

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS
TRATADOS CON ETANERCEPT Y ADALIMUMAB.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

Dra. María Monserrate Parrales Sabando

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD
DERMATOLOGIA**

ASESOR DE TESIS:

Dra. Sagrario Hierro Orozco

NO. REGISTRO DE PROTOCOLO

154/2012

2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
- 3. Justificación**
- 4. Material y métodos**
- 5. Resultados**
- 6. Discusión**
- 7. Conclusión**
- 8. Anexo**
- 9. Bibliografía**

1. RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica, de pronóstico incierto, que puede presentarse aparecer a cualquier edad, se caracteriza por sucesivos brotes de placas eritemato-descamativas. Las causas que la originan no están identificadas, aunque intervienen factores heredofamiliares y del medio ambiente que desencadenan los brotes de la enfermedad. Se han descrito distintas formas clínicas: 1) Psoriasis vulgar, 2) Psoriasis en gotas, 3) Psoriasis invertida, 4) Psoriasis palmoplantar, 5) Psoriasis ungueal, 6) Psoriasis pustulosa, 7) Eritrodermia psoriásica, 8) Artropatía psoriásica. El patrón típico histopatológico de la psoriasis es el de la exudación cíclica papilar, por la que los neutrófilos y linfocitos salen de los capilares dilatados hacia las capas basales, produciendo atrofia suprapapilar, pústulas espongiformes de Kogoj, microabscesos de Munro, acantosis, papilomatosis regular y paraqueratosis confluyente.

Entre los tratamientos tenemos los de uso tópicos para psoriasis leves y sistémicos para psoriasis moderada – severa; dentro de estos, la terapia biológica que son proteínas que se extrae de tejidos de animales, humanos o por recombinación de DNA con propiedades anti-TNF que produce cambios inflamatorios disminuyendo la activación de quimiocinas y citosinas que inducen esta enfermedad. La reducción del TNF mejorar notablemente las manifestaciones de la piel y extra cutáneas, proporcionando evidencia de eficacia tanto clínica como histopatológica de este tratamiento.

OBJETIVOS

El uso de biológicos ha tenido respuestas muy alentadoras con cambios clínicos muy llamativos reportados en la literatura, sin embargo se comenta muy poco a cerca de cambios histopatológicos que ocurren durante el tratamiento, por esta razón se investigará y se documentará los cambios obtenidos en pacientes con psoriasis tratados con dos biológicos anti-TNF: ETANERCEPT y ADALIMUMAB, se realizará comparación de resultados.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio ambispectivo, observacional y descriptivo. Se revisaron expedientes de los pacientes que acudieron a consulta externa del servicio de dermatología de 8:00 a 14:00

horas en el período que comprende de Diciembre del 2010 hasta Marzo del 2012, cuyo motivo de consulta sean lesiones compatibles con psoriasis, con diagnóstico corroborado con reporte histopatológico, que requirieron como tratamiento terapia biológica (adalimumab o Etanercept), se describirán características histopatológicas, y a los pacientes recolectados se les tomó una segunda biopsia de control a partir de Mayo a Julio del 2012 en donde se describió los cambios obtenidos tras el tratamiento con los biológicos independientemente del tiempo que lleven de tratamiento con estos, de esta manera se documentará la acción que ejercen a nivel histológico los biológicos con mecanismo de acción anti factor de necrosis tumoral (anti- TNF) y con los resultados se realizará una comparación de la eficacia de estos dos biológicos en diferentes tiempos.

RESULTADOS:

Etanercept en psoriasis vulgar presentó disminución de hiperqueratosis, paraqueratosis, no se observaron microabsesos de Munro y pústulas de Kogoj desde los 4 meses de tratamiento, a los 8 meses hay importante disminución de edema, mitosis y extravasación hemática en los vasos del plexo papilar, así como en las variantes de eritrodermia y psoriasis palmo plantar. A las 20 semanas se pudo observar características de epidermis normal, con algunos casos de persistencia de acantosis con fusión de procesos interpapilares. Con Adalimumab se vio una más rápida respuesta con solo 4 meses de tratamiento y en 20 semanas con características de epidermis y dermis normal.

CONCLUSIÓN:

Adalimumab ofrece cambios más tempranos en aquellos pacientes que están siendo tratados con este medicamento en psoriasis vulgar y eritrodermia psoriásica. En psoriasis palmo plantar no hubo diferencia en los cambios de los dos grupos

2. INTRODUCCIÓN:

La psoriasis fue descrita por primera vez por Ferdinand von Hebra en 1841 como una enfermedad cutánea caracterizada por su naturaleza crónica recurrente y presentación clínica variable. Por su topografía es una dermatosis localizada, diseminada o generalizada bilateral, con tendencia a la simetría, que predomina en piel cabelluda, prominencias óseas (codos y rodillas), región sacra y superficies extensoras; en ocasiones en región umbilical, palmas, plantas, genitales y pliegues de flexión (psoriasis invertida).

De acuerdo a su morfología es una dermatosis caracterizada por placas eritematosas de bordes definidos, de forma y tamaño variables, revestidos por escamas blancas o plateadas de aspecto yesoso que pueden cubrir la totalidad de las lesiones o solo una parte. En la piel cabelluda generalmente se limita a la línea de implantación del cabello, en forma de casquete o se puede observar en zonas aisladas.

Aunque se considera común, se estima una prevalencia mundial de 2 %. Ocupa aproximadamente 2 % de la consulta dermatológica en México, siendo una de las 20 dermatosis más frecuentes. Esta enfermedad no tiene predilección por algún sexo y predomina entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Se ha informado hasta 10 a 15 % de afección en niños. Hasta 33 % presenta manifestaciones clínicas antes de los 20 años y 77 % formas leves y el resto moderadas. Se reconoce que se trata de una enfermedad multifactorial, por lo que se ha postulado que intervienen factores genéticos, de regulación de queratinocitos, alteraciones neurógenas y alteraciones inmunitarias.

Dentro de esta teoría se enfatiza la acumulación y activación de los linfocitos T y otras células inflamatorias, un aumento en la producción de citocinas y quimiocinas, la interacción de éstas con las moléculas de adhesión en el reclutamiento de linfocitos tejido específicos, así como la presencia de ciertos trastornos en el metabolismo del ácido araquidónico (por aumento en la vía de la lipooxigenasa). Los leucotrienos actúan como quimiotácticos de los neutrófilos (lo cual explica el inicio y persistencia de las manifestaciones clínicas de la psoriasis).

Numerosos estudios han identificado al factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) como una citocina particularmente importante en la regulación de la cascada inflamatoria en psoriasis.

Existen factores asociados con la exacerbación o mejoría de la psoriasis. Se observa mejoría en verano y deterioro en invierno. El trauma físico puede desencadenar lesiones (fenómeno de Koebner), fototerapia, infecciones relacionadas principalmente son las del tracto respiratorio superior (estreptocócicas), VIH, alcohol, medicamentos como β -bloqueadores, litio, antipalúdicos, antiinflamatorios, no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, tetraciclinas, interferones, etcétera.

Se han descrito distintas formas clínicas: 1)Psoriasis vulgar, 2)Psoriasis en gotas, 3)Psoriasis invertida, 4)Psoriasis palmoplantar, 5)Psoriasis ungueal, 6) Psoriasis pustulosa, 7) Eritrodermia psoriásica, 8) Artropatía psoriásica.

HISTOPATOLOGÍA

La placa eritematoescamosa típica se caracteriza por hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos, hiperqueratosis, infiltración de inmunocitos y angiogénesis. Estos cambios ocasionan engrosamiento y descamación de la piel eritematosa. Se ha observado que la actividad mitótica basal de los queratinocitos está aumentada hasta 50 veces, y que la migración de la capa basal a la capa córnea tiene una duración de tres a cinco días.

Existe también diferenciación alterada caracterizada por ausencia focal de capa granulosa en epidermis, paraqueratosis que es la presencia de núcleos en la capa córnea engrosada.

La epidermis en la piel psoriática presenta acantosis con elongación de las papilas epidérmicas, aumento en el número de los vasos sanguíneos e infiltrado leucocitario mixto en dermis y epidermis. Se pueden observar además granulocitos neutrofílica que migran a la epidermis y forman los “microabscesos de Munro” por debajo del estrato córneo.

En las formas especiales, como en la Psoriasis invertida, y en la eritrodérmica, la paraqueratosis es escasa, puesto que son formas poco descamativas, pero siempre se puede identificar la exocitosis neutrofílica suprapapilar. Lo mismo ocurre en otras formas como en la ungueal o en la gutatta, donde la paraqueratosis es muy focal.

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento se realiza en función de la extensión y localización de las lesiones de psoriasis, así como de los tratamientos previos y la edad del paciente. Entre los tratamientos tópicos destacan los corticoides y los derivados de la vitamina D (tacalcitol y calcipotriol). Estos fármacos se utilizan conjuntamente con emolientes o alquitranes, así como con queratolíticos como el ácido salicílico. El PUVA (psoraleno + radiación UVA) o radiación UVB de banda estrecha, es un tratamiento muy empleado, especialmente en las psoriasis eruptivas o en gotas. Dentro de los tratamientos sistémicos, destaca el empleo de: Retinoides (etretinato y acitretino) muy útiles en las formas pustulosas, eritodérmicas y en la artropatía; Metotrexato, un potente anti proliferativo y antiinflamatorio, muy eficaz en las formas graves y, sobre todo, en la psoriasis con artropatía; Ciclosporina, agente inmunosupresor para psoriasis vulgar crónico intenso, psoriasis pustuloso generalizado o eritrodermia psoriásica. Por último el tratamiento biológico que son una alternativa terapéutica interesante para los pacientes con falta de respuesta o efectos adversos a los tratamientos sistémicos tradicionales.

Existen varios tipos que difieren en su mecanismo de acción, entre estos: Etanercept (Enbrel®), Efalizumab (Raptiva®), Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) y Ustekinumab (Stelara®). Estos nuevos agentes actúan mediante la eliminación de linfocitos T patógenos:

- El bloqueo de la activación de dichos linfocitos
- La inhibición de su circulación
- El cambio del perfil inmunitario de Th1 a Th2
- El bloqueo de citoquinas

En la psoriasis se usan dos tipos de moléculas más estudiadas son los anticuerpos monoclonales que pueden ser quiméricos, “humanizados” o humanos. Los dos primeros son derivados de anticuerpos de ratón. Todos los anticuerpos monoclonales tienen un sufijo de su nombre genérico y todos los de este tipo tienen una terminación en –mab; los más específicos son los anticuerpos monoclonales quiméricos (75% humano – 25% de ratón) terminan en –iximab, como lo es el infliximab; los “humanizados” (menos del 3% de ratón) terminan en –izumab, como es el efalizumab, y los humanos terminan en –umab, como es el adalimumab.

Las proteínas de fusión son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas que conforman moléculas semejantes a los anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad. Estas proteínas tienen como sufijo la terminación –cept, como el alefacept y el etanercept.

Las proteínas de fusión son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas que conforman moléculas semejantes a los anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad.

El TNF α es una citocina derivada de la activación de los monocitos y los macrófagos; tiene múltiples efectos en las respuestas inflamatorias y respuestas inmunes, al inducir la síntesis de IL-1, IL-6 y GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). El TNF α existe en forma soluble y en forma transmembrana; su efecto se produce al unirse a los receptores transmembrana p55 y p75 que se expresan en neutrófilos, queratinocitos, células de endotelio vascular y fibroblastos.

Se describirá dos de las terapias biológicas, que son los referentes a este estudio.

Etanercept (Enbrel®)

Es una proteína recombinante humana de receptores de TNF α que tiene la capacidad de unir y neutralizar la actividad del TNF α soluble.

El etanercept inhibe la actividad del TNF α soluble por unión competitiva, reversible a esta citocina, y previene la interacción con su receptor de superficie celular.

El etanercept fue aprobado en 2004 por la FDA para el uso en psoriasis. La eficacia del etanercept parece ser sostenida, ya que el 80% de los pacientes continúan con mejoría clínica a las 24 semanas de haber suspendido el tratamiento. Se lo administra fácilmente el paciente mediante una inyección por vía subcutánea, a dosis de 50mg dos veces a la semana. Los efectos secundarios son poco frecuentes y además no suelen ser graves. El efecto adverso más frecuente, es una ligera reacción en el punto de inyección, se han encontrado reacciones alérgicas como urticaria, angioedema y broncoespasmo, a veces grave.

El tiempo medio de recaída de la psoriasis después de la suspensión del tratamiento es de 3 meses, aproximadamente, y la reaparición de las lesiones se produce en forma gradual, sin evidencia de rebote de la enfermedad luego de suspender el tratamiento.

