

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"

**RESPUESTA DE PSORIASIS PALMO PLANTAR AL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB EN
PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

DR. RODRIGO CEPEDA VALDÉS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD

DERMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS

NO. DE REGISTRO

431.2016



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFA DE INVESTIGACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS
PROFESORA TITULAR DEL CURSO
DE DERMATOLOGÍA
ASESORA DE TESIS

DRA. LORENA GUADALUPE ESTRADA AGUILAR
JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

DRA. MARÍA TERESA BARRÓN TAPIA
DERMATÓLOGA ADSCRITA
COLABORADORA DE TESIS

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis palmo-plantar (PPP) es una variante poco frecuente de psoriasis que afecta las palmas y plantas. Se manifiesta clínicamente con placas eritemato-escamosas con o sin pústulas y fisuras que se asocian a dolor, limitación funcional para realizar actividades manuales y deambulación. Aunque las palmas y las plantas solo conforman el 4% de la superficie corporal, la PPP tiene gran impacto en la calidad de vida y es altamente resistente a tratamiento, comparado con pacientes con psoriasis sin lesiones en palmas y plantas.

No existen guías estandarizadas para el tratamiento de PPP. Los estudios de investigación excluyen pacientes con psoriasis palmo-plantar ya que este subtipo es particularmente resistente al tratamiento. Por lo que la información del tratamiento de PPP es limitada.

Es de nuestro interés conocer la respuesta de pacientes con PPP con ustekinumab.

OBJETIVO: Demostrar la eficacia del tratamiento con ustekinumab en psoriasis palmo-plantar, en pacientes que acuden a consulta al servicio de Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, y observacional en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de psoriasis palmoplantar, que fueron tratados con ustekinumab 45 mg subcutáneo.

Se utilizó estadística descriptiva con lo cual se decidió reportar las variables como rango, media, mediana, moda, proporciones o porcentajes. Los datos que se analizaron son datos demográficos como edad, sexo, tiempo de evolución de psoriasis, PASI y calidad de vida de los pacientes con psoriasis palmo plantar.

RESULTADOS: Se incluyeron 3 pacientes con diagnóstico con psoriasis palmo plantar. Los pacientes habían recibido múltiples tratamientos tópicos como calcipotriol, esteroides, ácido salicílico, urea, alquitrán de hulla y pimecrolimus, además de múltiples tratamientos sistémicos como, metotrexate, etanercept, adalimumab, infliximab, sin presentar mejoría en las lesiones palmo plantares. Al inicio del estudio el PASI de los pacientes se encontró entre 7.2 hasta 10.2 con una mediana de 9.2 puntos. El DLQI basal se encontró desde 5 hasta 20 puntos con una mediana 13 puntos. Después de la aplicación de ustekinumab se observó un PASI final entre 0.4 y 1 puntos, con una mediana de 1 punto, y el DLQI se encontró en 2 puntos. No se presentó ningún efecto adverso en los pacientes tratados.

CONCLUSIÓN: El tratamiento de la psoriasis palmoplantar con ustekinumab fue efectivo, seguro y en esta serie de casos no se observaron efectos adversos. Sin embargo es necesario realizar estudios doble ciego, aleatorizados y comparativos con otros tratamientos, para establecer algoritmos de tratamiento en pacientes con psoriasis palmoplantar.

Palabras clave: Psoriasis palmoplantar, ustekinumab, mexicanos.

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios por guiarme en este camino, por darme fortaleza para continuar y por poner en mi camino a todas las personas que han sido parte de estas experiencias, alegrías, lágrimas, sacrificios, que finalmente se ven reflejados en esta tesis.

De manera muy especial agradezco a mis padres, por enseñarme a ser la persona que soy hoy, por todo su apoyo incondicional, cariño y por SIEMPRE estar ahí, sin importar nada más. A mí papá, que no ha dejado de estar, en los pensamientos y las enseñanzas y especialmente a mí mamá que ha vivido, sufrido y me ha guiado durante esta gran experiencia.

A a mí hermano, por su cariño y experiencias que hemos compartido. Gracias por enseñarme a nunca rendirme con tu ejemplo de perseverancia y tenacidad.

A mí mentor, Dr. Julio César Salas Alanís, que ha sido maestro, amigo y un hermano durante esta experiencia. Maestro y pilar de mi carrera académica, amigo en cada momento que hemos vivos juntos y hermano con sus consejos y cariño.

A mí familia y amigos, por compartir cada día conmigo, por cada experiencia vivida y sobre todo por su cariño, solidaridad y apoyo.

A mis compañeros de trabajo, por sus enseñanzas, por compartir esta experiencia que nos ha hecho crecer, y quedarán en nuestra memoria.

Finalmente, a todos mis maestros que me han dado la oportunidad de aprender lo mejor de cada uno de ellos, que han sido testigos y forjadores de mi crecimiento académico y personal, especialmente a las doctoras: Esther Guadalupe Guevara Sanginés, Lorena Estrada Aguilar y Teresa Barrón Tapia.

ÍNDICE

<u>RESUMEN</u>	4
<u>AGRADECIMIENTOS</u>	5
1. <u>MARCO TEÓRICO</u>	7
a) <u>INTRODUCCIÓN</u>	7
b) <u>ANTECEDENTES</u>	8
2. <u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	14
3. <u>JUSTIFICACIÓN</u>	15
4. <u>HIPÓTESIS</u>	16
5. <u>OBJETIVOS</u>	17
a) GENERAL	17
b) ESPECÍFICOS	17
6. <u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	18
7. <u>RESULTADOS</u>	22
a) TABLAS Y GRÁFICAS	24
b) ICONOGRAFÍA BASAL Y DEL SEGUIMIENTO	29
8. <u>DISCUSIÓN</u>	32
9. <u>CONCLUSIÓN</u>	37
10. <u>ANEXOS</u>	38
11. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	42

1. MARCO TEÓRICO

A) INTRODUCCIÓN.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante que afecta entre el 1 y 4% de la población.^(1, 2) Es una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas, se asocia a diferentes enfermedades concomitantes que determinan una reducción significativa de la calidad de vida por su impacto en los ámbitos físico, emocional, sexual, laboral y económico.^(3, 4) Clínicamente afecta principalmente piel cabelluda, abdomen, región sacra, codos y rodillas. Se caracteriza por placas eritematosas con escama gruesa plateada en la superficie, bien delimitadas. De acuerdo a su presentación se clasifica en psoriasis en placas, de piel cabelluda, gotas, palmo-plantar, invertida y eritrodérmica.⁽²⁾

La prevalencia de lesiones en palmas y plantas se encuentra hasta en el 17.4% de los pacientes con psoriasis. Sin embargo, hasta el 86.3% de los pacientes con psoriasis palmo-plantar presentan lesiones en otra parte del cuerpo. La enfermedad aparece por igual en hombres y mujeres, con un inicio promedio entre los 25 y 53 años de edad.^(1, 2, 5)

B) ANTECEDENTES

Aunque las palmas y plantas representan tan solo el 4% de la superficie corporal total, esta enfermedad es altamente resistente a tratamiento y tiene mayor impacto en el deterioro de la calidad de vida comparado con pacientes con psoriasis sin lesiones en palmas y plantas. ^(1, 2, 6)

Clínicamente la psoriasis palmoplantar (PPP) se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, con escama gruesa plateada en la superficie, similar a psoriasis en placas. Los pacientes desarrollan engrosamiento de las placas que puede progresar a fisuras dolorosas. Se presenta de manera simétrica con mayor frecuencia, pero puede iniciar de manera unilateral y progresar de forma bilateral. ⁽¹⁾

En la PPP, existen diferentes presentaciones clínicas, entre las más comunes se encuentran la variedad hiperqueratósica que representa el 50% de los casos, la variedad pustular presente en el 16% de los casos y la forma mixta en el 12% de los casos, aunque no se especifica la variedad clínica en el 20% de los casos, en un estudio retrospectivo de 150 paciente. ⁽⁶⁾

La pustulosis palmo plantar es una variante que se caracteriza por múltiples pústulas estériles que se agrupan sobre palmas y plantas. Aparecen de forma aguda sobre las placas de psoriasis palmoplantar crónicas. Este tipo de presentación representa la forma más grave de PPP. La distinción entre psoriasis palmo plantar y pustulosis palmo-plantar es controversial. Lo más sobresaliente es que el 90% de los pacientes con pustulosis palmoplantar presentan placas de psoriasis en palmas y plantas. ⁽⁶⁻⁸⁾

