



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

TESIS QUE PRESENTA:

DR. MAURICIO MARTÍNEZ CERVANTES

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

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

CO-ASESOR:

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO



CIUDADA DE MÉXICO

FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

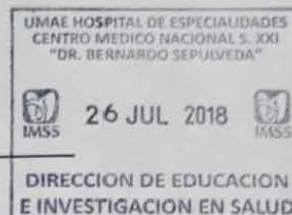
"Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"



DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

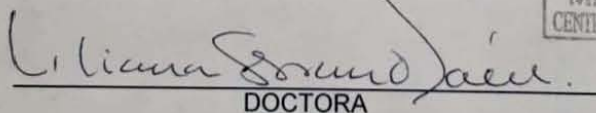
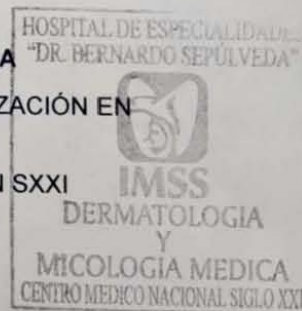


DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTORA

LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3601** con número de registro **17 CI 09 015 034** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA **Viernes, 13 de abril de 2018.**

DRA. LILIANA GUADALUPE SERRANO JAÉN
PRESENTE

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

"Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI"

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de 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:

No. de Registro
D-2018-3601-037

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por todo el apoyo incondicional, **a mi familia** en general sobre todo a aquellos que me apoyaron durante mi formación

A la Dra. Liliana Serrano Jaén, por el gran apoyo y enseñanza, durante mis años de formación, y por la confianza brindada

A el Dr. Aarón Vázquez Hernández, por su importante enseñanza clínica, y calidad humana

A mi jefe de servicio Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca, y a todos mis maestros: Dr. Roberto Blancas Espinosa, Dr. Luis Javier Méndez Tovar y Dra. Alicia Lemini López por todas sus enseñanzas indispensables para mi formación

Al Dr. Alfredo Arévalo López, por ser un excelente maestro y su orientación para la realización de este trabajo

Al Dr. Aldo Ferreira Hermosillo por su apoyo y paciencia para para la realización del análisis metodológico

A todos mis compañeros de residencia: por las buenas experiencias

ABREVIATURAS

PsO	Psoriasis
PASI	Índice de extensión y severidad de la psoriasis
DC	Células dendríticas
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
IMC	Índice de masa corporal
ADMB	Adalimumab
ETCP	Etanercept
IFXB	Infliximab
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HAS	Hipertensión arterial sistémica
ERC	Enfermedad renal crónica
HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
HPB	Hiperplasia prostática benigna
AHF	Antecedentes heredofamiliares
MTX	Metotrexate
CYA	Ciclosporina
MMF	Micofenolato de mofetilo
AGB	Agente biológico
EA	Efectos adversos

ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
OBJETIVOS	14
HIPÓTESIS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	37

“Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La psoriasis (PsO) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, mediada inmunológicamente en la cual se ha demostrado la eficacia y seguridad de adalimumab para el manejo de psoriasis de moderada a grave. Es de interés comentar que la disminución de la dosis de adalimumab, obtenida con el aumento de intervalo entre dosis o reduciendo la dosificación, ya ha sido reportada en la literatura y ha presentado una adecuada respuesta clínica en los pacientes estableciendo factores para esta estrategia terapéutica.

OBJETIVO: Conocer la respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab al incrementar el intervalo interdosis de aplicación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio de casos y controles, que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica en tratamiento con adalimumab, que acudieron a la consulta del Servicio de Dermatología y Micología Médica del HE CMN SXXI en el periodo comprendido de mayo del 2008 a abril de 2018, y aceptaron participar en el estudio.

Se agregaron a los pacientes con una respuesta PASI $\geq 90/100$ sostenida durante al menos un año. Se registraron las características clínicas de la psoriasis, gravedad determinada por el índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI) y la respuesta PASI obtenida pre y postincremento del intervalo de aplicación de adalimumab durante un seguimiento de 6 meses; y se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal).

RESULTADOS: Se estudiaron 38 pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, de los cuales 30 eran hombres (79%) y 8 mujeres (21%). El 97% presentó psoriasis en placas y 1 caso psoriasis palmo-plantar (3%). El 47% presentaba obesidad, 29% diabetes mellitus, 26% sobrepeso, 26% hipertensión arterial sistémica y 23% dislipidemia. La comparación entre casos y controles resultó con diferencia estadísticamente significativa en sexo y sobrepeso ($p=0.026$ y 0.030 , respectivamente). El uso de terapia biológica previa presentó un OR 0.375 (0.153 – 0.917) y la monoterapia con adalimumab un OR 4.375 (1.027 – 18.629).

CONCLUSIONES: El incremento en el intervalo de aplicación de adalimumab no ha sido reportada en la población mexicana. Los pacientes con respuesta PASI $>90/100$ por más de un año son candidatos para incrementar el intervalo de aplicación. En nuestro estudio el 97 % de los casos mantuvo respuesta clínica sostenida al incrementar el periodo de aplicación de adalimumab a cada 3 y 4 semanas, con un riesgo de recaída del 3 %. Los factores predictivos para incrementar el periodo de aplicación de adalimumab fueron el uso de agentes biológicos previos (ETCP, IFXB) y monoterapia con adalimumab, y los factores predictivos de recaída fueron el ser mujer y sobrepeso.

1.- Datos del alumno	1.-Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera: No. de cuenta	Martínez Cervantes Mauricio 6671025011 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 516224819
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Serrano Jaén Liliana Guadalupe
3.- Datos del asesor metodológico	3.- Datos del asesor metodológico
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Ferreira Hermosillo Aldo
4.- Datos de la tesis	4.- Datos de la tesis
Título: Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	“Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI” 45 2018 R-2018-3601-037

I. ANTECEDENTES

Aspectos generales

La psoriasis (PsO) es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, mediada inmunológicamente caracterizada por lesiones cutáneas constituidas por eritema, escama y engrosamiento; afecta aproximadamente 2-3% de la población mundial, asociada a comorbilidad múltiple y que deteriora la calidad de vida del paciente. ¹⁻³

Se caracteriza por una proliferación acelerada de queratinocitos, disminución de la apoptosis e infiltración por células inflamatorias, principalmente células dendríticas (DC) y linfocitos T CD4+. ⁴⁻⁶

Con el advenimiento de los agentes biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) los cuales son una opción terapéutica específica y eficaz, en el manejo inicial de la PsO de moderada a grave o cuando se presenta falla terapéutica con el tratamiento convencional. ⁷

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que actúa neutralizando su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular y atenuando sus efectos proinflamatorios, proporciona eficacia y seguridad para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave lo cual ya se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos. ⁸ La eficacia se define generalmente como la tasa de respuesta de su Índice de Severidad y Área de Psoriasis basal, es decir la proporción de pacientes que consiguen una repuesta PASI ≥ 75 o ≥ 90 con respecto a su PASI basal.⁹ El índice PASI fue definido por Fredriksson y Pettersson en 1978, planteado para aplicarse a los ensayos clínicos de la ciclosporina y probablemente se trata del sistema más utilizado dado que muestra una buena correlación y un bajo índice de variabilidad entre observadores, permite su realización de forma bastante rápida y es el más

usado históricamente en los ensayos clínicos para la aprobación de fármacos biológicos que lo eligieron como instrumento de medida principal.¹⁰

