmente, la mayor parte de los casos corresponden al grado de severidad leve²² y habitualmente se tratan de forma tópica con corticosteroides tópicos (mometasona o clobetasol), alquitranes, antralina, análogos de vitamina D, tazaroteno, ácido salicílico e inmunosupresores tópicos (tacrolimus o Pimecrolimus) con buenos resultados.^{2,8,17,18,22} Sin embargo, la mayoría de los pacientes (86%) refieren no estar satisfechos con el tipo de manejo y los resultados obtenidos.^{18,22}

Para casos con un grado de severidad moderada o severa (20% de los casos²) se dispone de tratamientos sistémicos, los cuales acarrear un potencial considerable de efectos secundarios como hepato y nefrotoxicidad (metotrexate, ciclosporina), teratogenicidad (retinoides orales) y cáncer de piel (fototerapia UVB/UVA, fotoquimioterapia PUVA), lo que limita su uso a largo plazo.^{2,8,17,18}

Sin embargo, el mayor entendimiento del rol del sistema inmune en la psoriasis ha estimulado el desarrollo de agentes biológicos para el tratamiento de esta enfermedad con un grado de severidad moderada a severa. Estos agentes proveen un blanco específico en la regulación de las células del sistema inmune implicadas en la psoriasis como las T_H-17 en comparación con los tratamientos inmunosupresores tradicionales no específicos como ciclosporina o metotrexate. Su desarrollo ha incrementado el arsenal terapéutico de los pacientes con psoriasis de moderada a severa y la expectativa de un mejor control de la enfermedad y por mayor tiempo.^{2,22} Incluso ha sido utilizada también para tratar otras enfermedades inflamatorias de la piel como son la dermatitis atópica y linfoma cutáneo de células T.²¹

Los beneficios que la terapia biológica ofrece a pacientes con psoriasis moderada a severa incluyen la rapidez de su acción en especial si se compara con terapias sistémicas tradicionales, los pocos efectos colaterales que presentan, nulas interacciones medicamentosas y puede ser usado con seguridad en mujeres en edad fértil, aunque no se recomienda su uso durante el embarazo (categoría B, FDA). Por otro lado, una de las ventajas más conocidas es que puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros fármacos principalmente sistémicos.²²

Su principal mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la interacción de la célula presentadora de antígenos con linfocitos T o con citocinas solubles o sus receptores, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).²²

Los agentes biológicos pueden dividirse en tres grupos principales: anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Estas moléculas reaccionan principalmente con las moléculas de la superficie celular expresadas selectivamente en los leucocitos o con moléculas secretadas por células inflamatorias.²

Debido a que el TNF- α es una citocina que ha sido involucrada como un agente clave en la patogenia de la psoriasis, en donde se encuentra sobre-expresado y es un importante inductor de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 e IL-8), es aquí donde los esfuerzos científicos se han centrado en el bloqueo de sus efectos en el sistema inmune para modular la respuesta inmune en la psoriasis.^{20,29,31}

Actualmente existen tres agentes biológicos anti-TNF disponibles para el tratamiento de psoriasis y APs: Infliximab, etanercept y adalimumab.^{20,21} Las autoridades europeas recomiendan el uso de biológicos anti-TNF como terapia de segunda o última línea en la psoriasis moderada a severa.^{2,20}

En cuanto a la obtención de la respuesta, terapias combinadas, cambio de tratamiento, recaídas de la psoriasis y tratamiento de diferentes variantes de psoriasis, los datos de la experiencia reumatológica indican que el cambio entre agentes anti-TNF- α puede ser de utilidad para pacientes que no responden o no toleran un primer fármaco anti-TNF- α .²⁰ En caso de fracaso al tratamiento, está obligado revalorar al paciente con psoriasis.²²

Un aspecto interesante que está emergiendo en la literatura concierne a la psoriasis de nuevo inicio o a la exacerbación de la psoriasis observada durante el tratamiento con agentes bloqueadores del TNF, y éstos eventos han sido reportados con todos los fármacos anti-TNF- α .²⁰ El rebote o exacerbación se define como el empeoramiento rápido del 25% o más del PASI inicial de la psoriasis al suspender el tratamiento. Ha sido demostrado que la terapia biológica tiene tendencia a presentar en algunos casos rebote o exacerbación del cuadro al ser suspendidos de manera súbita, haciendo que los pacientes se ven muy afectados, llegando en algunos casos a un estado de eritrodermia con grave compromiso del estado general.²² Sin embargo, se ha demostrado que la alternancia de tratamientos biológicos, pueden reducir la frecuencia de rebote, y ésta alternancia debe darse cuando el medicamento a alternar ya se mantuvo el tiempo recomendado para alcanzar su efecto máximo, combinándolo con otros agentes biológicos o no biológicos antes de suspenderlo.²²

Algunos efectos adversos de los bloqueadores del TNF son las infecciones, malignidades (linfoma), insuficiencia cardíaca³¹, desmielinización y síndrome lupus-*like*.

Las infecciones más relevantes son aquellas causadas por patógenos intracelulares existentes en un estado latente crónico, que requieren ser controladas por defensas celulares intactas. La reactivación de tuberculosis latente (TB) pareció ser uno de los problemas más serios asociados con su uso, siendo los patrones atípicos de TB, ya sea su forma diseminada o extrapulmonar los más frecuentemente asociados con la terapia anti-TNF.^{20,21,31} La TB y otras infecciones granulomatosas han sido reportadas menos frecuentemente con etanercept que con infliximab, posiblemente como resultado de sus diferentes características farmacocinéticas y farmacodinámicas, mientras que con adalimumab, el riesgo de TB se incrementó con el uso de dosis mayores de éste fármaco, sin embargo, la implementación de las recomendaciones para la detección y tratamiento de la TB en candidatos a terapia anti-TNF ha disminuido significativamente su presencia e incluyen la realización de la prueba PPD cutánea así como la realización de una radiografía de tórax.²¹ Otras infecciones comunes documentadas incluyen la de vías respiratorias superiores y vías urinarias en pacientes con adalimumab e infliximab, así como infecciones virales, bacterianas, micóticas y protozoarias en pacientes tratados con bloqueadores del TNF solo o en combinación con fármacos inmunosupresores.²⁰ Los anticuerpos monoclonales anti-TNF han sido asociados con reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en portadores crónicos del mismo, es decir, en sujetos con antígeno de superficie para hepatitis B positivo.²⁰

En cuanto al desarrollo secundario de malignidades³¹, el papel potencial de los bloqueadores del TNF se desconoce. No se han descrito efectos mutagénicos ni clastogénicos de estos fármacos, sin embargo, algunos estudios mostraron un incremento variable de la tasa de linfoma en pacientes tratados con bloqueadores del TNF (infliximab o adalimumab), en comparación con la esperada en la población general, aunque no existe una asociación clara del riesgo de linfoma y la presencia de enfermedades inflamatorias crónicas como la AR.^{20,21} El riesgo de malignidades e infecciones puede estar influido por tratamientos previos y también por medicación concomitante.²⁰

Se ha reportado también el inicio o la exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) con los inhibidores del TNF. La psoriasis se ha asociado con múltiples factores de riesgo cardiovascular y se ha encontrado que los pacientes con psoriasis severa están en un riesgo incrementado de muerte cardiovascular en comparación con la población general. Se piensa que los antagonistas del TNF, cuando se usan en dosis estándar, no incrementan el riesgo de ICC significativamente.^{20,21,31}

La terapia anti-TNF ha sido asociada ocasionalmente con trastornos desmielinizantes de nuevo inicio o con su empeoramiento, los cuales se recuperaron parcial o completamente después de la discontinuación del fármaco.²⁰ La asociación causal es difícil de evaluar, aunque su incidencia no parece ser más alta que la esperada en la población en general.²⁰ Existen raros y escasos reportes de discrasias sanguíneas, incluyendo anemia aplásica, pancitopenia y vasculitis en receptores de fármacos anti-TNF, así como daño hepático severo (insuficiencia hepática aguda) y elevación de niveles de transaminasas séricas que pueden regresar a la normalidad tras la suspensión del fármaco, por lo que es importante monitorizar los niveles antes de iniciar la terapia y cada tres meses durante el tratamiento.^{21,31} Puede también haber un desarrollo de autoanticuerpos secundario a liberación de antígenos durante procesos apoptóticos, infecciones bacterianas que conducen a estimulación policlonal de células B o cambio hacia una respuesta de células T cooperadoras, por tanto, la medición de ANA y anti-dsDNA no es requerida durante el tratamiento con antagonistas TNF- α .^{20,21}