De acuerdo a la calidad de vida, los pacientes con psoriasis palmoplantar presentan enfermedad grave en el 34% de los casos, enfermedad moderada en el 50% de los casos y enfermedad leve en el 18% de los casos. ⁽⁶⁾

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, con predisposición genética, que explica la variabilidad fenotípica, y se asocia a diversos factores ambientales y autoinmunes. ^(9, 10)

La herencia de la psoriasis es poligénica, con una concordancia variable, en gemelos monocigóticos del 72% y dicigóticos del 23%. Se han descrito diversos antígenos leucocitarios humanos (HLA) relacionados a psoriasis, como lo son el HLA B13, B17, B37, Bw16. Sin embargo, el más importante es el HLA-Cw6 que se encuentra hasta en el 90% de los pacientes. Por otro lado, la pustulosis de palmas y plantas se asocia al HLA Aw12 y HLA Bw35. ^(10, 11)

Se han identificado 9 genes asociados que predisponen el desarrollo de la psoriasis, que se denominan PSORS de los cuales, el más importante el PSORS1, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, que coincide con la región del HLA. ⁽⁹⁾

Existen diversos factores desencadenantes de psoriasis en individuos genéticamente predispuestos, entre los más importantes destacan el trauma o fenómeno de Koebner; infecciones: bacterianas principalmente por estreptococos y virales como VIH; factores endocrinológicos como hipocalcemia; hábitos como el tabaquismo, consumo de alcohol; así como el uso de fármacos como el litio, beta-bloqueadores y antipalúdicos. ⁽¹¹⁾

Aunque los mecanismos fisiopatológicos no se conocen por completo, la psoriasis se considera una enfermedad inflamatoria y autoinmune, mediada por células T, que produce hiperplasia de la epidermis, recambio epidérmico acelerado, angiogénesis e infiltración de linfocitos y neutrófilos. En la fisiopatogenia de la enfermedad intervienen elementos tanto de la inmunidad innata como las células dendríticas, neutrófilos, macrófagos y células Natural Killer (NK) así como elementos de la inmunidad adaptativa como linfocitos T CD4+ y CD8+, múltiples citocinas que las activan. ^(9, 11)

En las placas psorásicas se observan niveles elevados de interleucinas (IL) 2 y 12 que regulan la actividad de células NK, las cuales producen predominantemente IFN- α . En las etapas iniciales y/o de exacerbación de la psoriasis se observa activación de células dendríticas, que producen citocinas como TNF- α e IL-23, que promueven el desarrollo de subpoblaciones de células T, con predominio de Th1, y Th17. Estas subpoblaciones de células T inducen cambios vasculares y epidérmicos característicos de psoriasis. El TNF- α interviene en la regulación de la producción inicial de citocinas en especial de IFN γ , y el transductor de señales y activador de transcripción (STAT), que activan genes que amplifican la respuesta inflamatoria. ^(9, 10)

Aunque existe evidencia que indica que la psoriasis se comporta como una enfermedad autoinmune, no se ha definido el auto antígeno blanco. Se sugiere que el péptido endógeno antimicrobiano LL37, que se expresa en los queratinocitos, es liberado en respuesta infección y daño tisular, que activa las células dendríticas plasmocitoides con la producción de IFN- α . ^(11, 12)

Se han identificado citocinas como IL-17A, IL-22, oncostatin M, IL-1 α y TNF- α , las cuales regulan señales que actúan en los queratinocitos, estas señales producen modelos inflamatorios similares a psoriasis. Entre los linfocitos T encontrados en las lesiones de psoriasis se han identificado subpoblaciones de linfocitos T colaboradores Th1 CD4+ , linfocitos T citotóxicos CD8+, Th17 y células T reguladoras. ⁽⁹⁾

La psoriasis es un modelo de enfermedad Th1 en la que existen niveles elevados de citocinas como IFN γ , TNF- α , IL-12. Sin embargo, actualmente se considera que la vía Th17/IL-23 desempeña un papel protagónico en la fisiopatología de la enfermedad. Los linfocitos Th17 producen citocinas proinflamatorias como IL-17A, IL-17F, IL-22 e IL-26, las cuales activan los queratinocitos, estimulan la proliferación y producción de citocinas proinflamatorias. ^(9, 13)

La IL-23 es una citocina dimérica compuesta por la subunidad, p19 y p40. La subunidad p19 es un componente único de la IL-23, mientras que la subunidad p40, es una subunidad que se comparte entre la IL23 y la IL-12. La IL-12 activa principalmente a las células Th1 mientras que la IL-23 interviene en la activación de células Th17. La IL-23 es producida por los queratinocitos y células presentadoras de antígenos, especialmente por células de Langerhans, macrófagos y células dendríticas. Esta interleucina induce la hiperplasia epidérmica, la acantosis y la hiperqueratosis, su aumento *in vitro* produce un fenotipo psoriasiforme. Se ha detectado sobreexpresión de IL-23 en las células dendríticas de las placas de psoriasis, así como sobreexpresión de precursores de IL-23 como las subunidades p19 y 40 en piel sana de pacientes con psoriasis. ^(12, 13)

Los mecanismos fisiopatológicos de la PPP, no se conocen por completo. El fenómeno de Koebner es un elemento bien descrito en psoriasis, que se encuentra implicado en el desarrollo de lesiones en manos y pies. ⁽¹⁾ Existen hipótesis que estipulan que el microtrauma y la presión adicional en la piel, causa el fenómeno de Koebner, por lo que los pacientes con psoriasis palmoplantar tienen lesiones en la palma dominante. Los sensibilizantes de contacto también juegan un papel importante, ya que los pacientes con PPP muestran con mayor frecuencia pruebas de parche positivas en comparación con los pacientes sin afección palmo plantar. ^(8, 14)

A nivel molecular se ha encontrado evidencia de niveles elevados de IL-23 en la psoriasis palmo plantar, pero no se han encontrado diferencias en los niveles de IL-23 en las lesiones de palmas en comparación con las placas de psoriasis del resto del cuerpo. ⁽¹⁵⁾

La PPP se considera grave por el gran impacto que produce en la calidad de vida de los pacientes de quienes la padecen, además es una variante de difícil control. Entre los tratamientos aprobados para el manejo de la psoriasis palmoplantar se encuentran, fototerapia, agentes sistémicos como ciclosporina, metotrexate, acitretina y agentes biológicos anti TNF- α como adalimumab, etanercept, infliximab; y anti IL-12-23 como ustekinumab. Los anti IL-12-23 pueden ser empleados individualmente, o combinados con tratamientos tanto tópicos, como sistémicos. El uso de 2 o más fármacos pueden no ser apropiadas por el potencial de toxicidad hepática, renal, metabólica o inmunosupresión. La decisión terapéutica debe estar basada en la experiencia clínica del médico tratante y en las características de cada paciente. ⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

El tratamiento sistémico o biológico está indicado en pacientes con psoriasis de moderada a grave, que cumplan alguna de las siguientes condiciones: ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

- a) No controlable con tratamiento tópico;
- b) Formas extensas BSA \geq 10%;
- c) Gravedad de la enfermedad PASI \geq 10;
- d) Rápida progresión;
- e) Compromiso de áreas visibles;

f) Limitación funcional que se presenta especialmente en las formas palmo plantar, genital y articular;

- g) Con percepción de gravedad subjetiva (DLQI \geq 10);
- h) Eritrodermia o psoriasis pustulosa extensa;
- i) Asociada a artropatía psoriásica.

Los medicamentos biológicos están indicados de forma general en el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada/grave que no han respondido a otros tratamientos sistémicos, o en pacientes que tienen contraindicación o presentan intolerancia o efectos adversos a otro tratamiento sistémico. Sin embargo, en la mayoría de los ensayos clínicos con agentes biológicos, se excluyen pacientes con psoriasis palmo-plantar, debido a su baja frecuencia y mala respuesta a el tratamiento. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Se considera que los pacientes no han respondido a otros tratamientos en los siguientes casos:

1. Pacientes en quienes no se consigue un control eficaz con los agentes sistémicos disponibles, solos o en combinación.
2. Pacientes que presentan recaídas rápidas en menos de 3 meses, después de suspender cualquier tipo de tratamiento.
3. Pacientes que requieren dosis altas de tratamiento sistémico clásico con riesgo de desarrollar efectos adversos por toxicidad aguda o acumulada.
4. Pacientes con intolerancia a algún tratamiento sistémico.