Actualmente, se compara el uso de etanercept de forma continua o intermitente, y se ha encontrado una mejoría en el 75% de los pacientes que utilizaron de manera continua el tratamiento Vs. 59,5% de los que lo interrumpieron de la semana 12 a la 24.

Adalimumab (Humira ®)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante del tipo IgG1, 100% humano, específico contra el TNF α .

Se une al TNF α , tanto en forma soluble como unido al receptor, con alta afinidad, y neutraliza de esta forma la actividad de esta citocina; modula las respuestas biológicas que induce ésta, incluso los cambios en los niveles de las moléculas de adhesión como ELAM-1 (endothelium leukocyte adhesion molecule 1), VCAM-1 e ICAM-1.

Está aprobado para el tratamiento de psoriasis y artropatía psoriásica. La dosis recomendada es de 40 mg subcutáneo semanal por doce semanas, con una mejoría del PASI 75 en la mayoría de los pacientes.

Dentro de las reacciones adversas se incluyen infección, reacción en sitio de inyección 8%. Se han encontrado 10 casos de linfomas en pacientes tratados con adalimumab para artritis reumatoide. La tasa estandarizada es de 4,3 lo cual es comparable con otros agentes anti-TNF. Hay casos reportados de lupus inducido por medicamentos en los que el paciente mejora al suspender el tratamiento. No hay datos disponibles de pacientes con daño hepático o renal. Se han reportado aumento de las transaminasas, las cuales deben controladas. Se debe evitar la vacunación con virus vivos atenuados; sin embargo, ya hay estudios que han demostrado la eficacia y la seguridad de la vacunación contra el virus de la influenza y con la heptavalente neumocócica.

Entre las contraindicaciones generales de la terapia biológica tenemos:

- Embarazo o lactancia

- Úlcera crónica de miembros inferiores, infección respiratoria crónica o recurrente, cateterismo vesical intermitente.
- Tuberculosis latente
- Tumor maligno o estados pre malignos, excepto, cáncer de piel que no sea melanoma adecuadamente tratado o tumor maligno diagnosticado y tratado por más de 10 años
- Enfermedad desmielinizante*
- Falla cardíaca clase III o IV según la New York Heart Association*

Vacunación con virus vivos (varicela, sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, etc.).

3. JUSTIFICACIÓN

Con este estudio se ampliar el conocimiento y se documentará la evidencia de la eficacia tanto clínica e histopatológica de pacientes con psoriasis tratados con ETANERCEPT y ADALIMUMAB, demostrando el papel crucial del factor de necrosis tumoral (FNT) como responsable de los cambios inflamatorios en la piel y factor importante en la activación de quimiocinas y citosinas que inducen esta enfermedad.

La reducción del FNT mejora notablemente las manifestaciones de la piel, extracutáneas, inmunológicas e histopatológicas.

HIPÓTESIS

El diagnóstico clínico que correlaciona con el estudio histopatológico es logrado todo los casos.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los cambios histológicos que se presentan en pacientes con psoriasis tratados ETANERCEPT y ADALIMUMAB, determinando descriptivamente dichos cambios.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer los cambios histológicos que se producen en pacientes con psoriasis tratados ETANERCEPT y ADALIMUMAB, comparar y correlacionar con los cambios clínicos.

Comprender mejor el mecanismo de acción de estos dos agentes biológicos, así como la eficacia del mismo.

4. DISEÑO DE ESTUDIO

El muestreo se realizará revisando expedientes servicio de dermatología en el periodo que comprende de Diciembre del 2010 hasta Marzo del 2012, cuyo motivo de consulta sean lesiones compatibles con psoriasis, con diagnóstico corroborado con reporte histopatológico, que requirieron como tratamiento terapia biológica (ADALIMUMAB Y ETANERCETPT), luego, a los pacientes recolectados se tomará una biopsia en el periodo comprendido desde mayo a julio se describirá los cambios obtenidos tras el tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con diagnóstico de psoriasis que fueron candidatos a terapia biológica con ETANERCEPT o ADALIMUMAB atendidos en el servicio de Dermatología entre el período de DICIEMBRE 2010 y Febrero 2012.

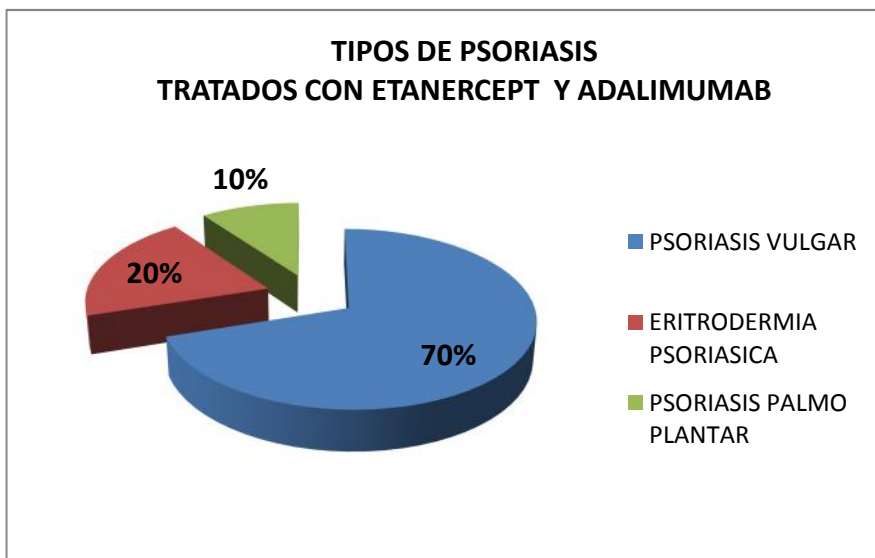
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con psoriasis que recibieron terapia biológica pero sin biopsia antes de inicio del mismo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con psoriasis que no requirieron terapia biológica.

5. RESULTADOS:



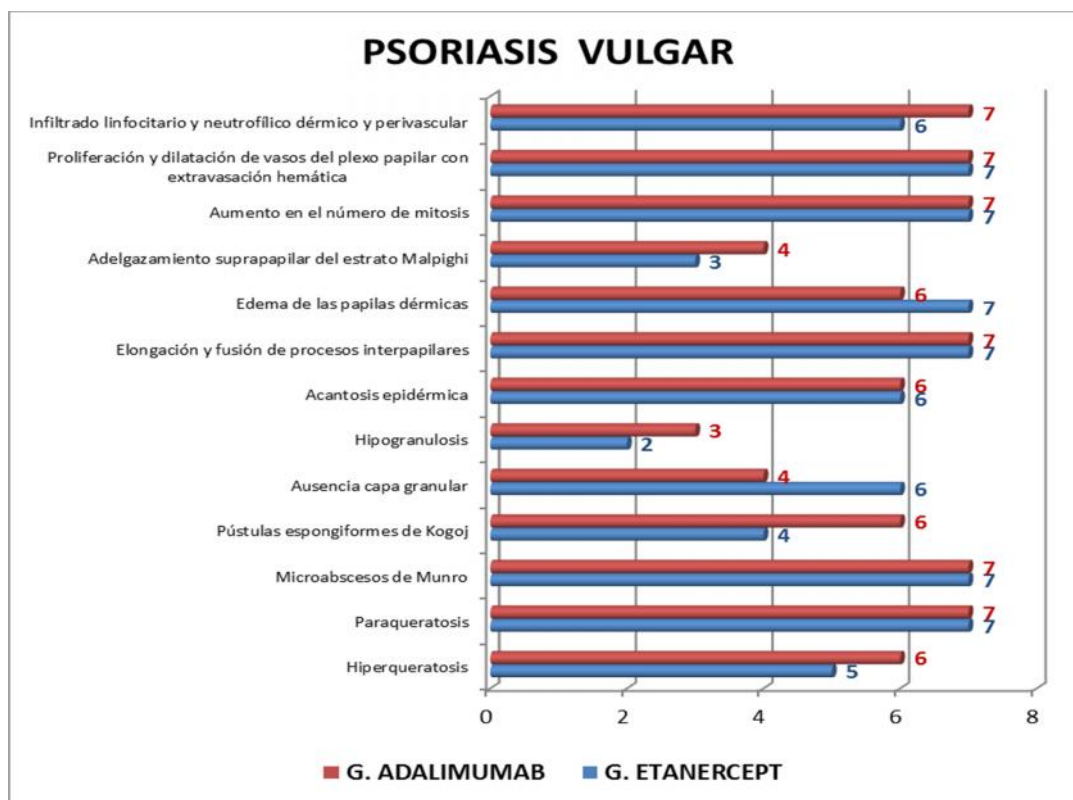
TIPOS DE PSORIASIS TRATADOS CON ETANERCEPT Y ADALIMUMAB	Nº PACIENTES	%
PSORIASIS VULGAR	14	70.00%
ERITRODERMIA PSORIASICA	4	20.00%
PSORIASIS PALMO PLANTAR	2	10.00%
TOTAL	20	100.00%

Entraron al estudio 20 pacientes, de los cuales 10 correspondieron a pacientes tratados con ETANERCEPT y 10 con ADALIMUMAB.

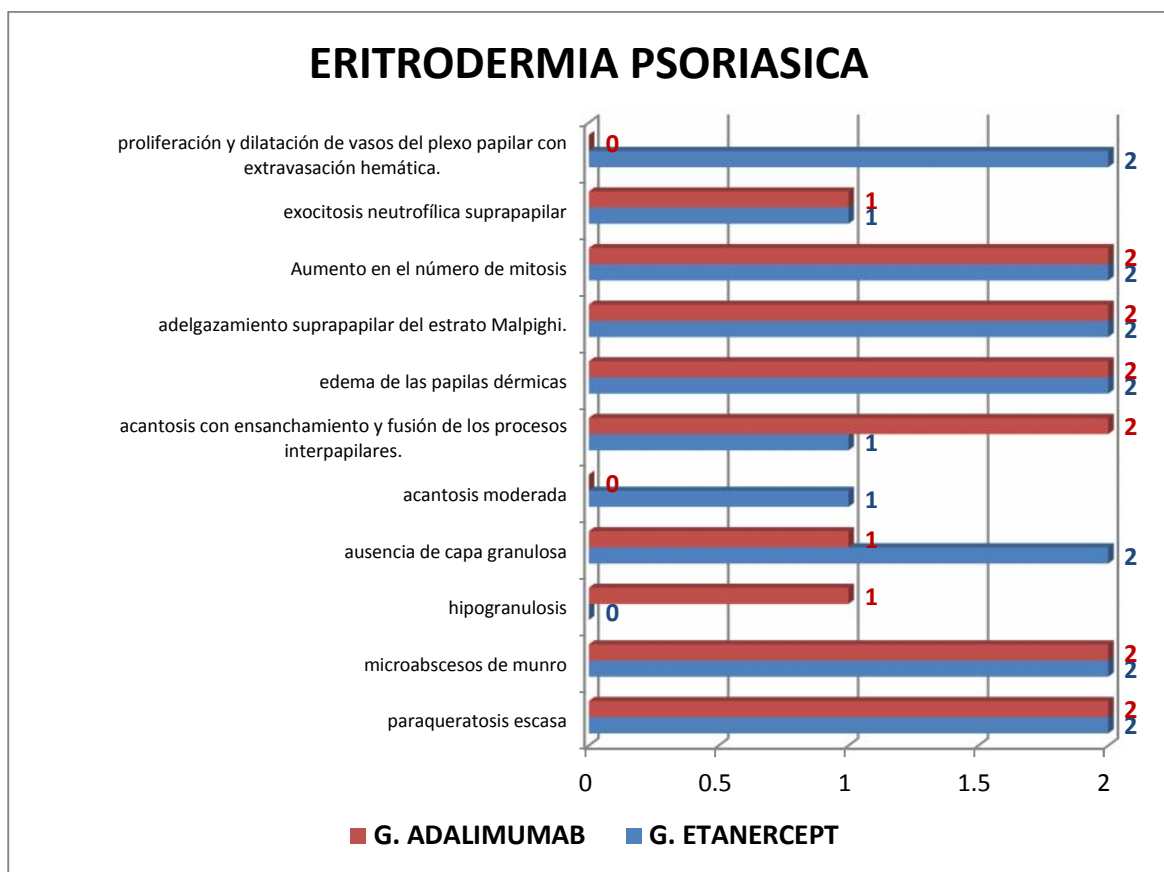
Se los dividió de acuerdo al tipo de psoriasis según su clasificación clínica, dentro de ellas tres variedades: psoriasis vulgar en estado de placa, 14 pacientes (70%), eritrodermia psoriásica, 4 pacientes (20%) y psoriasis palmo-plantar, 2 pacientes (10%).