La reducción de la dosis de adalimumab, obtenida con el aumento de intervalo interdosis, ya ha sido reportada con éxito en pacientes con artritis reumatoide^{11,12}, espondilitis anquilosante^{13,14}, y artritis psoriásica.¹⁵

La disminución de la dosis de adalimumab ha sido poco reportada en PsO¹⁶⁻¹⁷, recientemente por *K. Hansel y cols.*¹⁸ en 2017 con una cohorte de 30 pacientes con PsO moderada a grave donde el aumento de intervalo de aplicación de adalimumab se realizó cada 21 o 28 días en aquellos pacientes con una respuesta PASI-100 durante un año, mientras que otros autores prolongaron la aplicación cuando los pacientes lograron una respuesta PASI-75/90 y observaron buena respuesta clínica en sus pacientes con un porcentaje de recaída del 9.4 %. Además se establecieron características clínicas predictivas de riesgo de recaída reportándose el IMC elevado con un factor riesgo del 23%.

En el estudio de *Piaserico y cols.*¹⁹ de 2016 en donde se administró adalimumab 40 mg cada 2 semanas, con incrementó posterior del intervalo de aplicación a cada 21 días en aquellos pacientes con enfermedad estable, se obtuvo un riesgo acumulado de recaída del 20% a los 6 meses. Sin embargo, ninguna variable fue significativa en predecir un mayor riesgo de recaída con adalimumab. Estos autores explican que la respuesta clínica sostenida, puede deberse a que las concentraciones séricas del fármaco después de la reducción de la dosis pueden mantenerse por encima del nivel mínimo efectivo, y en otros pacientes puede ser secundario a la mejoría clínica con anti-TNF- α que se mantiene incluso sin tratamiento.

*Taniguchi y cols.*²⁰ en 2012 realizaron un estudio observacional en población japonesa, con un total de 17 pacientes tratados con adalimumab a la dosis habitual durante 24 semanas, al alcanzar respuesta PASI 75, fueron asignados

a 2 grupos de estudio, 7 pacientes con aplicación cada 2 semanas y 10 pacientes con aplicación mensual, se observaron durante las semanas 36, 48 y 60. Sólo un paciente de cada grupo no alcanzó respuesta PASI 75 a las 24 semanas. Al realizar el análisis posterior en ambos grupos, todos los pacientes con PASI 75 a la semana 24 mantuvieron esta respuesta hasta la semana 60. Sin embargo, las limitaciones de este estudio son el número de pacientes, periodo de observación, y las características clínico-demográficas no demuestran una diferencia clínica significativa.

*Fotiadou y cols.*²¹ en 2011 mediante un estudio retrospectivo registraron 52 pacientes con psoriasis moderada a grave en tratamiento con adalimumab, de los cuales 19 pacientes alcanzaron una respuesta PASI 100 a los 10 meses (rango de 4-18 meses); 14 pacientes que lograron y mantuvieron una respuesta PASI 100 después del primer año de tratamiento se aumentó el intervalo de aplicación de adalimumab de cada 2 a cada 3 semanas, sin recaída. Dentro de las limitaciones los autores señalan la falta de un grupo control, número limitado de pacientes y el periodo de uso de adalimumab entre los participantes.

Aunque en la práctica dermatológica diaria se pueden realizar ajustes en las dosis de tratamientos, hay pocos estudios en la literatura que proporcionen la evidencia para apoyar tales estrategias, y definir factores predictores en relación a la respuesta clínica. Por lo cual se requiere más información sobre los resultados con regímenes de reducción de dosis, que son más comunes en entornos donde el control de gastos es más estricto. En la actualidad sólo se dispone de datos limitados sobre el uso de tales regímenes de tratamiento por lo tanto individualizar con cada paciente, teniendo en cuenta la gravedad de la psoriasis, calidad de vida del paciente y presencia de comorbilidad. La medición de los niveles de fármacos también podría facilitar la decisión clínica en los pacientes en remisión que tienen concentraciones altas, pero la mayoría de los departamentos de dermatología no disponen de estas herramientas para controlar mejor los niveles de fármacos. Aunque se ha postulado que el aumento del intervalo entre las dosis con

adalimumab puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos anti-adalimumab. Actualmente no hay pruebas que confirmen esta hipótesis.¹⁶⁻¹⁷

Por lo anterior la modificación de dosis de biológicos en pacientes con psoriasis en remisión adecuadamente seleccionados podría reducir el riesgo de exposición al fármaco con reducción de los posibles efectos secundarios y su costo.¹⁶

II. JUSTIFICACIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica que se encuentra dentro de las enfermedades de la piel más frecuentes en México, afectando alrededor de 2.5 millones de personas. En el servicio de Dermatología del HE CMN SXXI contamos con alrededor de 180 pacientes con psoriasis. En los últimos años se ha reconocido a la psoriasis como una enfermedad inflamatoria sistémica que con el advenimiento de los agentes biológicos se ha revolucionado su tratamiento. En nuestro servicio el uso de adalimumab es un tratamiento para pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada a grave, el cual es un agente biológico inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α) considerado efectivo y seguro. La disminución de la dosis de adalimumab en el manejo de psoriasis ya ha sido reportada en la literatura, sin embargo, en la población mexicana no existe la evidencia científica que demuestre la respuesta clínica a la disminución del medicamento con el aumento en intervalo de aplicación de la dosis habitual a cada 21 o 28 días. La importancia de conocer la respuesta clínica ayudará a establecer resultados con regímenes de dosis reducida lo cual en un futuro permitirá disminuir la dosis del medicamento, el tiempo de exposición y costos en el manejo de los pacientes con psoriasis de moderada a grave.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la respuesta clínica a la disminución de adalimumab con el aumento en el intervalo de aplicación de la dosis en los pacientes con psoriasis en nuestro servicio. El beneficio de investigar esta situación clínica en un hospital como el nuestro por su carácter de centro de referencia, nos permitiría establecer de manera individualizada con nuestros pacientes el mejor uso de adalimumab, teniendo en cuenta la gravedad de la psoriasis, calidad de vida del paciente y factores individuales que intervienen en la adecuada respuesta clínica; lo cual aportaría un dato fundamental para la selección de regímenes de aplicación de adalimumab, específicamente con el propósito de reducir la dosis de aplicación de medicamento en un menor periodo de tiempo, como consecuencia disminuir la exposición al fármaco, efectos adversos y de esta manera los costos en nuestro hospital.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la respuesta clínica al incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab en pacientes con psoriasis del Servicio de Dermatología del HE CMN SXXI?

IV. OBJETIVOS

Objetivo General:

Conocer la respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab al incrementar el intervalo interdosis de aplicación.

Objetivos específicos:

- a) Determinar si existe una respuesta clínica sostenida a la prolongación del intervalo de aplicación de adalimumab en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

- b) Determinar si existen factores predictivos para el mantenimiento de la respuesta clínica a la prolongación del intervalo de aplicación de adalimumab en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

V. HIPÓTESIS

Existe una respuesta clínica sostenida al incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab en pacientes con psoriasis del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Por su temporalidad: retroprospectivo, por la recolección de datos: retroprolectivo, por su diseño: estudio de casos y controles.