Los efectos secundarios más comunes de los anti-TNF administrados subcutáneamente son reacciones en el sitio de inyección (20%), las cuales suelen ser leves a moderadas y transitorias, y no requieren suspender el fármaco.²⁰ Sin duda el adalimumab ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado en comparación con otros fármacos anti-TNF, pues los efectos adversos presentados son escasos, leves y transitorios.²⁹

Dentro de las reacciones y efectos adversos reportados en pacientes bajo tratamiento con Artritis Reumatoide (AR), Psoriasis, Artritis Psoriásica (APs), Espondilitis Anquilosante (EA) y Enfermedad de Crohn se encuentran:

MUY COMUNES (>1/10)	COMUNES (>1/100 a 1/10)	POCO COMUNES (>1/1000 a 1/100)	RAROS (<1/1000)
Reacción en el sitio de aplicación (dolor, inflamación, eritema o prurito)	Infecciones de vías aéreas superiores; infecciones virales, micóticas o bacterianas	Infecciones oportunistas (TB), sepsis, abscesos, infecciones de tejidos blandos o micóticas superficiales	Fascitis necrotizante, meningitis viral
	Mareo, cefalea	LES, angioedema	Linfoma, tumores sólidos (mama, ovario, testículos)
	Diarrea, dolor abdominal	Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, leucocitosis	Pancitopenia, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad del suero
	Nausea, rash, prurito, pérdida de cabello	Hipokalemia, aumento en los niveles de lípidos, hiperuricemia	Alteración tiroides, Hipercalcemia
	Pirexia, fatiga	Flushing, hematomas, urticaria, equimosis, púrpura, alteración en cicatrización	Esclerosis múltiple
	Aumento de transaminasas hepáticas	Arritmias, taquicardia, hipertensión	
Disnea, disfonía, congestión nasal			Paro cardíaco, insuficiencia arterial coronaria
Gastritis, vómito, dispepsia, distensión abdominal, hematuria			Derrame pleural, colitis, enteritis, esofagitis, proteinuria, dolor renal
>CPK, >TPTa			Necrosis hepática, hepatitis, eritema multiforme, paniculitis

Los factores asociados a un mal pronóstico en el tratamiento de la psoriasis incluyen el alto requerimiento o demanda terapéutica que implica una dificultad para adecuar un tratamiento en base al nivel de severidad del padecimiento y que exige medicamentos no indicados habitualmente para la severidad de la enfermedad, debido a recaída o recidiva, la falta de apego o adherencia al tratamiento que puede deberse a estilos de vida del paciente (alcoholismo) y a factores incluidos en la historia natural de la enfermedad como la alteración de la calidad de vida y los trastornos depresivos, la automedicación y la presencia de infecciones concomitantes, enfermedades crónico-degenerativas, trastornos nutricionales, antecedentes de mala respuesta al tratamiento o uso de corticosteroides.²²

El Adalimumab (Humira[®], Abbot) es un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG₁, producido por la tecnología de ADN recombinante en un sistema de expresión celular de mamífero y consiste en 1330 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 148kDa. Al igual que el infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico IgG₁), se unen sólo al TNF- α y cada una de sus moléculas puede unirse hasta con tres moléculas del anticuerpo monoclonal, bloqueando así todos los sitios de unión de receptores del TNF y causan apoptosis de monocitos activados. No se une a la linfoxina (TNF-beta) y revierte la disminución de la densidad de las células de Langerhans en la epidermis psoriásica.^{1,2} La extensión y la duración del bloqueo del TNF- α también es dependiente de las características farmacocinéticas de los fármacos anti-TNF. Las concentraciones de adalimumab han sido reveladas en algunos pacientes hasta por 6 y 5 meses.²⁰ En general, la vida media del adalimumab es de 14 días, y la dosificación recomendada es de 40mg administrados de forma subcutánea cada semana o cada dos semanas.^{20,21,29}

A diferencia del infliximab, el adalimumab no contiene una secuencia péptida de ratón, por lo que teóricamente resulta menos inmunogénico, aunque se desconoce su inmunogenicidad a largo

plazo.^{20,27} Se ha reportado que unos cuantos pacientes adultos con AR desarrollaron bajos títulos de anticuerpos contra adalimumab (HAHA), al menos una vez durante el tratamiento, que resultaron neutralizantes in vitro. Los pacientes tratados con MTX concomitante tuvieron una tasa menor de desarrollo de HAHA que los pacientes en monoterapia con adalimumab (1% vs 12%).^{20,21} Con la monoterapia, la dosificación quincenal puede estar asociada con desarrollo más frecuente de HAHA que cuando se dosifica semanalmente. En pacientes que reciben 40mg cada 2 semanas como monoterapia, la respuesta 20 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) fue menor entre pacientes HAHA positivos que entre pacientes HAHA negativos.²⁰ En pacientes con APs, la tasa de desarrollo de HAHA durante la monoterapia con adalimumab fue comparable a la de pacientes con AR, mientras que en pacientes con APs que recibieron MTX concomitante, la tasa fue de 7% comparada con 1% en AR.²⁰

La eficacia y seguridad de adalimumab y otros biológicos ha sido establecida en muchos estudios placebo controlados de psoriasis.³³ El estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, placebo controlado fase III fue el primer estudio en comparar la eficacia y seguridad del adalimumab con placebo y MTX (estudio CHAMPION) y representa una guía de estudio, pues es el primer estudio comparativo de un tratamiento biológico con terapia convencional en psoriasis y demuestra gran eficacia.^{27,33} Este estudio fue impulsado para demostrar que el adalimumab no es inferior al MTX en el control de la enfermedad.

Los pacientes en este estudio presentaron un PASI >10 y de los pacientes incluidos, 86% recibieron tratamiento sistémico previo o fototerapia y mostraron un PASI inicial de 19.7. Basados en la prueba de Mantoux >5mm, 22 pacientes recibieron profilaxis contra TB y ningún caso de TB fue observado. El MTX fue iniciado según esquemas clínicos utilizados, mientras que adalimumab se inició con una primera dosis de 80mg. El MTX fue elevado por intervalos según tolerancia, y aunque 93% recibieron dosis > 15mg/semana a la semana 12, las elevaciones graduales de MTX

produjeron un inicio lento con respuestas al tratamiento en un mayor plazo. Sin embargo, aunque la dosis de MTX fue la óptima, la respuesta de adalimumab fue rápida, con una mejoría del 56% (PASI 56) a la semana 4. A la semana 16, un 79.6% de los pacientes logró un PASI 75 y un 51.9% logró un PASI 90 con adalimumab en comparación con un 35.5% que lograron PASI 75 y 13.6% PASI 90 con MTX. Todos los pacientes recibieron ácido fólico (5mg/sem), para evitar así la estimulación de la patogénesis de la psoriasis por acumulación de homocisteína, y se ha especulado éste pudo contribuir a una respuesta inesperada en 18.9% pacientes del grupo placebo que lograron un PASI 75. En el grupo de adalimumab, dos pacientes reportaron efectos adversos serios (pancreatitis, aumento de quiste ovárico), mientras que en el grupo con MTX se encontró un caso de hepatitis y 9.1% presentó aumento en niveles de enzimas hepáticas. Las escalas del índice de calidad de vida que evalúa 10 parámetros con una puntuación de 10 a 30,³⁰ la valoración global de pacientes (PGA), el prurito y el dolor relacionado con artritis mejoraron con el adalimumab en comparación con placebo.^{27,30,33}