En el caso de falla terapéutica primaria o secundaria, existen 3 alternativas posibles: aumentar la dosis del tratamiento, cambiar de biológico y combinar otros medicamentos tanto tópicos como sistémicos.^(20, 21)

En la mayoría de los pacientes, la máxima eficacia terapéutica de todos los agentes biológicos disponibles para el tratamiento de la psoriasis se consigue en un plazo inferior o igual a 6 meses. El objetivo terapéutico del tratamiento de mantenimiento debe ser mantener la eficacia a largo plazo, para lo que se deben tener en cuenta posibles ajustes de la dosis o de los intervalos de tratamiento durante periodos de tiempo adecuados, combinaciones con otros tratamientos tópicos, fototerapia o sistémicos y, si procede, modificar factores como la obesidad o el sedentarismo.^(18, 21, 22)

En relación con la psoriasis palmoplantar, no existe información suficiente que permita establecer recomendaciones definitivas acerca de cuál es el biológico preferible frente a un fracaso primario o secundario de otro tratamiento sistémico o biológico.⁽¹⁸⁾ Se ha demostrado que en pacientes con fracaso a otros tratamientos sistémicos o biológicos, es posible conseguir una respuesta Δ PASI 75 a las 12 semanas de tratamiento, en el 49% de los pacientes, con el uso de ustekinumab.^(23, 24)

Uso de Ustekinumab en psoriasis palmo-plantar

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA en el uso en psoriasis en placas dirigido contra la subunidad 40 de las IL 12/23. Al unirse a la subunidad p40 bloquea la unión de las IL 12/23 con sus receptores por lo que se impide la diferenciación de los linfocitos T colaboradores hacia Th1 y Th17, lo que reduce la liberación de IL-17 y señales subsecuentes de diferenciación y producción de citocinas.⁽²³⁻²⁵⁾

En los casos de pacientes con PPP tratados con ustekinumab solo hay algunos reportes de casos y series de casos que están disponibles, con resultados contradictorios.^(22, 24-29)

Morales-Múnera y colaboradores, describieron 5 pacientes con PPP, de entre 30 y 50 años de edad. Los pacientes habían sido tratados con anti-TNF- α sin mostrar mejoría clínica. Se administró ustekinumab a dosis 45mg subcutáneos, seguido de una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. El seguimiento de los pacientes se llevó en promedio durante 15 meses, durante este tiempo, en los 5 pacientes se inició la mejoría de las lesiones en la semana 3 posterior a la primera aplicación, hasta alcanzar remisión completa de las lesiones en la semana 20 después de la aplicación de la dosis inicial. La respuesta se mantuvo durante todo el seguimiento de los pacientes y no se documentó ningún efecto secundario durante el tratamiento.⁽²⁶⁾

Gerdes y colaboradores, reportaron una serie de 4 pacientes de entre 49 y 70 años de edad, con diagnóstico de PPP recalcitrante a otros tratamientos como ciclosporina, PUVA, acitretina, efalizumab, adalimumab, metotrexate, infliximab, esteroides tópicos y sistémicos. En un paciente con peso mayor a 100kg, se inició tratamiento con ustekinumab a dosis de 90mg subcutáneos, un mes posterior a la aplicación presentó exacerbación de las lesiones por lo que se suspendió el tratamiento. En los otros tres pacientes con peso menor a 100kg, se administró ustekinumab con una dosis inicial y a las 4 semanas de 45mg. Dos de estos pacientes mostraron reducción significativa en el DLQI por lo que se continuó el tratamiento con ustekinumab cada 12 semanas. El cuarto paciente mostró remisión completa de lesiones activas, con disminución del DLQI en 10 puntos, después de la primera aplicación, pero a la semana 12 mostró nuevas lesiones, por lo que el paciente decidió suspender el tratamiento. ⁽²⁸⁾

Unamuno-Bustos y colaboradores, reportaron un paciente con psoriasis palmo plantar grave que había tenido falla a varios tratamientos previos como ciclosporina, adalimumab, acitretina, metotrexate, PUVA, efalizumab, etanercept, adalimumab, esteroides tópicos y sistémicos. Se administró ustekinumab a dosis 45mg subcutáneos, seguido una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. El paciente presentó remisión completa de las lesiones, a la semana 16 de seguimiento. Al paciente se le dio seguimiento durante 8 meses, sin presentar lesiones nuevas. En este caso no se reportaron efectos adversos al medicamento. ⁽²⁹⁾

Bulai-Livideanu y colaboradores, describieron a dos pacientes con psoriasis palmo plantar que no respondieron a otros tratamientos como adalimumab, etanercept infliximab, metotrexate, fototerapia, acitretina y esteroides tópicos por más de 8 años de tratamiento. A uno de los pacientes, con peso de 95 kg, se inicio el tratamiento con ustekinumab con dosis de 45mg, seguido de una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. Después de 7 meses de tratamiento y 3 aplicaciones de ustekinumab, se reportó mejoría del 85%. El otro paciente, con peso de 100kg, se inició el tratamiento con dosis de 90mg de ustekinumab. Este paciente mostró remisión completa de las lesiones un mes posterior a la administración de una sola dosis de ustekinumab, por lo que se continuó el tratamiento con la aplicación de la segunda dosis de 90mg, 4 semanas después de la primera dosis, y dosis subsecuentes de 90mg cada 12 semanas, se dio seguimiento por 4 meses en los que se mantuvo la remisión completa de las lesiones y no se reportaron efectos adversos al medicamento, durante el seguimiento de los pacientes. ⁽³⁰⁾

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La psoriasis palmo-plantar (PPP) es una variante poco frecuente de psoriasis que afecta las palmas y plantas. Se manifiesta clínicamente con placas eritemato-escamosas con o sin pústulas y fisuras que se asocian a dolor, limitación funcional para realizar actividades manuales y deambulaci3n. Aunque las palmas y las plantas solo conforman el 4% de la superficie corporal, tiene gran impacto en la calidad de vida y es altamente resistente a tratamiento, comparado con pacientes con psoriasis sin lesiones en palmas y plantas. ^(1, 2, 31)

No existen guías estandarizadas para el tratamiento de PPP. Los estudios de investigaci3n excluyen pacientes con psoriasis palmo-plantar ya que este subtipo es particularmente resistente al tratamiento. Por lo que la informaci3n del tratamiento de PPP es limitada ^(3, 4).

Es de nuestro inter3s conocer la respuesta de pacientes con PPP tratados con ustekinumab.

3. JUSTIFICACIÓN

El elevado costo de los fármacos biológicos, la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico y los escasos estudios en pacientes con psoriasis palmo-plantar existentes, hacen necesario el desarrollo de estudios, cuyo objetivo debe ser proporcionar el máximo beneficio terapéutico a los pacientes, brindar mayor evidencia científica y servir de guía para la prescripción eficaz y segura.

La PPP es una variante poco frecuente por lo que generalmente es excluida de ensayos clínicos. No tienen una buena respuesta al uso de otros medicamentos o con frecuencia tienen respuesta paradójica. Por otro lado el ustekinumab brinda un mecanismo de acción diferente a otros biológicos anti-TNF, por lo que es de nuestro interés demostrar su efectividad en psoriasis palmo-plantar.

4. HIPÓTESIS

- Los pacientes con psoriasis palmo-plantar resistente a otros tratamientos sistémicos y biológicos, responden eficazmente a ustekinumab para controlar signos y síntomas a dosis de 45 mg para pacientes con peso menor de 100kg y dosis de 90mg para pacientes con peso mayor de 100kg, administrada en la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas.

HIPÓTESIS ALTERNA

- Los pacientes con psoriasis palmo-plantar resistente a otros tratamientos sistémicos y biológicos, NO responden eficazmente a ustekinumab para controlar signos y síntomas a dosis de 45 mg para pacientes con peso menor de 100kg y dosis de 90mg para pacientes con peso mayor de 100kg.

5. OBJETIVO GENERAL

- Demostrar la eficacia del tratamiento con ustekinumab en psoriasis palmo-plantar, en pacientes que acuden a consulta al servicio de Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Validar la dosis de ustekinumab efectiva en el tratamiento de psoriasis palmo-plantar.
- Valorar los cambios en las escalas PASI modificado y DLQI para pacientes con psoriasis palmo-plantar en tratamiento con ustekinumab, en las semanas 4 y después cada 12 semanas.
- Evaluar la seguridad y efectos adversos el uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis palmo-plantar .