Población y muestra: Pacientes mayores de 18 años de edad del servicio de Dermatología y Micología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica y en tratamiento con adalimumab que acudieron a consulta en el periodo comprendido de mayo de 2008 a abril de 2018 y aceptaron participar en el estudio. Se definió casos como aquellos pacientes en tratamiento con adalimumab en quienes se aumentó el intervalo de aplicación a cada 21 o 28 días, y se definió controles al resto de los pacientes en tratamiento con adalimumab.

Tamaño de muestra: En el estudio de Piaserico y cols.¹⁹ en donde se administró adalimumab 40 mg cada 2 semanas y se incrementó el intervalo de administración a 21 días, se obtuvo que el riesgo acumulado de recaída era del 20% a los 6 meses. Considerando estos datos, se realizó cálculo del tamaño de la muestra mediante fórmula de riesgo proporcional de Cox, utilizando la fórmula:

$$m = \left[\frac{(1 + \lambda_0)}{(1 - \lambda_0)} \right]^2 [Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}]^2$$

Donde:

$$\lambda_0 = 0.20$$

$$1-\alpha = 1.96 \text{ (considerando un alfa de 0.05)}$$

$$1-\beta = 1.645 \text{ (para un poder del 80\%)}$$

Por lo tanto, el número de pacientes (m) para evaluar una probable recaída es de 14 pacientes.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de psoriasis de cualquier variedad clínica y en tratamiento con adalimumab que acudan a consulta en el servicio de Dermatología y Micología médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de mayo de 2008 a abril de 2018.
- b) Pacientes que acepten participar en este estudio

Criterios de no inclusión:

- a) El paciente no acepte participar en el protocolo clínico

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con información clínica insuficiente

Metodología: Previa firma de consentimiento informado, se revisó el expediente clínico y en la hoja de recolección de datos se registró factores como sexo, edad, estudio antropométrico que incluyó peso, talla e IMC. Se registraron las características clínicas de la psoriasis, gravedad determinada por el Índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI) basal, así como tratamientos previos con terapia convencional (metotrexate, ciclosporina, etc) y otros agentes biológicos (etanercept e infliximab). Se registró el inicio de la terapia con adalimumab, y después de que el paciente alcanzó respuesta PASI sostenida ≥ 90 por al menos un año, los intervalos de aplicación de adalimumab se prolongaron a cada 21 y 28 días de acuerdo a evolución clínica. Los pacientes fueron evaluados en cada una de sus consultas durante un periodo de 6 meses. Se consideró recaída de la PsO con una respuesta PASI ≥ 75 y de ser así se regresará a la dosis previa; es decir los pacientes que estaban cada 3 pasaran a cada 2 semanas y los pacientes que estaban cada 4 pasará a cada 3 semanas. El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios la Declaración de Helsinki y todos los participantes consentimiento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión dependiendo de su distribución. Las variables cualitativas se describieron utilizando frecuencias y porcentajes. Para evaluar las diferencias entre los casos y controles, se utilizó prueba exacta de Fisher o chi cuadrada de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables cualitativas y t de Student o U de Mann Whitney de acuerdo a la distribución de variables, para las variables cuantitativas. Se consideró $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Para el análisis de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 23.

Definición operacional y conceptual de variables

Variables Dependientes	Índice de extensión y severidad de la psoriasis (PASI) Respuesta PASI
Definición de caso	Un caso será aquel que se prolongue la aplicación de adalimumab cada 21 o 28 días
Variables Demográficas	Sexo Edad Obesidad abdominal Índice de masa corporal (IMC)

Sexo

- a) Definición conceptual. Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre o mujer respectivamente.
- b) Definición operacional. Sexo consignado en los registros de los expedientes de los pacientes con psoriasis del Servicio de Dermatología del HE CMN SXXI.
- c) Tipo de variable. Cualitativa dicotómica
- d) Escala de medición. Nominal.
- e) Unidad de medición. 0= femenino, 1= masculino.

Edad

- a) Definición conceptual. Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento de un individuo, en años, hasta el momento de referencia.
- b) Definición operacional. Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio y se medirá en años.
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón.
- e) Unidad de medición. Años.

Índice de Extensión y Severidad de la Psoriasis (PASI)

- a) Definición conceptual: El índice de extensión y severidad de la psoriasis es un instrumento de evaluación de la severidad de la enfermedad. Valora el grado de eritema, engrosamiento y escama de las lesiones en los diferentes segmentos corporales (cabeza, tronco, extremidades superiores e inferiores)
- b) Definición operacional. Para este estudio se tomará en cuenta el PASI inicial (al iniciar la atención en nuestro servicio). El PASI se calcula clasificando el eritema, escama y engrosamiento de las lesiones cutáneas de acuerdo a la siguiente escala:

Puntuación	Grado
0	Ninguno
1	Leve
2	Moderado
3	Severo
4	Muy severo

La extensión de cada una de los segmentos corporales afectados se evalúa de acuerdo a la siguiente escala:

Puntuación	Grado
0	Ninguno
1	1% a 9%
2	10% a 29%
3	30% a 49%
4	50% a 69%
5	70% a 89%
6	90% a 100%

Se puede utilizar la palma del paciente para estimar el área de afección con el “método de la palma”, donde una palma corresponde a aproximadamente 10% de la cabeza, una palma corresponde a aproximadamente 5% del brazo, una palma corresponde a aproximadamente 3.3% del tronco y una palma corresponde a aproximadamente 2.5% de las extremidades inferiores.

Cálculo del PASI: en cada área la suma del puntaje de eritema, escama y engrosamiento se multiplican por el puntaje que representa el porcentaje de área afectada por la psoriasis y se multiplica por un factor ponderado (cabeza 0.1, extremidades superiores 0.2, tronco 0.3, extremidades inferiores 0.4) La suma de los números obtenidos en cada uno de los cuatro segmentos corporales es el PASI, la puntuación obtenida va de 0 a 72.

- c) Tipo de variable: Cuantitativa
- d) Escala de medición. Continua
- e) Unidad de medición. 0-72

Respuesta PASI

- a) Definición conceptual: Índice que se utiliza como instrumento de evaluación para determinar la respuesta terapéutica al tratamiento establecido considerando el PASI inicial.
- b) Definición operacional. Para este estudio se tomará en cuenta el PASI inicial al prolongar la aplicación de adalimumab, y la mejoría posterior al inicio del tratamiento biológico.

Una respuesta inferior a PASI 50 se considera un fracaso terapéutico (primario durante la fase de inducción, secundario si antes se había conseguido una respuesta adecuada), por lo que con frecuencia debe sustituirse el tratamiento, o una recaída (si se ha suspendido el tratamiento).

Una mejoría del 50% del PASI basal puede ser considerada como suficiente en algunos pacientes seleccionados en los que no existan otras alternativas, que estas no sean eficaces o no puedan administrarse.

Una mejoría de por lo menos el 75% es el objetivo terapéutico en la fase de inducción con respecto al PASI inicial (una respuesta \geq PASI 75).

Una respuesta óptima sería una respuesta \geq PASI 90 (equivalente a la ausencia de manifestaciones clínicas o mínimos signos de enfermedad).

