



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS EN
PACIENTES CON PSORIASIS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. SERGIO EDUARDO ARROYO JARAMILLO

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

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

CO-ASESORES:

DR. ALFREDO ARÉVALO LÓPEZ

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO

R-2015-3601-60



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2016



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).

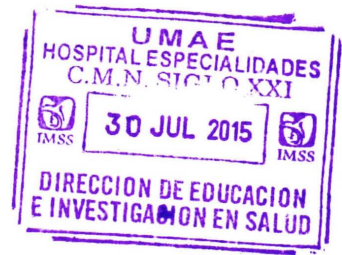
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Dra. Diana Graciela Ménez Díaz

Jefe de la División de Educación en Salud

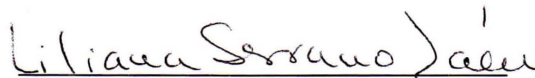
HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca

Profesor titular del Curso de Especialización en Dermatología

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Liliana Serrano Jaén

Asesor de Tesis

Médico adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica

HE "Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 09/04/2015

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en el Servicio de dermatología y micología médica del CMN SXXI

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3601-60

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

1.- Datos del alumno	1.- Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Arroyo Jaramillo Sergio Eduardo 6181452165 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Serrano Jaén Liliana Guadalupe
3.- Datos del co-asesor	3.- Datos del co-asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres: Apellido paterno: Apellido materno: Nombres:	Ferreira Hermosillo Aldo Arévalo López Alfredo
4.- Datos de la tesis	4.- Datos de la tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Eficacia y seguridad en el tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en el servicio de dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI 76 2015 R-2015-3601-60

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá

Siempre será la primera persona a la que agradezca las cosas importantes en mi vida.

A mis hermanos y sobrinos

Porque con su amor incondicional siempre me llenan de energía.

A mis asesores

Dra. Liliana Serrano Jaén

Por el esfuerzo dedicado en este proyecto, por tener confianza en mi, por el apoyo durante estos tres años y por ser parte fundamental de mi formación profesional y personal.

Dr. Alfredo Arévalo López y Dr. Aldo Ferreira Hermosillo

Por su gran vocación con la enseñanza médica.

A mis maestros

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

Por su paciencia y esmero para poder transmitir sus amplios conocimientos.

A mis tres grandes amigas

Marlene, Mireille y Rebeca

Porque estos tres años de residencia no fueron buenos, fueron grandiosos gracias a ustedes. Las quiero, las admiro y las respeto. Hicimos un cambio y estoy seguro que eso mantendrá nuestros caminos cerca durante mucho tiempo.

A mi papá

Por darme el ejemplo de el hombre que espero algún día llegar a ser

ABREVIATURAS

ADMB	Adalimumab
AgB	Agente(s) biológico(s)
CyA	Ciclosporina
DM	Diabetes mellitus
ETCP	Etanercept
HAS	Hipertensión arterial sistémica
IFXB	Infliximab
IL	interleucina(s)
IVRA	Infección(es) de vías respiratorias altas
IVU	Infección(es) de vías urinarias
MTX	Metotrexate
PASI	Índice de severidad y extensión de la psoriasis
PDN	Prednisona
PPD	Derivado proteico purificado ó tuberculina
SCA	Superficie corporal afectada
Tb	Tuberculosis
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDICE

RESÚMEN	8
PARTE 1. INTRODUCCIÓN	
I. INTRODUCCIÓN	
1.1 Epidemiología	10
1.2 Etiopatogenia	11
1.3 Cuadro clínico	12
1.4 Tratamiento tópico y convencional	14
1.5 Tratamiento con agentes biológicos	18
PARTE 2. INVESTIGACIÓN	
II. JUSTIFICACIÓN	34
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
IV. HIPÓTESIS	35
V. OBJETIVOS	36
VI. MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	37
VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO	41
VIII. ASPECTOS ÉTICOS	42
IX. RESULTADOS	43
PARTE 3. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	
X. DISCUSIÓN	59
XI. CONCLUSIONES	64
XII. BIBLIOGRAFIA	65
XIII. ANEXOS	71

RESUMEN

Actualmente, la terapia biológica constituye una alternativa para los pacientes con psoriasis y se debe estar familiarizado con los nuevos tratamientos, particularmente en cuanto a su uso racional, eficacia y seguridad en el manejo de la enfermedad. En el Servicio de Dermatología del HE CMN SXXI los agentes biológicos constituyen una parte de las opciones terapéuticas en el tratamiento de pacientes con psoriasis, por lo que es necesario conocer el perfil de eficacia y seguridad de estos.

Tipo de estudio. Estudio de cohortes, longitudinal y retroprolectivo.

Método. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que han recibido tratamiento con agentes biológicos desde 2005 hasta 2014, se registraron los parámetros relacionados con las mejoría clínica y presencia de eventos. Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

Resultados. Se revisaron 74 expedientes, de pacientes en tratamiento con terapia biológica, de los cuales solo 61 continúan en seguimiento en nuestro Servicio. De estos casos, 6 (10%) lograron una mejoría clínica PASI-100; 42 (69%) PASI-90 y 10 (16%) PASI-75. El efecto adverso más común que se presentó durante el uso de biológicos fueron IVRA en 42 (69%) casos, seguido de micosis superficiales en más de 50%, IVU en 21%, Tb latente en 19%, gastroenteritis en 15%, trombocitopenia idiopática en 7%, fiebre de origen desconocido (7%) y otros con frecuencias menores a 5%.

Conclusión. Mediante el estudio de los parámetros de mejoría clínica y de eventos adversos durante el uso de AgB en la población de nuestro estudio , se a logrado sintetizar la información de los perfiles de eficacia-seguridad en un registro local. Todos los pacientes presentaron mejoría PASI-75 a PASI-100, en más del 88% de los casos.

En valores PASI>90 y PASI-100 ADMB e IFXB han mostrado valores de eficacia similares, pero superiores a los observados con ETCP. Los eventos adversos más comunes han sido las infecciones, predominando las de vías respiratorias altas.

La frecuencia de Tb latente es mayor a la reportada en la literatura, por lo que debemos mantener estrictos criterios de monitorización de la misma.

I. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por una proliferación acelerada de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmune por medio de linfocitos T en regiones cutáneas específicas. Actualmente, la psoriasis se considera como un modelo de investigación inmunológica y se ha relacionado con enfermedades sistémicas, tales como artritis, enfermedad intestinal inflamatoria y síndrome metabólico.¹

Epidemiología

La psoriasis afecta al 3% de la población mundial y de estos, aproximadamente el 30% presenta una forma clínica moderada a severa y del 10% al 15% desarrollan la enfermedad antes de los 10 años de edad. Es una enfermedad que se presenta en todo el mundo y que afecta ambos sexos por igual. Se puede presentar en recién nacidos y ancianos, aunque la mayor incidencia es en varones alrededor de los 29 años, y en mujeres a los 27. Es más frecuente en la población blanca del norte de Europa, Canadá y EE UU. Es poco frecuente en orientales e individuos de raza negra y relativamente rara en los indígenas de norte, centro y Sudamérica donde llega a ser del 0.1%.²

En México se estima una frecuencia de alrededor del 0.5% de la población general y se encuentra dentro de las primeras 15 causas de consulta de los servicios de dermatología.³

Etiopatogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cuya alteración más evidente es la hiperproliferación de los queratinocitos. Normalmente los queratinocitos basales se dividen por mitosis dando lugar a dos nuevas células las que van madurando y ascendiendo a estratos superiores hasta llegar al estrato córneo en donde completa su queratinización y después de aproximadamente 28 días a partir de su primera división en el estrato basal, mueren y se desprenden de la piel. La piel de un individuo con psoriasis se caracteriza porque este ciclo se completa en sólo 4 días; así los queratinocitos se van acumulando y la piel se va haciendo hiperplásica lo cual se manifiesta clínicamente por placas gruesas y con abundantes escamas.²

En la psoriasis el 100% de las células germinativas de la epidermis tienen la capacidad de dividirse en comparación con el 60% de la piel normal, lo cual se refleja con un acortamiento del ciclo celular de los queratinocitos. Esto va de la mano con cambios en la expresión de queratinas en las capas suprabasales, principalmente la 16 y 17.⁴

La psoriasis es considerada una de las dermatosis inflamatorias más comunes. Una teoría propone que existe una vía final en la patogenia donde un antígeno específico, aun desconocido es reconocido por los linfocitos e inducen la liberación y expresión de citoquinas destacando la IL-2, IL-6, IL-8, IL-23, interferón gama (IFN- γ) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otros factores de crecimiento, cuyo resultado final incluye estimulación de la proliferación de los queratinocitos, inflamación y neovascularización.

El TNF- α es una molécula clave en la iniciación y perpetuación de la patogenia de la psoriasis. Por un lado induce activación y maduración de células dendríticas CD11, que a su vez liberan IL-12 e IL-23 que son indispensables para la regulación y expansión clonal de linfocitos Th1, los cuales inducen la expresión de IFN- γ , por otro lado el TNF- α a través de la activación del factor nuclear kappa (FN-k) produce una corregulación con los genes que codifican IFN- γ , los cuales una vez estimulados tienen diferentes efectos que favorecen la quimiotaxis de neutrófilos, células dendríticas y macrófagos, mediante la liberación de factores de adhesión celular como la molécula de adhesión celular tipo1 (ICAM-1), además de producir vasodilatación. Todo lo anterior influye también en la producción de queratinocitos con un fenotipo anormal, manifestado por hiperplasia y pobre diferenciación celular. Esto explica parte del sustrato de lo que ocurre a nivel celular en una lesión de psoriasis, donde existen diferentes vías y múltiples moléculas involucradas que por un mecanismo de retroalimentación positiva hacen que se perpetúen los procesos que iniciaron el daño, presentando así un círculo vicioso, que se traduce clínicamente como actividad de la enfermedad. El fundamento de las nuevas terapias biológicas que se utilizan en psoriasis, consiste en el bloqueo de estos blancos moleculares mencionados.¹

Cuadro clínico

La psoriasis se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas, bien delimitadas y con una distribución habitualmente simétrica que afecta piel y uñas. Puede generar síntomas subjetivos de prurito y sensación de ardor y dolor. Aproximadamente el 30% de los pacientes tiene historia familiar de la enfermedad.

Existen distintos patrones clínicos de presentación, los cuales pueden combinarse o presentarse de forma aislada en un mismo paciente.⁴

- Psoriasis en placas: es la forma más frecuente que afecta hasta el 90% de los pacientes. Se presenta como placas eritematoescamosas, únicas o múltiples, de diámetro variable, bien delimitadas que presentan engrosamiento de grados variables.
- Psoriasis en gotas: se presenta como múltiples placas eritematoescamosas pequeñas que predominan en tronco y extremidades.
- Psoriasis invertida: localizada en pliegues principalmente, en la cual se puede presentar eritema y maceración.
- Psoriasis eritrodérmica: presenta eritema y descamación generalizada de la piel, de evolución subaguda o crónica, acompañada de síntomas generales.
- Psoriasis pustulosa: forma poco común caracterizada por la aparición de pústulas estériles de evolución aguda, subaguda o crónica. Puede ser generalizada o localizada, preferentemente en palmas y plantas.
- Psoriasis palmoplantar: forma clínica de compromiso único en palmas y plantas o asociado a otras localizaciones.
- Sebopsoriasis o psoriasis de las áreas seboreicas
- Psoriasis ungueal
- Artropatía psoriásica: forma clínica que afecta las articulaciones.⁵

Topografía habitual

- Piel: Pueden aparecer lesiones en cualquier parte de la superficie cutánea. Aunque es más frecuente en tronco, piel cabelluda, codos, rodillas, palmas, plantas, pliegues y genitales.⁶
- Uñas: La afección es más frecuente en las uñas de la mano que en las de los pies. la expresión clínica de la psoriasis de la uña depende del o de los sitios de la unidad ungueal comprometidos. Se expresa por la aparición de hoyuelos, onicorrexis, líneas de Beau, leuconiquia , engrosamiento de la lámina ungueal. parches de color salmón o en "mancha de aceite". Entre el 50 al 80% de los pacientes con artritis psoriásica tienen lesiones ungueales.⁴
- Piel cabelluda: La piel cabelluda puede ser la primera y/o única localización de psoriasis. Las características clínicas son similares a la de otras localizaciones, eritema y escamas, pero éstas suelen ser más gruesas.⁷
- Artritis: Las manifestaciones inflamatorias pueden afectar las pequeñas o grandes articulaciones, únicas o múltiples, produciendo un amplio rango de cambios articulares y deformidades.⁸
- Semimucosas: Preferentemente en el área genital, poco frecuente en labios, donde se puede presentar eritema y maceración.⁹

Tratamiento tópica y convencional

El objetivo básico del tratamiento de la psoriasis consiste en rápido control inicial de la enfermedad, disminución del porcentaje comprometido de superficie corporal, disminución del aumento y tamaño de las placas, generar y mantener

una remisión prolongada, minimizar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida del paciente.¹⁰

Los tratamientos sistémicos pueden generar la desaparición completa y prolongada de las lesiones, pero pueden traer consigo efectos adversos serios que deben ser considerados al seleccionar la estrategia terapéutica.