MATERIAL Y MÉTODOS

Para evaluar la eficacia del tratamiento con ustekinumab en psoriasis palmoplantar se diseñó un estudio en dos fases. En la fase 1 del presente estudio se diseñó un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal, y observacional en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de psoriasis palmoplantar que acudieron al servicio de Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE y que fueron tratados con ustekinumab, durante el periodo de Enero de 2011 a Agosto de 2016. En la hoja de recolección de datos se registraron las variables a estudiar (Anexo 1). Los datos fueron obtenidos del expediente clínico y del archivo iconográficos del servicio.

El estudio fue autorizado por el comité de ética institucional y está apegado a la normatividad vigente de investigación en salud en nuestro país.

Se midió la severidad de la psoriasis mediante las escalas PASI (Anexo 2), DLQI (Anexo 3) y se notificaron los eventos adversos en la hoja de recolección de datos (Anexo 1), en cada visita, a la semana 0, 4 y después cada 12 semanas. Se tomaron fotografías clínicas de las lesiones para documentar y comparar visualmente la respuesta al tratamiento en cada visita.

El tratamiento consistió en la aplicación de ustekinumab 45 mg subcutáneo a la semana 0, 4 y después cada 12 semanas.

En la fase 2, se llevará a cabo un estudio, prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo. Se reclutarán a pacientes nuevos con psoriasis palmo plantar, se les dará tratamiento con ustekinumab, y se realizará seguimiento previa firma de consentimiento bajo información (Anexo 4), se recolectarán los datos de los pacientes en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Edad	Edad en años cumplidos a su ingreso	Años	Cuantitativa discreta
Sexo	1: Masculino 2: Femenino	1: Masculino 2: Femenino	Cualitativa nominal

Tiempo de evolución de la psoriasis	Tiempo en años del diagnóstico de Psoriasis a la fecha.	Años	Cuantitativa discreta
PASI Modificado Índice de severidad de psoriasis.	Instrumento validado que mide y evalúa el grado de eritema, infiltrado y descamación (en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve; 2, moderado; 3, marcado, y 4, muy marcado o grave) de las lesiones psoriásicas con relación al porcentaje del área topográfica comprometida. La escala es de 0 a 72 puntos.	1: Leve: puntuación menor a 7 2: Moderado: de 7-10 3: Grave mayor de 10.	Cualitativa ordinal
Impacto de la enfermedad en la calidad de vida	DLQI: índice de calidad de vida.	1: Leve:, DLQI menor a 5. 2: Moderado: DLQI 5-10. 3: Grave: DLQI mayor a 10.	Cualitativa ordinal

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

PASI modificado: El índice de severidad de la psoriasis palmo-plantar. (Anexo 2)

Evalúa el grado de eritema, pústulas y descamación (en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve; 2, moderado; 3, grave y 4, muy grave) de las lesiones psoriásicas con relación al porcentaje del área topográfica comprometida, dando una puntuación de 0 a 72 (**leve: puntuación menor a 7; moderado: de 7 a 10, y grave: mayor de 10**).

PPP PASI se calcula de la siguiente manera : [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.2 (palma derecha)] + [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.2 (palma izquierda)+ [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.3 (planta derecha)] + [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.3 (planta izquierda)]

Efecto adverso: Se trata de un incidente desfavorable, hecho inesperado, percance terapéutico, lesión iatrogénica u otro suceso infortunado no relacionado con la historia natural de la enfermedad que ocurre en asociación directa con la atención médica.

Fallo terapéutico primario se define como la incapacidad de alcanzar una respuesta de al menos 50% de mejoría con respecto al PASI basal (Δ PASI 50) a las 24 semanas del tratamiento. Aunque éste se considera el criterio fundamental para decidir el fallo terapéutico, deberá confirmarse de forma individual, a partir del criterio conjunto del médico y el paciente en función del impacto subjetivo del beneficio, la historia terapéutica y las posibilidades alternativas.

Fallo terapéutico secundario la pérdida de respuesta Δ PASI 50 durante la fase de mantenimiento del tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Fase 1

- Pacientes con psoriasis palmo-plantar
- Cualquier género
- Con expediente en el servicio de Dermatología

Fase 2

- Disponibilidad para ser evaluado a la semana 0, 4, y después cada 12 semanas
- Firma de consentimiento bajo información

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Fase 1

- No se cuente con expediente

Fase 2

- Uso de agentes tópicos como: esteroides, alquitrán de hulla, ácido salicílico, inhibidores de calcineurina, urea ó retinoides, 2 semanas previas.
- Uso de medicamentos sistémicos como: esteroides, retinoides, ciclosporina ó metotrexate, en las ultimas 4 semanas.
- Uso de fototerapia en las ultimas 4 semanas.
- Embarazo

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que retiren su consentimiento para continuar en el protocolo.
- Pacientes que se pierdan en el seguimiento.
- Pacientes que presenten alguna respuesta adversa grave al tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En la fase 1 del estudio, se utilizó estadística descriptiva con lo cual se decidió reportar las variables como rango, media, mediana, moda, proporciones o porcentajes. Los datos que se analizaron son datos demográficos como edad, sexo, tiempo de evolución de psoriasis, PASI y calidad de vida de los pacientes con psoriasis palmo plantar.

6. RESULTADOS

Se incluyeron los datos de 3 pacientes con psoriasis palmo-plantar que acudieron a consulta al servicio de Dermatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, en la ciudad de México, entre el primero de Enero del 2011 y el primero de agosto de 2016. De los 3 pacientes analizados, 2 (67%) pacientes corresponden al sexo femenino y un paciente (33%) corresponde al sexo masculino (Gráfica 1). El rango de edad fue desde 35 hasta 58 años edad, con una media de 49 años. La edad de diagnóstico varió entre los 18 hasta 50 años, con una media de 32 años. El tiempo de evolución de la enfermedad varió entre 3 años y 15 años con una media de 12 años (Tabla 1).

De acuerdo a la gravedad de la enfermedad los tres pacientes mostraron manifestaciones graves de psoriasis palmoplantar. Además los pacientes presentaban falla al tratamiento tópico como calcipotriol, esteroides tópicos, ácido salicílico, urea, pimecromilus, alquitrán de hulla, así como falla a tratamientos sistémicos como etanercept, metotrexate, adalimumab, isotretinoína, infliximab, previo al inicio del tratamiento con ustekinumab (Tabla 1).

Al inicio del estudio el PASI de los pacientes se encontró entre 7.2 hasta 10.2 con una media de 9.2 puntos, El DLQI basal se encontró desde 5 hasta 20 puntos con una media 13 puntos. Después de la aplicación de ustekinumab se observó un PASI final entre 0 y 1 puntos, con una media de 0.46 puntos, y el DLQI se encontró entre 1 y 2 puntos, con una media de 1.6 puntos (Tabla 2) (Gráficas 2 y 3).

Reporte de casos

Caso 1

Paciente femenino de 35 años de edad, con dermatosis diseminada a cabeza, extremidades superiores e inferiores, que predomina en piel cabelluda y en toda la superficie de palmas y plantas, constituida por placas eritematoescamosas, de forma cartográficas con límites irregulares bien definidos, de superficie queratósica, en algunas áreas presenta fisuras y en otras escama amarillenta, gruesa y adherente (Figura 1a). La dermatosis tenía 6 años de evolución, asociada a dolor plantar incapacitante, dolor articular sin datos de artritis y sensación de ruptura cutánea al caminar. La paciente fue tratada con etanercept, metotrexate, adalimumab, isotretinoína e infliximab, además de la aplicación de calcipotriol, esteroides tópicos, ácido salicílico, urea, pimecrolimus, y alquitrán de hulla, sin mejoría. Previo al inicio de ustekinumab, la paciente

presentó un PASI de 10.2 y DLQI de 14 puntos, con un peso de 50kg, por lo que la paciente recibió dosis de ustekinumab de 45mg. Se aplicó una dosis basal y otra dosis a las 4 semanas y se valoró a la paciente en la semana 16, donde se encontró disminución importante de las lesiones (Figura 1b), con un PASI de 2.2 puntos y un DLQI de 6 puntos. La paciente fue valorada en la semana 28, se documentó disminución clínica significativa, con PASI de 1 punto (Gráfica 2) y DLQI de 2 puntos (Gráfica 3). La mejoría persistía en la semana 41 sin presentar nuevas lesiones. En la semana 52 de tratamiento se documentó un PASI de 1.8 puntos y DLQI de 6 puntos, la paciente presentó infección de vías aéreas superiores en la semana 46, que se asoció a la reactivación de las lesiones.