- a) Tipo de variable. Cuantitativa
- b) Escala de medición. Continua
- c) Unidad de medición. PASI <50, PASI \geq 50, PASI 75, PASI \geq 90.

Peso

- a) Definición conceptual. Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo
- b) Definición operacional. Cuantificación en kilogramos medida en la báscula mecánica calibrada disponible en el consultorio durante las evaluaciones en consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Kilogramos (Kg)

Talla

- a) Definición conceptual. Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza
- b) Definición operacional. Altura medida con el mismo estadímetro integrado en la báscula mecánica, durante la consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Metros (m)

Índice de masa corporal

- a) Definición conceptual. Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo
- b) Definición operacional. Relación del peso en Kg con la talla en metros elevada al cuadrado, el cual se determinará durante la consulta
- c) Tipo de variable. Cuantitativa continua
- d) Escala de medición. Razón
- e) Unidad de medición. Kg/m²

Consideraciones éticas:

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación Científica como de la Comisión de Ética en Investigación en Salud del C.M.N. Siglo XXI.

Riesgo de investigación. Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki para estudios biomédicos, considerándose un estudio con riesgo menor al mínimo. En todos los casos se solicitó la autorización verbal y escrita para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Los pacientes no recibieron ningún beneficio directo de este estudio. En cuanto a la utilidad del estudio, conocer la respuesta clínica al incrementar el intervalo de dosis de adalimumab, permitirá elegir el tratamiento para la psoriasis más adecuado para cada paciente y con ello disminuir la exposición al fármaco y disminuir los costos de tratamiento.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado: De acuerdo a la enmienda de la Ley General de Salud en materia de Investigación, se solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión del expediente clínico, el llenado de la hoja de recolección de datos de acuerdo al interrogatorio directo, la toma de medidas antropométricas (Anexo 2).

Recursos humanos y financieros.

Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica de Hospital de Especialidades CMNSXXI y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Para la toma de medidas antropométricas peso, talla e IMC se utilizó una báscula mecánica disponible en el consultorio de Dermatología, que incluye un estadímetro para medir la talla.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

Recursos financieros.

No se requiere apoyo financiero.

VII. RESULTADOS

De los 68 pacientes con psoriasis en tratamiento con agente biológico, 38 de ellos están en tratamiento con adalimumab, de los cuales 30 eran hombres (79%) y 8 mujeres (21%). (Fig. 1 y 2).

Fig. 1. Pacientes con psoriasis en tratamiento biológico.

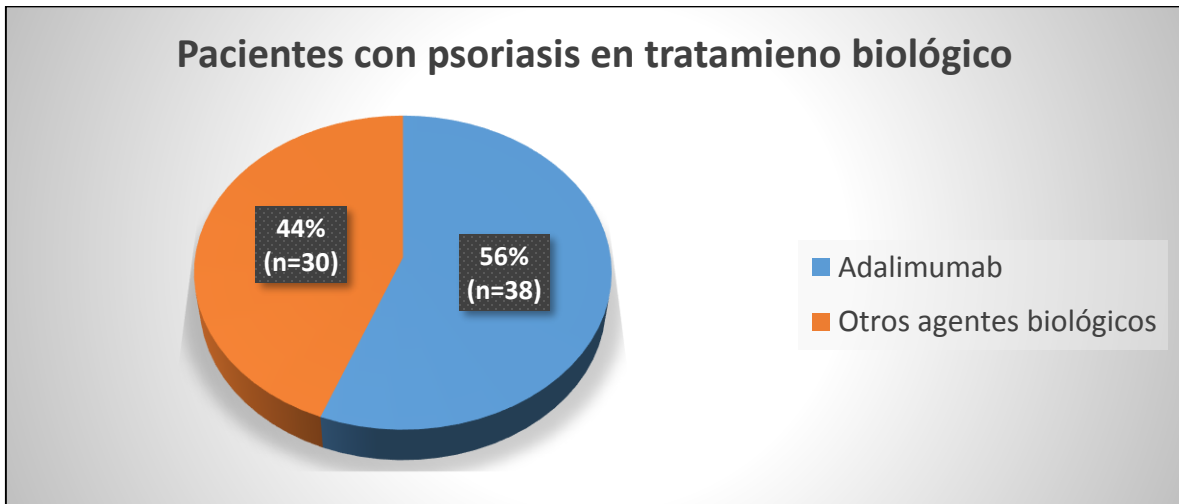
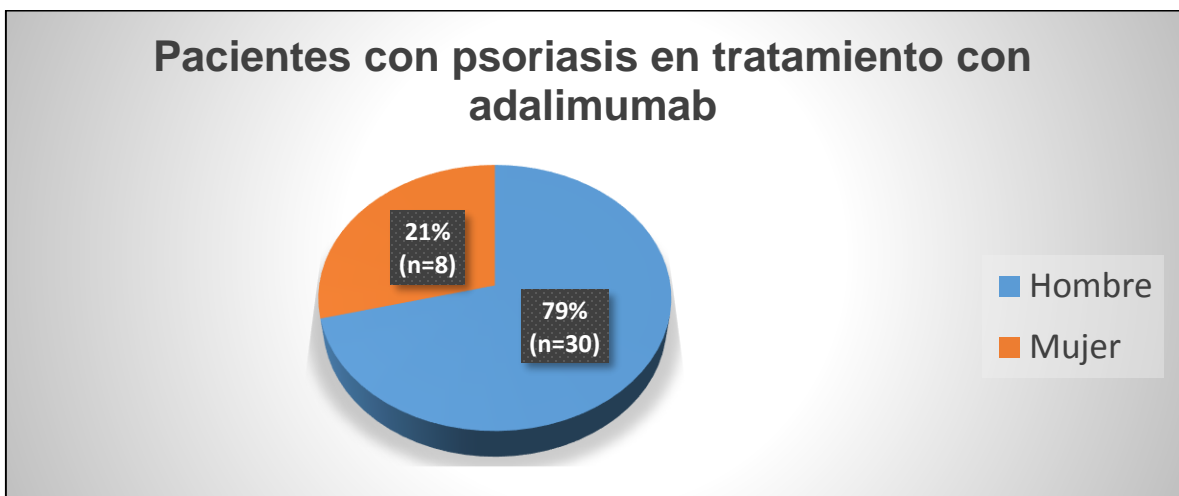


Fig. 2. Pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab.



De los 38 pacientes el índice de masa corporal (IMC) fue de 29.59 ± 4.34 Kg/m², 47% de ellos presentaba obesidad (n=18), 29% diabetes mellitus (n=11), 26% sobrepeso (n=10), 26% hipertensión arterial sistémica (n=10), 23 % dislipidemia (n=9), 11% enfermedad renal crónica (n=4), y otros casos con enfermedades hepáticas (cirrosis y hepatopatía crónica), asma, EPOC, hepatitis B, VIH y trastorno depresivo.

El 97% (n=37) presentaba psoriasis en placas, y 1 caso psoriasis palmo-plantar (3%).

El tiempo de evolución promedio de la psoriasis en los 38 pacientes fue de 35.34 meses (Rango: 12-103 meses). (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características demográficas de los 38 pacientes en tratamiento con adalimumab.