En general, los medicamentos tópicos deben usarse en enfermedades leves o localizadas, mientras que la fototerapia y los medicamentos sistémicos se reservan para las formas moderadas y graves de la enfermedad. Sin embargo, los tratamientos sistémicos y la fototerapia se pueden usar en psoriasis leve cuando existe falla terapéutica a los medicamentos tópicos o cuando los efectos secundarios y la disminución en la calidad de vida justifican el incremento del riesgo asociado al uso de la terapia sistémica.

Los tratamientos tópicos recomendados para la psoriasis incluyen: esteroides, análogos de la vitamina D, retinoides y queratolíticos. El ácido salicílico y el alquitrán de hulla, son sustancias queratolíticas frecuentemente utilizadas como tratamientos de primera línea en psoriasis leve, presentan respuestas favorables, tienen bajo costo y en la mayoría de los casos son bien tolerados, no son tan efectivos como otras alternativas terapéuticas y pueden causar eritema y sensación de ardor localizada en el sitio de aplicación. Los corticoesteroides tópicos de baja potencia son de elección para lesiones localizadas en cara, áreas intertriginosas y en niños; los de mediana potencia se utilizan en adultos y los de ultra alta y alta potencia se reservan para placas crónicas resistentes a esteroides de menor potencia. En general, los esteroides no son el medicamento de primera línea cuando el área corporal afectada es mayor

del 20 por ciento o los índices de severidad son bajos.¹¹

Los análogos de la vitamina D ejercen su efecto de manera relativamente lenta, se sugiere la asociación con otros agentes, como corticoesteroides tópicos durante las primeras semanas de tratamiento. Una de sus ventajas es su tolerancia. Los retinoides tópicos se pueden asociar a corticoesteroides tópicos y a fototerapia, lo que incrementa su eficacia y tolerancia.

Los tratamientos sistémicos se utilizan en pacientes que presentan mayor compromiso o gravedad de la psoriasis. Estos tratamientos pueden ser extremadamente efectivos aunque pueden tener efectos adversos potencialmente significativos. La decisión de elegir uno u otro tratamiento es compleja y requiere conocimiento y experiencia.¹²

La terapia sistémica sola o combinada en psoriasis debe considerarse en pacientes con alguna de las siguientes características:

- Afección del área de superficie corporal afectada (SCA) mayor del 5% o índice de extensión y gravedad de la psoriasis (PASI) superior a 10
- Pobre respuesta al tratamiento tópico
- Pacientes con restricciones psicológicas o físicas, con detrimento de la calidad de vida
- Compromiso de manos y pies
- Artritis psoriásica
- Psoriasis pustulosa
- Psoriasis eritrodérmica
- Enfermedad asociada (hepática, renal, síndrome metabólico)⁹

El metotrexate es uno de los medicamento mas utilizados en los casos de psoriasis moderada a grave, diseminados y con compromiso extracutáneo. Inhibe competitivamente la enzima reductasa de dihidrofolato con una afinidad 10 veces mayor que el ácido dihidrofólico. Interfiere con la síntesis de ADN y la replicación celular. Además de sus efectos antiproliferativo, posee propiedades moduladoras de la respuesta inmune sobre los linfocitos T y actúa suprimiendo la quimiotaxis de los neutrófilos. Dentro de las reacciones adversas se encuentra la toxicidad hepática, considerada como la reacción adversa más importante. La fibrosis pulmonar progresiva inducida por el metotrexate es una reacción medicamentosa rara pero importante. Durante los primeros 7 a 10 días de iniciado el tratamiento con metotrexate se presenta la máxima disminución en el conteo de leucocitos y plaquetas. Otros efectos adversos del metotrexate incluyen cefalea, escalofríos, fiebre, malestar general, náuseas, anorexia, prurito, urticaria, alopecia, fatiga, estomatitis ulcerativa, alguno de ellos dependientes de las dosis.¹³

El retinoide oral de elección en la psoriasis es acitretina, es un metabolito del etretinato. Los retinoides activan receptores pertenecientes a la superfamilia de los receptores de los esteroides. El complejo ligando y receptor se une a factores nucleares y modula la expresión de genes, con propiedades que contrarrestan la proliferación y la modulación. En la piel, la acitretina influye en la actividad mitótica y en la diferenciación de los queratinocitos, reduce la migración intraepidérmica de los neutrófilos.¹²

La ciclosporina es un agente inmunosupresor oral para el tratamiento de la psoriasis grave. La ciclosporina ha demostrado reducir 75% del PASI en 50% a 70% de los pacientes después de 12 a 16 semanas. El tratamiento, generalmente,

se asocia con reacciones medicamentosas adversas que incluyen nefrotoxicidad, hiperlipidemia, hipertensión arterial, cefalea, hipertricosis, fatiga, convulsiones, úlcera péptica, fiebre, vómito, diarrea, prurito, adenopatías y, posiblemente hiperpotasemia, falla hepática o renal e incremento de la vulnerabilidad a infecciones por hongos y virus oportunistas. La nefrotoxicidad representa la mayor limitación de su uso a largo plazo.¹³

La fototerapia es considerada como una de las modalidades más efectivas para el manejo de la psoriasis, especialmente, la fotoquimioterapia conformada por la combinación de psoraleno más radiación ultravioleta A (PUVA). Su mecanismo de acción se basa en el daño que producen al ADN en el tejido cutáneo, al inhibir la división celular y, si el daño es extenso, llevan finalmente a la muerte celular. Otra de las características que les permiten ser tan útiles como tratamiento para la psoriasis es su capacidad moduladora de la respuesta inmune, al ser un inmunosupresor natural y selectivo según el rango de radiación.

Los corticoesteroides sistémicos, se pueden utilizar en casos graves de psoriasis, pero solo dentro de un periodo breve. No se considera el tratamiento de elección, debido al riesgo de exacerbación de la enfermedad al suspender el mismo. Una de las indicaciones es cuando se requiere de una mejoría rápida, debido a la severidad de la psoriasis, siempre tomando en cuenta su uso temporal.¹²

Tratamiento con agentes biológicos

Actualmente, la terapia biológica se constituye como una alternativa para los pacientes con psoriasis y se debe estar familiarizados con los nuevos

tratamientos, particularmente en cuanto a su uso racional, mecanismos de acción, eficacia y seguridad en el manejo de la enfermedad.

Para que un paciente sea candidato para terapia biológica, debe tener una enfermedad moderada a grave, la cual, en términos generales, se considera cuando los índices de área y de gravedad de la psoriasis, de superficie corporal y de calidad de vida son mayores de 10 o la duración mayor de 6 meses con el mismo o mayor grado de gravedad a pesar de tratamiento previo. En circunstancias especiales la enfermedad puede ser considerada como grave sin cumplir los criterios previo, como es el caso de la psoriasis palmoplantar o con afectación articular, las cuales pueden causar incapacidad.¹⁴

Además, se debe cumplir algunos de los siguientes criterios:

- Desarrollo o alto riesgo de desarrollar toxicidad relacionada con los medicamentos convencionales (acitretina, ciclosporina o metotrexate) o fototerapia.
- Pacientes en quienes esté contraindicado o no hayan tolerado la terapia sistémica convencional.
- Pacientes con falla terapéutica: se considera falla terapéutica cuando no se ha obtenido una disminución por lo menos, del 50% en el índice de área y de gravedad de la psoriasis o el índice de superficie corporal inicial del paciente o menos de 5 puntos de mejoría en la escala de calidad de vida después de 3 meses de tratamiento de los siguientes medicamentos a dosis terapéuticas:
 - o Ciclosporina, 2.5 a 5 mg/kg diarios.
 - o Metotrexate, 15 a 25 mg, por vía oral o intramuscular.
 - o Acitretina, 25 a 50 mg diarios.
 - o Fototerapia, 150 a 200 sesiones de terapia PUVA.
 - o 350 sesiones de terapia UVB de banda estrecha.

- Psoriasis que sólo puede ser controlada con el paciente hospitalizado.
- Formas clínicas inestables, graves que pueden comprometer la vida del paciente (eritrodermia o psoriasis pustulosa).
- Pacientes que padecen otras enfermedades no relacionadas con la psoriasis, que contraindiquen el uso de agentes sistémicos como metotrexate o ciclosporina.
- Pacientes con artritis psoriásica.¹⁵

En la psoriasis se usan dos tipos de moléculas:

- 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 (IFXB) ; los “humanizados” (menos del 3% de ratón) termina en –izumab, como es el efalizumab, y los humanos terminan en –umab, como es el adalimumab (ADMB).
- 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 (ETCP).¹⁶

Los agentes biológicos también se pueden clasificar según su efecto terapéutico:

- Disminución del número de células T efectoras: alefacept
- Inhibición de la interacción celular: efalizumab

- Inactivación de citocinas antes de actuar estas en los queratinocitos: infliximab, etanercept, adalimumab.¹⁷

El TNF- α es una citocina derivada de la activación de los monocitos y los macrófagos; tiene múltiples efectos en la respuesta inflamatorias y respuestas inmune, al inducir la síntesis de IL-1, IL-6 y factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF). El TNF- α existe en forma soluble y en forma transmembrana; su efecto se produce al unirse a los receptores transmembrana p55 y p75.

Para cuestiones del trabajo, se describen los agentes biológicos con los que se cuenta en nuestra unidad, los cuales actúan bloqueando la acción de TNF- α .¹⁸

Etanercept

Es una proteína recombinante humana de receptores de TNF- α que tiene la capacidad de unir y neutralizar la actividad del TNF α soluble. Ha demostrado tener muy baja tasa de inmunogenicidad (<2%) cuando se ha estudiado en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y artritis reumatoide. Inhibe la actividad del TNF- α soluble por unión competitiva, reversible a esta citocina, y previene la interacción con su receptor de superficie celular. La naturaleza dimérica del etanercept permite la unión de la proteína a dos moléculas de TNF- α unidas a un receptor o libres, con una afinidad de 50 a 1000 veces mayor que la de las formas monoméricas solubles del receptor de TNF- α .¹⁸

Para etanercept su presentación es de jeringas previamente llenadas de 25 mg ó 50 mg. El ingrediente activo se absorbe lentamente en el sitio de la inyección y alcanza una concentración máxima, aproximadamente 48 horas después de la aplicación. Su administración se realiza de manera subcutánea, alternando los sitios de inyección.¹⁹ La biodisponibilidad absoluta es de 76%. La vida media es 68 ± 18 horas y por esta razón, su administración se realiza dos veces por semana. La dosis para psoriasis en placas es de 50 mg por semana, administrados ya sea una vez a la semana como una inyección subcutánea de 50 mg, o dos inyecciones de 25 mg, o 25 mg dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis). Se puede lograr una mejor respuesta si se inicia el tratamiento con una dosis de 50 mg, administrados dos veces por semana durante las primeras 12 semanas. No se requiere ajustar la dosis para los pacientes con daño renal o hepático.¹⁸

Eficacia: El etanercept fue aprobado en 2004 por la *Food and Drug Administration* (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.

El etanercept se ha estudiado como monoterapia en la psoriasis moderada a grave. Los estudios clínicos han demostrado en conjunto una mejoría aproximada del PASI 75 entre el 34% y el 44% con dosis de 25 mg dos veces por semana, y de 49% a 59% a dosis de 50 mg vía subcutánea, dos veces por semana a las 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente.

El tiempo promedio para adquirir una mejoría del PASI entre 50 y 75% se presentó entre 4 y 8 semanas, respectivamente, después del inicio del tratamiento. El 77% de los pacientes que obtuvieron una mejoría del PASI del 75% a las doce semanas con 50 mg vía subcutánea dos veces por semana, mantuvieron su mejoría a los 6 meses con 50 mg vía subcutánea cada semana. La dosis semanal de 50 mg proporcionó eficacia similar a la dosis de 25 mg dos veces por semana después de las primeras doce semanas de tratamiento.

Los pacientes que no habían obtenido una respuesta completa, respondieron al tratamiento continuo de la siguiente manera: el 43% de los pacientes que no habían obtenido una mejoría PASI del 50% a la semana 24, lo obtuvieron en la semana 36 y el 55% lo obtuvieron en la semana 60. 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 después 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 contra 59.5% de los que lo interrumpieron de la semana 12 a la 24. Recientemente se publicó un estudio que reporta que el uso de 50 mg vía subcutánea dos veces por semana por 96 semanas fue bien tolerado, demostrando una mejoría del PASI de 75 de 51% a la semana 96.¹⁹

Seguridad: En los estudios controlados, el efecto adverso más común es una reacción de leve a moderada en los sitios de inyección, con eritema, edema, o ambos, observado en el 37% de los pacientes que recibieron este medicamento. Rara vez se han encontrado reacciones alérgicas como urticaria, angioedema y broncoespasmo. El promedio de infecciones que requirieron hospitalización y manejo con antibióticos fue de 0.4%.