CARACTERÍSTICAS PREVIAS DE LAS PRIMERAS BIOPSIAS DE ACUERDO A LOS TIPOS DE PSORIASIS

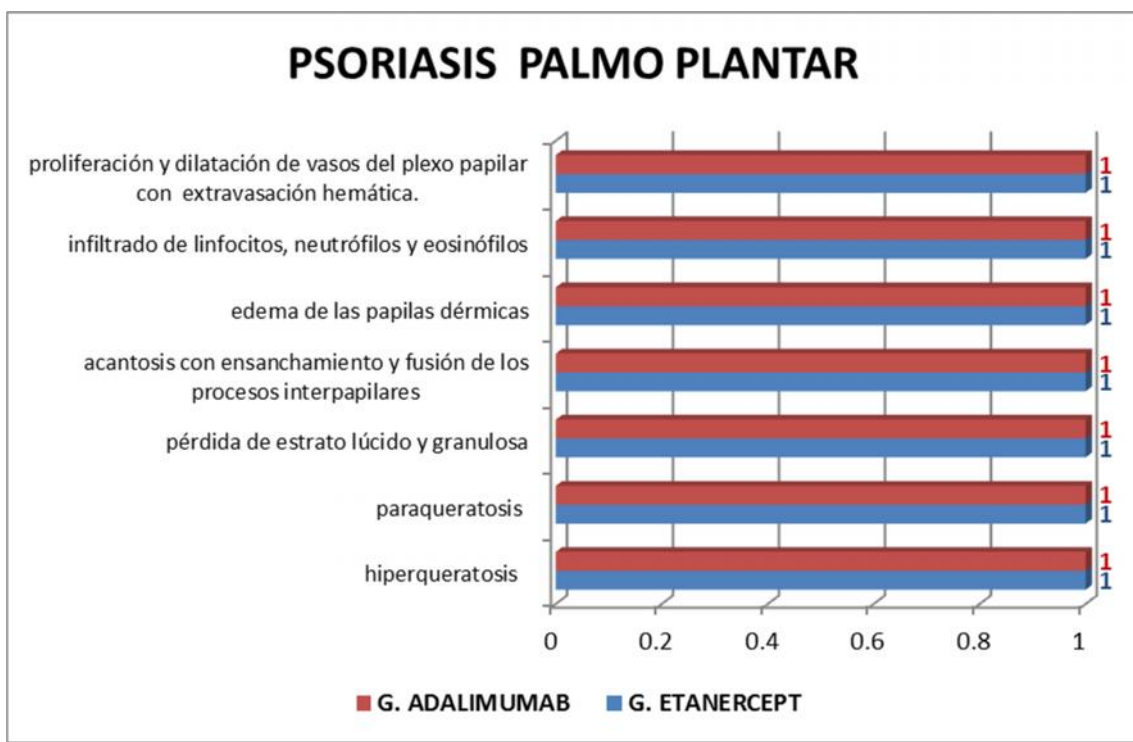
PSORIASIS VULGAR CARACTERÍSTICAS PREVIAS	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis	5	71.43%	6	85.71%
Paraqueratosis	7	100.00%	7	100.00%
Microabscesos de Munro	7	100.00%	7	100.00%
Pústulas espongiformes de Kogoj	4	57.14%	6	85.71%
Ausencia capa granular	6	85.71%	4	57.14%
Hipogranulosis	2	28.57%	3	42.86%
Acanthisis epidérmica	6	85.71%	6	85.71%
Elongación y fusión de procesos interpapilares	7	100.00%	7	100.00%
Edema de las papilas dérmicas	7	100.00%	6	85.71%
Adelgazamiento suprapapilar del estrato Malpighi	3	42.86%	4	57.14%
Aumento en el número de mitosis	7	100.00%	7	100.00%
Proliferación y dilatación de vasos del plexo papilar con extravasación hemática	7	100.00%	7	100.00%
Infiltrado linfocitario y neutrofílico dérmico y perivascular	6	85.71%	7	100.00%
TOTAL	7		7	



ERITRODERMIA PSORIASICA CRACTERISTICAS PREVIAS	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Paraqueratosis escasa	2	100.00%	2	100.00%
Microabscesos de Munro	2	100.00%	2	100.00%
Hipogranulosis	0	0.00%	1	50.00%
Ausencia de capa granulosa	2	100.00%	1	50.00%
Acantosis moderada	1	50.00%	0	0.00%
Acantosis con ensanchamiento y fusión de los procesos interpapilares.	1	50.00%	2	100.00%
Edema de las papilas dérmicas	2	100.00%	2	100.00%
Adelgazamiento suprapapilar del estrato Malpighi.	2	100.00%	2	100.00%
Aumento en el número de mitosis	2	100.00%	2	100.00%
Exocitosis neutrofílica suprapapilar	1	50.00%	1	50.00%
Proliferación y dilatación de vasos del plexo papilar con extravasación hemática.	2	100.00%	0	0.00%
TOTAL	2		2	



PSORIASIS PALMO PLANTAR CARACTERISTICAS PREVIAS	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis	1	100.00%	1	100.00%
Paraqueratosis	1	100.00%	1	100.00%
Pérdida de estrato lúcido y granulosa	1	100.00%	1	100.00%
Acantosis con ensanchamiento y fusión de los procesos interpapilares	1	100.00%	1	100.00%
Edema de las papilas dérmicas	1	100.00%	1	100.00%
Infiltrado de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos	1	100.00%	1	100.00%
Proliferación y dilatación de vasos del plexo papilar con extravasación hemática.	1	100.00%	1	100.00%
TOTAL	1		1	



En las tres variantes de psoriasis presentan características que son compatibles a las descritas en la literatura, cabe indicar que en algunas presentan características más marcadas por el tiempo de evolución previa de la psoriasis y otros que ya habían recibido tratamiento tradicional pero con poca respuesta y por la superficie corporal afectada entraron al protocolo con terapia biológica.

TIEMPO DE EVOLUCION DE CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS (SEGUNDA BIOPSIA)
GRUPO ETANERCET

TIPOS DE PSORIASIS	20 m	18 m	16 m	12 m	10 m	8 m	4 m
PSORIASIS VULGAR	2	2	0	1	1	0	1
ERITRODERMIA PSORIASICA	0	0	0	0	0	1	1
PSORIASIS PALMO PLANTAR	0	0	1	0	0	1	0

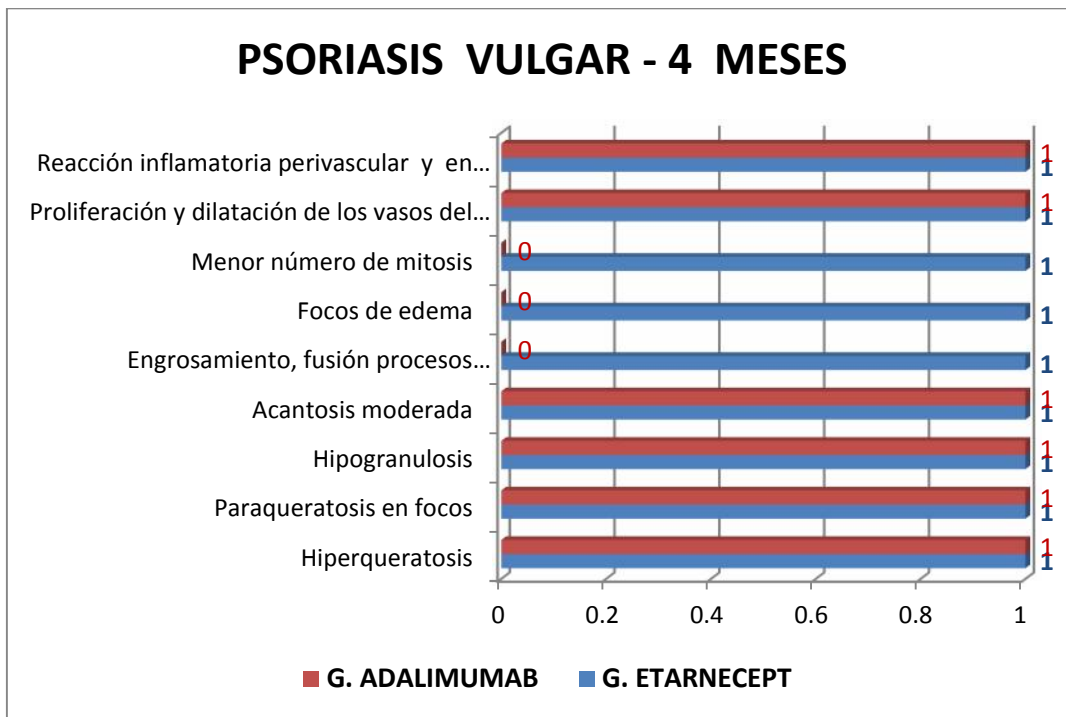
TIEMPO DE EVOLUCION DE CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS (SEGUNDA BIOPSIA)
GRUPO ADALIMUMAB

TIPOS DE PSORIASIS	20 m	18 m	16 m	12 m	10 m	8 m	4 m
PSORIASIS VULGAR	2	2	0	1	1	0	1
ERITRODERMIA PSORIASICA	0	0	0	0	0	1	1
PSORIASIS PALMO PLANTAR	0	0	1	0	0	1	0

La segunda biopsia se la realizaron en el mismo tiempo de evolución en los dos tipos de biológicos según fueron entrando al protocolo de estudio que inició en Diciembre del 2012 realizando las últimas en Julio del 2012.

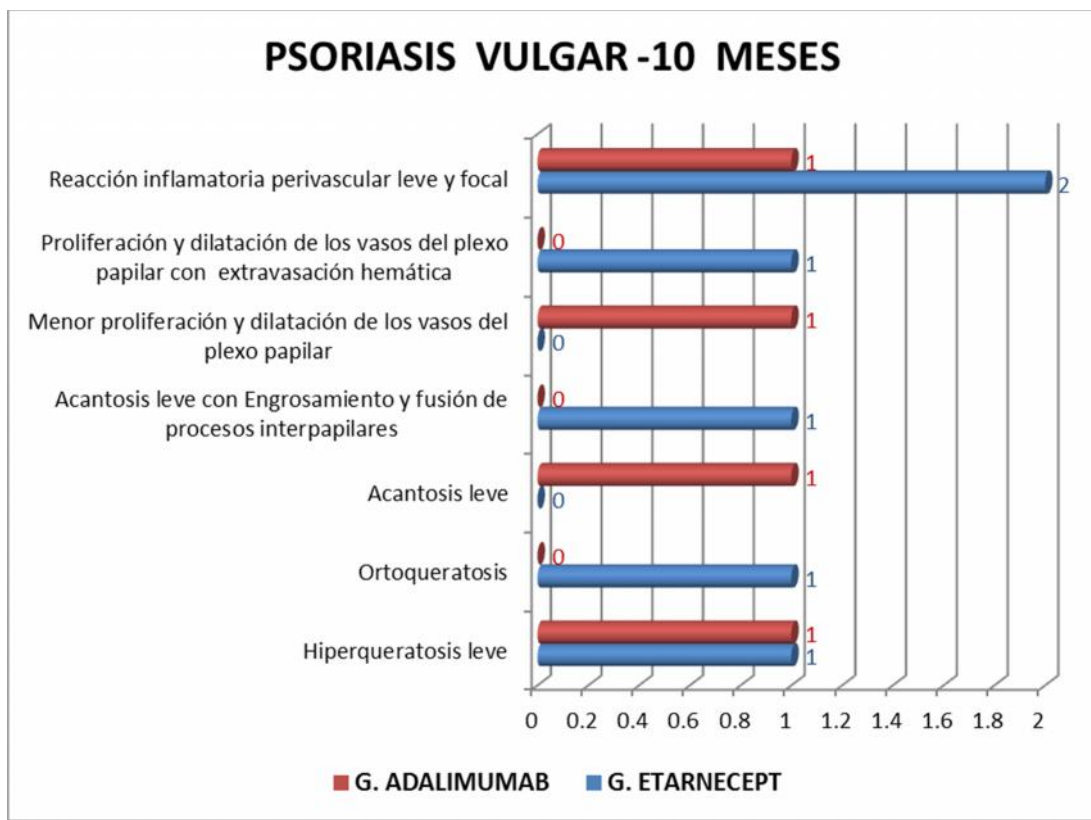
COMPARACIÓN DE LOS CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS OBSERVADOS EN LA SEGUNDA BIOPSIA EN LOS DOS BIOLÓGICOS EN ESTUDIO.