	Población total (n=38, %)
Edad (mediana, RI)	54 (44 – 67)
Sexo n (%)	
Hombre	30 (79)
Mujer	8 (21)
Peso (mediana, RI)	78 (70 – 87)
Talla (media ± DE)	1.63 ± 0.08
IMC , kg/m² (media ± DE)	29.59 ± 4.34
Comorbilidad n (%)	
Obesidad	18 (47)
DM2	11 (29)
Sobrepeso	10 (26)
HAS	10 (26)
Dislipidemia	9 (23)
IRC	4 (11)
Tiempo de evolución de la PsO	19 años (10-44años)
Variedad clínica n (%)	
Placas	37 (97)
Palmo-plantar	1 (3)
Respuesta PASI n (%)	
≥ 90	30 (79)
100	8 (21)

Las medidas se representan como medianas (rangos intercuartílicos) o medias ± desviación estándar. Donde: NS, no significativo IMC, índice de masa corporal; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensión arterial sistémica; IRC, insuficiencia renal crónica; HIV, virus de inmunodeficiencia humana; HPB, hiperplasia prostática benigna. * El calculo de la p se realizó mediante U de Mann-Whitney, t de Student o chi cuadrada, dependiendo de la distribución de los datos.

De los 38 pacientes que estaban en tratamiento con adalimumab se incluyeron en el estudio 20 pacientes, para incrementar el intervalo de aplicación; 32 % (n=12) con aplicación de adalimumab cada 3 semanas y 21 % (n=8) con aplicación de adalimumab cada 4 semanas, mientras que el 47 % (n=18) continuó con aplicación de adalimumab cada 2 semanas.

Características demográficas del grupo control

De 18 pacientes incluidos, 56 % eran hombres (n=10) y 44 % mujeres (n=8), con edad promedio de 50 años (rango: 31- 80 años), se encontraban con aplicación de adalimumab cada 2 semanas, 77 % (n=14) tenían una respuesta PASI ≥ 90 y 23% (n=4) respuesta PASI 100; 61% de los pacientes presentaba obesidad (n=11), 33% dislipidemia (n=6), 28% hipertensión arterial sistémica (n=5), 22% diabetes mellitus (n=4), 17% sobrepeso (n=3), 11% enfermedad renal crónica (n=2), 11% enfermedades hepáticas (n=2), 5 % enfermedad pulmonar (n=1) y 5% trastorno depresivo (n=1).

Con relación a tratamiento convencional previo: de los 18 pacientes un 72% habían recibido metotrexate (n=13), 17 % metotrexate + ciclosporina (n=3), un caso con ciclosporina (5.5%) y otro con metotrexate + ciclosporina + esteroide sistémico (5.5%).

De los 18 pacientes, 28% (n=5) recibieron tratamiento biológico previo suspendido por falla terapéutica, todos recibieron etanercept (n=5). Catorce pacientes (77%) recibieron tratamiento combinado con metotrexate, y 4 de ellos (33%) estaban en monoterapia con una $p=0.040$. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Características demográficas en pacientes con aplicación de adalimumab cada 2 semanas (grupo control).

Características	Población de c/2 semanas (n=18, %)	p
Edad (mediana, RI)	50 (42 – 59)	0.069
Sexo n (%)		0.026
Hombre	10 (56)	
Mujer	8 (44)	
Variedad clínica n (%)		NS
Placas	17 (94)	
Palmo-plantar	1 (6)	
Comorbilidad n (%)		
Obesidad	11 (61)	NS
Dislipidemia	6 (33)	NS
HAS	5 (28)	0.026
DM2	4 (22)	NS
Sobrepeso	3 (17)	0.030
IRC	2 (11)	NS
Respuesta PASI n (%)		NS
≥ 90	14 (77)	
100	4 (23)	

Las medidas se representan como medianas (rangos intercuartílicos) o medias \pm desviación estándar. Donde: NS, no significativo. DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensión arterial sistémica; IRC, insuficiencia renal crónica; ETCP, etanercept; IFXB, infliximab; AGB, agente biológico.. * El cálculo de la p se realizó mediante U de Mann-Whitney, t de Student o chi cuadrada, dependiendo de la distribución de los datos.

Los valores promedio del grupo de estudio fueron diferentes al grupo control en hipertensión arterial sistémica y sobrepeso, los cuales presentaron un OR 0.455 (0.313 – 0.661) y OR 0.20 (0.043 – 0.939) respectivamente, con una p = 0.026 y p = 0.030 respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa.

Características demográficas de los casos de estudio

De los 20 pacientes con aplicación de adalimumab cada 3 y 4 semanas, 90 % eran hombres (n=18) y 10 % mujeres (n=2), con edad promedio de 58 años (rango: 34-84 años). Los pacientes con aplicación de adalimumab cada 3 semanas, el 92 % (n=11) tenían una respuesta PASI \geq 90 y un 8% (n=1) respuesta PASI 100.

De los 8 pacientes con adalimumab cada 4 semanas, el 88 % (n=7) tenían una respuesta PASI ≥ 90 y 12% (n=1) respuesta PASI 100. De los 20 pacientes 50% hipertensión arterial sistémica (n=10), 35% presentaba obesidad (n=7), 35% sobrepeso (n=7), 35% diabetes mellitus (n=7), 15 % presentaba dislipidemia (n=3), 10% enfermedad renal crónica (n=2), 5% enfermedades hepáticas (n=1), un caso con HIV (5%) y otro con hiperplasia prostática benigna (5%).

Estos pacientes habían recibido una o más terapias convencionales, el 65 % metotrexate (n=13), 25 % metotrexate + ciclosporina (n=5), un caso con metotrexate + esteroide sistémico (5%) y otro con mofetil de micofenolato (5%).

Siete pacientes (35%) habían recibido otro anti-TNF- α , 5 de ellos etanercept y 2 infliximab, los cuales fueron suspendidos por falla terapéutica [OR 0.375 (0.153 – 0.917)].

De los 20 pacientes, 12 tenían (60%) tratamiento con adalimumab cada 3 semanas, 7 de ellos (35%) en tratamiento combinado (adalimumab + metotrexate) y 5 (25%) en monoterapia (metotrexate). De estos 12 casos, la mediana de tiempo que habían completado con aplicación de adalimumab cada 2 semanas fue 57.35 meses (rango=12-103 meses). De este grupo de pacientes sólo uno de ellos presentó recaída a los 5 meses de seguimiento.

En el grupo de aplicación de adalimumab cada 4 semanas (n=8), 7 de ellos (88 %) en tratamiento sólo con adalimumab y un paciente (12%) en tratamiento combinado (adalimumab + metotrexate). En ellos, la mediana de tiempo que habían completado con adalimumab cada 3 semanas fue 24.5 meses (rango=15-41 meses). [p < 0.040, OR 3.93 (1.59-9.71)].

Cuadro 3. Características demográficas en pacientes con aplicación de adalimumab cada 3 y cada 4 semanas.