El porcentaje de pacientes que presentaron infecciones leves fue de 35%, tales como sinusitis e infecciones del tracto respiratorio superior. El riesgo calculado de tuberculosis es de 10/100,000 pacientes por año, y hasta el 2004 se habían reportado 25 casos de tuberculosis, el 54% de ellos extrapulmonar con un promedio de 46 semanas para la aparición de los síntomas.²⁰

Se debe tener precaución cuando se utilice etanercept en pacientes con una historia de infección recurrente y no se debe utilizar en aquéllos con sepsis o infección activa, inclusive infecciones crónicas o localizadas. Se ha descrito aparición *de novo* o empeoramiento de una insuficiencia cardiaca congestiva preexistente. Hay escasos reportes de inicio o exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso. También se reportó anemia aplásica, con un resultado fatal, y pancitopenia, por lo que se debe suspender en caso de trastornos hematológicos confirmados y en pacientes con equimosis, palidez o fiebre persistente, hasta que se identifique la etiología.²¹

Durante las pruebas clínicas, 11% de los pacientes tratados con etanercept desarrollaron anticuerpos antinucleares (ANA) positivos en títulos de 1:40 comparado con el 5% de los que recibieron placebo.

El etanercept ha sido considerado como categoría B para el embarazo. No se sabe si es secretado a través de la leche materna. Se desconoce si el etanercept influye decisivamente sobre el desarrollo y el curso de enfermedades malignas. Algunos de los efectos adversos observados en niños son: infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis, cefalea, dolor abdominal, vómito, faringitis, náuseas, infección gastrointestinal y exantema máculo-papular en piel.¹⁹

Infliximab.

Es un anticuerpo monoclonal quimérico específico para el TNF- α , con un peso molecular de 149,000 Da y creado por tecnología de ADN recombinante, en donde la región constante (IgG1/ α) del anticuerpo es humana y la región variable es de ratón. Interfiere con la acción del TNF α al unirse directamente a la molécula transmembrana y a la soluble, en el plasma y en el tejido afectado e interferir con la activación de su receptor.²²

La vida media del medicamento es de 8 a 9.5 días. El infliximab se encuentra disponible en polvo liofilizado de 100 mg en un vial de 20 ml. Se aplica en infusión venosa durante dos horas. Siempre debe aplicarse en una sala de urgencia donde se disponga de los recursos para atender una reacción grave al medicamento. La dosis de infliximab es de 5 mg/kg por infusión, intravenoso. La terapia con

infiximab incluye una fase de inducción con aplicaciones a las semanas 0, 2, 6 y 14 y una etapa de mantenimiento cada 8 semanas. El medicamento tiene una acción rápida, evidente desde la segunda semana.²³

Eficacia: El infiximab fue aprobado por la FDA en 2006 para psoriasis moderada a grave. Se ha usado concomitantemente con el metotrexate para prevenir la formación de anticuerpos anti-infiximab. Los estudios controlados han demostrado un alto porcentaje de mejoría a las 10 semanas: hasta 88% de los pacientes han logrado una mejoría en el PASI de 75%, cerca del 57.6% lograron una mejoría PASI del 90 % y 97% de los pacientes presentaron una mejoría PASI de 50%.

La terapia de mantenimiento logra mantener a las 50 semanas una mejoría PASI de 75% en el 55% de los casos, mejoría PASI de 90% en el 35% de los casos y mejoría PASI del 50% en el 72.4%. Algunos estudios han demostrado que el uso de 5 mg/kg en forma continua cada 8 semanas era más efectivo a largo plazo que su administración intermitente. Además, hay estudios que comprueban la efectividad del infiximab en la psoriasis de las uñas.²⁴

Chaudhari, Gottlieb y cols, observaron que 81.8% de los pacientes (9 de 11) del grupo tratado con infiximab 5 mg/kg/dosis intravenosa (IV) en las semanas 0, 2 y 6, alcanzaron un descenso del PASI de 75% en comparación con el PASI basal. En la semana 10 observaron una disminución del PASI de 82.8%.²³

En otro trabajo similar, Schopf y cols, que trataron a pacientes con psoriasis moderada a severa, con infliximab 5 mg/kg/dosis IV en la semana 0, 2 y 6. Se ha observado que 87,5% de los pacientes presentan un descenso del PASI de 75% del PASI basal a la semana 10. En la semana 10 se observa una disminución del PASI de 85%.²⁵

Seguridad: Los efectos adversos incluyen las reacciones por infusión, hipersensibilidad retardada, complicaciones infecciosas, auto anticuerpos incluido el síndrome semejante a lupus, tumores malignos y alteraciones cardiacas, entre otras. Las reacciones por infusión son las más frecuentes (12% a 20%) y pueden ser inmediatas o tardías. Las primeras se definen como las que suceden durante la infusión o una a dos horas posteriores a su terminación y se presentan con fiebre, escalofrío, náuseas, cefalea, prurito, dolor en el pecho, rubefacción, urticaria, hipotensión y grados variables de disnea. La mayoría de los síntomas son leves y se resuelven con la aplicación lenta de la infusión o el uso de antihistamínicos y sólo ocasionalmente es necesario el uso de corticosteroides u otras sustancias como la adrenalina.²³ Las reacciones de hipersensibilidad retardada aparecen después de 24 horas, generalmente, 3 a 12 días después de la infusión, presentan un síndrome parecido a la enfermedad del suero, acompañado de mialgias, artralgias, fiebre, linfadenopatías, exantema cutáneo, prurito, edema de los labios, las manos o la cara, cefalea y a veces dificultad respiratoria. Ocasionalmente puede presentarse melena, hematuria, dolor abdominal o alteración de las pruebas hepáticas. Este tipo

de reacción es más frecuente en quienes hayan suspendido el tratamiento por 2 a 4 años y tengan títulos altos de anticuerpos contra infliximab.²⁵

Las infecciones que se asocian con mayor frecuencia al uso del infliximab son las de vías respiratorias, aunque pueden presentarse infecciones urinarias, ginecológicas, neumonía, celulitis, diverticulitis, mastitis, conjuntivitis, influenza y herpes zóster. El riesgo calculado de tuberculosis es de 24.4/100.000 pacientes por año. Se han descrito con menor frecuencia infecciones oportunistas, como coccidioidomicosis, nocardiosis y citomegalovirus.

Alrededor del 14% al 20% desarrolla anticuerpos neutralizantes anti-infliximab; su presencia se correlaciona con las reacciones por infusión y con la pérdida de la eficacia. La administración concomitante con metotrexate parece disminuir la formación de estos anticuerpos. Ocasionalmente, se desarrolla un síndrome parecido al lupus que puede cursar con fotosensibilidad, artritis y poliserositis, que obliga a suspender la terapia.²⁴

Hasta el momento se han reportado pocos casos con linfoma (que estaban recibiendo infliximab), pero esta incidencia no es diferente a la tasa de pronóstico de cáncer en la población general dada por el National Cancer Institute de Estados Unidos.¹⁹

Se debe tener especial precaución ya que aumenta la susceptibilidad a las infecciones, especialmente a tuberculosis por reactivación del bacilo. A los pacientes se les debe hacer seguimiento bajo control estricto para infecciones y aplicación de derivado portéico purificado (PPD) antes de

iniciar el medicamento; en caso de ser positiva, la profilaxis debe realizarse de 4 a 8 semanas antes de iniciar el tratamiento. No hay datos de la seguridad para usar el medicamento concomitantemente con la profilaxis para tuberculosis en pacientes sin enfermedad activa. Se les debe hacer seguimiento también a los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Está contraindicado en casos de trastornos desmielinizantes o enfermedades linfoproliferativas.²⁵

Aún no se conoce su efecto sobre el feto. Para algunos autores se considera como categoría B y debe evitarse durante el embarazo y lactancia. No ha sido aprobado por la FDA para uso en niños.²³

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante del tipo IgG1, 100% humano, específico contra el TNF- α , se une a este, 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 la molécula de adhesión endotelial de leucocitos tipo 1 (ELAM-1), molécula de adhesión vascular tipo 1 (VCAM-1) y molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1).

Está aprobado desde el 2004 para la artritis psoriásica y para psoriasis desde el 2008, en dosis subcutánea de 40 mg cada dos semanas.²⁶

Eficacia: En los estudios clínicos llevados a cabo hasta el momento, el adalimumab ha mostrado una efectividad en el PASI-75 que oscila entre el 71% y el 83%. Se recomienda la administración de una dosis inicial de 80 mg, seguida luego de la administración de 40 mg cada 2 semanas.

La eficacia de adalimumab ha sido estudiada en dos ensayos clínicos fase III publicados recientemente. En ambos estudios la variable principal de eficacia se definió como el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica de PASI superior a 75% a las 16 semanas de tratamiento. El primero de estos estudios (REVEAL) evaluó 1,212 pacientes a lo largo de tres períodos de tratamiento con el objetivo de determinar la eficacia a corto (16 semanas) y largo plazo (33 semanas) Los porcentajes correspondientes a la mejoría clínica PASI 90 y PASI 100% (mejoría casi completa y completa) fueron del 45 y el 20 % en el grupo tratado con adalimumab y del 2 y el 1% en el grupo placebo, respectivamente. En el estudio CHAMPION 271 pacientes incluidos fueron asignados de forma aleatoria para recibir adalimumab, metotrexate (a una dosis inicial de 7.5 mg con posibilidad de escalar hasta 25 mg según tolerancia y necesidad) o placebo. Al cabo de 16 semanas el 79.6 % de los pacientes tratados con adalimumab alcanzaron una mejoría PASI del 75%, en comparación con el 35.5% del grupo tratado con metotrexate y el 18.9% del grupo que recibió placebo. La respuesta a adalimumab fue rápida, con un porcentaje medio de mejoría del PASI del 57 % observado ya en la semana 4 que alcanza valores del 81% en la semana 16. Los porcentajes correspondientes a las respuestas PASI90 y

PASI100 (blanqueamiento) fueron del 51.3 y el 16.7% en el grupo tratado con adalimumab y del 11.3 y el 1.3% en el grupo placebo, respectivamente.²⁷

En los pacientes con psoriasis se han identificado anticuerpos anti-adalimumab en 8,4% de los sujetos tratados con adalimumab en monoterapia. Debido a que los análisis de inmunogenicidad son específicos de cada producto, no es posible comparar las tasas de anticuerpos entre los distintos biológicos. La formación de anticuerpos anti-adalimumab se asocia con una disminución de la eficacia. En el estudio REVEAL presentaron pérdida de respuesta adecuada 43% de pacientes con anticuerpos anti-adalimumab, en comparación con 28% de pacientes sin anticuerpos. No parece existir ninguna correlación entre la presencia de anticuerpos anti-adalimumab y la existencia de efectos adversos.²⁸

Seguridad: Se han reportado reacciones en el sitio de la aplicación en el 20% de los pacientes tratados con adalimumab cuando se compararon con el 14% que recibieron placebo. La mayoría de las reacciones son leves y no requieren discontinuar el medicamento.²⁶

La tasa de infecciones fue de un paciente por año en los tratados con adalimumab y 0.9% por año en aquéllos tratados con placebo. En algunos estudios se han estudiado más de 13,000 pacientes y la tasa global de tuberculosis es aproximadamente de 0.26 por 100 pacientes-año. A marzo del 2005 se habían reportado 54 casos de tuberculosis; la mayoría apareció

en los primeros ocho meses de haber iniciado el tratamiento y refleja una activación de una enfermedad latente.

Se han encontrado algunos casos de linfomas en pacientes tratados con adalimumab por artritis reumatoide. La tasa estandarizada es de 4.3 lo cual es comparable con otros agentes anti-TNF.²⁷

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 como un efecto poco común, las cuales deben ser controladas.

En cuanto a la reactivación de hepatitis B, se han descrito casos en pacientes portadores crónicos del virus tratados con anti-TNF incluyendo adalimumab, con un desenlace fatal en algunos. Al igual que con el resto de inhibidores del TNF, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con el virus de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes que presenten una reactivación del virus de la hepatitis B se debe interrumpir el tratamiento con adalimumab e iniciar una terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte adecuado.

En algunos ensayos clínicos efectuados con adalimumab por diversas indicaciones, la incidencia de cáncer de piel no melanocítico fue de 8.8 por 1,000 pacientes/año entre los tratados con adalimumab y 2.6 por 1,000 pacientes/año entre los controles.²⁸

En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con adalimumab y los informes

registrados en los estudios post-autorización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han descrito casos de tuberculosis e infecciones masivas oportunistas tras el tratamiento con adalimumab. La mayoría de los casos de tuberculosis fueron extra pulmonares (diseminadas) y tuvieron lugar durante los primeros 8 meses después del inicio del tratamiento, lo que puede interpretarse como reactivación de infección latente.²⁷

Se considera categoría B en el embarazo.²⁶

II. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis constituye una enfermedad relativamente frecuente y se considera una de las principales causa de consulta en los servicios de dermatología del país ya que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y es de evolución crónica.