En un caso reportado de un paciente de 39 años de edad con APs y psoriasis en placas de 2 meses de evolución resistente a tratamiento convencional previo, con posterior afección articular y sin antecedentes familiares, se inicio adalimumab 40mg vía subcutánea cada 15 días. Posterior a 4 semanas de monoterapia, se presentó mejoría clínica y articular (PASI 4) sin efectos adversos. Después de 8 semanas de tratamiento (PASI 3) el paciente desarrollo hipercolesterolemia (267mg/dl), hipertrigliceridemia (449mg/dl) y debilidad. El tratamiento fue continuado por tres meses más, presentando una marcada debilidad e hipertrigliceridemia (689mg/dl), sin cambios en los altos niveles de colesterol reportados. Lo anterior indica, como ya se había comentado, que el TNF- α puede ser también producido por adipocitos y que actúa en el metabolismo de las lipoproteínas de forma compleja, aumentando los niveles de colesterol de muy baja densidad (VLDL-C), los de alta densidad (HDL-C) y los niveles de triglicéridos, manteniendo de ésta forma un

perfil lipídico proaterogénico con mayor síntesis de triglicéridos debido a la mayor producción de TNF, y que puede ser inhibido por la terapia biológica anti-TNF.^{15,35}

En otro estudio aleatorizado doble ciego de 12 sem con 2 dosis de Adalimumab (40mg semanal alternada y 40mg semanal), los pacientes bajo tratamiento presentaron gran mejoría en el índice de calidad de vida y de salud (HRQOL) en comparación con placebo, y presentaron grandes diferencias tanto en el dolor corporal, en la función social, vitalidad, rol emocional y mental.²⁸

Saurat y cols,²⁸ reportaron que el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a severa con adalimumab provee una mejoría clínica significativa en comparación con el placebo o MTX. Para la sem 16, el porcentaje de pacientes que lograron un PASI 75 fue mayor en el grupo de tratamiento con adalimumab que en el grupo placebo (79.6% vs 18.9%, $p<0.001$) o en el grupo con MTX (79.6% vs 35.5%, $p<0.001$). Se observaron también diferencias significativas en la valoración global de la severidad de la enfermedad ($p<0.001$), escala Visual Análoga del Dolor ($p<0.001$), valoración del prurito relacionado a psoriasis ($p<0.001$).

Diversos estudios realizados con adalimumab reportan una mejoría estadísticamente significativa en el control de la enfermedad, dolor y prurito presentado en comparación con placebo a 16 semanas del inicio, así como una gran mejoría en la calidad de vida y salud de los pacientes, según los síntomas reportados, la severidad de la enfermedad y de la función física, social y laboral. En cuanto al índice de calidad de vida dermatológico, los pacientes tratados con adalimumab presentaron una puntuación de 0 en comparación con grupo placebo, lo que indica que no existe un impacto residual de la enfermedad en la calidad de vida y salud de los pacientes. Esta mejoría fue observada en pacientes que lograron un PASI >75 .³⁰ Sin embargo, a pesar de una respuesta clínica completa con resolución de lesiones, se ha visto que la sensación de estigmatización social permanece.³⁰

Otro estudio multicéntrico, aleatorizado, placebo controlado, mostró eficacia clínica y estadística significativa con el tratamiento a base de adalimumab, pues a la semana 12 del estudio, 53% de los pacientes que recibieron 40mg adalimumab cada 15 días y 80% de los pacientes que recibieron 80mg de adalimumab cada semana, lograron un PASI 75 en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.001$). Los pacientes tratados con adalimumab continuaron mostrando mejoría clínica hacia la semana 24, y ésta se mantuvo durante las 60 semanas del tratamiento en la mayoría de los pacientes. Esto muestra la rápida respuesta del adalimumab con gran mejoría en la puntuación del PASI desde la primera semana de tratamiento en comparación con el placebo. Adicionalmente, una minoría de pacientes lograron un PASI de 100 (aclaramiento completo) y lo mantuvieron por más de un año; 14 pacientes abandonaron el estudio entre la semana 24 y 60 del tratamiento por no presentar mejoría.^{31,35} No existe evidencia de toxicidad acumulativa por el uso de adalimumab para el tratamiento de AR.³¹ De este estudio se deriva el reporte de un caso tratado eficazmente con adalimumab 40mg cada 15 días, con gran mejoría desde la primera semana de tratamiento y que apoya los resultados previamente obtenidos.³²

En cuanto a la terapia previa con otro biológico anti-TNF- α (etanercept e infliximab) o anti-CD11 (efalizumab) esto no excluye o limita la eficacia del tratamiento posterior con adalimumab, por lo que la alternancia entre estos agentes puede llevarse a cabo. En el caso de pacientes que no responden a corto o largo plazo con etanercept, puede sugerirse que el uso de adalimumab que ha demostrado ser un agente de mayor potencia.³⁴

Es importante conocer en la población mexicana la relación que existe entre psoriasis moderada a severa de difícil control y síndrome metabólico así como la eficacia y seguridad de la terapia biológica anti-TNF- α como adalimumab en su tratamiento, la presencia de efectos adversos, su

impacto en la calidad de vida de los pacientes, así como los efectos que tiene sobre las comorbilidades asociadas como el síndrome metabólico a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Qué mejoría clínica se observa en pacientes con psoriasis de moderada a severa de la consulta de Dermatología del C.M.N 20 de Noviembre ISSSTE con el uso de adalimumab (Humira®) a 48 semanas, así como la relación que existe con el síndrome metabólico y el impacto del anti-TNF α sobre el mismo.

3. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es un padecimiento común en los pacientes que se atienden en el C.M.N 20 de Noviembre I.S.S.T.E que afecta tanto la piel como la calidad de vida de los pacientes, y que en muchas ocasiones es difícil lograr su control con las alternativas terapéuticas con las que se cuentan en la actualidad, lo que deriva en tratamientos largos, costosos e incómodos. De igual forma se ha reportado que pacientes con una psoriasis severa tienen mayor riesgo de presentar otras comorbilidades como artritis psoriásica, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad y diabetes, y que elevan los índices de mortalidad.

Sin embargo, debido a la falta de estudios con este medicamento en población mexicana, se decidió evaluar la eficacia del adalimumab en el tratamiento de psoriasis moderada a severa así como el impacto observado en síndrome metabólico.

4. HIPÓTESIS

Con el tratamiento de adalimumab por 48 semanas en pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad se espera mejorará el PASI, ASC y DLQI inicial de los pacientes y tendrá un impacto favorable en el síndrome metabólico asociado.

OBJETIVOS

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab (Humira®) en pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada a severa por 48 semanas así como la relación que existe con el Síndrome Metabólico

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab (Humira®) en el control de la enfermedad de acuerdo al Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI) y al porcentaje de superficie corporal total afectada presentado antes y después del tratamiento por 48 semanas.
- Evaluar el Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI) que afecta la calidad de vida de los pacientes, al inicio y después del tratamiento por 48 semanas.
- Evaluar la asociación del agente anti-TNF con la mejoría o deterioro encontrado en relación a la diabetes mellitus, hiperlipidemia mixta e hipertrigliceridemia observadas en el síndrome metabólico.

METODOLOGÍA

7. DISEÑO

- a. **Tamaño de la muestra:** Se evaluarán a 15 pacientes de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre con diagnóstico de psoriasis en placa de moderada a severa. Una vez identificados, cumpliendo con criterios de inclusión establecidos y previo consentimiento informado, se les invitará a participar en protocolo de estudio que se llevará a cabo de Julio del 2008 a Julio del 2009.

- b. **Definición de las unidades de observación:** Diseño experimental, longitudinal, descriptivo, prospectivo y abierto.

- c. **Definición del grupo de control:** No aplica

- d. **Criterios de inclusión:** Pacientes que asisten al servicio de dermatología del C.M.N 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E con diagnóstico de Psoriasis crónica en placa, con 10% ó más de SCT afectada, mayores de 18 años, puntuación de la escala de prurito asociado a psoriasis >5, puntuación del Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI) igual o mayor a 10, puntuación del Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI) mayor de 15, que hubieran recibido tratamiento previo sin respuesta adecuada y que previo consentimiento informado, acepten la inclusión a este protocolo de estudio.