Caso 2

Paciente femenino de 54 años de edad, con dermatosis diseminada a extremidades superiores e inferiores, que predomina en la superficie de palmas y plantas, constituida por múltiples placas eritematoescamosas, de formas cartográficas con límites irregulares bien definidos, con escama amarillenta adherente en la superficie, en algunas áreas se presentaron pústulas y fisuras (Figura 2a). Esta dermatosis tenía 4 años de evolución y estaba asociada a dolor incapacitante. La paciente presenta antecedentes personales patológicos de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina e hipertensión arterial sistémica en tratamiento con valsartán. La paciente fue tratada con metotrexate, esteroides tópicos, sin mejoría, por lo que se inició adalimumab, sin embargo a la tercera dosis presentó exacerbación súbita de las lesiones, se desarrollaron múltiples pústulas milimétricas que confluyen formando placas eritematosas y en algunas áreas placas queratósicas en la superficie. Por este motivo se suspendió el adalimumab y se decidió iniciar tratamiento con ustekinumab, en ese momento la paciente tenía un PASI de 7.2 y DLQI de 20 puntos, con un peso de 60kg la paciente recibió ustekinumab a dosis de 45mg y fue valorada 4 semanas posteriores, donde mostró mejoría de las lesiones (Figura 2b). La paciente se valoró a la semana 16, donde se encontraron los valores del PASI de 0.4 puntos (Gráfica 2) y un DLQI de 2 puntos (Gráfica 3). No se reportaron eventos adversos durante el seguimiento de esta paciente.

Caso 3

Paciente masculino de 58 años de edad, con dermatosis diseminada a extremidades superiores e inferiores, que afecta la superficie de palmas y plantas, constituida por múltiples pústulas milimétricas ovales, algunas se agrupan en racimos y otras forman placas eritematosas de formas cartográficas con límites irregulares mal definidos de superficie queratósica, en algunas áreas se presenta escama gruesa y adherente (Figura 3a). La dermatosis tenía 40 años de evolución, la cual está asociada a dolor plantar incapacitante. La paciente fue tratada con etanercept, metotrexate, adalimumab e isotretinoína, además de aplicación de calcipotriol, esteroides tópicos, ácido salicílico, urea, pimecrolimus, y alquitrán de hulla, sin mejoría, por lo que se decide iniciar tratamiento con ustekinumab. Previo al inicio de ustekinumab la paciente presenta

un PASI de 10.2 y DLQI de 5 puntos, con un peso de 84 kg la paciente recibió ustekinumab a dosis de 45mg y fue valorada 4 semanas posteriores, donde mostró mejoría clínica sin aparición de nuevas lesiones (Figura 3b), con valores del PASI en 0 puntos (Gráfica 2) y del DLQI en 1 punto (Gráfica 3). La paciente se valoró a la semana 16, donde se encontró persistencia de la mejoría clínica, sin embargo por falta de disponibilidad del medicamento se reinició tratamiento con metotrexate 15mg/ semanales y se revaloró a la paciente en la semana 30, en donde se encontró exacerbación de la dermatosis previa, con la aparición de nuevas lesiones. No se reportaron eventos adversos durante el seguimiento de esta paciente.

El tratamiento con ustekinumab se suspendió en los 3 pacientes por falta de disponibilidad del medicamento. Ninguno de los pacientes presentó eventos adversos serios.

6.1. TABLAS Y GRÁFICAS

Gráfica 1: Sexo de los pacientes tratados con ustekinumab

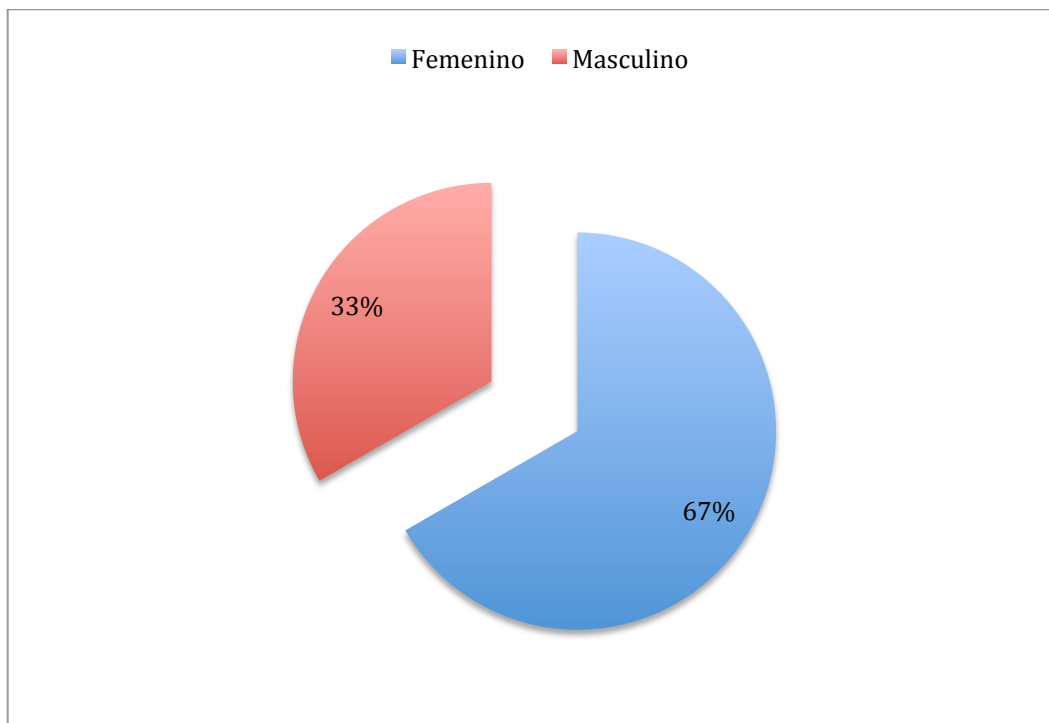


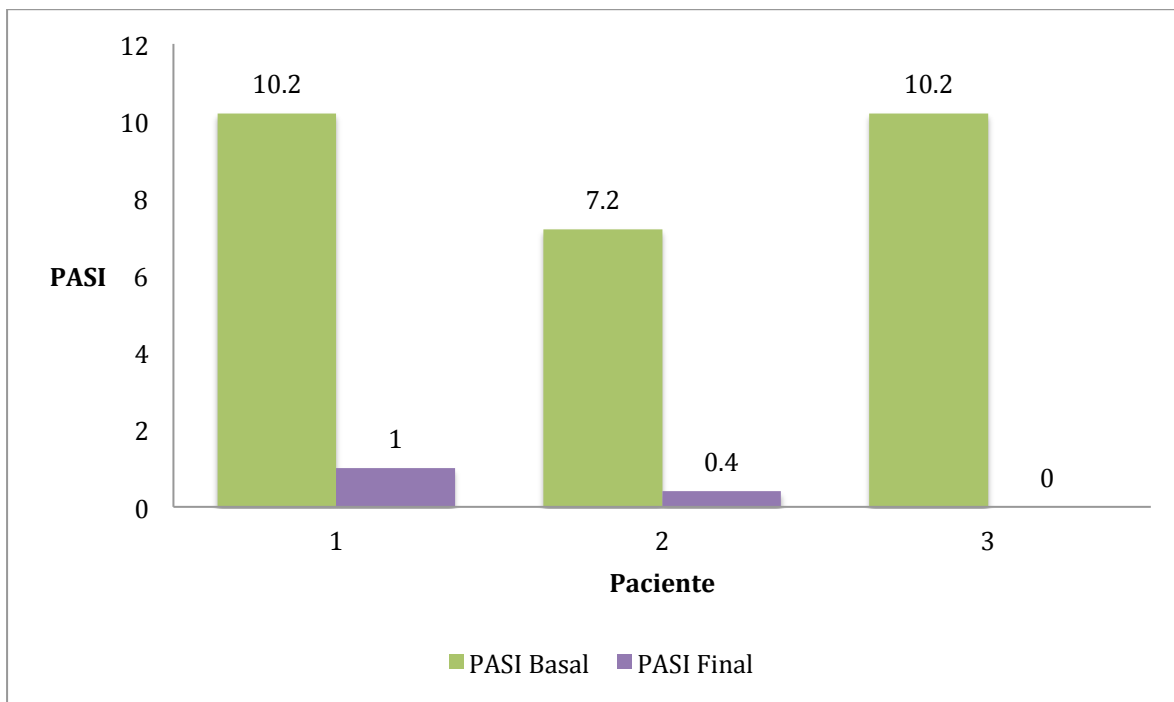
Tabla 1: Datos demográficos y evolución clínica