Características	Población de c/3 semanas (n=12, %)	Población de c/4 semanas (n=8, %)
Edad (mediana, RI)	48 (37 – 69)	65 (55 – 75)
Sexo n (%)		
Hombre	11 (92)	7 (88)
Mujer	1 (8)	1 (12)
Variedad clínica n (%)		
Placas	12 (100)	8 (100)
Comorbilidad n (%)		
Obesidad	5 (42)	2 (25)
HAS	5 (42)	5 (62)
Sobrepeso	4 (33)	3 (37)
DM2	2 (17)	5 (62)
Dislipidemia	2 (17)	1 (12)
ERC	-	2 (25)
Respuesta PASI n (%)		
≥ 90	11 (92)	7 (88)
100	1 (8)	1 (12)

Las medidas se representan como medianas (rangos intercuartílicos) o medias \pm desviación estándar. Donde: NS, no significativo. DM2, diabetes mellitus tipo 2; HAS, hipertensión arterial sistémica; IRC, insuficiencia renal crónica; HPB, hiperplasia prostática benigna; HIV, virus de inmunodeficiencia humana; MTX, metotrexate; CYA, ciclosporina; MMF, micofenolato de mofetil; AGB, agente biológico. * El cálculo de la p se realizó mediante U de Mann-Whitney, t de Student o chi cuadrada, dependiendo de la distribución de los datos.

VIII. DISCUSIÓN

En los últimos años se ha demostrado la eficacia de adalimumab con reducción de la dosis al incrementar su intervalo de aplicación, lo cual ha sido reportado con éxito en pacientes con artritis reumatoide ^{11,12}, espondilitis anquilosante ^{13,14}, y artritis psoriásica.¹⁵

Existen pocos estudios publicados sobre el incremento en el intervalo de aplicación de adalimumab en PsO ¹⁶⁻¹⁷. En 2011 *Fotiadou y cols.*²¹ realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 52 pacientes con psoriasis de moderada a grave en tratamiento con adalimumab, 19 de ellos alcanzaron una respuesta PASI 100 a los 10 meses, 14 de los 52 pacientes lograron y mantuvieron una respuesta PASI 100 después del primer año de tratamiento, que se les incrementó el intervalo de aplicación de adalimumab de cada 2 a cada 3 semanas, sin recaída por 30 meses. Las limitaciones de este estudio es la falta de un grupo control y el número limitado de pacientes. *Taniguchi y cols.*²⁰ en 2012 reportaron un estudio observacional en población japonesa, un total de 17 pacientes tratados con adalimumab a dosis habituales durante 24 semanas, al alcanzar respuesta PASI 75, fueron asignados a 2 grupos de estudio, 7 pacientes para aplicación cada 2 semanas y 10 pacientes para aplicación mensual, hubo seguimiento durante las semanas 36, 48 y 60, al realizar el análisis en ambos grupos, todos los pacientes con PASI 75 a la semana 24 mantuvieron esta respuesta hasta la semana 60. Sus limitaciones fueron el número pequeño de pacientes y corto periodo de observación. *Piaserico y cols.* ¹⁹ en 2016 realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 31 pacientes con psoriasis de moderada a grave en tratamiento con adalimumab 40 mg cada 2 semanas, con incrementó posterior del intervalo de aplicación a cada 21 días en aquellos pacientes con enfermedad estable, se obtuvo un riesgo acumulado de recaída del 20% a los 6 meses, sin embargo, no se encontró diferencia con los pacientes de adalimumab cada 2 semanas. En un estudio reciente de 2017 *K. Hansel y cols.* ¹⁸ realizaron un estudio de cohorte de 30 pacientes con PsO de moderada a grave en aquellos pacientes con una

respuesta PASI-100 durante un año, el incremento de intervalo de aplicación de adalimumab se realizó a cada 21 o 28 días. Con un seguimiento de 4 a 7 años, ellos observaron un porcentaje de recaída del 20%. Además, se establecieron características clínicas predictivas de riesgo de recaída reportándose IMC >25 con un factor riesgo del 23%.

En nuestro estudio de casos y controles, se tomó como valor de referencia una respuesta PASI ≥ 90 sostenida por ≥ 1 año para incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab. Al hacer el análisis estadístico no se encontró diferencia estadísticamente significativa en los 2 grupos, ya que al incrementar el periodo de aplicación a cada 3 o cada 4 semanas, el 97 % mantuvo una respuesta PASI ≥ 90 , con un porcentaje de recaída del 3 %, menor a lo reportado por *Piaserico y cols.*¹⁹ en 2016 y por *K. Hansel y cols.*¹⁸ en 2017 quienes reportan índices de recaída del 20% y 40 % respectivamente.

En nuestro estudio con relación al sexo se encontró que las mujeres tienen mayor riesgo para no incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab, quizás sea debido a una menor sobrevida del medicamento, si bien en la literatura no existen estudios dirigidos de la efectividad de adalimumab entre hombres y mujeres con psoriasis; *Glintborg y cols.*²² en 2011 reportaron en 764 pacientes con artritis psoriásica, respuesta anti-TNF y vida media del fármaco, donde observaron, mayor vida media del medicamento en hombres en comparación con mujeres ($P > 0.001$). Con respecto a la PsO, la genética se ha asociado principalmente con HLA-Cw * 06 alelo que se presenta con mayor frecuencia en mujeres y que puede ayudar a elegir la terapia más apropiada²².

Al comparar el peso corporal y su impacto como factor independiente para incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab, *K. Hansel y cols.*¹⁸ reportaron que un IMC >25 es un factor predictivo independiente para riesgo de recaída en un 23 %. Al respecto, en nuestro estudio se encontró un riesgo mayor

con OR 0.20 (0.043 – 0.939) y una $p=0.030$ considerándose al sobrepeso como un factor independiente para no incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab. Sin embargo, la obesidad no mostró diferencia probablemente por incluir un número pequeño de pacientes. Se ha reportado en la literatura internacional el impacto del IMC elevado y el uso de adalimumab, *Zweegers y cols.*²³, *Lafuente y cols.*, reportaron que durante el seguimiento de los pacientes se observó mayor porcentaje de interrupción del tratamiento por pérdida de la respuesta terapéutica y sobre todo con mayor asociación en mujeres con alto IMC, lo que corrobora lo ya analizado en nuestro estudio; y con respecto a obesidad, no encontraron una diferencia significativa en la respuesta clínica con el uso de adalimumab a corto plazo. De acuerdo a la literatura el impacto de IMC en la efectividad de adalimumab a dosis habituales es controvertido o no está bien establecido²³.

En nuestro estudio a diferencia de lo reportado por *Hansel y cols.*¹⁸ el uso de terapia biológica previa es un factor para incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab (OR 0.375). Sin embargo, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el uso previo con etanercept e infliximab.

En nuestro estudio encontramos que el uso de monoterapia (OR 4.375), es un factor predictivo independiente para aumentar el intervalo de aplicación de adalimumab, y que no ha sido reportado en la literatura. Probablemente esté asociado a la mejoría clínica del paciente, sólo con un agente sistémico, lo cual nos habla de un estado de la enfermedad controlada.

En nuestro estudio la edad tampoco marcó una diferencia ($p<0.069$), y es un factor que permite incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab lo cual puede estar relacionado con el promedio de edad en nuestros grupos. Como fue reportado por *Piaserico y cols.*²⁴ en pacientes mayores de 65 años, los agentes biológicos presentan eficacia y seguridad. La vida media del medicamento puede

estar asociado a la disminución de la función renal en los pacientes, lo cual podríamos considerar para aumentar el intervalo de aplicación de adalimumab.