- e. **Criterios de exclusión:** Presencia de infección activa, datos sugestivos de tuberculosis activa ó latente (tos productiva de larga evolución, radiografía de tórax con cavitaciones o calcificaciones sospechosas, baciloscopía positiva y PPD positivo, así como antecedente de convivencia con enfermo de tuberculosis durante los 2 últimos años), laboratorios con alteraciones significativas, estar bajo tratamiento con medicamento biológico o sistémico durante los últimos 6 meses previos.
- f. **Criterios de eliminación:** Alteración importante de los exámenes de laboratorio de control, reacciones adversas severas al medicamento, incumplimiento con la administración del medicamento o abandono del estudio.
- g. Definición de variables y unidades de medida**

1. Se reúnen a los pacientes que cumplan criterios de inclusión al protocolo.
2. En la 1era cita se analizarán las siguientes variables:

Área Corporal Afectada (ASC): Calculada en %

Índice del Área afectada y Severidad de Psoriasis (PASI): % de áreas afectadas cuya suma nos dará el PASI.

Índice Dermatológico de Calidad de Vida (DLQI): Puntaje del 0 al 30

- Se evaluarán también de forma mensual

3. Laboratorios previos al inicio del tratamiento y cada 3 meses

4. Se tomaran fotografías clínicas de control al inicio y durante el tratamiento, cuidando siempre el anonimato del paciente.

5. Cada paciente será citado en la consulta externa de Dermatología del C.M.N 20 Noviembre ISSSTE cada 15 días durante las 48 semanas de duración del estudio para ser evaluados y se llevará un registro específico de cada uno de los pacientes
 - Se considerará mejoría y adecuado control: Disminución del 50% al 90% de la puntuación PASI inicial.

6. Se vigilaran los posibles efectos adversos relacionados al tratamiento y que pudieran aparecer en cada paciente. Cada 15 días se realizará una exploración física del paciente en busca de efectos adversos presentes, así como un interrogatorio directo dirigido a cada paciente sobre la presencia de éstos
 - Se considerarán efectos adversos: Eventos relacionados con la aplicación del medicamento

MUY COMUNES	COMUNES	POCO COMUNES	RAROS
Reacción en sitio de aplicación (Dolor, eritema, inflamación, prurito)	I.V.A*	Infecciones oportunistas	Fascitis necrotizante
	Linfopenia	Sepsis, abscesos	Linfoma
	Cefalea, mareo	Neutropenia, Leucopenia	Meningitis viral
	Alteraciones de sensibilidad	Anemia, trombocitopenia, leucocitosis	Alteraciones de tiroides, hipercalcemia
	Diarrea, dolor abdominal	Síncope	Insuficiencia arterial coronaria, angina, estenosis Ao
	Estomatitis, úlceras orales	Taquicardia, arritmias, hipertensión, > CPK	Aneurisma Ao, derrame pleural
	Dolor musculoesquelético	Flushing, urticaria, púrpura	Colitis, enteritis, esofagitis
	Rash, prurito	Alteraciones del sueño	Hepatitis, eritema multiforme, paniculitis
	Aumento transaminasas hepáticas	Hematuria, afección renal	Proteinuria, dolor renal

*Infección Vías Aéreas

7. Se evaluará de forma paralela el impacto presente en el síndrome metabólico realizando estudios de laboratorio de control cada 3 meses hasta completar 48 semanas, para así evaluar el efecto anti-TNF sobre el mismo a través de ciertos parámetros séricos (Glucosa, HDL, LDL y Triglicéridos).

h. Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

En la consulta externa del servicio de Dermatología del C.M.N 20 Noviembre I.S.S.S.T.E, previo consentimiento informado (Anexo 1) y llenado de hoja recolección de datos personales (Anexo 2), se aplica una dosis inicial de adalimumab 80mg vía subcutánea (S.C), esto es, se aplicará una dosis de 40mg S.C en cara externa de brazo izquierdo y otra dosis de 40mg S.C en cara externa de brazo derecho.

Una semana después se aplicará nuevamente en cara externa de brazo derecho o izquierdo una dosis de 40mg S.C y a partir de entonces las aplicaciones de adalimumab serán de 40mg S.C cada 15 días rotando los sitios de aplicación (brazo derecho, brazo izquierdo, muslo derecho, muslo izquierdo) hasta completar 48 semanas.

Se evaluará la mejoría clínica de la psoriasis de moderada a severa en base a las variables de PASI, de superficie corporal afectada (SCA) y DLQI presentadas de forma inicial y a lo largo del estudio (Anexo 3 y 4); de forma paralela, se evaluará la

asociación que tiene con el síndrome metabólico así como el impacto del tratamiento sobre algunos componentes del mismo (Anexo 3).

Se evaluará también la posible aparición de efectos adversos reportados del medicamento (Anexo 3).

- i. **Prueba piloto:** No aplica

- j. **Definición del plan de procesamiento y presentación de la información:** Los datos obtenidos se capturarán en Hoja de cálculo de Excel, y se utilizará el paquete estadístico GraphPad Prisma
 - i. Métodos estadísticos: *t* de Student

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El adalimumab ha demostrado ser un medicamento seguro en otras poblaciones con afección similar y pocos efectos adversos asociados, que no ponen en riesgo la vida del paciente. En nuestra población, es posible una mayor incidencia de tuberculosis, por lo que previo a su aplicación se tomarán los estudios pertinentes para descartar infección aguda ó latente, y ante está vigilancia estrecha y contando con el consentimiento informado por escrito, se espera que la aplicación del medicamento sea eficaz y provea un adecuado control de la enfermedad.

9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD: No aplica

10. PROGRAMA DE TRABAJO:

Preliminar toma de datos, exploración preliminar, solicitud de exámenes de laboratorio y gabinete.

Día 1: Revisión de resultados de exámenes de laboratorio y gabinete, exploración inicial y orientación sobre la aplicación del medicamento así como de las reacciones adversas que deberán ser notificadas inmediatamente.

Se realizaran las siguientes intervenciones:

Intervención 1: Exploración física, interrogatorio sobre efectos adversos, recolección de datos en hojas correspondientes.

Intervención 2: Exploración física, interrogatorio sobre efectos adversos, se solicitan estudios de laboratorio, valoración con respecto a los componentes del síndrome metabólico y recolección de datos en hoja correspondiente.

Mes 0 (Julio 2008) → Elaboración y revisión de protocolo + Intervención 1

Mes 3 (Septiembre 2008) → Ejecución del estudio + Intervención 2

Mes 6 (Diciembre 2008) → Ejecución del estudio + Intervención 1

Mes 9 (Marzo 2009) → Ejecución del estudio + Intervención 2

Mes 12 (Julio 2009) → Ejecución del estudio + conclusiones obtenidas del estudio a 48 semanas

RECURSOS

11. RECURSOS HUMANOS

- i. Investigador Principal
 - ii. Investigadores Asociados
 - iii. Asesor de tesis
- b. Recursos materiales:
- i. Papel Bond
 - ii. Bolígrafos
 - iii. Computadora Personal
 - iv. Impresora
 - v. Cámara fotográfica
 - vi. Hoja recolección de datos
- c. Recursos financieros
- i. Se realizaran QS, BH, PFH y perfil de lípidos en 5 ocasiones
 - ii. Radiografía de tórax, PPD en 1 ocasión
 - iii. Se revisará a los pacientes en la consulta externa cada 15 días durante las 48 semanas de duración del estudio.