PSORIASIS VULGAR - 4 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis	1	14.29%	1	14.29%
Paraqueratosis en focos	1	14.29%	1	14.29%
Hipogranulosis	1	14.29%	1	14.29%
Acantosis moderada	1	14.29%	1	14.29%
Engrosamiento, fusión procesos interpapilares	1	14.29%	0	0.00%
Focos de edema	1	14.29%	0	0.00%
Menor número de mitosis	1	14.29%	0	0.00%
Proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar con extravasación hemática.	1	14.29%	1	14.29%
Reacción inflamatoria perivascular y en dermis en menor proporción	1	14.29%	1	14.29%
TOTAL	7		7	



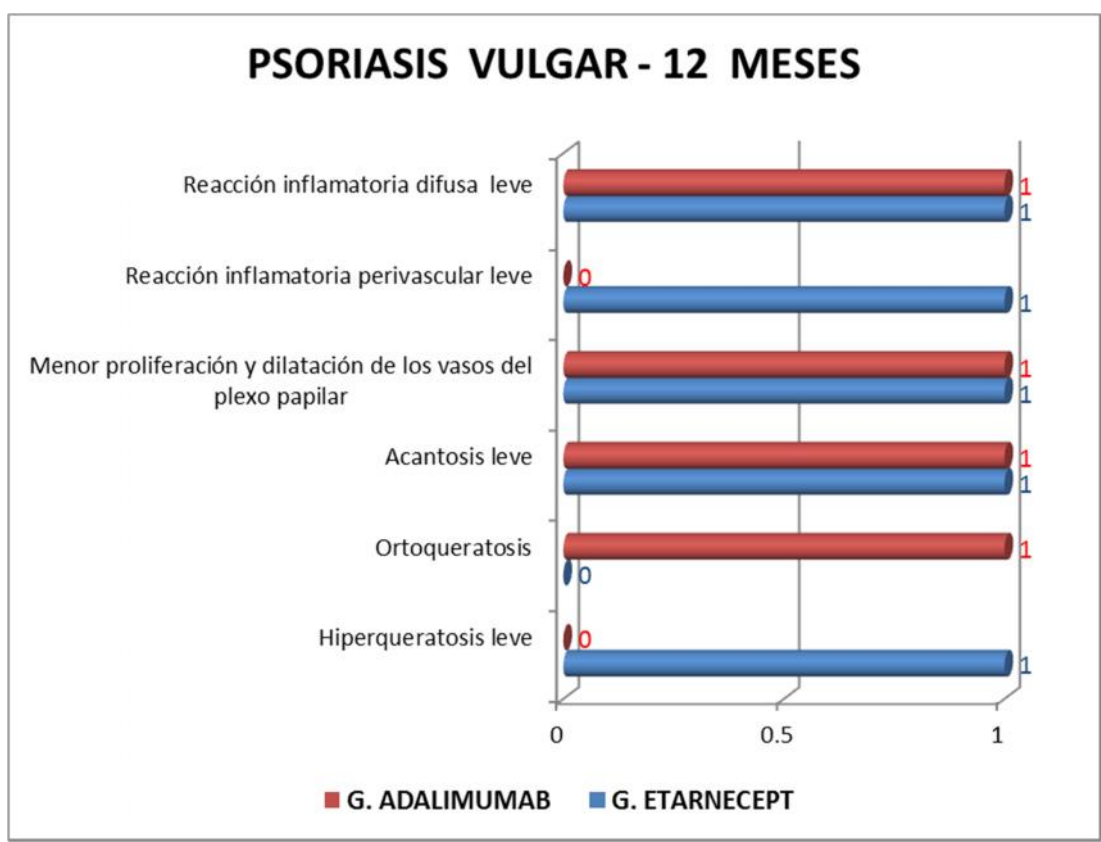
De los 14 pacientes con psoriasis vulgar se evaluaron a los 4 meses de tratamiento a dos de ellos, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde resalta el efecto importante de Adalimumab al no persistir engrosamiento y fusión de los procesos interpapilares, edema y mitosis con un porcentaje de 0% en el tiempo de valoración.

PSORIASIS VULGAR -10 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis leve	1	14.29%	1	14.29%
Ortoqueratosis	1	14.29%	0	0.00%
Acantosis leve	0	0.00%	1	14.29%
Acantosis leve con Engrosamiento y fusión de procesos interpapilares.	1	14.29%	0	0.00%
Menor proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar	0	0.00%	1	14.29%
Proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar con extravasación hemática.	1	14.29%	0	0.00%
Reacción inflamatoria perivascular leve y focal	2	28.57%	1	14.29%
TOTAL	7		7	



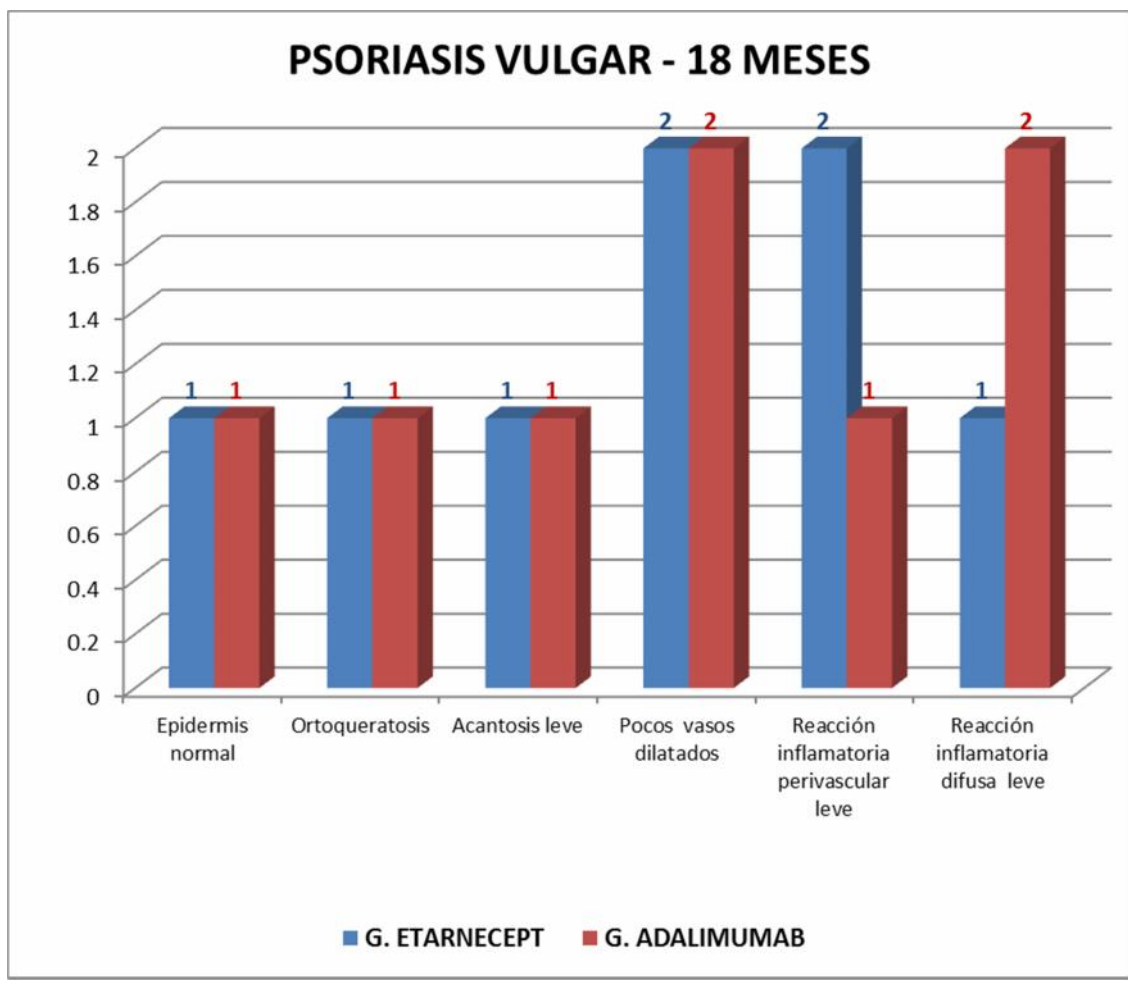
De los 14 pacientes con psoriasis vulgar se evaluaron a los 10 meses de tratamiento a dos de ellos, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa un resultado favorable en los dos biológicos, pero con menor hiperqueratosis, acantosis, así como de proliferación, dilatación y extravasación de vasos del plexo papilar en el paciente tratado con Adalimumab.

PSORIASIS VULGAR - 12 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis leve	1	14.29%	0	0.00%
Ortoqueratosis	0	0.00%	1	14.29%
Acantosis leve	1	14.29%	1	14.29%
Menor proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar	1	14.29%	1	14.29%
Reacción inflamatoria perivascular leve	1	14.29%	0	0.00%
Reacción inflamatoria difusa leve	1	14.29%	1	14.29%
TOTAL	7		7	



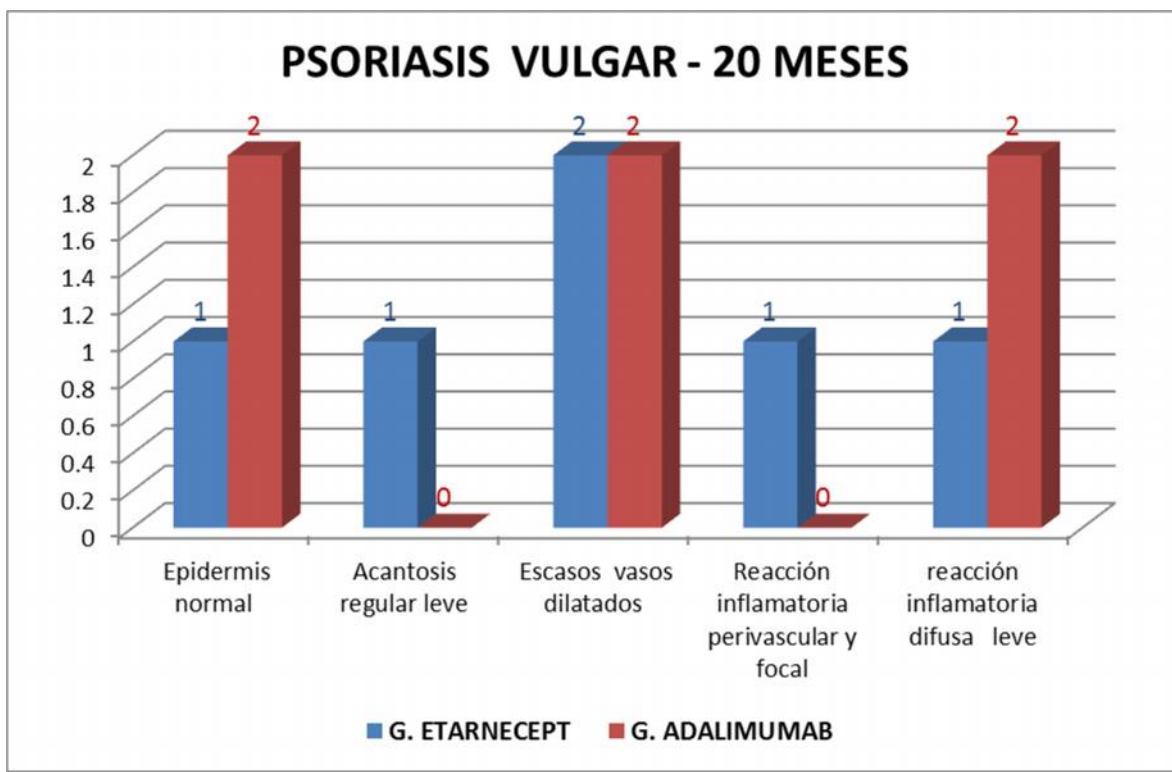
De los 14 pacientes con psoriasis vulgar se evaluaron a los 12 meses de tratamiento a dos de ellos, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa persistencia de hiperqueratosis en un 14.29%, así como en la reacción inflamatoria en el paciente tratado con Etanercept.