Consideramos que una de las limitaciones de nuestro trabajo es el número reducido de pacientes, así como el tiempo de seguimiento (6 meses), por lo que sería conveniente un seguimiento a largo plazo.

De las ventajas que tiene nuestro estudio es que al incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab a cada 3 o cada 4 semanas, existe menor riesgo de efectos adversos a largo plazo, además del costo-efectividad. Enfatizando como puntos clave, identificar los factores predictivos ya comentados para prevenir recaída y cumplimiento por parte del paciente, así como su calidad de vida.

Aunque se ha postulado que el incremento del intervalo de aplicación con adalimumab puede aumentar el riesgo de formación de anticuerpos anti-adalimumab, esto ya ha sido reportado en la literatura sin encontrar diferencia significativa en la recaída clínica o serológica, independientemente de la dosis de aplicación, concentración serológica e intervalo de aplicación del medicamento.

IX. CONCLUSIONES

- Los pacientes en tratamiento con adalimumab que han mantenido una respuesta PASI $\geq 90/100$ por más de un año son candidatos a incrementar el intervalo de aplicación.
- El 97 % de los casos mantienen respuesta clínica sostenida al incrementar el periodo de aplicación de adalimumab a cada 3 y 4 semanas, con un índice de recaída bajo (3%).
- Son factores predictivos para incrementar el periodo de aplicación de adalimumab: el uso de agentes biológicos previos (ETCP, IFXB) y monoterapia con adalimumab.
- Son factores predictivos de riesgo de recaída al incrementar el intervalo de aplicación de adalimumab: el ser mujer y sobrepeso.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and Psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 870–873.
2. Gulliver W. Long-term prognosis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(Suppl 2):2-9.
3. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1031-1042.
4. Nickoloff BJ, Qin JZ, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:45-56.
5. Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:574-80.
6. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol.*2004;151:3-15.
7. Humira. Summary of product characteristics. Available at: www.ema.europa.eu (last accessed: 9 July 2016).
8. Cardwell LA, Sullivan B, Baran E, Oussedik E, Feldman SR. TNF Inhibitors for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Dermatology Reports* 2017; 6: 113–120.
9. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich I, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *British Journal of Dermatology* 2013; 169: 1141–1147.
10. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis e oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157:238-44.
11. Den Broeder AA, van der Maas A, van den Bemt BJ. Dose deescalation strategies and role of therapeutic drug monitoring of biologics in RA. *Rheumatology* 2010; 49: 1801–1803.
12. Van Ingen IL, Lamers-Karnebeek F, Jansen TL. Optimizing the expediency of TNFi in rheumatoid arthritis: offering a TNFi holiday in patients having reached low-disease activity in the maintenance phase. *Expert Opin Biol Ther* 2014; 14: 1761–1767.
13. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF- α blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 174–180.
14. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošová K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 96–102.

15. Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, Montoro M, Baniandres Rodriguez O, Hernández Aragüés I, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 935–942.
16. Baniandrés O, Rodríguez-Soria V, Romero-Jiménez R, Suárez R. Dose Modification in Biologic Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: A Descriptive Analysis in a Clinical Practice Setting. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2015; 106: 569–577.
17. Conde-Taboada A, Aranegui B, López-Bran E. Ajuste de dosis en psoriasis tratadas con adalimumab. *Piel*. 2011;26:358--60.
18. Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Dermato Venereologica* 2017;97:346–50.
19. Piaserico S, Gisondi P, Simone C, Marinello E, Conti A, Amerio P et al. Down-titration of Adalimumab and Etanercept in Psoriatic Patients: A Multicentre Observational Study. *Acta Dermato Venereologica* 2016; 96: 251–252.
20. Taniguchi T, Noda S, Takahashi N, Yoshimura H, Mizuno K, Adachi M. An observational, prospective study of monthly adalimumab therapy for disease maintenance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012;27:1444–7.
21. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011;26:1298–303.
22. Generali E, Scirè C, Cantarini L, Selmi C. Sex Differences in the Treatment of Psoriatic Arthritis: A Systematic Literature Review. *IMAJ* 2016; 18: 203–208.
23. Zweegers J, Reek JVD, Kerkhof PVD, Otero M, Kuijpers A, Koetsier M, et al. Body mass index predicts discontinuation due to ineffectiveness and female sex predicts discontinuation due to side-effects in patients with psoriasis treated with adalimumab, etanercept or ustekinumab in daily practice: a prospective, comparative, long-t. *British Journal of Dermatology* 2016;175:340–7.
24. Piaserico S, Conti A, Console F, De Simone C, Presti nari F, Mazzotta A, et al. Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 293–297.

1.- Anexo.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”
Servicio de Dermatología y Micología Médica
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI”

Ficha de Identificación

Nombre: _____ NSS: _____
Edad: _____ Sexo: H () M ()
Teléfono: _____

Antecedentes

Comorbilidad:
Ninguna () ArPso () Obesidad () – IMC: _____ Sobrepeso () – IMC: _____
Diabetes () HAS ()
Otras: _____

Psoriasis

Edad de inicio: _____ Hist fam () Variedad: _____ Hospitalización* ()
* Antecedente, por motivo de la psoriasis.

Tx previo:

MTX () CyA () Otros, no–AgB ()
AgB () _____ Interrumpido por: Falla tx () EA ()

Tx actual con ADMB: Monoterapia () Combinado (): MTX () Otro ()
PASI al momento de iniciar ADMB: _____

Respuesta clínica: PASI– ≥ 90 () PASI–100 (), Latencia**: _____
** Tiempo en que se alcanzó esa respuesta clínica.

Respuesta clínica con esquema modificado

Duración del tto al momento de modificar: 1 año () 1–2 años () > 2 años ()
Modificación: c/ 3 sem () fecha: _____ Resp PASI ≥ 90 ***: sí () no ()
c/ 4 sem () fecha: _____ Resp PASI ≥ 90 ***: sí () no ()

*** Evaluada en los plazos designados

Resultado: Respuesta clínica sostenida () Reactivación () con 3 sem ()
con 4 sem ()

Elaboró: _____ Fecha de registro: _____

Anexo 2.



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



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:** “Respuesta clínica en pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, al incrementar el periodo interdosis del Hospital de Especialidades 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 Dr. Bernardo Sepúlveda. Centro Médico Nacional Siglo XXI

NÚMEROS TELEFÓNICOS: 56276900 EXT 22563

Nombre del paciente:

Ciudad de México 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.

La psoriasis (PsO) es una enfermedad que afecta la piel y todo el organismo, es ocasionada por las propias células de defensa del cuerpo y se caracteriza por la aparición de manchas rojas con escamas de color blanquecino que se localizan sobre todo en piel cabelludo, codos, espalda baja y rodillas, asociadas a comezón. En esa enfermedad el uso de un medicamento llamado adalimumab cada dos semanas ha sido de gran utilidad pero no se sabe en qué momento se puede ir prolongado el tiempo de aplicación. El saber esto, permitiría que los pacientes con psoriasis tengan buen control de su enfermedad con menor número de aplicaciones de dicho medicamento.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Para este estudio se revisará información de su expediente clínico y durante la consulta se realizarán mediciones antropométricas y clínicas en cada consulta. Los posibles riesgos de este estudio es presentar empeoramiento de su psoriasis al aumentar el intervalo de aplicación, que de ser así usted volverá a la dosis previa de adalimumab.