12. DIFUSIÓN: Publicación, conferencias/ponencias

RESULTADOS

De 55 pacientes de la consulta externa del C.M.N 20 Noviembre I.S.S.S.T.E con diagnóstico de psoriasis en placa, sólo 15 pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad reunieron los criterios de inclusión establecidos, por lo cual fueron incluidos en este protocolo de estudio. Las características clínicas de los pacientes se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1):

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

No. Paciente	Sexo	Edad	Diagnóstico	Clasificación	Tiempo de Evolución	Tratamiento al inicio del Estudio
1	Masc	62	Psoriasis	Severa	10 años	Tópico
2	Masc	45	Psoriasis	Severa	4 años	Tópico + Salbutamol
3	Masc	54	Psoriasis	Severa	2.6 años	Antihistamínicos VO + Nifedipino
4	Masc	70	Psoriasis	Severa	25 años	Tópico + Enalapril + Metoprolol
5	Masc	54	Psoriasis	Severa	23 años	Tópico
6	Masc	52	Psoriasis	Severa	27 años	Tópico + Captopril + Bezafibrato
7	Masc	77	Psoriasis	Severa	25 años	Tópico + Antihistamínico
8	Masc	41	Psoriasis	Severa	20 años	Tópico + Antihistamínicos
9	Masc	52	Psoriasis	Severa	5 años	Tópico
10	Fem	74	Psoriasis	Severa	26 años	Tópico + Glibenclamida y Metformina
11	Fem	66	Psoriasis	Severa	4 años	Tópico + Antihistamínicos
12	Fem	65	Psoriasis	Severa	2 años	Tópico + Crestor + Telmisartán
13	Fem	46	Psoriasis	Severa	8 años	Tópico + Diclofenaco + Calcio
14	Fem	50	Psoriasis	Severa	1 año	Tópico + Epamin + Captopril
15	Fem	49	Psoriasis	Severa	13 años	Tópico + Antihistamínicos

El paciente número 1 fue excluido del protocolo por presentar una exacerbación de las lesiones presentadas así como un aumento en el número de las mismas (aumento de SCA, PASI y DLQI) a la semana 10 de tratamiento.

De los pacientes incluidos en protocolo de tratamiento con adalimumab, se evaluaron diversos parámetros que constituyen el síndrome metabólico al inicio del tratamiento y 48 semanas después. En la Tabla 2 se resumen sus características de los valores séricos y clínicos.

Tabla 2. Valores clínicos y de laboratorio de parámetros del Síndrome Metabólico al inicio del tratamiento (T.0) y 48 semanas después (T. 48)

No. Paciente	Obesidad central (cm)		Glucosa (>100mg/dl)		HDL (<40mg/dl)		LDL (>100mg/dl)		TG (>150 mg/dl)	
	T. 0	T. 48	T. 0	T. 48	T.0	T.48	T.0	T.48	T.0	T.48
2	120	122	86	82	33.6	27.74	117.3	83	130	153
3	105	105	78	102	30.2	31.05	121.3	103	208	235
4	100	102	96	91	27.68	31	76	88	721	295
5	112	111	96	97	25.7	32	89.5	89	455	373
6	107	108	102.9	100	51.36	45	214	117	233	220
7	127	128	97	85	22.9	29.02	101.2	86	137	171
8	119	115	84	82	36.5	37.59	139.6	76	226	327
9	101	100	98	99	22	29	76	88	160	158
10	93	93	101	90	90.9	40.9	47.08	141.7	227	182
11	93	96	96	89	31.4	51	138	125	155	204
12	90	91	116	115	46.2	53	107	137	182	152
13	89	87	93	83	31.2	45.97	91.1	89	116	133
14	91	90	94	99	59.96	46	83	89	146	139
15	88	90	214	135	49.6	51	107.1	69	208	75

Tabla 2. En esta tabla se evidencia que los pacientes 6, 10, 12 y 15 presentaron desde el inicio del tratamiento niveles elevados en los parámetros evaluados, y que se mantuvieron así hasta completar 48 semanas de tratamiento. En el resto de los pacientes, se observó la elevación de algunos parámetros a lo

largo del protocolo, sin embargo, esto fue fluctuante. Los niveles de triglicéridos se registraron elevados en la mayoría de los pacientes y se mantuvieron así a lo largo del protocolo.

En este estudio fueron reclutados 9 hombres y 6 mujeres de 56.79 ± 11.45 años de edad, con lesiones eritemato-escamosas clínicas diseminadas correspondientes a psoriasis crónica en placas, y que en base a la escala de ASC y al índice PASI presentaban una afección de moderada a severa intensidad.

El promedio PASI al inicio del tratamiento fue de 21.33 ± 10.42 , el de ASC fue de 33.17 ± 15.48 y el de DLQI fue de 19.3 ± 2.86 ; a las 48 semanas de tratamiento se observó una disminución del promedio PASI a 4.40 ± 2.46 , de ASC a 12.75 ± 7.40 y de DLQI a 4.35 ± 0.92 .

Todos los pacientes incluidos en el protocolo se documentaron con fotografías clínicas al inicio del tratamiento y a lo largo del estudio. En la figura 1A se muestra al paciente 13 al inicio del tratamiento con adalimumab; en la figura 1B se observa la mejoría clínica presentada a las 48 semanas del tratamiento en este paciente.



Figura 1A. Mejoría clínica observada 48 semanas después de tratamiento. Paciente con dermatosis diseminada a tronco y extremidades, caracterizada por múltiples placas eritemato-escamosas, rosa intenso con escama blanca, nacarada, micácea, adherida a la superficie, ligeramente infiltradas. Signo de la “parafina” y de “auspitz” positivo. A las 48

semanas de tratamiento, se observan máculas hiperpigmentadas residuales, lo que refleja la mejoría clínica presentada.

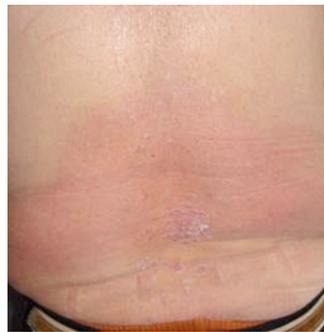


Figura 2. Mejoría clínica de los pacientes a las 48 semanas de tratamiento con adalimumab. Se muestra que los pacientes 2, 6, 8 y 15, entre otros, presentaron una disminución importante del eritema, edema, escamas e infiltración de las lesiones iniciales presentadas 48 semanas después del tratamiento, lo que refleja la mejoría clínica significativa que presentaron ante el tratamiento anti-TNF.

Se evaluó y midió el ASC y PASI inicial y a las 48 semanas para evaluar la mejoría clínica de los pacientes con aclaramiento de las lesiones presentadas. Como podemos observar en la figura 3 hubo una disminución significativa tanto en la escala de ASC como en la de PASI.

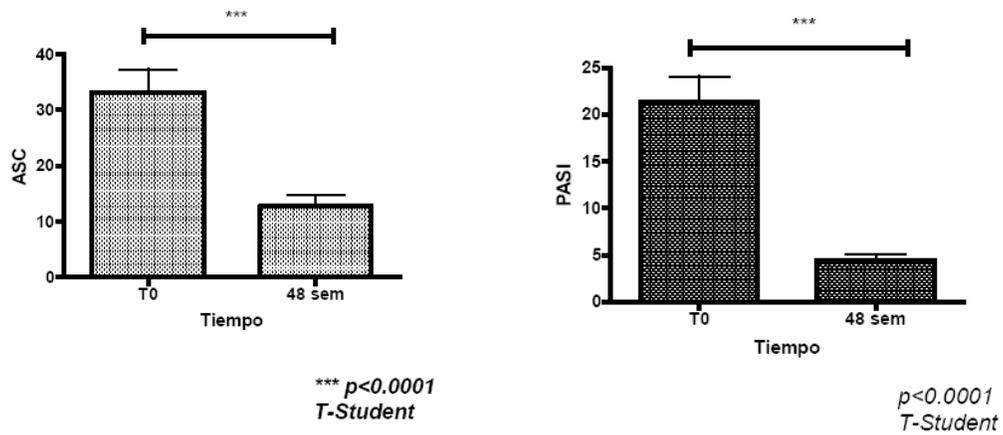


Figura 3. Reducción del ASC y PASI en pacientes con psoriasis tratados con adalimumab. Se evaluaron el ASC y PASI al inicio del tratamiento y 48 semanas después. Se realizó una prueba *t* de Student encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$, $n=14$.)

Debido al impacto físico y emocional que la psoriasis ejerce sobre los pacientes y que ocasiona se sientan incapaces de trabajar o participar en actividades deportivas o sociales, se evaluó el DLQI al inicio y 48 semanas después del tratamiento, con el fin de observar la mejoría significativa en su calidad de vida y que se relaciona con la mejoría clínica presentada. En la figura 4 se resume el resultado.