PSORIASIS VULGAR - 18 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Epidermis normal	1	14.29%	1	14.29%
Ortoqueratosis	1	14.29%	1	14.29%
Acanthis leve	1	14.29%	1	14.29%
Pocos vasos dilatados	2	28.57%	2	28.57%
Reacción inflamatoria perivascular leve	2	28.57%	1	14.29%
Reacción inflamatoria difusa leve	1	14.29%	2	28.57%
TOTAL	7		7	



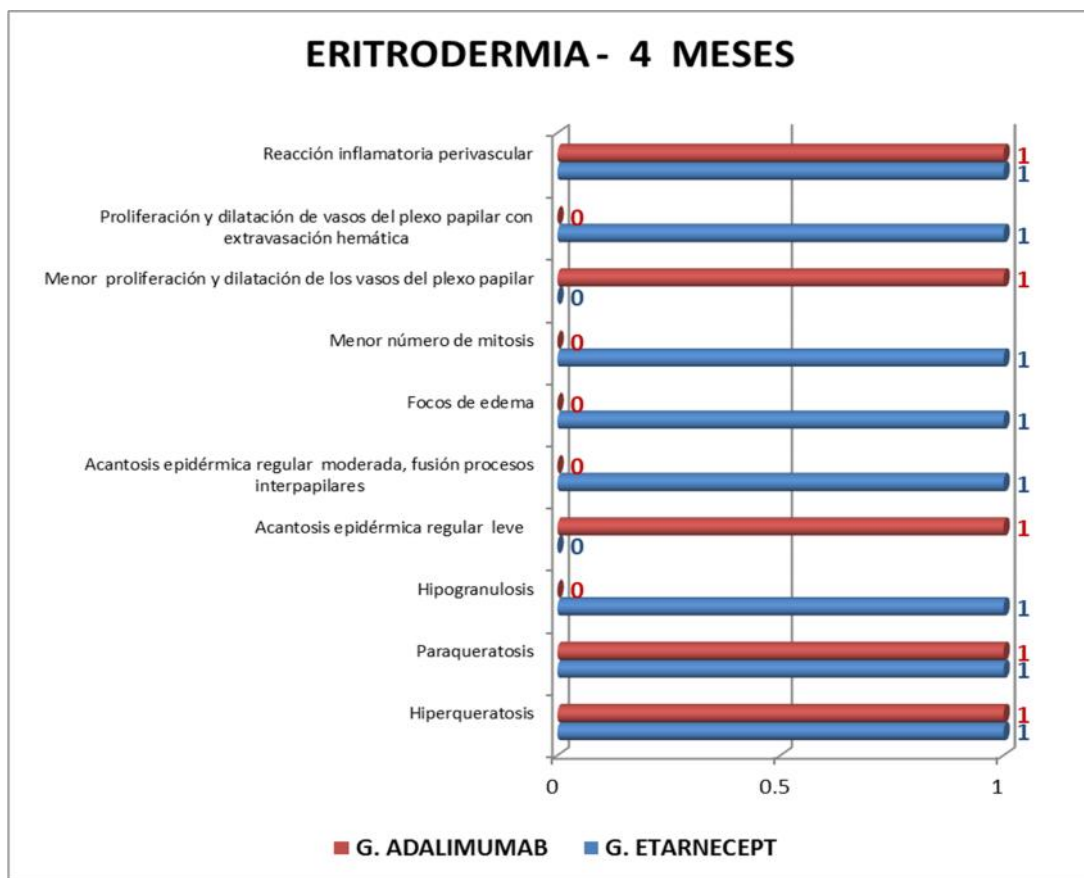
De los 14 pacientes con psoriasis vulgar se evaluaron a los 18 meses de tratamiento a cuatro de ellos, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa un resultado casi igual en los dos grupos, pero en el grupo de Etanercept se observó la persistencia de más reacción perivascular y difusa en un 28.7%.

PSORIASIS VULGAR - 20 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Epidermis normal	1	14.29%	2	28.57%
Acantosis regular leve	1	14.29%	0	0.00%
Escasos vasos dilatados	2	28.57%	2	28.57%
Reacción inflamatoria perivascular y focal	1	14.29%	0	0.00%
reacción inflamatoria difusa leve	1	14.29%	2	28.57%
TOTAL	7		7	



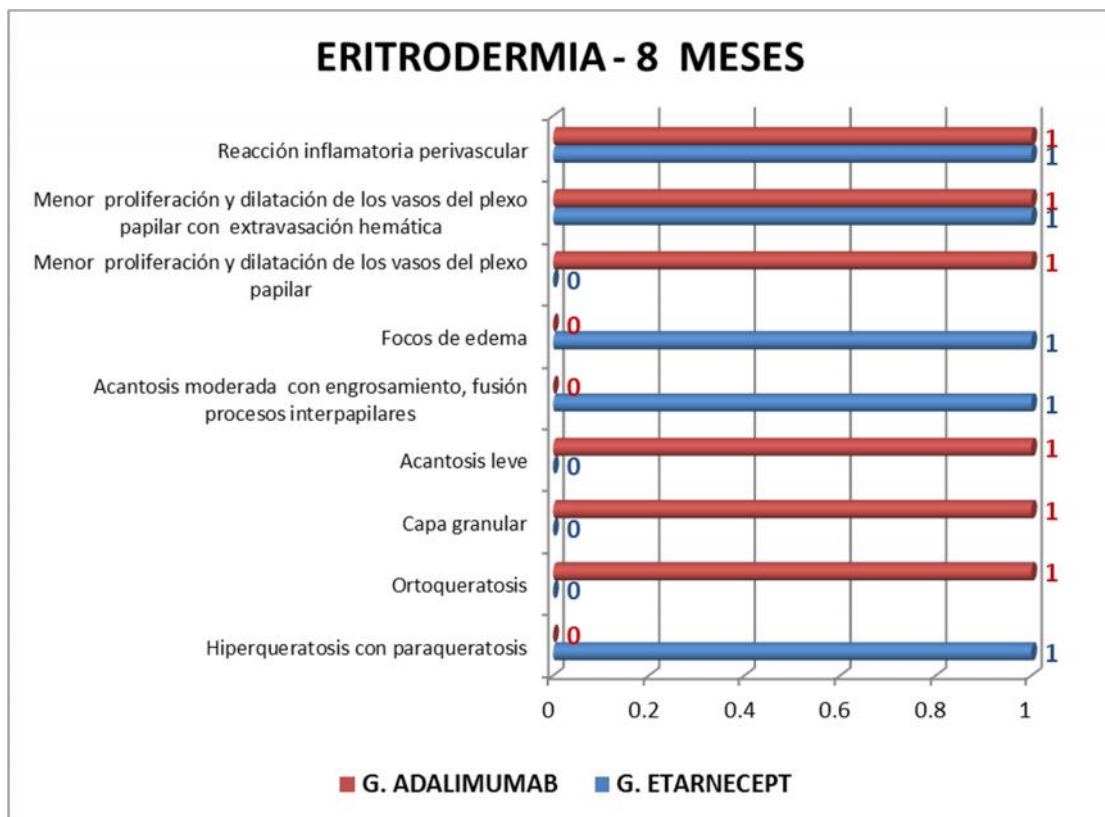
De los 14 pacientes con psoriasis vulgar se evaluaron a los 20 meses de tratamiento a dos de ellos, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa persistencia de reacción inflamatoria en 14.29% en el grupo de Adalimumab y un 28.57% en el grupo Etanercept a pesar de que lograron características de epidermis normal.

ERITRODERMIA - 4 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis	1	50.00%	1	50.00%
Paraqueratosis	1	50.00%	1	50.00%
Hipogranulosis	1	50.00%	0	0.00%
Acantosis epidérmica regular leve	0	0.00%	1	50.00%
Acantosis epidérmica regular moderada, fusión procesos interpapilares	1	50.00%	0	0.00%
Focos de edema	1	50.00%	0	0.00%
Menor número de mitosis	1	50.00%	0	0.00%
Menor proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar	0	0.00%	1	50.00%
Proliferación y dilatación de vasos del plexo papilar con extravasación hemática	1	50.00%	0	0.00%
Reacción inflamatoria perivascular	1	50.00%	1	50.00%
TOTAL	2		2	



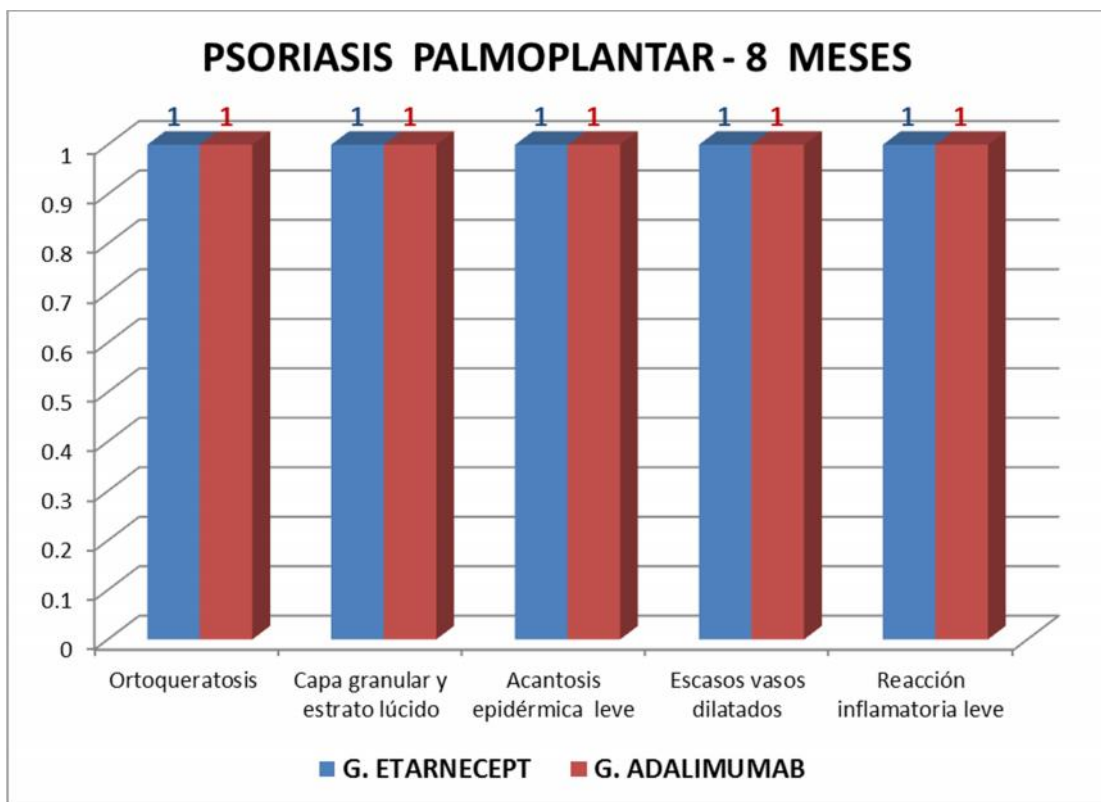
De los 20 pacientes en estudio, 4 de ellos presentaron la variante de Eritrodermia Psoriásica, estos dos fueron evaluados a los 4 meses, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa una rápida respuesta al tratamiento de los dos biológicos con desaparición por completo (0%) de características como extravasación hemática de los vasos del plexo papilar, mitosis, edema, acantosis e Hipogranulosis en el grupo Adalimumab.

ERITRODERMIA - 8 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Hiperqueratosis con paraqueratosis	1	50.00%	0	0.00%
Ortoqueratosis	0	0.00%	1	50.00%
Capa granular	0	0.00%	1	50.00%
Acantosis leve	0	0.00%	1	50.00%
Acantosis moderada con engrosamiento, fusión procesos interpapilares	1	50.00%	0	0.00%
Focos de edema	1	50.00%	0	0.00%
Menor proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar	0	0.00%	1	50.00%
Menor proliferación y dilatación de los vasos del plexo papilar con extravasación hemática	1	50.00%	1	50.00%
Reacción inflamatoria perivascular	1	50.00%	1	50.00%
TOTAL	2		2	



De los 20 pacientes en estudio, 4 de ellos presentaron la variante de Eritrodermia Psoriásica, estos dos fueron evaluados a los 8 meses, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa una mejor respuesta al tratamiento de los dos biológicos con desaparición por completo (0%) de características como hiperqueratosis con paraqueratosis, edema, mitosis y extravasación hemática de vasos del plexo papilar en el grupo Adalimumab.

PSORIASIS PALMOPLANTAR - 8 MESES	G. ETARNECEPT		G. ADALIMUMAB	
	F	%	F	%
Ortoqueratosis	1	100.00%	1	100.00%
Capa granular y estrato lúcido	1	100.00%	1	100.00%
Acantosis epidérmica leve	1	100.00%	1	100.00%
Escasos vasos dilatados	1	100.00%	1	100.00%
Reacción inflamatoria leve	1	100.00%	1	100.00%
TOTAL	1		1	



De los 20 pacientes en estudio, 2 de ellos presentaron la variante de psoriasis palmoplantar, estos dos fueron evaluados a los 8 meses, cada uno tratado con Etanercept y Adalimumab respectivamente, en donde se observa una rápida respuesta al tratamiento de los dos biológicos, con iguales porcentajes en cuanto a sus cambios presentados.