Paciente	1	2	3
Edad	35	54	58
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino
Antecedentes Heredofamiliares	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Comorbilidades	Ninguna	Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión arterial sistémica	Ninguna
Tabaquismo	Si	Si	Si
Peso	50kg	60kg	84Kg
Edad de diagnóstico	29	50	18
Tiempo de evolución	6 años	4 años	40 años
Tratamientos Sistémicos Previos	Etanercept Metotrexate Adalimumab Isotretinoína Infliximab	Metotrexate Adalimumab	Metotrexate Adalimumab Etanercept Isotretinoína
Tratamientos Tópicos Previos	Calcipotriol Fluocinolona Acido salicílico Urea Pimecrolimus Alquitrán de hulla	Fluocinolona	Urea Fluocinolona Alquitrán de hulla Ácido salicílico Pimecrolimus Calcipotriol
Fecha de Inicio Ustekinumab	19.03.14	25.07.14	10.07.14
Fecha de Finalización Ustekinumab	20.07.13	14.11.14	06.02.15
PASI Basal	10.2	7.2	10.2
PASI Final	1	0,4	0
DLQI Basal	14	20	5
DLQI Final	2	2	1
Eventos adversos	Infección de vías aéreas superiores	Ninguno	Ninguno
Seguimiento en semanas	52 semanas	28 semanas	28 semanas
Numero de aplicaciones	5	2	2

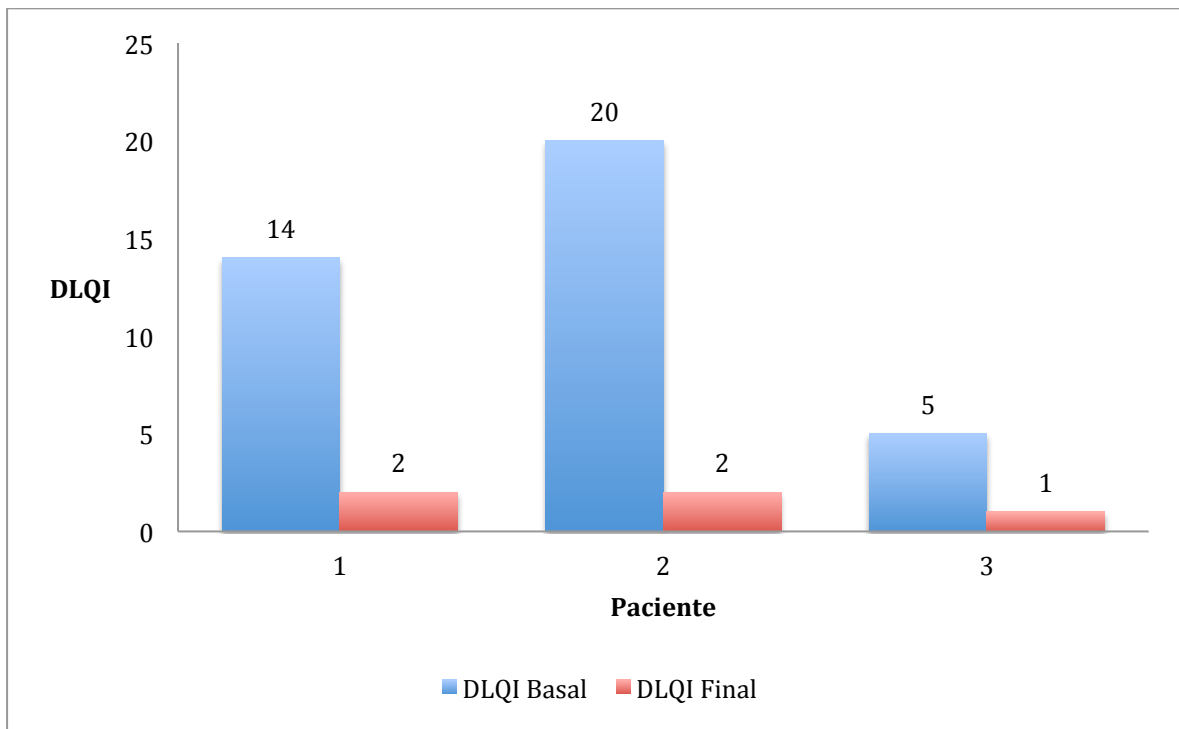
Tabla 2: Comparación del PASI y DLQI basal con PASI y DLQI final, mínimo, máximo y media.

Tamaño	N	Mediana [Mín-máx]
PASI Basal	3	9.2 [7.2-10.2]
PASI Final	3	0.46 [0.4-2]
DLQI Basal	3	13 [5-20]
DLQI Final	3	1.6 [2]

Gráfica 2: Cambios en el PASI basal y posterior a tratamiento con ustekinumab.



Gráfica 3: Cambios en el DLQI basal posterior a tratamiento con ustekinumab.



6.2. ICONOGRAFÍA BASAL Y DEL SEGUIMIENTO

Paciente 1

Figura 1a. Lesiones en palmas y plantas, previas al tratamiento.



Figura 1b. Lesiones en palmas y plantas, posteriores a tratamiento.

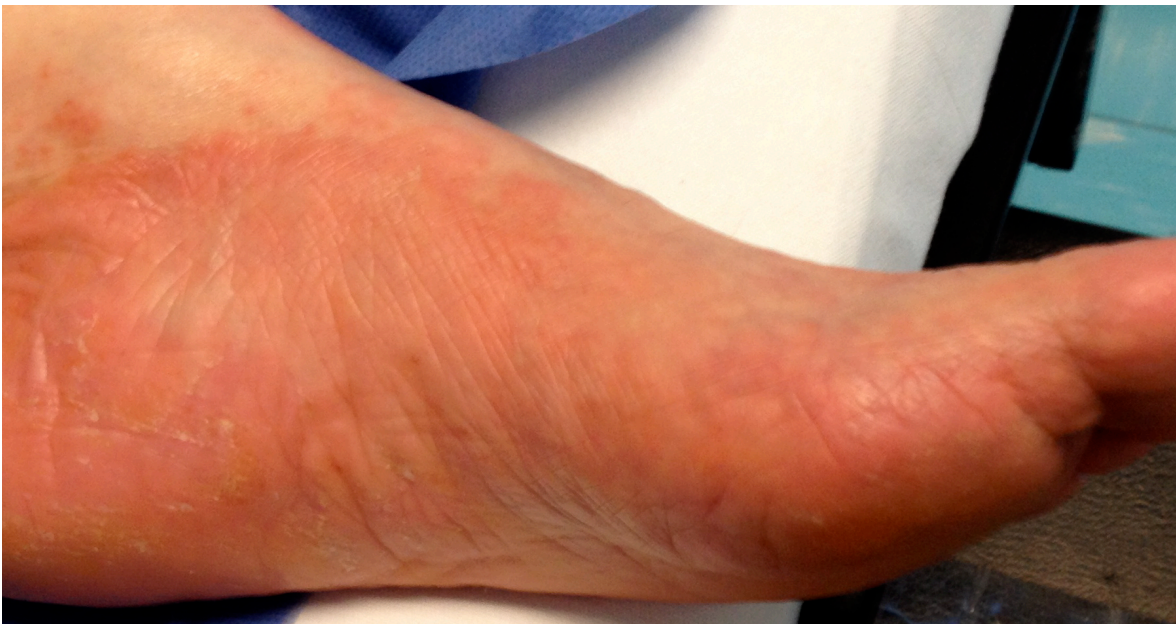


Paciente 2

Figura 2a. Lesiones en palmas y plantas, previas al tratamiento.