Los agentes biológicos, constituyen una de las opciones terapéuticas recientes en el tratamiento de esta dermatosis, con estudios a nivel mundial que reportan una gran eficacia clínica y pocos eventos adversos implicados.

En nuestro país, hay pocos estudios que describan la eficacia y seguridad en el uso de agentes biológicos en pacientes con psoriasis, siendo nuestra unidad, una de las pocas instituciones a nivel público que cuenta con esta opción de tratamiento en una población relativamente grande. Determinaremos también en este estudio la frecuencia de fallas terapéuticas y eventos adversos con cada unos de los agentes utilizados.

El conocimiento nuevo que se genere en relación a este tratamiento es valioso para los profesionales de la salud que atienden a estos pacientes y que cuentan con la viabilidad de esta opción de tratamiento; además permitirá tener mayor conocimiento de los eventos adversos que se pueden presentar.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los agentes biológicos constituyen una parte de las opciones terapéuticas en el tratamiento de pacientes con psoriasis. Dentro del espectro de tratamiento sistémico son los medicamentos más recientes, teniéndose experiencia aproximada de 10 años en su uso. Dentro de los eventos adversos reportados debido a su uso, se encuentran desde infecciones (virales, bacterianas y micóticas) hasta linfomas, con una frecuencia variable. En este trabajo se estudiará la eficacia del tratamiento con agentes biológicos en pacientes mexicanos con psoriasis y se evaluarán los eventos adversos que se presenten durante el mismo.

IV. HIPÓTESIS.

El uso de agentes biológicos en pacientes con psoriasis es una opción terapéutica con eficacia alta. La frecuencia de eventos adversos durante el tratamiento es relativamente baja y abarca un espectro de distinta magnitud, en donde predominan las infecciones leves y la falla terapéutica.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la eficacia del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis y la frecuencia de eventos adversos relacionados con el mismo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Conocer el nivel de mejoría clínica alcanzada en pacientes con psoriasis tratados con agentes biológicos.
- b) Conocer el tiempo de respuesta mayor a 50% en pacientes con psoriasis tratados con agentes biológicos.
- c) Conocer la frecuencia de falla terapéutica a agentes biológicos en pacientes con psoriasis.
- d) Conocer la frecuencia de eventos adversos en el tratamiento con agentes biológicos
- e) Conocer cuáles son los efectos adversos que se pueden presentar durante el tratamiento.

VI. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

A. TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohortes, longitudinal y retroprolectivo.

B. UNIVERSO DE TRABAJO

Se analizaron los expedientes de todos los pacientes con psoriasis que hayan recibido tratamiento con agentes biológicos en consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica en el periodo comprendido del 2005 a diciembre del 2014. Se revisaron los expedientes clínicos y se llenará una hoja de recolección de datos, donde se anotarán datos personales del paciente, características de la dermatosis, tratamiento previo, tratamiento actual (duración, dosis y ajustes), evolución clínica de la dermatosis, así como efectos adversos (clínicos y paraclínicos) presentados durante el tratamiento con agentes biológicos.

Finalmente se realizó el análisis sobre la eficacia del tratamiento con agentes biológicos, así como la frecuencia de eventos adversos asociados.

C. VARIABLES

Variables demográficas

- Edad. Cuantitativa continua
- Sexo. Cualitativa dicotómica

Variables independientes

- Psoriasis. Cualitativa
- Diabetes mellitus. Cualitativa dicotómica
- Hipertensión arterial sistémica. Cualitativa dicotómica
- Tratamiento convencional. Cualitativa dicotómica
- Tratamiento previo. Cualitativa dicotómica
- Adalimumab. Cualitativa dicotómica
- Etanercept. Cualitativa dicotómica
- Infliximab. Cualitativa dicotómica

VARIABLES DEPENDIENTES A MEDIR:

- PASI
- Mejoría PASI
- Superficie corporal afectada
- Eventos adversos
- Falla terapéutica
- Toxicidad

Consultar anexo 3 para detalle de las variables.

D. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se analizaron los datos con medidas de frecuencia, tendencia central.

E. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

1) Tamaño de la muestra

Todos los pacientes con psoriasis que hayan recibido tratamiento con Agentes biológicos en consulta externa del Servicio de Dermatología y Micología Médica en el periodo comprendido del 2005 a diciembre del 2014.

F. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de psoriasis atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del H.E. C.M.N. Siglo XXI.
- b) Pacientes de ambos sexos, con edad mayor a 18 años.
- c) Tratamiento con cualquiera de los agentes biológicos, habiendo recibido al menos una dosis.
- d) Disponibilidad de expediente clínico.

No inclusión

- a) Pacientes con menos de 4 semanas en tratamiento con agente biológico.
- b) Pacientes con psoriasis que reciban tratamiento con agente biológico, pero cuya indicación sea por motivo diferente (artropatía o enfermedad inflamatoria crónica).

Eliminación

- a) Que no se cuente con la información suficiente para la hoja de recolección de datos.

G. PROCEDIMIENTOS

Se revisarán todos los expedientes clínicos con los criterios de selección mencionados y se llenó una hoja de recolección de datos (anexo 1), donde se anotarón datos personales del paciente, características de la dermatosis, tratamiento previo, tratamiento actual (duración, dosis y ajustes), evolución clínica de la dermatosis, así como efectos adversos (clínicos y paraclínicos) presentados durante el tratamiento con agentes biológicos.

H. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis exploratorio para identificar la distribución de las variables.

Análisis univariado. Medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. Frecuencia de categorías para variables cualitativas.

Análisis bivariado. Obtención de razón de prevalencia cruda, con IC 95%, con significancia estadística de $p < 0.05$.

Para el análisis de los datos utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 20.0.

VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

HUMANOS: Los investigadores responsables fueron un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica de Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, un médico Residente Dermatología de 5to. año del mismo hospital.

MATERIALES y EQUIPO: Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de psoriasis y uso de agentes biológicos, computadora y material de oficina.

FÍSICOS: Las instalaciones del Hospital serán el área de captura de datos clínicos y toma de muestras, se requirió un espacio para el análisis y el seguimiento de resultados así como el resto de trabajo de oficina.

FINANCIEROS: Debido al tipo de estudio, no se requirió apoyo financiero y únicamente se utilizaron las instalaciones de este hospital.

VIII. **ASPECTOS ÉTICOS**

Los datos clínicos y personales de los pacientes en ningún momento serán públicos y solo se emplearon como parte global de los resultados.

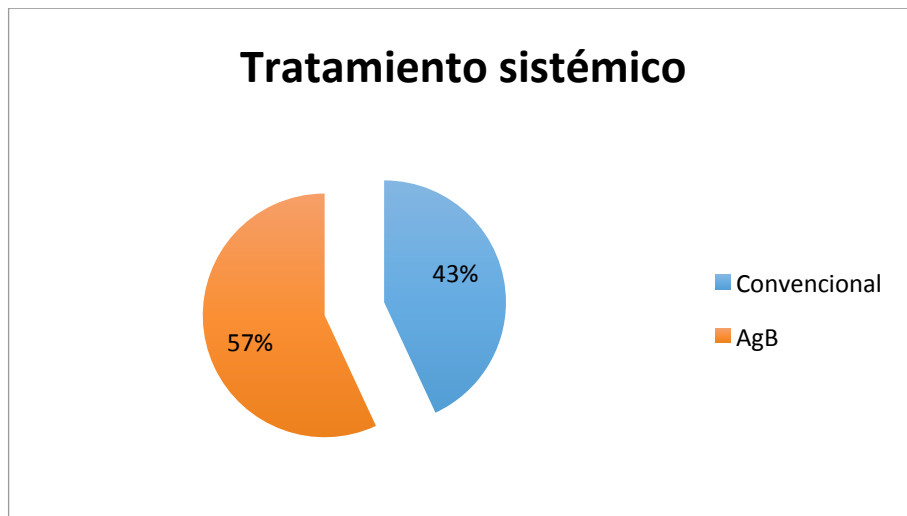
IX. RESULTADOS

Se revisaron 160 expedientes de pacientes con psoriasis de la consulta externa del Servicio de Dermatología del HE CMN en el periodo comprendido de 2005 a 2014.

De los 160 pacientes, 104 (65%) son hombres y 56 (35%) mujeres, con una mediana de edad de 56 años (rangos intercuartílicos, RI, 45-65). 86 (54%) recibieron tratamiento sistémico convencional y/o tópico, 74 (46%) agentes biológicos (AgB). De los 86 pacientes en tratamiento convencional y/o tópico, 30 (35%) recibieron solo tratamiento tópico y 56 (65%) recibían únicamente tratamiento sistémico como metotrexate (MTX), ciclosporina (CYA) y/o prednisona (PDN).

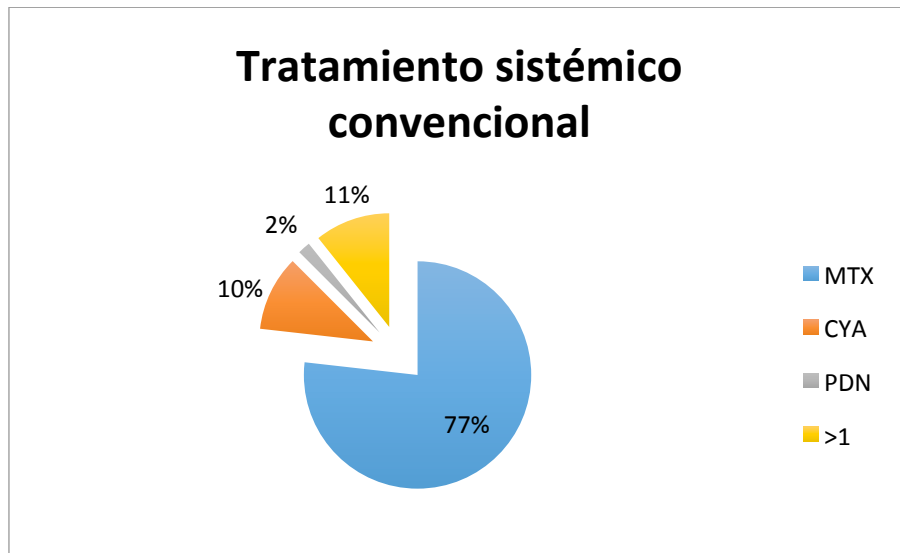
De los 130 pacientes que se encuentran en tratamiento sistémico, 74 (57%) recibió algún AgB y 56 (43%) tratamiento con MTX, CYA y/o PDN (figura1).

Figura 1. Pacientes en tratamiento sistémico (n = 130 pacientes)



De los 56 pacientes en tratamiento sistémico convencional, 43 (77%) recibieron tratamiento con MTX, 10% con CYA, 1 (2%) y el 11% recibió tratamiento con más de uno de estos (figura 2).

Figura 2. Pacientes en tratamiento con agente convencional (n = 56 pacientes)



De los 74 pacientes que recibieron tratamiento con AgB, 61 (82%) aún lo reciben (activos) (figura 3) y 13 (18%) lo han suspendido (inactivos). Un caso (8%) que recibía IFXB, suspendió el tratamiento por desarrollarse un estesioneuroblastoma, otro paciente (8%) en tratamiento con ADMB por desabasto y en 11 casos (84%) se perdió el seguimiento (figura 4).