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 nuestra base de datos, 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, una vez 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 a: Dra. Liliana Guadalupe Serrano Jaén (investigador principal) o a Mauricio Martínez Cervantes al Teléfono: **56276900 extensiones 22563 o 21553.**

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 utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- d) Usted da permiso, al médico del estudio de compartir 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, y como ya se planteó si esto pasara nadie utilizará su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.

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

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 el/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

Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

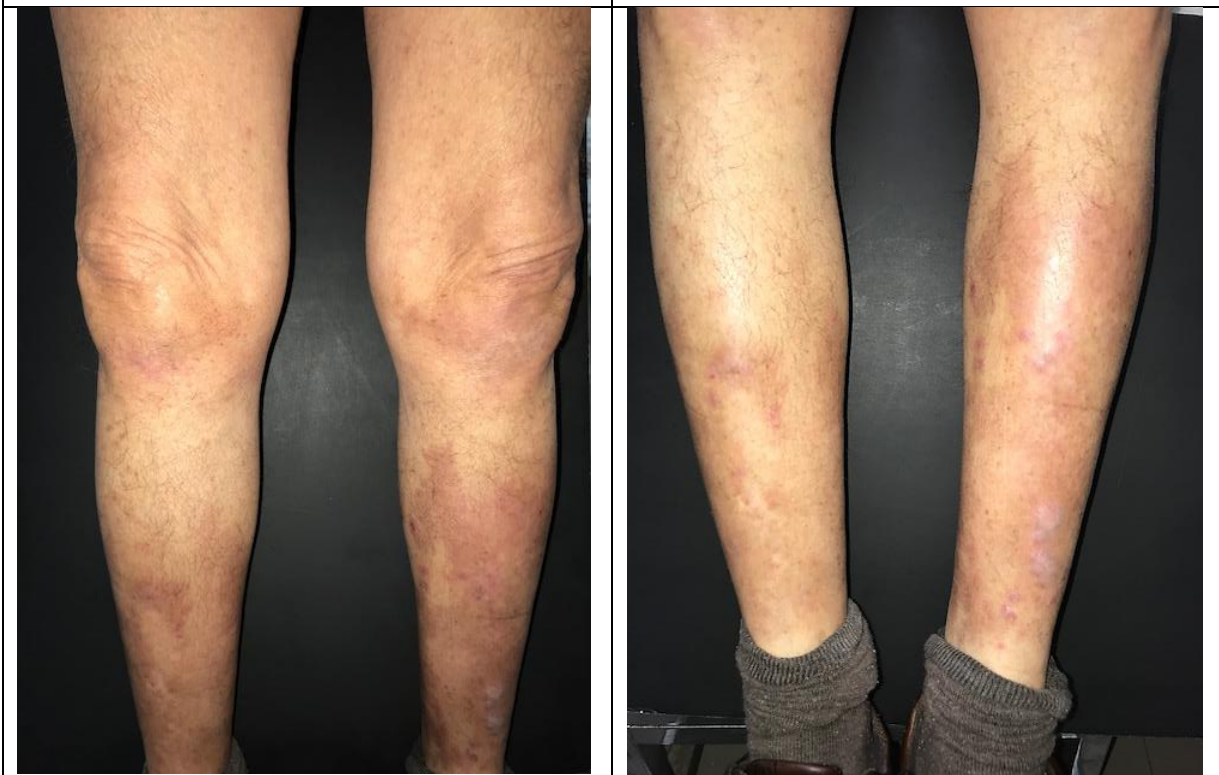
Anexos 3.

Caso 1. Paciente con aplicación de adalimumab 3 semanas.



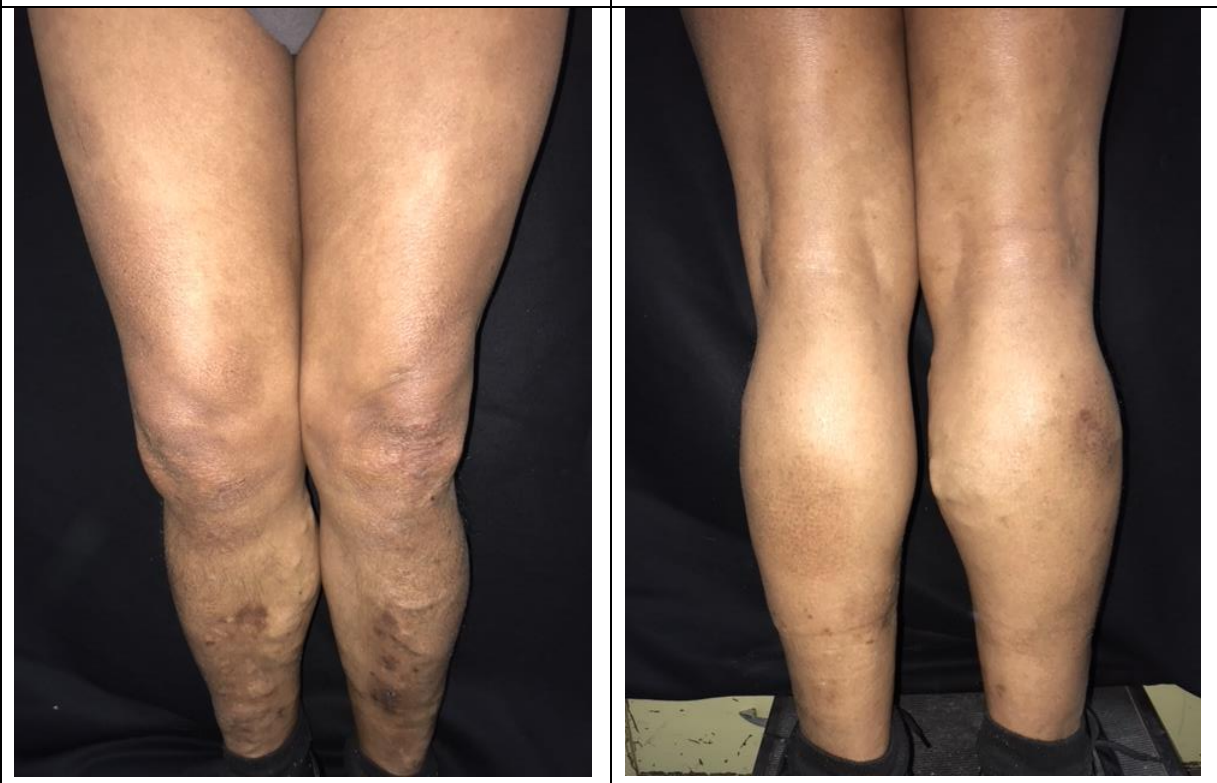
Paciente con respuesta PASI > 90

Caso 2. Paciente con aplicación de adalimumab 4 semanas.



Paciente con respuesta PASI 100. Manchas hiper e hipopigmentadas residuales.

Caso 3. Paciente con aplicación de adalimumab 4 semanas.



Paciente con respuesta PASI 100. Manchas hiper e hipopigmentadas residuales.

Caso. 4. Paciente con aplicación de adalimumab 3 semanas con recaída.



Paciente con respuesta PASI 75.