Figura 2b. Lesiones en plantas, posterior al tratamiento.



Paciente 3

Figura 3a. Lesiones en palmas, plantas y región pretibial, previas al tratamiento.



Figura 3b. Lesiones en dorso de piel, plantas y región pretibial, posteriores al tratamiento



7. DISCUSIÓN

Solo hay algunos reportes de casos y series de casos de pacientes con PPP tratados con ustekinumab, con resultados contradictorios. ^(22, 24-29)

Morales-Múnera y colaboradores, describieron 5 pacientes con PPP, de entre 30 y 50 años de edad. Los pacientes habían sido tratados con anti-TNF- α sin mostrar mejoría clínica. Se administró ustekinumab a dosis 45mg subcutáneos, seguido una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. El seguimiento de los pacientes se llevo en promedio durante 15 meses, durante este tiempo, en los 5 pacientes se inició la mejoría de las lesiones, en la semana 3 posterior a la primera aplicación, hasta alcanzar remisión completa de las lesiones en la semana 20 después de la aplicación de la dosis inicial de ustekinumab. La respuesta se mantuvo durante todo el seguimiento de los pacientes y no se documentó ningún efecto secundario durante el tratamiento. ⁽²⁶⁾

Gerdes y colaboradores, reportaron una serie de 4 pacientes de entre 49 y 70 años de edad, con diagnóstico de psoriasis palmo-plantar recalcitrante a otros tratamientos como ciclosporina, PUVA, acitretina, efalizumab, adalimumab, metotrexate, infliximab, esteroides tópicos y sistémicos. En un paciente con peso mayor a 100kg, se inició tratamiento con ustekinumab a dosis de 90mg subcutáneos, un mes posterior a la aplicación presentó exacerbación de las lesiones por lo que se suspendió el tratamiento. En los otros tres pacientes con peso menor a 100kg, se administró ustekinumab con una dosis inicial y a las 4 semanas de 45mg. Dos de estos pacientes mostraron reducción significativa en el DLQI por lo que se continuó el tratamiento con ustekinumab cada 12 semanas. El cuarto paciente mostró remisión completa de lesiones activas, con disminución del DLQI en 10 puntos, después de la primera aplicación, pero a la semana 12 mostró nuevas lesiones, por lo que el paciente decidió suspender el tratamiento. ⁽²⁸⁾

Unamuno-Bustos y colaboradores, reportaron un paciente con psoriasis palmo plantar grave que había tenido falla a varios tratamientos previos como ciclosporina, adalimumab, acitretina, metotrexate, PUVA, efalizumab, etanercept, adalimumab, esteroides tópicos y sistémicos. Se administró ustekinumab a dosis 45mg subcutáneos, seguido una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. El paciente presentó remisión completa de las lesiones a la semana 16 de seguimiento. Al paciente se le dio seguimiento durante 8 meses, sin presentar lesiones nuevas. En este caso no se reportaron efectos adversos al medicamento. ⁽²⁹⁾

Bulai-Livideanu y colaboradores, describieron a dos pacientes con psoriasis palmo plantar que no respondieron a otros tratamientos como adalimumab, etanercept, infliximab, metotrexate, fototerapia, acitretina y esteroides tópicos por más de 8 años de tratamiento. A uno de los

pacientes, con peso de 95 kg, se inicio el tratamiento con ustekinumab con dosis de 45mg, seguido de una segunda dosis de 45mg de ustekinumab a las 4 semanas y posteriormente se aplicó la misma dosis cada 12 semanas. Después de 7 meses de tratamiento y 3 aplicaciones de ustekinumab, se reportó mejoría del 85%. El otro paciente, con peso de 100kg, se inició el tratamiento con dosis de 90mg de ustekinumab. Este paciente mostró remisión completa de las lesiones un mes posterior a la administración de una sola dosis de ustekinumab, por lo que se continuó el tratamiento con la aplicación de la segunda dosis de 90mg, 4 semanas después de la primera dosis, y dosis subsecuentes de 90mg cada 12 semanas, se dio seguimiento por 4 meses en los que se mantuvo la remisión completa de las lesiones y no se reportan efectos adversos al medicamento, durante el seguimiento de los pacientes. ⁽³⁰⁾

Au y colaboradores, describieron a 20 pacientes con PPP moderada a grave entre 28 y 77 años de edad, de los cuales el 35% de los pacientes no respondieron a PUVA, el 30% tuvieron falla a tratamientos sistémicos no especificados y 25% de los pacientes recibieron tratamientos previo con algún anti-TNF α , el cual no fue especificado. Se utilizó la evaluación global del médico (PGA) estandarizada para palmas y plantas, para analizar la evolución de los pacientes. El 60% de los pacientes (12/20) mostraron mejoría mayor a el 50%, respecto a la valoración inicial, después de la semana 16 de tratamiento con ustekinumab, de estos 12 pacientes, 7 alcanzaron remisión completa. Además los pacientes que recibieron dosis de 90mg de ustekinumab (9/20), siete pacientes (78%) alcanzaron una mejoría mayor a el 50% en la semana 16, mientras que los pacientes que recibieron dosis de 45mg de ustekinumab (11/20), cuatro pacientes (36%), alcanzaron mejoría mayor del 50% a la semana 16, respecto a la valoración inicial. El DLQI, se reportó con mejoría en el 56% de los pacientes (11/20), en la semana 24. Únicamente 3 pacientes de 20 suspendieron el estudio por falta de mejoría. No se reportaron efectos adversos serios al medicamento, durante el seguimiento de los pacientes, sin embargo se reportó a cuatro pacientes con infección de vías respiratorias superiores, los cuales presentaron mejoría de la infección en menos 2 semanas. Se reportó a 2 pacientes con reacción acneiforme y a un paciente con bronquitis aguda. ⁽³²⁾

En total se lograron identificar a 32 pacientes con diagnóstico de psoriasis palmoplantar tratados con ustekinumab, descritos en la literatura, en un rango de edad entre 29 a 70 años de edad; 14 pacientes de treinta y dos mostraron remisión completa de las lesiones, 8 pacientes remisión parcial y en 10 pacientes se decidió suspender el tratamiento por fracaso terapéutico. El seguimiento de los pacientes se llevó acabo desde la semanas 4 hasta 23 meses después de la dosis inicial.

Los 3 pacientes tratados en nuestro estudio tuvieron mejoría significativa en el PASI y DLQI. La mejoría de nuestros pacientes se presentó desde las primeras 4 semanas de tratamiento, a diferencia de lo que se reporta en otros estudios, donde la mejoría se observó a partir de la semana 16 después del inicio del tratamiento con ustekinumab. En el caso de los pacientes de nuestro estudio la mejoría persistió hasta el término del seguimiento. Sin embargo a pesar de la mejoría en PASI y DLQI basal, los 3 pacientes suspendieron el tratamiento por falta de disponibilidad. Ninguno de los pacientes reportó eventos adversos serios. Los resultados expuestos muestran claramente que los pacientes con psoriasis palmoplantar tratados con ustekinumab tuvieron mejoría significativa, en las primeras 4 semanas de tratamiento, inclusive en aquellos pacientes que presentaron resistencia a otros esquemas de tratamiento previos. De igual manera estos resultados muestran que al suspender el tratamiento con ustekinumab, los pacientes presentan exacerbación de la dermatosis.

Tabla 8. Revisión de la literatura.

Estudio	No. de pacientes	Rango de edades	Tiempo de tratamiento	% de mejoría
Morales-Múnera et al. ²⁶	5	30-50 años	11-23 meses	Respuesta completa en 5 pacientes (100%)
Gerdes et al. ²⁸	4	49 -70 años	4 - 12 semanas	Respuesta parcial en 3 pacientes (75%) Sin Respuesta en 1 paciente (25%)
De Unamuno-Bustos et ál. ²⁹	1	64 años	8 meses	Respuesta completa
Bulai-Livideanu et ál. ³⁰	2	29-42 años	7 meses	Mejoría completa en 1 pacientes (50%) Mejoría parcial en 1 paciente (50%)

Au et ál. ³²	20	28-77 años	16 semanas	Mejoría completa en 7 pacientes (35%) Mejoría parcial en 5 pacientes (25%) Sin mejoría 8 pacientes (40%)
--------------------------------	----	------------	------------	---

8. CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la aplicación de ustekinumab subcutáneo en el tratamiento de pacientes con psoriasis palmoplantar es efectivo y seguro, especialmente en pacientes refractarios a otros tratamientos. Sin embargo, debido a la falta de disponibilidad del medicamento, fue necesario suspender el medicamento a pesar de que todos los pacientes presentaron mejoría de las lesiones desde la semana 4. El seguimiento de los pacientes en este estudio fue desde 16 semanas hasta 52 semanas posteriores al inicio del ustekinumab

Nuestros resultados agregan información que respalda el uso de ustekinumab en el tratamiento de pacientes con psoriasis palmoplantar, sin embargo es necesario realizar estudios con mayor número de pacientes, doble ciego, aleatorizados y comparativos con otros tratamientos, para establecer algoritmos de tratamiento en pacientes con psoriasis palmoplantar.