Figura 3. Tipo de tratamiento con AgB en pacientes activos (n= 61)

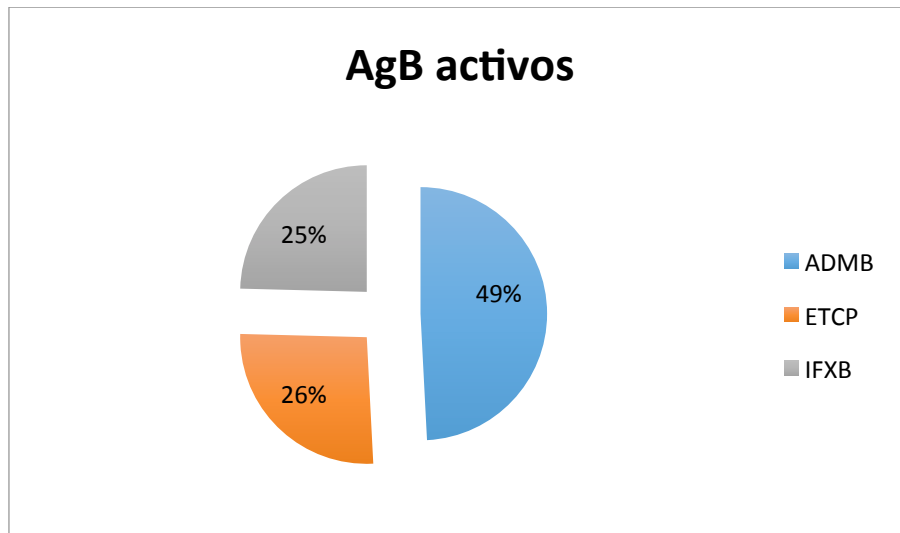
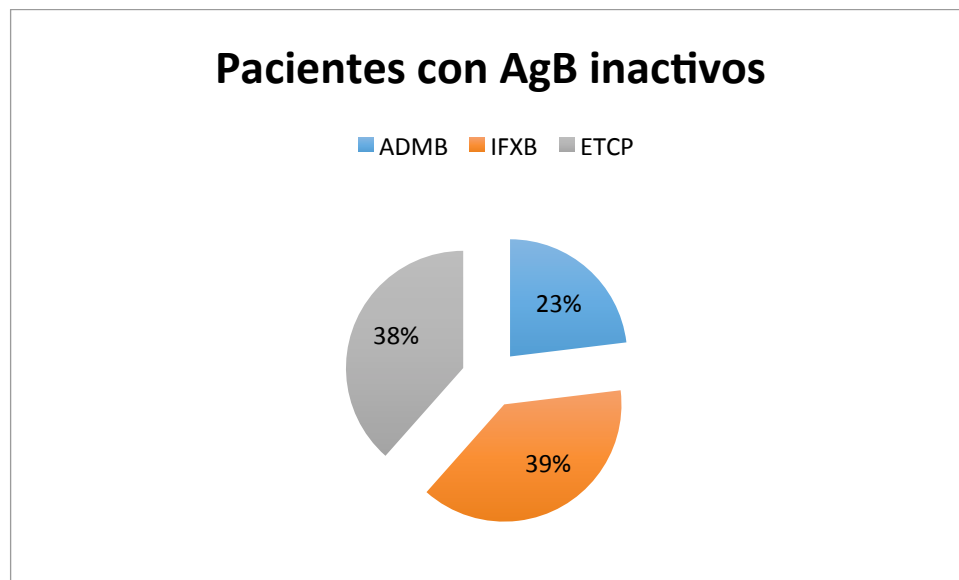


Figura 4. Tipo de tratamiento con AgB en pacientes inactivos (n= 13)



Los pacientes con agentes biológicos de la población total (n=74) contaban con las siguientes características demográficas: 20 (27%) eran mujeres y 54 (73%) hombres, con una mediana de edad de 54 años (RI 44-61.5). En cuanto al

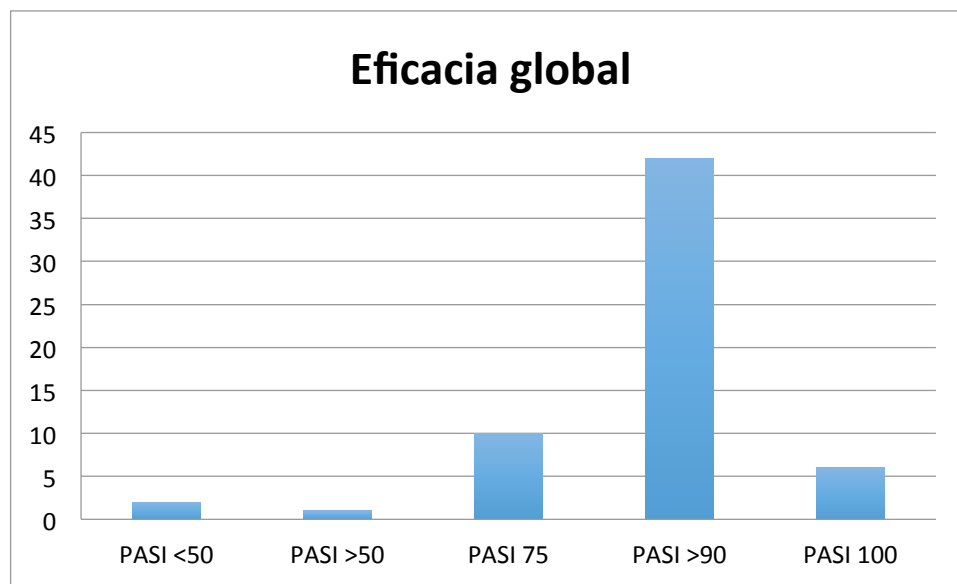
diagnóstico 50 pacientes (68%) tenían psoriasis en placas, 20 (27%) afección cutánea y articular y 4 (5%) psoriasis palmoplantar.

Eficacia global

De los 61 pacientes activos, 22 (36%) han utilizado sólo un AgB, 35 pacientes (57%) han utilizado dos AgB y 4 pacientes (7%) han utilizado los tres AgB.

De los 61 casos en tratamiento con AgB al final del estudio, 6 (10%) mantuvieron una mejoría clínica PASI del 100 % (PASI-100); 42 (69%) mantuvieron mejoría clínica igual o mayor al 90% y menor al 100% (PASI-90) y 10 (16%) mantuvieron una mejoría igual o mayor a 75% y menor al 90% (PASI 75); en un caso (2%) su mejoría fue igual o mayor al 50% y menor a 75% (PASI>50) y 2 pacientes (3%) al final del estudio tuvieron una mejoría de PASI menor a 50% (PASI<50) (figura 5).

Figura 5. Eficacia global de los AgB en los pacientes activos (n=61).



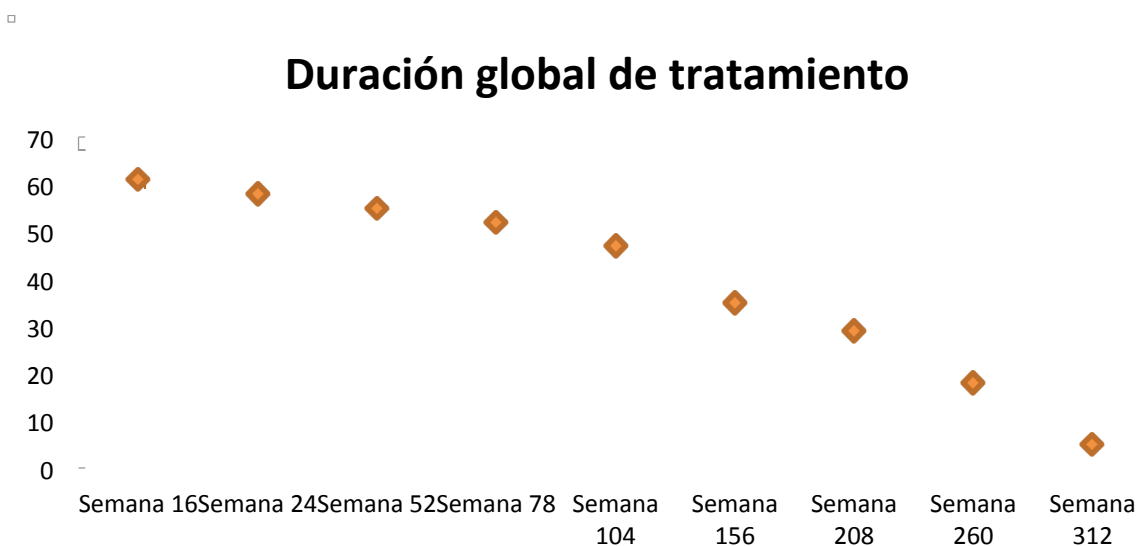
Modalidades de tratamiento

Del total de pacientes en tratamiento con AgB activo (n=61), 8 (13%) estaban en monoterapia con AgB, 18 (30%) tenían una combinación de AgB y tratamiento tópico, 8 (13%) combinación de AgB y terapia sistémica convencional (MTX y/o CYA) y 27 (44%) recibían tratamiento combinado de AgB, terapia sistémica convencional y tópica.

Duración global del tratamiento

Los 61 casos (100%) recibieron al menos 8 semanas de tratamiento con su último AgB, 55 pacientes (90%) un año, 47 (77%) dos años y 5 (8%) mantienen su tratamiento desde hace 5 años (figura 6).

Figura 6. Porcentaje de pacientes en tratamiento con AgB por semana.



Seguridad global

El efecto adverso más común que se presentó durante el uso de biológicos fueron IVRA en 42 (69%) casos, 29 (48%) ameritaron suspensión temporal del medicamento. Por otra parte, 9 pacientes (15%) presentaron gastroenteritis, de los cuales 6 (9%) requirieron suspensión temporal del AgB. En 12 pacientes (19%) se reportó tuberculosis latente, sin que alguno de ellos tuviera que suspender su tratamiento. Se reportó un caso (2%) de Tb miliar que requirió suspensión temporal de tratamiento.

En 13 pacientes (21%) se presentaron infecciones de vías urinarias (IVU), de los cuales 8 (13%) ameritaron suspensión temporal del tratamiento.

Se reportaron 11 casos (18%) con transaminasemia transitoria, en 3 (5%) se consideró idiopática y en 8 (13%) se asoció a otras patologías (hepatopatía previa o toxicidad por medicamentos).

Las infecciones bacterianas, se reportaron en 3 casos (5%) de foliculitis o furunculosis; 3 casos (5%) de celulitis, 3 (5%) con abscesos periodontales, 1 caso (2%) de artritis piógena acromioclavicular y 4 casos (7%) con fiebre de causa desconocida.

En cuanto a las infecciones micóticas la más frecuente fue la onicomycosis en 22 casos (36%). Otras infecciones micóticas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de infecciones micóticas encontradas en la población (n= 61)

INFECCIONES MICÓTICAS	(n)	%
Onicomycosis	22	36
Tiña de los pies	2	3
Tiña del cuerpo	3	5
Candidosis oral	2	3
Intertrigo candidosico	3	5
Dermatitis seborreica	4	7

infecciones virales: 3 casos (5%) de herpes simple y 2 casos (3%) herpes zoster.

Se reportaron 3 casos (5%) de eritema en sitio de aplicación, 1 por cada agente biológico, sin que requirieran suspensión de medicamento. Se reportaron 4 casos (7%) de trombocitopenia asintomática idiopática, que no ameritó suspensión del medicamento.

Adalimumab

Eficacia de adalimumab

En cuanto a la eficacia al final del tratamiento de lo 30 pacientes con ADMB, 4 pacientes (13%) alcanzaron mejoría PASI-100, 22 (73%) alcanzaron PASI>90, 3 (10%) alcanzaron PASI-75 y 1 (3%) PASI<50. EN 56% de los casos, ADMB había sido el único AgB utilizado.

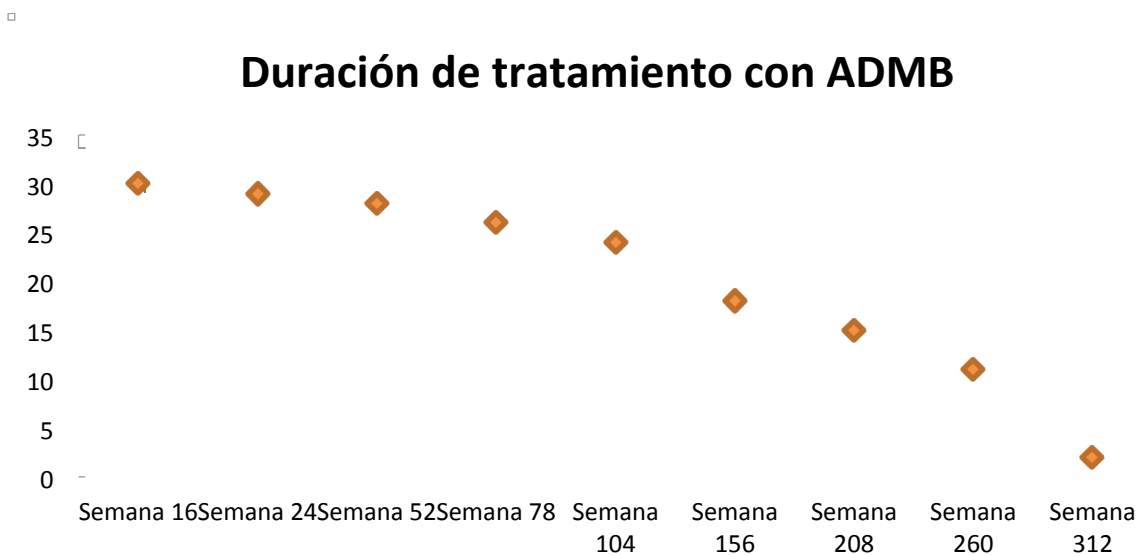
Modalidades de tratamiento con adalimumab

De los 30 pacientes en tratamiento con ADMB, 6 (20%) se encontraban en monoterapia con AgB, 11 (36%) con AgB más tratamiento tópico, 2 (7%) con AgB más terapia sistémica convencional y 11 pacientes (37%) recibían tratamiento combinado de AgB más terapia sistémica convencional y tópica.

Duración de tratamiento con adalimumab

El 100% de los pacientes en tratamiento con ADMB cumplieron al menos con 8 semanas de tratamiento, 28 pacientes (93%) tuvieron un año de tratamiento, 24 pacientes (80%) dos años de tratamiento y 2 (7%) hasta el momento han cumplido 5 años de tratamiento (figura 7).