6. DISCUSION

El tratamiento de la psoriasis requiere la intervención de larga duración. Los tratamientos convencionales para la psoriasis comprenden las modalidades de tópicos, fototerapia y sistémica, como el metotrexato o ciclosporina. El tratamiento con biológicos son defendidos por el tratamiento de las directrices para el uso de moderada a severa la psoriasis, cuando los tratamientos convencionales han fracasado, están contraindicados o están asociados con graves los eventos adversos. Etanercept es una proteína anti-TNF recombinante de fusión que se ha convertido en un producto biológico estándar de tratamiento para la opción de moderada a severa la psoriasis. Se ha visto una respuesta clínica importante en pacientes tratados con este biológico, sin embargo no se ha documentado de una manera específica los cambios histopatológicos que se presentan durante la evolución del tratamiento. El presente estudio describe los cambios con sus respectivas características en los pacientes tratado con etanercept para el tratamiento de moderada a severa la psoriasis durante 20 semanas, con regímenes de dosificación de 50 mg dos veces por semana. Los cambios que se presentaron fueron importantes, en donde vemos cambios a nivel dérmico y epidérmico e las tres variantes que entraron al estudio.

El otro biológico en estudio, Adalimumab, estaba trabajando desde hace algún tiempo, con resultados muy alentadores. Aunque se ha reportado algunas reacciones secundarias y se la ha relacionado como detonante de linfomas cutáneos su uso y respuesta no dejan de favorecer a los pacientes con psoriasis en etapa moderada – severa, sobre todo en aquellos con poca o nula respuesta a tratamiento convencionales.

7. CONCLUSIÓN

Los dos biológicos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de psoriasis en etapas moderada a severa. Adalimumab presentó una más rápida respuesta en las variantes psoriasis vulgar y eritrodermia psoriásica comparado con el otro biológico anti – TNF. Con Etanercept en psoriasis vulgar presentó disminución de hiperqueratosis, paraqueratosis, no se observaron microabsesos de Munro y pústulas de Kogoj desde los 4 meses de tratamiento, a los 8 meses hay importante disminución de edema, mitosis y extravasación hemática en los vasos del plexo papilar, así como en las variantes de eritrodermia y psoriasis palmo plantar. A las 20 semanas se pudo observar características de epidermis normal, con algunos casos de persistencia de acantosis con fusión de procesos interpapilares. Con Adalimumab se vio una más rápida respuesta con solo 4 meses de tratamiento y ya en 20 semanas con características de epidermis y dermis normal. En la variante de psoriasis palmo plantar se observó una respuesta de igual manera que con el Etanercept.

Por lo tanto se concluye que Adalimumab ofrece cambios más temprano en aquellos pacientes que están siendo tratados con este medicamento.

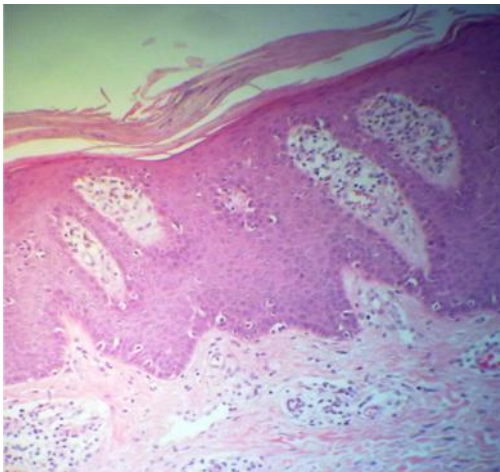
8. ANEXO

GRUPO ETANERCEPT

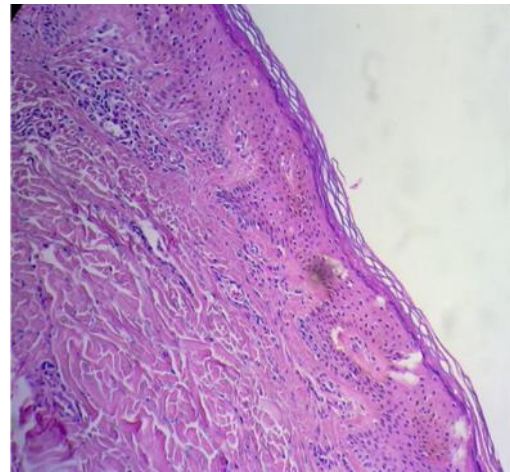
PSORIASIS VULGAR:

CASO 1:

PRIMERA BIOPSIA

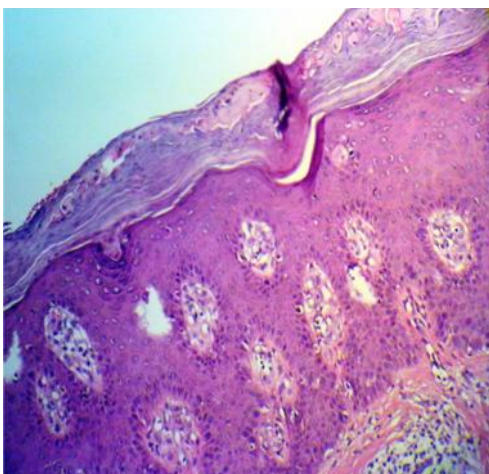


SEGUNDA BIOPSIA

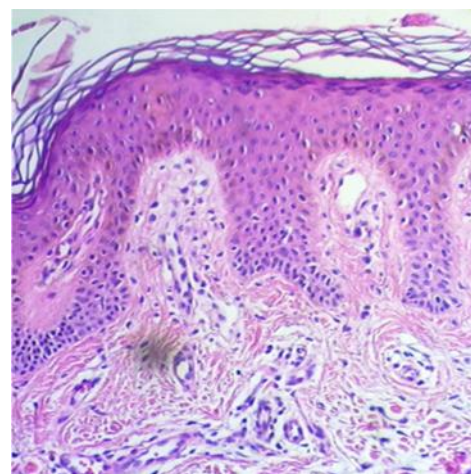


CASO 2:

PRIMERA BIOPSIA

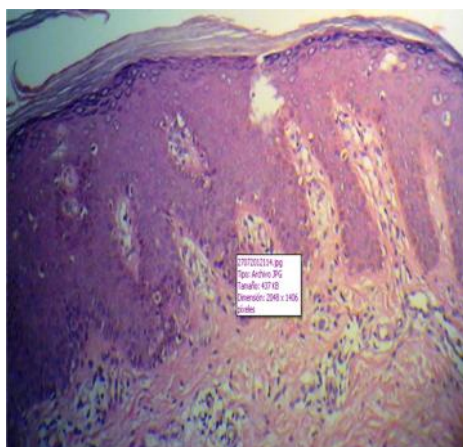


SEGUNDA BIOPSIA

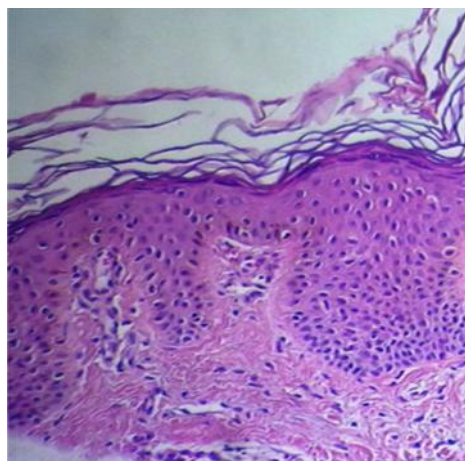


CASO 3:

PRIMERA BIOPSIA

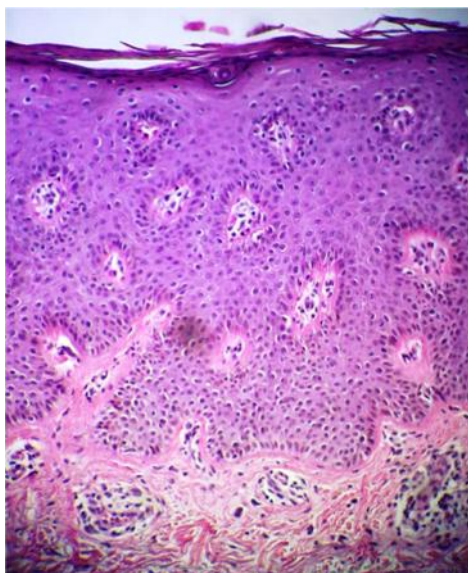


SEGUNDA BIOPSIA



CASO 4:

PRIMERA BIOPSIA

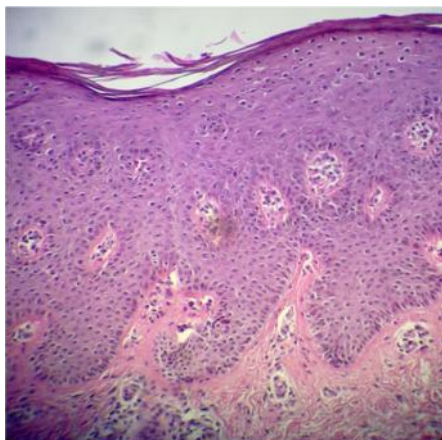


SEGUNDA BIOPSIA

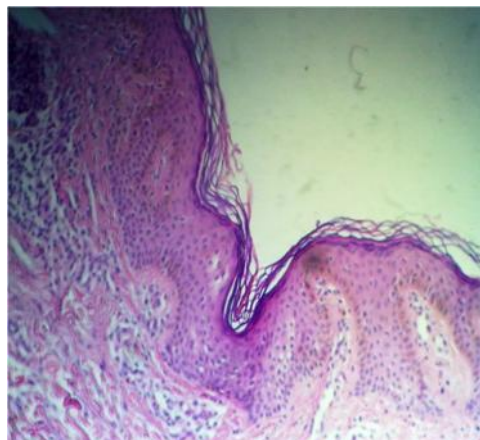


CASO 5:

PRIMERA BIOPSIA

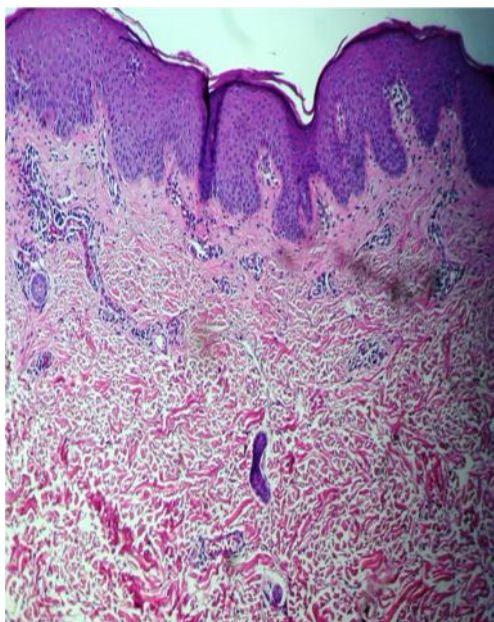


SEGUNDA BIOPSIA

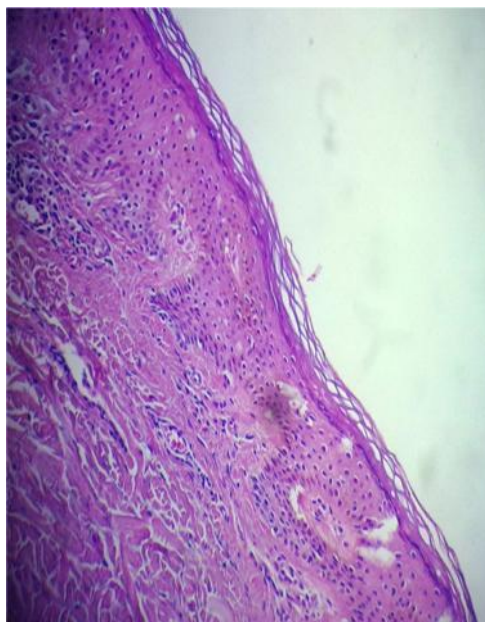


CASO 6:

PRIMERA BIOPSIA

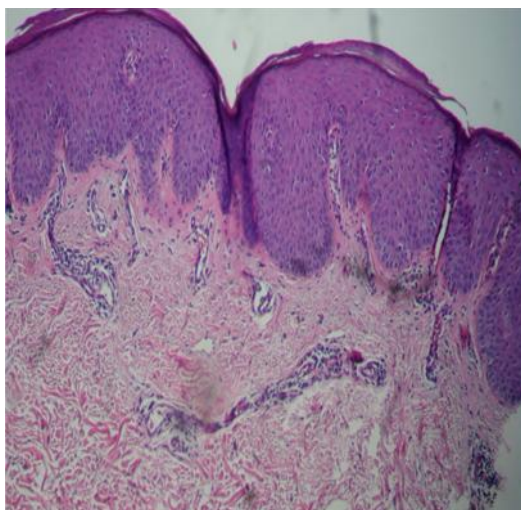


SEGUNDA BIOPSIA

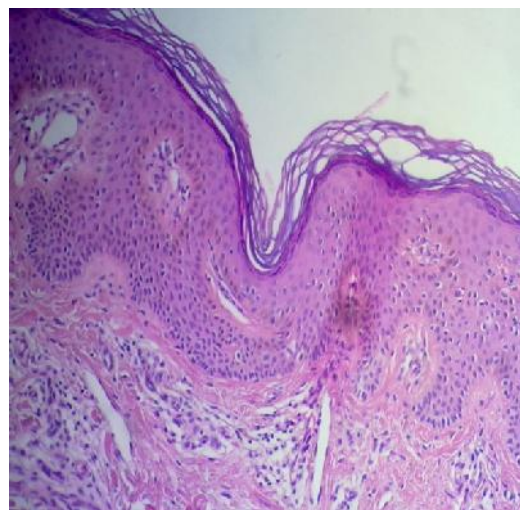


CASO 7:

PRIMERA BIOPSIA



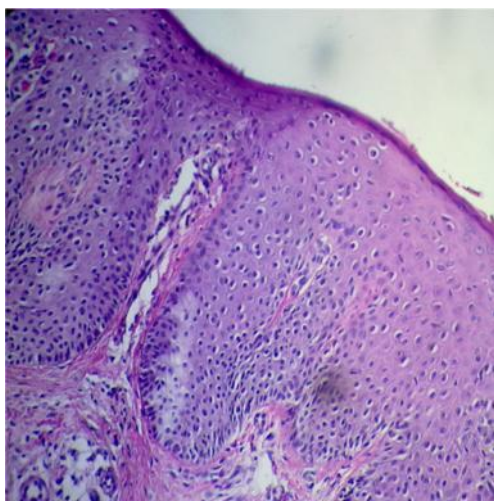
SEGUNDA BIOPSIA



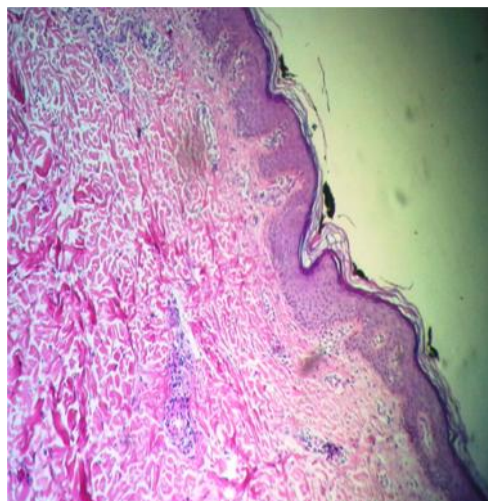
ERITRODERMIA PSORIASICA:

CASO 8:

PRIMERA BIOPSIA



SEGUNDA BIOPSIA



CASO 9:

PRIMERA BIOPSIA

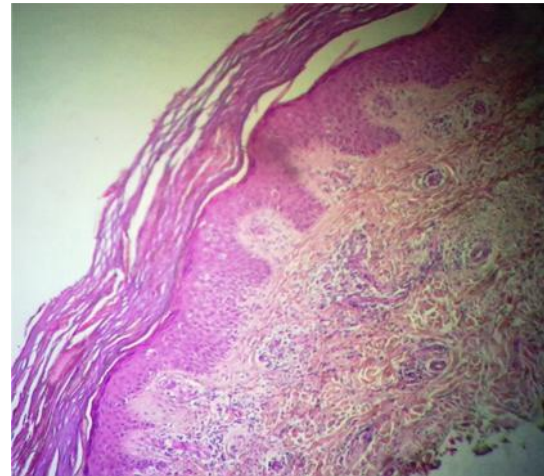
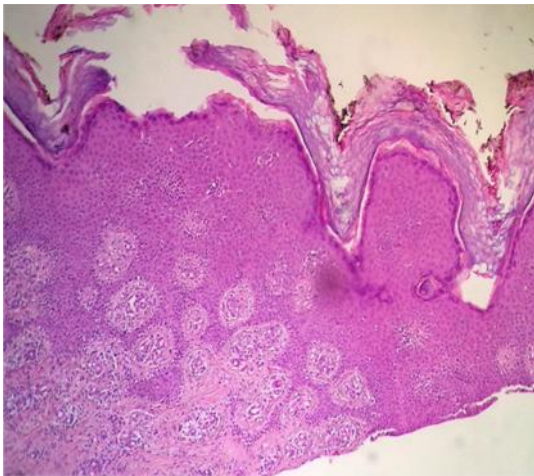
SEGUNDA BIOPSIA

PSORIASIS PALMO-PLANTAR:

CASO 10:

PRIMERA BIOPSIA

SEGUNDA BIOPSIA

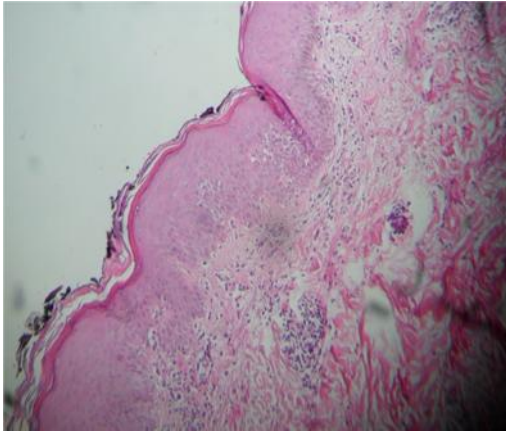


GRUPO ADALIMUMAD

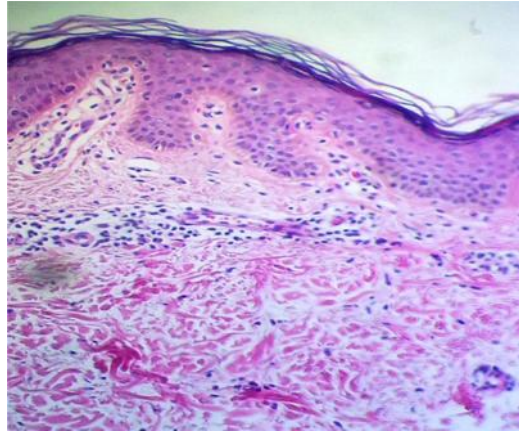
PSORIASIS VULGAR:

CASO 11:

PRIMERA BIOPSIA

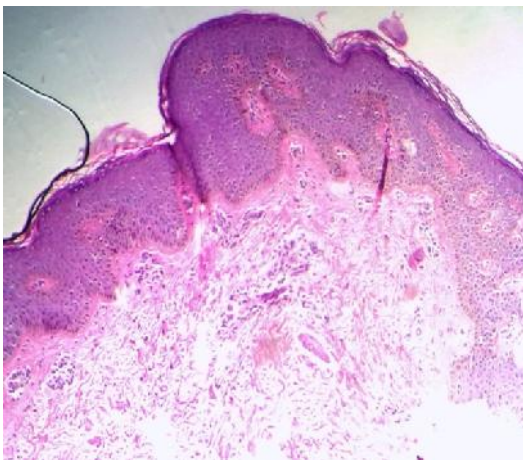


SEGUNDA BIOPSIA

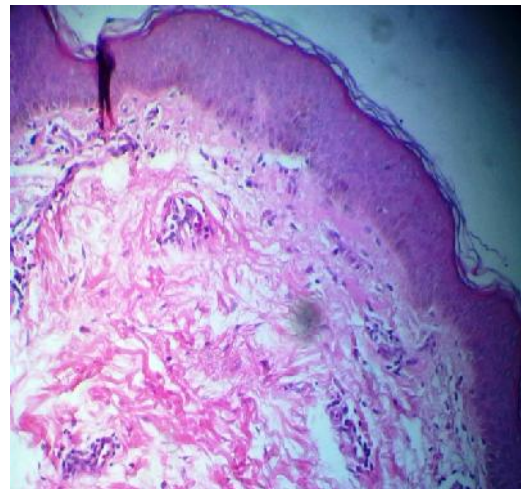


CASO 12:

PRIMERA BIOPSIA

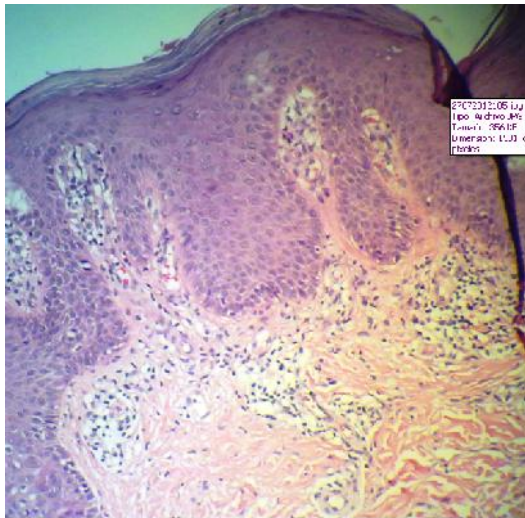


SEGUNDA BIOPSIA

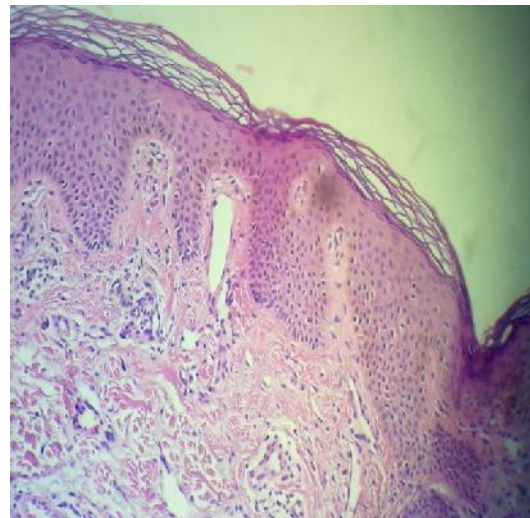


CASO 13:

PRIMERA BIOPSIA

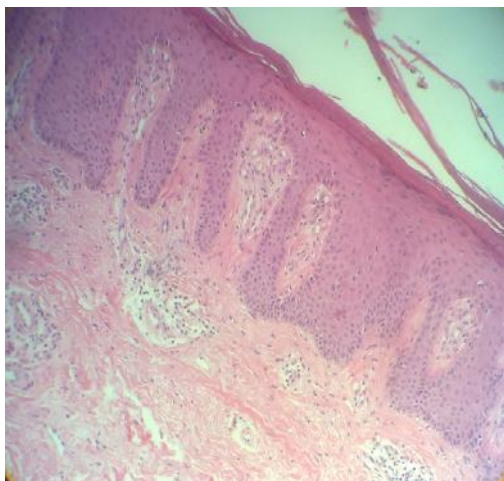


SEGUNDA BIOPSIA

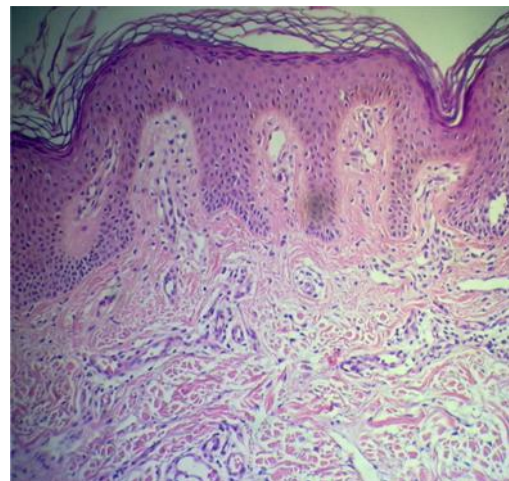


CASO 14:

PRIMERA BIOPSIA

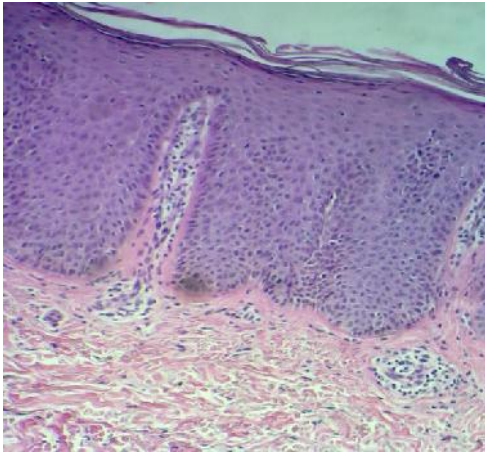


SEGUNDA BIOPSIA

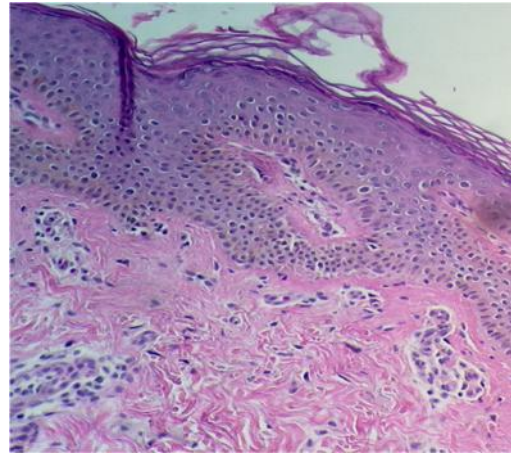


CASO 15:

PRIMERA BIOPSIA

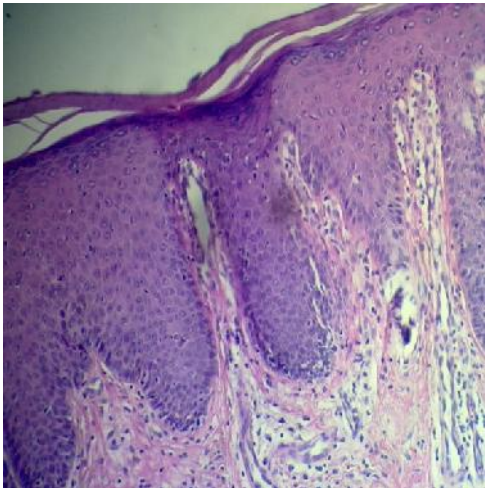


SEGUNDA BIOPSIA

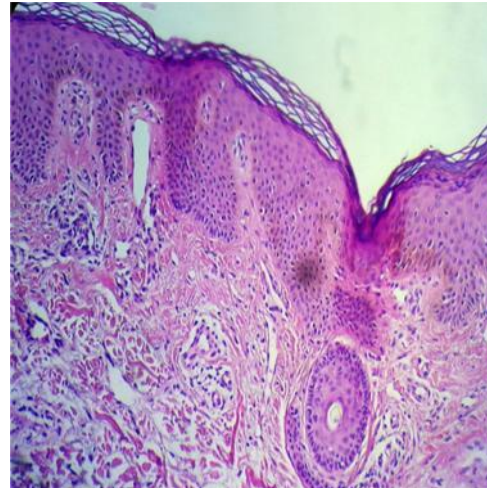


CASO 16:

PRIMERA BIOPSIA

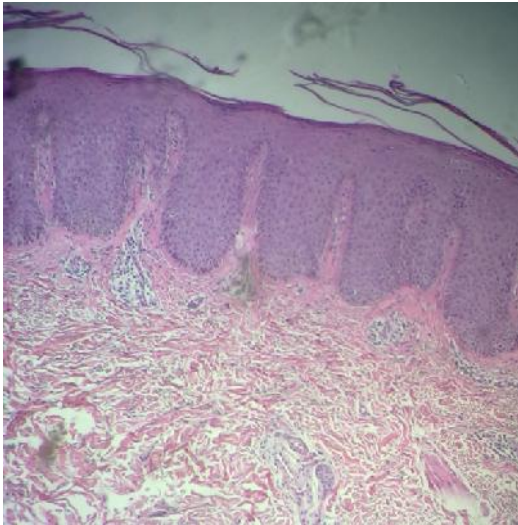


SEGUNDA BIOPSIA

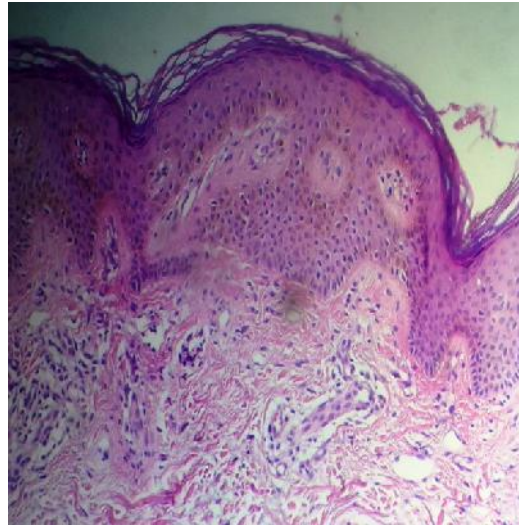


CASO 17:

PRIMERA BIOPSIA



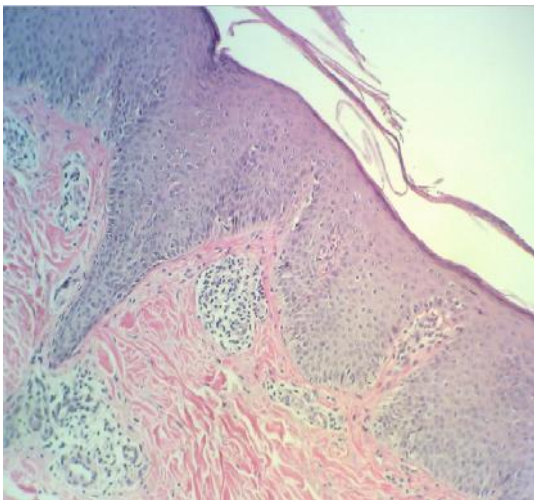
SEGUNDA BIOPSIA



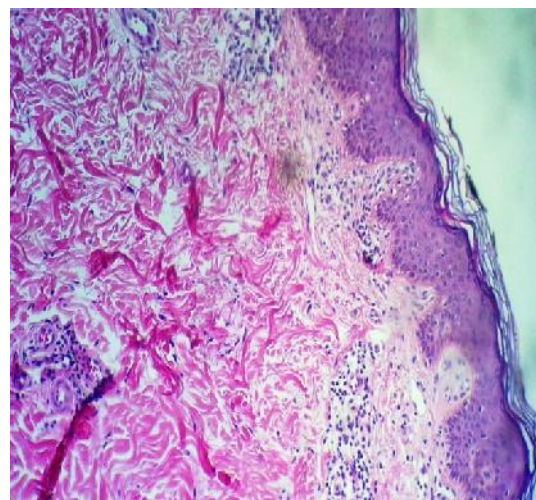
ERITRODERMIA PSORIASICA:

CASO 18:

PRIMERA BIOPSIA

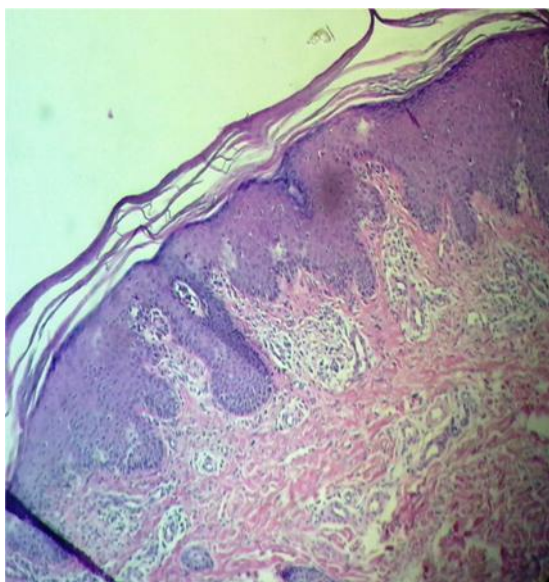


SEGUNDA BIOPSIA

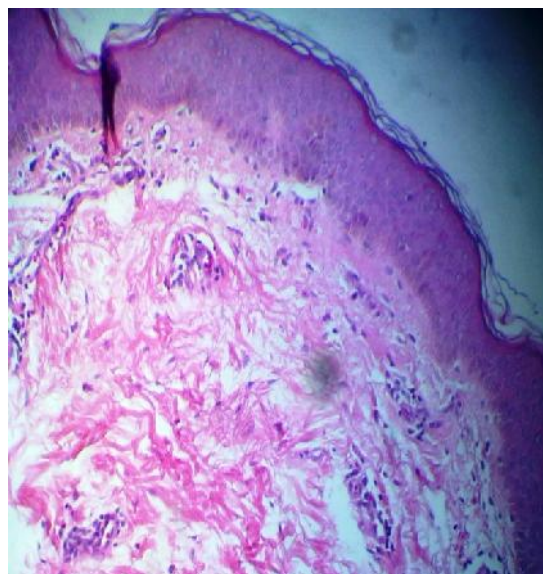


CASO 19:

PRIMERA BIOPSIA



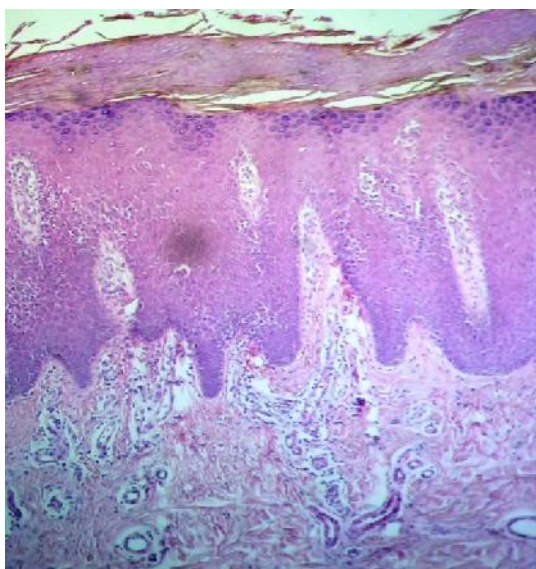
SEGUNDA BIOPSIA



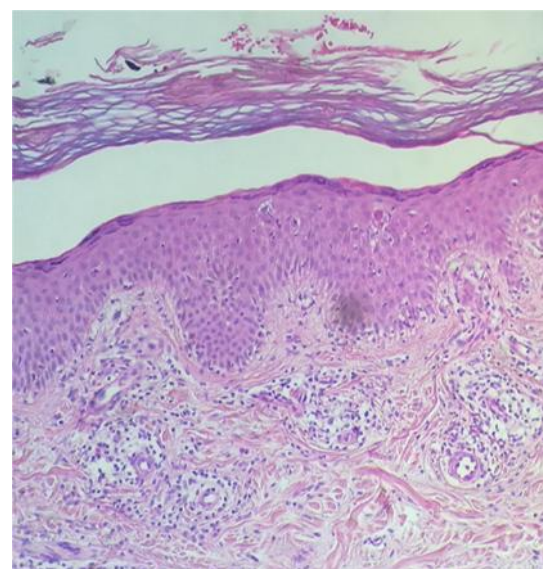
PSORIASIS PALMO-PLANTAR:

CASO 20:

PRIMERA BIOPSIA



SEGUNDA BIOPSIA



9. BIBLIOGRAFIA

1. Abuchar A, Vitiello M, Ricotti C, Grant A, Dehesa L, Kerdel F. Open label study to evaluate the efficacy of re-treatment with etanercept in patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2012 Aug;11(8):950-4.
2. Chastek B, Fox KM, Watson C, Kricorian G, Gandra SR. Psoriasis treatment patterns with etanercept and adalimumab in a United States health plan population. *J Dermatolog Treat*. 2012 Jun 5.
3. Wan J., Abuabara K, Troxel A, et al. Dermatologist preferences for first-line therapy of moderate to severe psoriasis in healthy adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 03-12
4. Krueger G, Ellis Ch. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S94-100
5. Menter Ch, Korman N, Elmetts C. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:137-74.
6. Menter A, Augustin M, Signorovitch J. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:812-8.
7. Bagel J, Lynde Ch, Tying S. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2011;07-034
8. Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54 (3):S143- S151.
9. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN, et al. Guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005; 153:486-97.
10. Echeverri MA, Aristizábal AM, Vargas F, et al. Nuevos avances de la terapia biológica en psoriasis. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2005; 33:7-17.
11. Sobell J. Overview of biologic agents in medicine and dermatology. *Semin cutan Med surg*. 2005; 24: 2 -9.