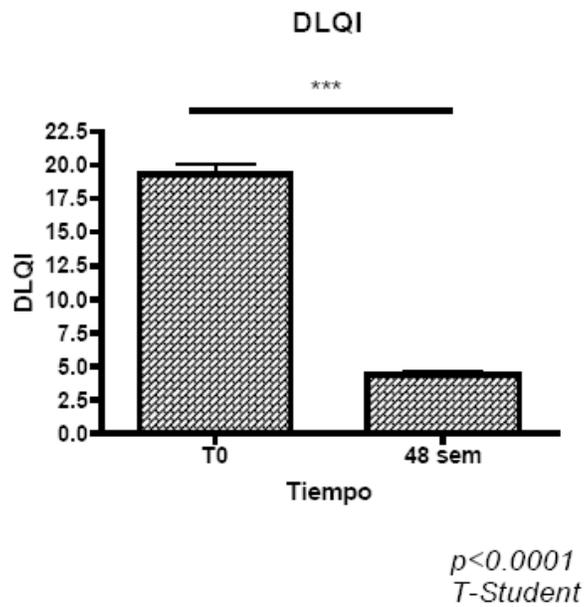


Figura 4. Mejoría en la calidad de vida (DLQI) de los pacientes tratados con adalimumab. Se evaluó la calidad de vida mediante el cuestionario específico DLQI de cada paciente al inicio del tratamiento y 48 semanas después. Mediante prueba de *t* de Student, se observó una diferencia estadísticamente significativa en estos valores ($p < 0.0001$, $n=14$)

Dentro de las comorbilidades asociadas con psoriasis moderada a severa se encuentra el Síndrome Metabólico. Con la finalidad de saber si el tratamiento con adalimumab tiene algún impacto en éste, se evaluaron los parámetros: glucosa, colesterol HDL/LDL y triglicéridos de forma inicial y a las 48 semanas del tratamiento en cada paciente para realizar una comparación. En la figura 5a. podemos observar que no hubo una disminución en los niveles séricos de glucosa posterior al tratamiento por 48 semanas con adalimumab; en la figura 5b se esquematizan los niveles de colesterol (HDL/LDL) donde no se encontraron cambios estadísticamente significativos posteriores al tratamiento. Estos resultados indican que la terapia anti-TNF no tiene un impacto favorable en estos parámetros del síndrome metabólico.

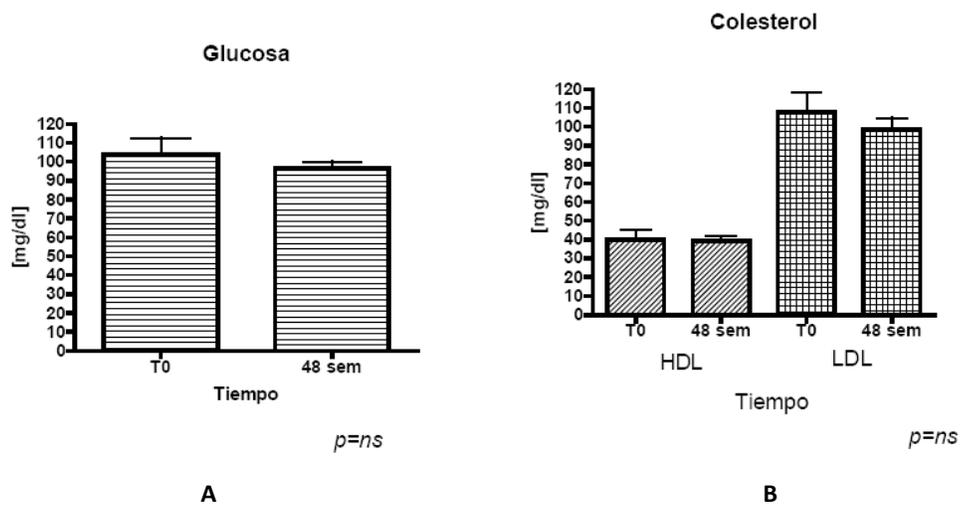


Figura 5. Impacto del adalimumab sobre glucosa y colesterol HDL/LDL. Se evaluaron los niveles séricos de glucosa y colesterol HDL/LDL al inicio del tratamiento y 48 semanas después en pacientes con psoriasis moderada a severa. No se observaron cambios estadísticamente significativos ($p = ns$, $n=14$) en estos valores.

Se evaluaron de igual forma los niveles séricos de triglicéridos en pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad al inicio del tratamiento y 48 semanas después del tratamiento. A pesar de observarse una tendencia a la disminución de estos valores, los cuales se encontraron elevados al inicio del tratamiento, no existió una disminución significativa 48 semanas después. En la figura 6 se resume el resultado.

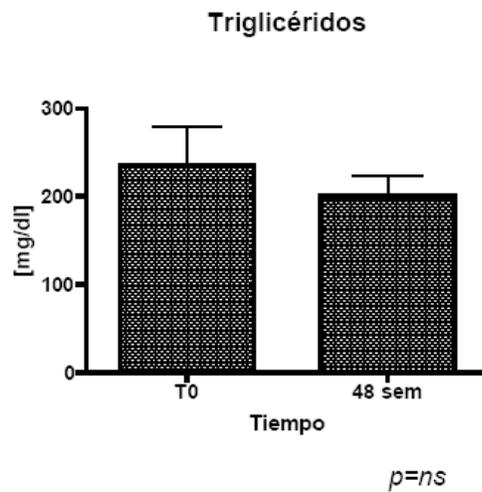


Figura 6. Impacto del adalimumab en niveles séricos de Triglicéridos al inicio del tratamiento y 48 semanas después. En pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad, los niveles elevados de triglicéridos fueron evaluados al inicio y a las 48 semanas postratamiento. No hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p = ns$, $n=14$)

Habiendo evaluado los parámetros del síndrome metabólico, se procedió a evaluar los efectos adversos presentados a lo largo del tratamiento con adalimumab por 48 semanas. El eritema en el sitio de aplicación representa el efecto adverso más frecuente reportado en la literatura,^{20,29} en los pacientes de este estudio no fue la excepción. A lo largo del estudio, se aplicó en 25 ocasiones el adalimumab. A pesar de haber sido presentado de forma intermitente, todos los pacientes lo presentaron en varias ocasiones a lo largo del estudio. La tabla 3 resume los resultados.

TABLA 3. ERITEMA EN SITIOS DE APLICACIÓN DEL ADALIMUMAB

No. Paciente	Eritema en sitios de aplicación
2	12/25
3	8/25
4	8/25
5	10/25
6	18/25
7	10/25
8	12/25
9	8/25
10	4/25
11	17/25
12	15/25
13	15/25
14	12/25
15	16/25

Por otra parte, las pruebas de función hepática fueron evaluadas (AST, ALT) como parte del control durante la aplicación del adalimumab. A pesar de observar una tendencia al incremento de estos valores, no hubo una diferencia estadísticamente significativa. En la figura 7 se resume el resultado.

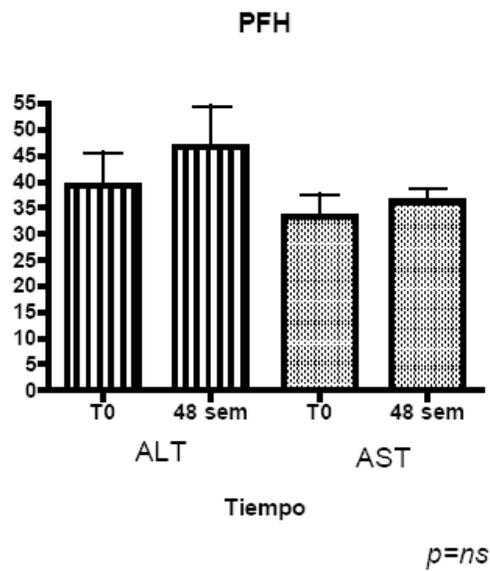


Figura 7. Pruebas de Función Hepática durante el tratamiento con adalimumab en pacientes con psoriasis moderada a severa. Se midieron las PFH como parte del control durante la aplicación del medicamento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=ns$, $n=14$).

DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica y recidivante catalogada como autoinmune, cuyo evento final es una hiperproliferación epidérmica con diferenciación anormal de los queratinocitos e infiltración de la piel por células inflamatorias. Cursa con periodos de exacerbación y remisión y causa un gran impacto en las funciones físicas, emocionales y económicas de los pacientes.^{2,16,22}

En México representa una de las 15 enfermedades cutáneas más frecuentes, aunque su etiología permanece aún desconocida, la principal hipótesis postula que se deba a un desbalance en la interacción de los queratinocitos con las células de la respuesta inmune, principalmente las Tip-DCs, importantes productoras de TNF- α . Esta citocina se ha encontrado como huella importante en la psoriasis, tanto sérica como localmente.^{5,6}

Además del gran impacto en la funcionalidad del paciente, la psoriasis presenta comorbilidad con un gran número de patologías, entre las cuales figura el síndrome metabólico, a pesar de no haberse encontrado todavía una causalidad clara esto podría deberse a los niveles circulantes elevados de TNF- α . La gran importancia de esta citocina como reguladora en la homeostasis del sistema inmune y en la fisiopatología de las placas psoriásicas ha dado pie al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que tienen como blanco la neutralización de esta citocina, la más importante la constituyen los medicamentos conocidos como biológicos, que han mostrado una gran utilidad e importancia en el tratamiento de algunas enfermedades reumatológicas y oncológicas.^{3,6}

La psoriasis tiene varios grados de severidad dependiendo del porcentaje de piel afectada y las características clínicas: leve (<2%), moderado (3 a 10%) y severo (>10%). Actualmente existen escalas y distintos criterios clínicos como la escala PASI, ASC y DLQI que permiten al dermatólogo estadificar y clasificar a cada paciente para de esta forma, encaminar las estrategias terapéuticas. En el caso de la psoriasis moderada a severa, el tratamiento de elección está constituido por medicamentos inmunosupresores sistémico y en casos más severos o refractarios a tratamiento el uso de medicamentos biológicos, en particular anti-TNF- α .

Como cualquier otro tratamiento, no se encuentra exento de efectos adversos, entre los cuales figuran:

MUY COMUNES	COMUNES	POCO COMUNES	RAROS
Reacción en sitio de aplicación (Dolor, eritema, inflamación, prurito)	Infección de Vías Aéreas	Infecciones oportunistas	Fascitis necrotizante
	Linfopenia	Sepsis, abscesos	Linfoma
	Cefalea, mareo	Neutropenia, Leucopenia	Meningitis viral
	Alteraciones de sensibilidad	Anemia, trombocitopenia, leucocitosis	Alteraciones de tiroides, hipercalcemia
	Diarrea, dolor abdominal, aumento de transaminasas hepáticas	Flushing, urticaria, púrpura	Insuficiencia arterial coronaria, angina, hepatitis

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con adalimumab por 48 semanas en pacientes con psoriasis moderada a severa del servicio de dermatología del C.M.N 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E y su relación con algunos parámetros del síndrome metabólico.

Observamos una mejoría muy marcada tanto clínica como en la escala PASI (al inicio 21.33 ± 10.42 y 48 semanas después 4.40 ± 2.46), ASC (al inicio 33.17 ± 15.48 y 48 semanas después 12.75 ± 7.40) y DLQI (al inicio 19.3 ± 2.86 , y 48 semanas después 4.35 ± 0.92) en nuestros pacientes después del tratamiento con adalimumab; estos resultados en conjunto indican que el tratamiento con anti-TNF- α en pacientes con psoriasis moderada a severa mejora de manera dramática las manifestaciones clínicas y tiene un impacto favorable en la calidad de vida de los pacientes.

Como parte del control y seguimiento de los pacientes de este estudio al evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento, se evaluaron las pruebas de funcionamiento hepático (AST/ALT), las cuales mostraron como parte de un efecto adverso transitorio una ligera tendencia al

incremento pero sin tener una diferencia significativa. Otro de los efectos adversos presentado por los pacientes tratados por 48 semanas con adalimumab fue el eritema en el sitio de aplicación, que, a pesar de presentarse en todos los pacientes, no lo hizo en todas las aplicaciones. (ver tabla 3)

Se evaluó también el impacto que tiene el tratamiento anti-TNF en ciertos parámetros del síndrome metabólico como son la glucosa, el colesterol HDL/LDL y triglicéridos. Se evaluaron sus niveles al inicio del tratamiento y 48 semanas después encontrando que aunque hubo una discreta disminución en los niveles de glucosa y colesterol HDL/LDL reportados como elevados desde el inicio de la enfermedad, esto no fue estadísticamente significativo ($p=ns$). Sin embargo, a excepción de los pacientes número 2, 13 y 14, en todos los pacientes se reportaron desde el inicio niveles elevados de triglicéridos, los cuales se relacionan con la gravedad de la psoriasis, y que con el tratamiento anti-TNF mostraron que no existe una repercusión favorable o disminución estadísticamente significativa ($p=ns$) en sus niveles.

Cabe aclarar que a pesar de observar una tendencia a la disminución en los valores del síndrome metabólico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, esto podría deberse a que el tamaño de la muestra del grupo estudiado es muy pequeño.

CONCLUSIONES

El adalimumab representa un fármaco anti-TNF seguro y bien tolerado por los pacientes con psoriasis moderada a severa capaz de inducir un adecuado control y remisión con mínimos efectos adversos asociados; sin embargo, el impacto en ciertos parámetros del síndrome metabólico evaluados no fue significativo a 48 semanas, con base en estas observaciones podemos argumentar que el tratamiento con adalimumab en pacientes con psoriasis moderada a severa por 48 semanas no mejora el síndrome metabólico. La continuación de este estudio incluyendo una mayor cantidad de pacientes y dándoles seguimiento por más tiempo será indispensable para determinar de una manera más contundente si el adalimumab mejora y tiene un impacto en el síndrome metabólico así como para determinar su pronóstico a largo plazo.

ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE PSORIASIS MODERADA A SEVERA CON ADALIMUMAB (HUMIRA) POR 48 SEMANAS, EVALUAR LA RELACIÓN QUE EXISTE CON EL SÍNDROME METABÓLICO Y LOS EFECTOS ANTI-TNF α SOBRE EL MISMO EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL C.M.N 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

México DF, a ___de_____del 200__.

La psoriasis es un padecimiento común que afecta tanto la piel como la calidad de vida de los pacientes, y en muchas ocasiones es difícil lograr su control con las alternativas terapéuticas con las que se cuentan en la actualidad, lo que deriva en tratamientos largos, costosos e incómodos. La psoriasis severa tiende a presentar con mayor frecuencia otras comorbilidades como artritis psoriásica, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad y diabetes, que elevan los índices de mortalidad.

El Adalimumab (Humira[®], Abbott), agente anti-TNF α , está aprobado actualmente en EUA y Europa para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica (APs), artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante, y se encuentra en Fase III de desarrollo clínico para la psoriasis, pues ha demostrado en estudios contra placebo una gran eficacia en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa y tiene un gran impacto en la mejoría de los padecimientos asociados.

El objetivo de este estudio consiste en evaluar la eficacia y seguridad del adalimumab (Humira[®]) en el control de la enfermedad presentado antes y después del tratamiento por 48 semanas, así como la mejoría en la comezón presentada y la relación existente con diabetes mellitus, hipertensión, obesidad central y aumento de lípidos.

Yo Sr(a)_____ declaro que se me ha informado ampliamente sobre el protocolo de estudio, los beneficios esperados con el tratamiento para lograr un adecuado control de mi enfermedad (psoriasis crónica en placas), así como la aplicación del medicamento, las dosis y semanas de aplicación que tendré. De igual forma, se me ha informado de los posibles riesgos o inconvenientes del tratamiento (reacción en el sitio de aplicación como dolor, inflamación, eritema, prurito, infecciones, sepsis, alteración en los niveles de lípidos y enzimas hepáticas) que obligaran a una suspensión definitiva de su aplicación y a iniciar el tratamiento del efecto adverso presentado (según sea el caso), El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio y que los datos que se relacionen con mi privacidad serán manejados de manera confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el estudio.