Figura 7. Porcentaje de pacientes en tratamiento con ADMB por semana.



Seguridad de adalimumab

El efecto adverso más común fueron las IVRA, presentándose en 20 pacientes (66%), de los cuales 15 (50%) ameritaron suspensión temporal del tratamiento.

Se reportó 1 caso (3%) de gastroenteritis aguda, el cual ameritó suspensión temporal; 4 casos (13%) de Tb latente (todos recibieron tratamiento con quimioprolifaxis). La IVU se presentó en 6 casos (20%), de los cuales 3 (10%) ameritaron suspensión temporal del tratamiento.

Respecto a otros efectos adversos: 2 pacientes (12%) tuvieron transaminasemia transitoria idiopática y 2 (12%) secundaria a toxicidad por medicamentos.

Se reportó 1 caso (3%) de foliculitis, uno (3%) de celulitis y 3 (10%) con fiebre de causa desconocida. Las infecciones micóticas más frecuentemente reportadas fueron la onicomycosis, candidosis oral y dermatitis seborreica (tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de infecciones micóticas encontradas

en la población con ADMB (n = 30)

INFECCIONES MICÓTICAS	(n)	%
Onicomycosis	6	20
Tiña de los pies	1	3
Tiña del cuerpo	1	3
Candidosis oral	2	7
Intertrigo candidósico	1	3
Dermatitis seborreica	2	7

Se reportaron 2 casos (7%) de herpes simple y un caso (3%) de eritema en sitio de aplicación, el cual no requirió suspensión del medicamento.

3 pacientes (10%) cursaron con trombocitopenia asintomática idiopática, sin requerir suspensión del medicamento.

Etanercept

Eficacia de etanercept

De los 16 pacientes, al final del tratamiento, 8 (47%) alcanzaron mejoría PASI>90; 6 (35%) mantuvieron mejoría PASI-75, un paciente (6%) PASI>50 y un paciente (6%) presentó PASI<50. Ningún paciente tuvo PASI 100. En el 80 % de los casos ETCP había sido el único AgB utilizado.

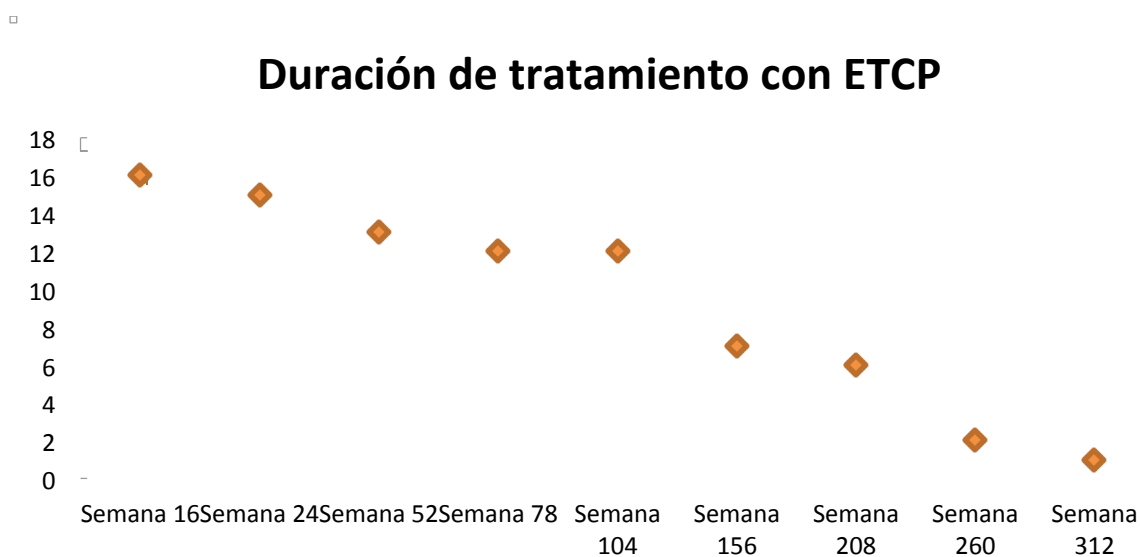
Modalidades de tratamiento con etanercept

De los pacientes en tratamiento con ETCP, 1 (6%) recibía monoterapia, 5 (31%) tenían una combinación de AgB más tratamiento tópico y 10 (63%) tenían tratamiento con AgB más terapia sistémica convencional y tópica.

Duración de tratamiento con ETCP

Todos los pacientes en tratamiento con ETCP tuvieron 8 semanas de tratamiento, 13 pacientes (81%) recibieron un año de tratamiento, 12 (75%) dos años de tratamiento y un paciente (6%) hasta el momento ha cumplido 5 años de tratamiento (figura 8).

Figura 8. Porcentaje de pacientes en tratamiento con ETCP por semana.



Seguridad con etanercept

Se presentaron 12 casos (75%) de IVRA, siendo el efecto adverso más común, de los cuales 10 (63%) requirieron suspensión temporal del tratamiento. Otro efecto adverso fue gastroenteritis, que se presentó en 3 casos (19%), los cuales ameritaron suspensión temporal del tratamiento.

Se presentaron 5 casos (31%) de Tb latente, ninguno de los cuales ameritó suspensión de tratamiento (todos recibieron quimiopprofilaxis). También se reportó un caso de Tb miliar (6%) el cual ameritó suspensión temporal de tratamiento. Las IVU se presentaron en 4 casos (25%) que requirieron suspensión temporal del AgB.

En cuanto a las enfermedades bacterianas se encontró un caso (6%) de furunculosis, 2 casos (13%) de celulitis y 2 (13%) abscesos periodontales.

En 9 pacientes (53%) se encontró onicomicosis.

Se reportaron 2 casos (13%) de herpes zoster.

Hubo un caso (6%) de eritema en sitio de aplicación, el cual se autolimitó y no requirió suspensión del medicamento.

Infliximab

Eficacia de infliximab

De los 15 pacientes en tratamiento con IFXB, al final del tratamiento, 2 casos (13%) alcanzaron mejoría PASI-100, 12 casos (80%) alcanzaron una mejoría PASI>90, un caso (7%) presentó mejoría PASI-75.

En 6 casos (40%) infliximab fue su único AgB utilizado, en otros 6 pacientes (40%) había sido el segundo AgB y en 3 (20%) su tercer AgB.

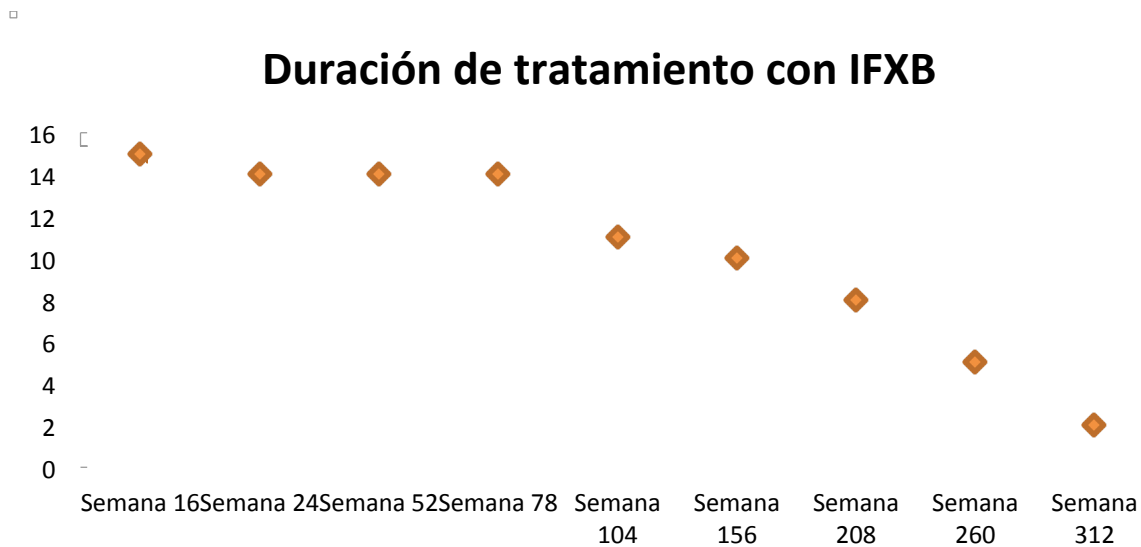
Modalidades de tratamiento con infliximab

De los 15 pacientes en tratamiento con IFXB, un caso (7%) tenía monoterapia, 2 casos (13%) una combinación de AgB y tratamiento tópico, 6 pacientes (40%) recibían AgB más tratamiento sistémico convencional y 10 casos (67%) tenían tratamiento combinado de AgB, terapia sistémica convencional y tópica.

Duración de tratamiento con infliximab

El 100% de los pacientes en tratamiento con IFXB cumplieron al menos con 8 semanas de tratamiento, 13 pacientes (87%) un año, 12 (80%) tuvieron dos años de tratamiento y un paciente (7%) hasta el momento ha cumplido con 5 años de tratamiento (figura 9)

Figura 9. Porcentaje de pacientes en tratamiento con IFXB por semana.



Seguridad con infliximab

El efecto adverso más reportado fueron las IVRA presentándose en 10 de 15 pacientes (67%), de los cuales 7 (47%) ameritaron suspensión temporal. Se presentaron 3 casos de gastroenteritis (20%), 2 de los cuales (13.3%) requirieron suspensión temporal; 3 pacientes (20%) presentaron Tb latente durante el transcurso de su tratamiento. Otros efectos reportados fueron 3 casos (20%) de IVU, de los cuales solo uno (7%) suspendió temporalmente el tratamiento.

Se reportó un caso de transaminasemia asociada a hepatopatía por metotrexate y un caso por esteatosis hepática.

Se presentó un caso (7%) de furunculosis, 2 (13%) abscesos periodontales, 1 (2%) artritis piógena acromioclavicular y un caso (7%) con fiebre de origen desconocido.

La onicomicosis fue la infección micótica más frecuente, reportándose hasta en 47% de los casos, seguida de tiña del cuerpo, intertrigo candidósico y dermatitis seborreica (tabla 3).

Tabla 3. Frecuencia de infecciones micóticas encontradas en la población con IFXB (n = 14)

INFECCIONES MICÓTICAS	(n)	%
Onicomicosis	7	50
Tiña de los pies	1	8
Tiña del cuerpo	2	14
Intertrigo candidósico	2	14
Dermatitis seborreica	2	14

Se reportó un caso (7%) de herpes simple, un caso (7%) de eritema en sitio de aplicación y un caso (7%) de trombocitopenia idiopática asintomática y no requirieron suspensión del tratamiento.

Comparativa de eficacia con cada agente biológico

El ADMB presenta el mayor número de casos con mejoría (n=22 y 4) en el rango PASI>90 y PASI 100; ETCP presentó la mayor de cantidad de casos (n=8) con mejoría PASI 75 (tabla 4).

Por otra parte, en cuanto a porcentaje de pacientes con mejoría en relación con cada AgB, ETCP alcanzó el valor más alto de PASI 75 con 38% de los casos. IFXB alcanzó el valor más alto PASI >90 en 80% de los pacientes, seguido de

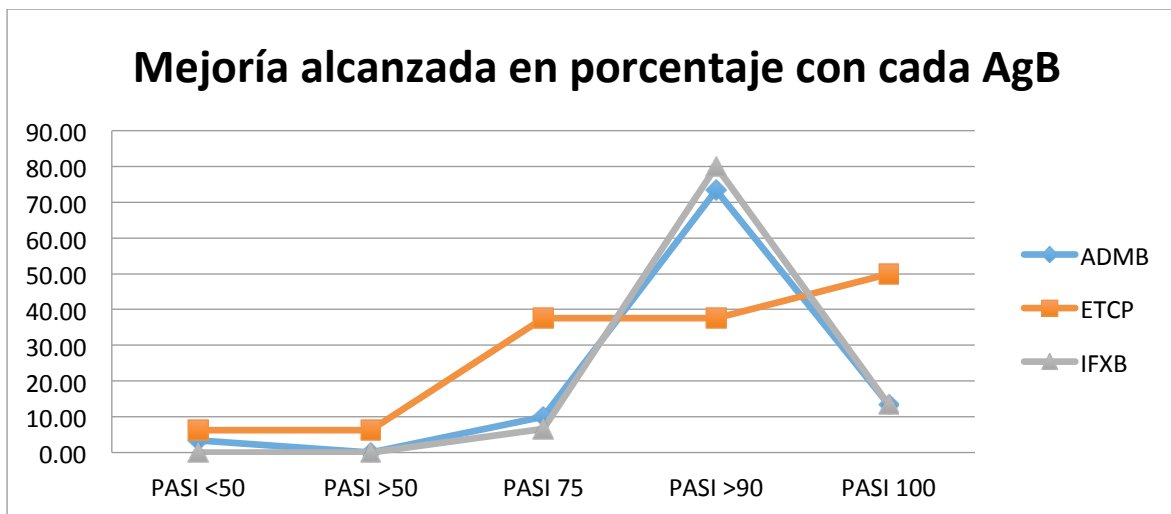
ADMB con 73% y ETCP con 50%. En cuanto a mejoría PASI 100, ADMB e IFXB presentaron el valor más alto con 13% de los casos (figura 10).