9. ANEXOS

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

RESPUESTA DE PSORIASIS PALMO PLANTAR AL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE

FECHA: ___/___/___

NOMBRE: _____ EXPEDIENTE: _____

EDAD: _____ SEXO: F () M ()

TA: _____ PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

EDAD DE INICIO DE PSORIASIS: _____ TIEMPO DE EVOLUCIÓN: _____

TRATAMIENTOS PREVIOS _____

Basal **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

4 semanas **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

Evento Adverso _____

16 semanas **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

Evento Adverso _____

28 semanas **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

Evento Adverso _____

40 semanas **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

Evento Adverso _____

52 semanas **PASI modificado:** _____ *L () M () G () **DLQI:** _____ *L () M () G ()

Evento Adverso _____

*GRAVEDAD DE PSORIASIS: LEVE () MODERADA () GRAVE ()

ANEXO 2

ÍNDICE DE LA SEVERIDAD DEL ÁREA DE PSORIASIS, MODIFICADO PARA PSORIASIS PALMO PLANTAR

(PASI modificado)

Escala	Eritema	Pústulas	Descamación	Área involucrada (%)
0	Ninguno	Ninguno	Ninguno	0
1	Leve	Leve	Leve	0-9
2	Moderada	Moderada	Moderada	10-29
3	Grave	Grave	Grave	30-49
4	Muy grave	Muy grave	Muy grave	50-69
5				70-89
6				90-100

PPP PASI se calcula de la siguiente manera : [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.2 (palma derecha)] + [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.2 (palma izquierda) + [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.3 (planta derecha)] + [(Eritema + Pústulas + Descamación) x área 0.3 (planta izquierda)]

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN PSORIASIS (DLQI)

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido el problema de la piel en la vida del paciente **DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA**. Por favor seleccione la opción indicada.

1. Durante la última semana. ¿ ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido adolorida?

2. Durante la última semana. ¿ se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?

3. Durante la última semana. ¿ le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?

4. Durante la última semana. ¿ ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?

5. Durante la última semana. ¿ ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?

6. Durante la última semana. ¿ ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?

7. Durante la última semana. ¿ le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar?

Si la respuesta es "NO" durante la última semana. ¿ cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios?

8. Durante la última semana. ¿ su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares?

9. Durante la última semana. ¿ cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?

10. Durante la última semana. ¿ cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenado su casa?

1. Nada
2. Un poco
3. Mucho
4. Muchísimo
5. No aplica

ANEXO 4

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE ESTUDIO

Estimado/(a) Señor/Señora:

Introducción/Objetivo: El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado está realizando un proyecto de investigación cuyo objetivo es demostrar la eficacia del tratamiento con ustekinumab en psoriasis palmo-plantar, en pacientes que acuden a consulta al Servicio de Dermatología del Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”.

Procedimientos: Si usted acepta participar en el estudio: tomaremos información de su expediente clínico, así como fotografías de las lesiones cada vez que acuda a consultas de control.

Beneficios: El beneficio directo por su participación en el estudio, será utilizar uno de los tratamientos actuales que ha demostrado su efectividad en pacientes de otras instituciones y países. Además, estará colaborando con el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado para demostrar la eficacia del tratamiento con ustekinumab en psoriasis palmo-plantar.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada por el equipo de investigación del proyecto. El paciente quedará identificado/(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado/(a).

Riesgos Potenciales: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos, entre los que se encuentran mayor susceptibilidad a infecciones de vías respiratorias superiores. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Título de proyecto: **RESPUESTA DE PSORIASIS PALMO PLANTAR AL TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”, ISSSTE.**

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su autorización para continuar en el estudio en cualquier momento. La decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en los servicios del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Números a contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: Dr. Rodrigo Cepeda Valdés al siguiente número de teléfono (222)6729624 en un horario de 8-20 horas, o si lo prefiere puede escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico dr.rcepeda@gmail.com. Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Firma del paciente

Firma del responsable del protocolo

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(3):192-5.
- 2.- Brunasso A, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1243-51.
- 3.- Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease?. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(6):396-402.
- 4.- Rapp S, Feldman S, Exum M, Fleischer A, Reboussin D. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(3 Pt 1):401-7.
- 5.- Griffiths C, Christophers E, Barker J, Chalmers R, Chimenti S, Krueger G, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):258-62.
- 6.- Farley E, Masrouf S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):1024-31.
- 7.- Ammoury A, El Sayed F, Dhaybi R, Bazex J. Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(3):392-3.
- 8.- De Waal A, van de Kerkhof P. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2011;22(2):102-5.
- 9.- Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509.
- 10.-Schleicher S. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clin Podiatr Med Surg.* 2016;33(3):355-66.
- 11.- Puig L, Julia A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(6):535-45.
- 12.- Malakouti M, Brown G, Wang E, Koo J, Levin E. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:41-4.
- 13.- Kollipara R, Downing C, Gordon R, Tyring S. Interleukin-23 in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2015;20(2):1-4.
- 14.- Caca-Biljanovska N, V'Lckova-Laskoska M, Balabanova-Stefanova M, Grivceva-Panovska V. Frequency of delayed-type hypersensitivity to contact allergens in palmo-plantar psoriasis. *Prilozi.* 2005;26(2):131-41.
- 15.- Lillis J, Guo C, Lee J, Blauvelt A. Increased IL-23 expression in palmoplantar psoriasis and hyperkeratotic hand dermatitis. *Arch Dermatol.* 2010;146(8):918-9.

- 16.- Puig L, Bordas X, Carrascosa J, Dauden E, Ferrandiz C, Hernanz J, et al. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(4):277-86.
- 17.- Menter A, Gottlieb A, Feldman S, Van Voorhees A, Leonardi C, Gordon K, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-50.
- 18.- Puig L, Carrascosa J, Dauden E, Sanchez-Carazo J, Ferrandiz C, Sanchez-Regana M, et al. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(5):386-413.
- 19.- Smith C, Anstey A, Barker J, Burden A, Chalmers R, Chandler D, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009;161(5):987-1019.
- 20.- Gniadecki R, Kragballe K, Dam T, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;164(5):1091-6.
- 21.- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths C, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303:1-10.
- 22.- Adisen E, Gurer M. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(3):219-22.
- 23.- Downs A. Observational case series on a group of patients with severe psoriasis who failed to respond to antitumour necrosis factor alpha biologics and switched to ustekinumab. *Br J Dermatol*. 2010;163(2):433-4.
- 24.- Marsland A, Chalmers R, Hollis S, Leonardi-Bee J, Griffiths C. Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006:CD001433.
- 25.- Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al. Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(6):696-707.
- 26.- Morales-Munera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):820-4.
- 27.- Puig L, Morales-Munera C, Lopez-Ferrer A, Geli C. Ustekinumab treatment of TNF antagonist-induced paradoxical psoriasis flare in a patient with psoriatic arthritis: case report and review. *Dermatology*. 2012;225:14-7.

- 28.- Gerdes S, Franke J, Domm S, Mrowietz U. Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol*. 2010;163(5):1116-8.
- 29.- De Unamuno-Bustos B, Ballester-Sanchez R, Oliver-Martinez V, Alegre de Miquel V. Ustekinumab for the treatment of palmar-plantar pustulosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(10):833-5.
- 30.- Bulai-Livideanu C, Lahfa M, Mazereeuw-Hautier J, Paul C. Efficacy of ustekinumab in palmoplantar psoriasis. *Dermatology*. 2010;221(4):321-3.
- 31.- Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
- 32.- Au S, Goldminz A, Kim N, Dumont N, Michelon M, Volf E, et al. Investigator-initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(3):179-87.