Nombre y Firma del paciente

Nombre y Firma del investigador principal

Testigo 1

Testigo 2

Investigador Responsable: Dra. Sagrario Hierro Orozco.- Consulta externa de Dermatología C.M.N 20 Noviembre ISSSTE, Tel. 5200 5003 ext 4505

Investigador Asociado: Dra. Mary Angela Regan Bueno.- Consulta externa de Dermatología C.M.N 20 Noviembre ISSSTE, Tel. 5200 5003 ext 4505

Presidente del Comité de Ética: Dr. Abel Archundia García.- San Lorenzo 502, 1er piso, Tel 5200 5003 ext 14622 y 14629

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre _____ Registro _____ Fecha _____.

Edad _____ Género _____ Ocupación _____.

Lugar de Origen _____ Lugar de Residencia _____.

Dirección _____ Teléfono _____.

Comorbilidades _____.

Tipo de psoriasis _____ Tiempo de diagnóstico _____.

Tratamientos empleados _____.

Fecha de último tratamiento sistémico para psoriasis _____.

Combe _____ Esclerosis Múltiple _____ Otras neuropatías _____.

Área Corporal Afectada (ASC): _____.

Índice de Actividad y Severidad de Psoriasis (PASI): _____.

Laboratorios de inicio

ANEXO 3. INSTRUMENTOS DE HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha de inicio tratamiento con Adalimumab

Fecha	ACA	PASI	DLQI	Prurito	Efectos adversos	BH	QS	PFH
0								
3m								
6m								
9m								
12m								

Área					Gravedad		
Topografía	%	Constante	Total	Puntos	Eritema 1- 4	Escama 1-4	Infiltración 1-4
Piernas		40%					
Tronco		30%					
Brazos		20%					
Cabeza		10%					
SCT	xxxx	xxxxxxxxxxxxxxxxxxx		xxxxxxxxxxxxxx			

Gravedad					Área		
	Eritema	Escama	Infiltración	Total	Puntos	Constante	PASI
Piernas						0.4	
Tronco						0.3	
Brazos						0.2	
Cabeza						0.1	

ANEXO 4. CUESTIONARIO: “INDICE DERMATOLÓGICO DE CALIDAD DE VIDA” (DLQI)

<p>1. Durante la última semana, ¿Qué tan irritada, sensible, adolorida o punzante ha estado su piel?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada</p>
<p>2. Durante la última semana, ¿Qué tan avergonzado o apenado se ha sentido por su piel?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada</p>
<p>3. Durante la última semana, ¿Qué tanto ha interferido su piel con actividades como ir de compras, atender su casa o cuidar su jardín?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>4. Durante la última semana, ¿Qué tanto ha tenido que ver su piel con la ropa que usa?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>5. Durante la última semana, ¿Qué tanto ha afectado su piel cualquier actividad social o de esparcimiento?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>6. Durante la última semana, ¿Qué tanto le ha dificultado su piel practicar algún deporte?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>7. Durante la última semana, ¿Le ha impedido su piel trabajar o estudiar? Si “NO”, Durante la última semana, ¿Qué tanto ha sido su piel un problema para trabajar o estudiar?</p>	<p><input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No relevante <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada</p>
<p>8. Durante la última semana, ¿Qué tantos problemas le ha generado su piel con su pareja o cualquier amigo cercano o familiar?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>9. Durante la última semana, ¿Qué tanto le ha causado su piel alguna dificultad sexual?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p>10. Durante la última semana, ¿Qué tanto problema ha sido el tratamiento de su piel? Por ejemplo, causando mucho desorden en casa o consumiendo mucho de su tiempo?</p>	<p><input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/> No relevante</p>
<p align="center">PUNTAJE TOTAL DLQI*</p>	

PUNTAJE PASI	
--------------	--

*El puntaje DLQI va de 0 a 30. A mayor puntaje, mayor deterioro de calidad de vida

BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzpatrick T.B, Eisen A.Z, Wolff K, Freedberg I.M, Austen K.F. Dermatología en medicina general. Psoriasis. 5ª edición. Ed. Panamericana; vol I:515-516
2. De Rie M.A, Goedkoop A.Y, Bos J.D. Repaso de psoriasis. *Dermatology Therapy* 2004;17:341-349
3. Gaspari A.A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:s67-80
4. Heymann, W.R. Psoriasis: The heart of the matter. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:477-478.
5. Beutler B, Cerami A. The biology of TNF - a primary mediator of the host response. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 625-55.
6. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445:866-873
7. Beg AA, Baltimore D. An essential role for NF- κ B in preventing TNF- α -induced cell death. *Science* 1996; 274: 782-4.
8. Luba K.M, Stulberg D.L. Chronic plaque psoriasis. *Am Fam Physician* 2006;73:636-44
9. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch Dermatol*. 1992; 128:1129-30.
10. Frederiksson T, Petterson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157:238-244.
11. Van der Kerkhof PC. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assessment of severity: persisting areas of confusion. *Br J Dermatol* 1997; 137(4):661-662.

12. G. de Tiedra A, et al. Adaptación transcultural al español del cuestionario *Dermatology Life Quality Index* (DLQI): el Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 1998; 89:692-700.
13. Cohen A.D, Gilutz H, Henkin Y, et.al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:506-509
14. Poletti E.D, Muñoz Sandoval M.R, Llamas Esperón, G. Psoriasis: ¿espejo de riesgo cardiovascular?. *Med Int Mex* 2008; 24(3):210-216
15. Sterry W, Strober B.E, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157:649-655
16. Fortune D.G, Richards H.L, Griffiths C.E.M. Psychologic factors in psoriasis: Consequences, mechanisms and interventions. *Dermatol Clin* 2005;23:681-694
17. Menter A, Korman N.J, Elmets C.A, Feldman S.R, Gelfand J.M, et.al. Guidelines of care for the management and the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:643-59
18. Strowd L.C, Yentzer B.A, Fleischer A.B, Feldman S.R. Increasing use of more potent treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:478-81
19. Echeverri Montaña M.A, Aristizábal Davila A.M, Vargas F, Molina J.F, Pinto L.F, Zuluaga de Cadena A. Nuevos avances de la terapia biológica en psoriasis. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33:7-17
20. Vena G, Cassano N. Terapias anti-factor de necrosis tumoral para psoriasis. *Expert Rev Dermatol* 2007; 2(3):335-349
21. Graves J.E, Nunley K, Heffernan M.P. Off-label uses of biologics in dermatology: Rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept (Part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:e55-79

22. Amaya Guerra M, Barba F, Blancas González F, Gómez Flores M, González Soto R, Hojyo M.T, León Dorantes G, López Ibarra M.M, Moncada B, Orozco Topete R, Santamaría V. Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis. Rev Cent Dermatol Pascua 2004;13:172-184
23. Koo JY. Current consensus and update on psoriasis therapy: a perspective from the U.S. J Dermatol 1999; 26:723-33.
24. Krueger GG, Feldman SR, Camisa C, et al. Two considerations for patients with psoriasis and their clinicians: what defines mild, moderate, and severe psoriasis? What constitutes a clinically significant improvement when treating psoriasis? J Am Acad Dermatol 2000; 43:281-5.
25. Feldman SR, Garton R, Averett W, Balkrishnan R, Vallee J. Strategy to manage the treatment of severe psoriasis: considerations of efficacy, safety and cost. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(9): 1525-33.
26. Feldman SR, Koo JY, Menter A, et.al. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2005;101-108
27. Ormer A.D. Adalimumab: a new alternative biologic agent for chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol 2008;158:435-436
28. Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et.al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2008;158:549-557
29. Chew AL, Bennett A, et.al. Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. Br J Dermatol 2004;151:492-496

30. Revicki D.A, Willian M.K, Menter A, Gordon K.B, Kimball A.B, et.al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatol Treatment* 2007;18:341-350
31. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et.al. Clinical response to adalimumab treatment in patient with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(4):598-606
32. Sladden M.J, Mortimer N.J, Hutchinson P.E. Extensive plaque psoriasis successfully treated with adalimumab (Humira®). *Br J Dermatol* 2005;152:1062-1094
33. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et.al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158:558-566
34. Papoutsaki M, Chimenti M.S, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, Bianchi L, Chimenti S. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:269-75
35. Stinco G, Piccirillo F, Patrone P. Hypertriglyceridaemia during treatment with adalimumab in psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2007;157:1267-1304