PASI	ADMB (n = 30)	ETCP (n = 16)	IFXB (n = 15)	P*
PASI <50	1 (3%)	1 (6%)	0	NS
PASI >50	0	1 (6%)	0	NS
PASI 75	3 (10%)	6 (38%)	1 (7%)	<0.05
PASI >90	22 (73%)	8 (50%)	12 (80%)	NS
PASI 100	4 (13%)	0	2 (13%)	NS

Tabla 4. Comparación de eficacia de ADMB, ETCP e IFXB en los pacientes con psoriasis

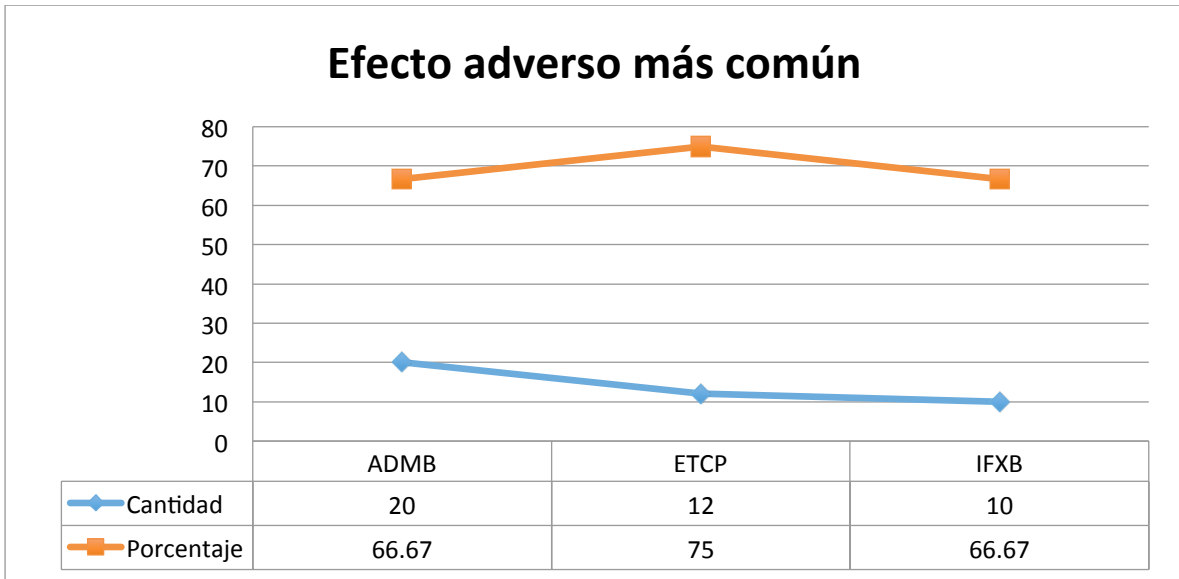
*valor de p por método de Bonferroni

Figura 10. Comparación de la eficacia de los AgB por porcentaje.



El efecto adverso más común en todos los casos fue las IVRA, reportándose en 20 pacientes con ADMB, 12 pacientes con ETCP y 10 pacientes con IFXB (figura 11).

Figura 11. IVRA por AgB



X. DISCUSIÓN

Con el estudio realizado, se pudieron identificar datos relevantes en relación a eficacia y seguridad de los AgB en pacientes con psoriasis de nuestro Servicio.

En el seguimiento de la eficacia en el total de pacientes con uso de AgB, al final del tratamiento, el 97% de los pacientes obtuvo una mejoría clínica mayor al 50%.

En este grupo de pacientes no se presentó falla terapéutica primaria.

Al final del estudio, encontramos que el 95% de la población logró mejoría PASI entre 75 a 100%, 79% de los caso presentó mejoría PASI entre 90 y 100% y el 6% obtuvo mejoría PASI 100.

En nuestra serie de casos, encontramos diferencias entre los tres grupos de anti-TNF- α , observamos que la mejoría PASI-75, se observó en mayor proporción con ETCP en 38%, seguido del grupo de ADMB con 10% e IFXB con 7%. La mejoría PASI>90 se mantuvo con mayor frecuencia en el grupo de IFXB con 80% y ADMB con 73%. El PASI-100 se alcanzó en 13% de cada uno de los grupos con ADMB e IFXB respectivamente. En nuestro estudio, cabe destacar que ADMB e IFXB muestran niveles similares de mejoría en las categorías PASI-75 a PASI-100; todos los pacientes del grupo con IFXB alcanzaron mejoría mayor al 75%.

Con respecto a otros estudios, la mejoría PASI-75 con ADMB es similar a lo observado en nuestra serie. La mejoría PASI-90 a PASI-100, se reportó en 86% de nuestra población, a diferencia de algunos estudios a corto y largo plazo en los que se reporta en 51 y 53%, respectivamente.^{27,28}

En cuanto a ETCP los valores de PASI>90 se alcanzaron en 35% de los casos de nuestro estudio, a diferencia de lo reportado en estudios multicentricos que ha sido del 23%.¹⁹ Existen pocas publicaciones, en las que se demuestre PASI-100 con ETCP, lo cual concuerda con lo visto en nuestro estudio.

Todos los pacientes del grupo que recibieron tratamiento con IFXB obtuvieron valores de eficacia entre PASI-75 a PASI-100. En artículos de metaanálisis se ha reportado valores de eficacia de 70 y 75% tanto en estudios a corto y largo pazo respectivamente, lo cual difiere en lo encontrado en nuestra serie. La frecuencia de casos con mejoría completa son similares en los mostrados en otras publicaciones.^{20,23,24}

En relación a seguridad, las infecciones se reportaron como el efecto adverso más común en nuestra población, siendo las más frecuentes las IVRA, como se reporta en la bibliografía y su relevancia estriba en que cerca de la mitad de los casos en nuestra serie ameritaron suspensión temporal del medicamento.³³

En segundo lugar se reportaron infecciones micóticas en mas del 50% de nuestros casos. En un estudio reciente, *Angulo y cols.* reportan una prevalencia de 6% de micosis superficiales en pacientes con uso de agentes anti-TNF- α . Lo cual demuestra un adecuado seguimiento de infecciones micóticas en nuestra población y plantea la necesidad de más estudios sobre la asociación de micosis superficiales y uso de AgB.³⁴

En nuestro estudio las IVU se reportaron en 21%, lo cual esta por arriba del valor reportado en la literatura, algunas series reportan valores variables entre 1-6%, lo

cual plantea la interrogante sobre la falta de monitorización de estas infecciones

28,33,38

En nuestra población la Tb latente fue uno de los efectos adversos más comunes en 12 casos (19%) observada en los tres grupos de AgB, esta frecuencia es mayor a la reportada en algunas series de casos (7-10%), esto plantea la necesidad de mantener una monitorización adecuada, ya que el diagnóstico y tratamiento oportuno reduce diez veces el riesgo de Tb activa en pacientes con uso de AgB.³⁴ El mayor número de casos de Tb latente corresponde al grupo de ETCP (31%) seguido de IFXB (20%) y ADMB (13%); en otros estudios los valores son similares para ADMB e IFXB, excepto para ETCP en los cuales se reportan del 8-12%. En nuestro estudio solo se reportó un caso (1.6%) de Tb miliar, similar a lo reportado en otras series (1.2-1.9%). Todos estos casos recibieron quimioprofilaxis y no requirieron suspensión del tratamiento.^{19,20,24}

Aunque la gastroenteritis se reportó en el 15% en nuestra serie, hay pocos estudios que mencionen su prevalencia en asociación con uso de AgB, reportándose entre 9-17%. Debido a estas diferencias y a la evolución aguda y autoresolutiva de esta, es difícil establecer una causalidad.^{30,34,35,36}

Existen pocos reportes respecto a la asociación fiebre de origen desconocido y el uso de agentes biológicos^{33,38}, los cuales no muestran prevalencia, sin embargo en nuestra población se detectó hasta en un 7% de los casos, todos fueron valorados en el Servicio de Medicina Interna, sin determinar una causa aparente. En todos los casos este signo se resolvió en menos de dos meses y al continuar

con el tratamiento biológico, durante su seguimiento no volvieron a presentar fiebre, por lo que no podemos establecer una relación.

Con respecto a las infecciones virales, el herpes zoster se presentó en pocos casos en el grupo de ETCP, lo cual no difiere con lo reportado en la literatura.^{14,15,19}

En cuanto a las infecciones de tejidos blandos, se presentaron en pocos casos (5%), similar a lo reportado en artículos con poblaciones similares, donde se reportan casos aislados.^{15,33} En nuestra serie tuvimos un caso de artritis piógena acromioclavicular, que estaba bajo tratamiento con IFXB, lo cual no ha sido reportado hasta ahora en la literatura.³⁰

Recientemente se han publicado artículos en relación a trombocitopenia asociada a uso de AgB. En nuestro estudio se reporta una frecuencia del 7% contra el 3-4% mencionado en otras series. En nuestra población ADMB es el AgB asociado más frecuentemente a trombocitopenia, a diferencia de lo reportado en la bibliografía, siendo IFXB el AgB con el que se ha relacionado.^{31,33}

En la literatura se reportan reacciones locales en el sitio de aplicación en el 8% de los pacientes tratados con ADMB y 3% con ETCP, los cuales son similares a lo observado en nuestro grupo de estudio. No hay reportes de reacción en sitio de aplicación por IFXB, el caso que se presentó en nuestro estudio probablemente este relacionado con la técnica de aplicación.^{20,33,36}

En nuestra serie se presentó elevación de transaminasas asociadas a hepatopatía previa en 8 casos (13%) e idiopática en 3 (5%), esta última frecuencia

es menor a la reportada en otros estudios (20%). En cuanto a los agentes biológicos mas frecuentemente involucrados fueron ADMB (3/30) e IFXB (1/15) y a diferencia de otros estudios, en nuestra población no hubo asociación con ETCP.

20,24,38

Las neoplasias, en especial los linfomas, se reportan con baja frecuencia (<1%). En nuestra serie no tuvimos ningún caso de linfoma.

Se reportó un caso de estesioneuoblastoma, en el cual se suspendió el tratamiento. No se ha reportado en la literatura asociación de este tipo de tumor con el uso de AgB. Desconocemos si este tumor tiene o no relación con el uso de AgB.^{20,33.}

XI. CONCLUSIONES

- En la población estudiada, el uso de agentes biológicos como tratamiento para psoriasis ha sido una opción eficaz para aquellos pacientes en que han cumplido los criterios de selección para su uso.
- Los tres agentes anti-TNF- α utilizados en nuestro Servicio han demostrado eficacia a lo largo de los 9 años en los que se basó este estudio: se presentó mejoría PASI-75 a PASI-100 en más del 88% de los casos, similar a lo reportado en la literatura.
- Adalimumab e infliximab han mostrado valores de eficacia similares, superior a los observados con ETCP.
- Los eventos adversos más comunes fueron las infecciones, predominando las de vías respiratorias altas.
- En nuestra serie de casos la frecuencia de Tb latente es mayor a la reportada en la literatura, por lo que debemos mantener criterios estrictos de monitorización de la misma.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr* 2009;98:396-402.
2. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 15:20-3.
3. Sanchez Rosas F. Areévalo López A. Registro local de pacientes con psoriasis en pacientes con psoriasis 2011. (Tesis de especialidad). UNAM.
4. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 2002;41(3 Pt 1): 401-7.
5. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2007; 64:14-17.
6. Gottlieb AB, Mease PJ, Mark Jackson J, Eisen D, Amy Xia H, Asare C, et al. Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices. *J Dermatolog Treat*. 2010;17:279-87.
7. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol* 2012;15:279-83.

- 8.**García-Díez A, Ferrándiz C, Vanaclocha F, Lizán L, Badia X, Sellers G. What characterizes the severity of psoriasis? results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the iberian region. *Dermatology* 2010;216: 137-51.
- 9.**Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005;210:194-9.
- 10.**Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens.*Br J Dermatol* 2007;152:861-7.
- 11.**PariserDM, Bagel J, GelfandJM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al.; National Psoriasis Foundation.National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatol* 2010;143:239-42.
- 12.**GriffithsCEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;4:1-125.
- 13.**Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, BoehnckeWH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2009;299:111-38.
- 14.**Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004;151Suppl 69:3-17.
- 15.**Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al; EUOPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of

psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol* 2008;155:729-36.

16.Nijsten T, Rolstad T, Feldman SR, Stern RS. Members of the National Psoriasis Foundation: more extensive disease and better informed about treatment options. *Arch Dermatol* 2005;141:19-26.

17.LangleyRG, Ho V, Lynde C, Papp KA, Poulin Y, Shear N, et al. Recommendations for incorporating biologicals into management of moderate to severe plaque psoriasis: individualized patient approaches. *J Cutan Med Surg*. 2010 9 Suppl 1:18-25.

18.Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005.*Br J Dermatol* 2009;153:486-97.

19.Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, VergelYB, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10:1-233,

20.Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:513-26.

21.Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, et al. Documento de consenso sobre evaluación y tratamiento de la psoriasis

moderada/grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Actas Dermosifiliogr 2009.: 123-133.

22. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. Pharmacol Res 2008;57:290-5.

23. Ficha técnica de infliximab.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Remicade/H-240-PI-es.pdf>. (mayo 2015).

24. Reich K, Griffiths C, Barker J, Chimenti S, Daudén E, Giannetti A, et al. Recommendations for the long-term treatment of psoriasis with infliximab: a dermatology expert group consensus. Dermatology 2008;217:268-75.

25. Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. J Am Acad Dermatol 2008;58:224-31.

26. Ficha técnica de Humira.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-es.pdf>. (mayo 2015).

27. Menter A, Tying SK, Gordon KB, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2012;58:106-15.

- 28.** Papp K, Parish LC, Gu Y, Goldblum O, Okun M. Efficacy outcomes for patients with psoriasis who interrupt adalimumab therapy. Poster FP1384. 17th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010: 111-113.
- 29.** Rubio C, Gil J; ruesa R. Micosis frecuentes en nuestro medio. Revista Iber Micol 2009: 12-18
- 30.** Revuelta Herrera M, Sánchez Díaz M, González F, Cruz Cruz V. Información epidemiológica de morbilidad 2012. SSA
- 31.** Brunasso G, Massone C, Florence G. Thrombocytopenia associated with the use of antitumor necrosis factor agents for psoriasis J Am Acad Dermatol 2009: 783 Vol 60, Number 5
- 32.** Gutierrez Bayard, Buzon Salas C, Román P. Estesioneuroblastoma. Revisión 2005. Oncolo Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 15:20-3. **33** Sanchez R, Dilme E, Bordas X, Carrascosa J, Ferran M, Efectos adversos observados durante la terapia biológicos en la psoriasis. Actas DermSif 2009: 123-125
- 34.** Angulo M, Rodrigues S, Machado C, Arenas R. Prevalencia de infecciones fúngicas superficiales en pacientes con psoriasis tratados con terapia biológica anti-TNF. Dermatol Cosm Med Qui 2014: Vol 12:2
- 35.** Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmun Rev 2008; 8(2):147-152.

- 36.** Jauregui-Amezaga A, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, Panés J. Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 208-212.
- 37.** Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy. *Arthritis and rheumatology* 2009.
- 38.** Warren RB, Brown BC, Lavery D, Ashcroft DM, Griffiths CEM. Biologic therapies for psoriasis: practical experience in a UK tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2008;160:162–9.

XIII. ANEXOS

Anexo 1.
HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES CON PSORIASIS EN TRATAMIENTO CON AGENTES BIOLÓGICOS

Nombre: _____ Edad : _____ Sexo: _____

Afiliación: _____ Fecha de registro: _____

Tipo de psoriasis: En Placas () Palmoplantar () Otra: _____

Comorbilidad: DM () HAS () Dislipidemia () Obesidad () IMC _____

Otro(s): _____

Años de evolución de la dermatosis: _____
 Tx previo: Tópico () Sistémico: MTX () CyA () Otros* () _____

AgB # 1 () AgB # 2 () AgB # 3 () _____

Severidad (en pacientes con tratamiento vigente con AgB)

	Primera consulta	Inicio de tratamiento biológico	Última consulta
PASI			
SCA			

DM: Diabetes mellitus; HAS: Hipertensión arterial sistémica; PASI: Índice de extensión y gravedad de psoriasis; SCA: Superficie corporal afectada; AgB: Agente biológico

Motivo de inicio de tratamiento biológico:

- Falla terapéutica a tratamiento convencional ()
- Severidad ()
- Contraindicación a tratamiento convencional ()
- Otro () _____

Tratamiento actual

		1°	2°	3°	Duración	
Biológico	IFXB	()	()	()		Dosis : _____ · Convencional () · Ajustes _____
	ADMB	()	()	()		
	ETCP	()	()	()		
Tópico	()					
Convencional	MTX	()	Dosis: _____			
	CYA	()	Dosis: _____			
	Otro:	()	Dosis: _____			

MTX: Metorexato; CYA: Ciclosporina

Evolución (Agente biológico actual)

SEMANA	2	4	8	16	24	36	48	52/ ()	78/ ()	104/ ()	156/ ()	208/ ()	260/ ()	312/ ()	365/ ()
PASI															
SCA															

Evolución (Primer agente biológico previo)

No aplica ()

Respuesta clínica máxima	PASI 100 ()	Semana a la que se alcanzó
	PASI 90 ()	
	PASI 75 ()	
	PASI 50 ()	
	<PASI 50 ()	

Motivo de interrupción	Falla primaria () Falla secundaria () Desabasto () Toxicidad ()
------------------------	--

Evolución (Segundo agente biológico previo)

No aplica ()

Respuesta clínica máxima	PASI 100 () PASI 90 () PASI 75 () PASI 50 () <PASI 50 ()	Semana a la que se alcanzó
Motivo de interrupción	Falla primaria () Falla secundaria () Desabasto () Toxicidad ()	

Eventos adversos con agente biológico

Aplica () Cual?: _____ No aplica ()

Tipo de evento	Fecha	Causalidad*	¿Ameritó SUSPENSIÓN?
IVRA			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()
Gastrointestinal			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()
Tuberculosis latente () Tuberculosis activa ()			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()
Paraclínico Cual: _____			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()
Otro			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()
Otro			Temporal () Fecha: _____ Permanente () No ()

*Indudable; probable; posible; improbable

REGISTRADO POR: _____

Anexo 2.



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN: **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**
NOMBRE DEL ESTUDIO: **Eficacia y seguridad del tratamiento con agentes biológicos en pacientes con psoriasis en el Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

NOMBRE DE LA PERSONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (MEDICO DEL ESTUDIO O INVESTIGADOR

PRINCIPAL: DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

DIRECCIÓN DEL CENTRO DEL ESTUDIO: Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional SIGLO XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21553

NÚMERO DEL SUJETO: _____

México, D.F. a _____

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El siguiente estudio pretende evaluar cómo ha sido el curso de la enfermedad llamada psoriasis, por la cual usted esta siendo atendido en esta Unidad con el tratamiento que se le ha administrado. Utilizando la información contenida en su expediente clínico, registraremos sus datos básicos como sexo, edad, tipo de enfermedad, otras enfermedades que padezca, el motivo por el cual se le inició el tratamiento específico y si ha presentado algún evento adverso durante el tiempo de su utilización. El objetivo del estudio es únicamente conocer la frecuencia de estos eventos así como qué tanto le ha ayudado el uso de este tratamiento específico.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Debido a que en este estudio solo se utilizará la información contenida en su expediente, usted no será sometido a ningún procedimiento adicional al que se realizó en su consulta regular.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). La información que proporcione se almacenará en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan sido incluidos en el estudio.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor al: Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén (investigador principal) o al Dr. Sergio Eduardo Arroyo Jaramillo al Teléfono: **56276900 extensión 21553**.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio. Si firma esta forma:

- a) Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- b) Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- c) Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de él/la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

fecha y hora

Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

fecha y hora

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Anexo 3

Definición de variables

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
VARIABLES DEMOGRÁFICAS					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	0 = Hombre 1= Mujer
Peso	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	Kilogramo (kg)
Talla	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	Metros (m)
Índice de masa corporal	Cuantitativa Continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	Kg/m²
VARIABLE INDEPENDIENTE					
Psoriasis	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Enfermedad de la piel caracterizada por placas	La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica	0= En placas 1= Palmopantar

			eritematoescamosas.	que se caracteriza por la proliferación exagerada de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmune por medio de linfocitos T en regiones cutáneas focales.	3= Otra
Diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica	Nominal	Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el fenotipo de hiperglucemia.	Diabetes mellitus: determinación al azar mayor de 200mg/dl o en ayuno mayor a 126 mg/dl en dos determinaciones.	0 = No 1 = Si
Hipertensión arterial	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Elevación de las cifras de tensión sanguínea medida en mm de mercurio.	Según JNC 7 cifra de TA >140/90 mmHg	0 = No 1= Si
Tratamiento tópico	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Cualquier tipo de medicamento que puede ser aplicado sobre la piel	La terapia tópica es aquella que permite que el principio activo, inmerso en un vehículo, se aplique directamente sobre el órgano diana, la piel, con el fin de lograr alivio o curación.	0 = No 1 = Si
Tratamiento convencional	Cualitativa	Nominal	Tratamiento sistémico para psoriasis, excepto agentes biológicos.	Los tratamientos sistémicos afectan a todo el cuerpo y se pueden tomar en forma oral o inyectable. Los tratamientos sistémicos tratan al cuerpo desde el interior, a diferencia de los tratamientos tópicos o la	0 = No 1 = Si 3 = Cúal

				fototerapia, que tratan al cuerpo desde el exterior. Dentro del tratamiento de tratamiento sistémico para psoriasis se encuentra metotrexate, ciclosporina, retinoides, esteroides y mofetil de micofenolato.	
Tratamiento con agentes biológico	Cualitativa dicotómica	Nominal	Tratamiento a base de anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión.	Anticuerpos monoclonales que pueden ser quiméricos, "humanizados" o humanos. Los dos primeros son derivados de anticuerpos de ratón. Las proteínas de fusión son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas que conforman moléculas semejantes a los anticuerpos.	0 = No 1 = Si
Infliximab	Cualitativa Dicotomica Continua	Nominal Razón	Anticuerpo monoclonal quimérico	Es un anticuerpo monoclonal quimérico específico para el TNF α , con un peso molecular de 149.000 Da y creado por tecnología de ADN recombinante, en donde la región constante (IgG1/ α) del anticuerpo es humana y la región variable es de ratón	0= No 1 = Si 3 = Dosis

Adalimumab	Cualitativa Dicotomica Continua	Nominal Razón	Anticuerpo monoclonal humano	Es un anticuerpo monoclonal recombinante del tipo IgG1, 100% humano. 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.	0= No 1 = Sí 3 = Dosis
Etanercept	Cualitativa Dicotomica Continua	Nominal Razón	Proteína recombinante que inhibe TNF α	Es una proteína recombinante humana de receptores que inhibe la actividad del TNF α soluble por unión competitiva, reversible a esta citocina, y previene la interacción con su receptor de superficie celular..	0= No 1 = Sí 3 = Dosis
Evolución	Cuantitativa Continua	Razón	Mejoría o empeoramiento clínico de una enfermedad en relación a determinado tiempo	Desarrollo de las cosas o de los organismos, por medio del cual pasan gradualmente de un estado a otro.	Semanas

VARIABLES DEPENDIENTES A MEDIR:

Tipo de variables: Cuantitativas, cualitativas y dicotómicas.

Escala de Medición: Nominal y razón

Unidad de Medición: 0 = No, 1 = Si, semanas

1.- PASI.- Índice de severidad y superficie corporal afectada en psoriasis. Escala de medición clínica que mide grado de severidad y superficie corporal afectada en pacientes con psoriasis, con un puntaje que va del 0 al 72.

2.- Mejoría PASI.- Parámetro de eficacia con cualquier tipo de tratamiento en psoriasis, el cual se mide en porcentajes que va del 0 al 100 por ciento, siendo este último la mejoría completa.

3.- Superficie corporal afectada.- Extensión corporal afectada se utiliza la llamada «regla de los nueves», que consiste en dividir el cuerpo en regiones que representan múltiplos del 9% del total:

- Cabeza y cuello: 9%.
- Tronco: parte anterior (pecho y abdomen), 9x2 (18%). parte posterior (espalda), 9x2 (18%).
- Brazos (incluida la mano): cada uno 9%.
- Piernas (incluidos el pie y la nalga): cada una 9x2 (18%, 9% por delante y 9% por detrás).
- Genitales y zona perianal: 1%.

Como alternativa más sencilla y a veces más eficaz, se puede considerar que la palma de la mano del paciente representa el 1% de su superficie corporal.

4.- Eventos adversos.- Es aquel evento que aun tomando el medicamento a la dosis y en la forma correcta este ejerce su acción y ejerce una acción negativa en el organismo.

5.- Falla terapéutica.- Aquella en la cual en la cual el medicamento no ejerce su función para la cual fue desarrollado, no actúa de la manera esperada.

6.- Toxicidad.- La administración de una dosis demasiado grande da como resultado una respuesta exagerada. Los efectos de una sobredosificación habitualmente pueden controlarse reduciendo la dosis, aumentando los intervalos entre cada administración, o haciendo ambas cosas.