



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**T E S I S**

**EFICACIA CLINICA VALIDADA POR EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE PSORIASIS  
(PASI) EN PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA, METOTREXATO Y  
BIOLÓGICOS (ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFLIXIMAB)**

**PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. LORENA AGUILAR SALAS**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MÓNICA IVETTE RIVERA GÓMEZ**

**DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ**

**DRA. GLORIA MARÍA CALDERÓN RODRÍGUEZ †**



**SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL**

**MEXICO, D.F. FEBRERO 2013**



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).

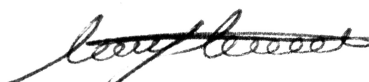
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

---

**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA Y EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"



---

**DRA. MARÍA MAGDALENA LÓPEZ IBARRA**

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE DERMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

---

**DRA. LORENA AGUILAR SALAS**

MÉDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE DERMATOLOGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

PROTOCOLO No. **R-2012-350189**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar le doy gracias a Dios, mi creador, mi guía, mi consejero, amigo y protector, por guiar siempre mis pasos por el difícil sendero de la vida, y colmarme siempre de la sabiduría necesaria para enfrentarme a todos los obstáculos que se me presentaron en ésta difícil etapa de mi vida.

A mis padres, por todo el cariño, la paciencia y apoyo que siempre me han dado, sin ellos nunca hubiese podido llegar a ver concretados muchos de mis sueños.

Al Instituto y las autoridades responsables ajenas a mi servicio, por darme la oportunidad de formarme como especialista dentro de sus instalaciones, y por toda la confianza que me depositaron.

A mis familiares (en especial a mis tías Eva y Lucy) y amigos incondicionales entrañables, por todo el apoyo y la motivación que me brindaron.

A mi querida maestra la Dra. Mónica Ivette Rivera Gómez, por guiarme y apoyarme durante el trayecto sinuoso de ésta difícil etapa, y sobre todo por brindarme su valiosa amistad.

A la Dra. María del Pilar Cruz Domínguez por su asesoría y apoyo incondicional en la culminación de éste proyecto.

A los amigos que durante mi estancia en esta noble institución conocí, y con los que sé que perdurará una bonita y sincera amistad para toda la vida.

A todas aquellas personas que conocí en el camino, y que directa o indirectamente me ayudaron en su momento, les agradezco profundamente todo el apoyo que recibí, una ayuda que aunque haya sido insignificante, para mi fue en aquellos momentos algo invaluable.

## ÍNDICE

I.	Resumen _____	5
II.	Summary _____	6
III.	Antecedentes científicos _____	7
IV.	Material y métodos _____	15
	IV.I Objetivo _____	15
	IV.II Diseño del estudio _____	15
	IV.III Descripción general del estudio _____	15
	IV.IV Análisis estadístico _____	16
V.	Resultados _____	17
VI.	Discusión _____	20
VII.	Conclusiones _____	25
VIII.	Bibliografía _____	26
IX.	Anexos _____	30

## RESUMEN

### EFICACIA CLINICA VALIDADA POR EL ÍNDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE PSORIASIS (PASI) EN PACIENTES TRATADOS CON CICLOSPORINA, METOTREXATO Y BIOLÓGICOS (ADALIMUMAB, ETANERCEPT E INFlixIMAB)

#### MATERIAL Y METODOS:

**Objetivo:** Determinar la eficacia clínica por PASI en psoriasis tratada con ciclosporina, metotrexato y biológicos.

**Diseño del estudio:** Observacional, ambiespectivo, transversal

**Descripción general del estudio:** Se incluyeron pacientes con psoriasis, PASI >10 que iniciaron tratamiento de 2 años a la fecha. Se evaluó respuesta  $\geq 16$  semanas de tratamiento con ciclosporina, metotrexato y agentes biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab) con el índice PASI. El PASI inicial obtenido de expedientes clínicos, 2ª medición para evaluar la segunda opción terapéutica y al final para una tercera opción. Se valoró la eficacia clínica en base a la respuesta total (PASI <10), respuesta parcial (PASI =10) o fracaso clínico (PASI >10). Se utilizó medidas de tendencia central, dispersión, estadística descriptiva con el paquete estadístico STATA versión 11. Para comparar el tratamiento y tipo de respuesta se utilizó  $X^2$  de Pearson.

**Resultados:** Incluimos 81 (61 hombres y 20 mujeres), de 29 a 81 años. Al inicio 24 tratados con ciclosporina, 55 con metotrexato y 2 con biológicos. El grupo que mayor falla terapéutica tuvo fueron los biológicos (2 pacientes, 100%), en el grupo metotrexato 72% y con ciclosporina 66%. Esto cambió significativamente en la segunda y tercera opción, donde el grupo de mayor eficacia clínica fue e agentes biológicos (78%), metotrexato (72%) y ciclosporina (55%).

**Conclusiones:** La eficacia clínica mediante la evaluación PASI es similar entre ciclosporina, metotrexato y agentes biológicos. Se necesitan ensayos clínicos, mayor tiempo de seguimiento y valorar aspectos clínicos complementarios.

**Palabras clave:** Psoriasis, PASI, ciclosporina, metotrexato, biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab).

## SUMMARY

### CLINIC EFFECTIVENESS VALIDATED BY THE PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX (PASI) IN PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE, METHOTREXATE, AND BIOLOGICAL (ADALIMUMAB, ETANERCEPT AND INFlixIMAB)

#### MATERIAL AND METHODS:

**Objective:** To determine the clinical efficacy validated by the Psoriasis Area Severity Index (PASI) in patients treated with cyclosporine, metrotexato and biological.

**Study design:** Observational, ambispective, transverse.

**General description of the study:** We included patients with psoriasis, PASI > 10 who started treatment for 2 years now. We assessed response  $\geq 16$  weeks of treatment with cyclosporine, methotrexate and biological agents (adalimumab, etanercept and infliximab) with the index PASI. The initial PASI obtained from clinical records, 2nd measurement to evaluate the second therapeutic option and at the end for a third option. He was assessed the clinical effectiveness based on total response (PASI < 10), partial response (PASI = 10) or clinical failure (PASI > 10). We used measures of central tendency, dispersion, descriptive statistics package STATA statistical version 11.  $X^2$  Pearson was used to compare the treatment and type of response.

**Results:** We include 81 (61 men and 20 women), 29-81 years. At the beginning 24 cyclosporine, 55 with methotrexate and biological 2. The group had greater therapeutic failure were the biological (2 patients, 100%), in the methotrexate group 72% and cyclosporine 66%. This changed significantly in the second and third option, where greater efficiency clinic was and agents biological (78%), methotrexate (72%) and cyclosporine (55%).

**Conclusions:** Clinical efficacy by assessing PASI is similar between cyclosporine, methotrexate and biologic agents. Clinical trials are needed longer follow-up and evaluate clinical complementary aspects.

**Key words:** Psoriasis, PASI, cyclosporine, methotrexate, biological agents (adalimumab, etanercept and infliximab)

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La palabra psoriasis, derivada del griego, etimológicamente significa: *psor*: prurito, *iasis*: estado.

Se define como una enfermedad universal, inflamatoria crónica y recidivante de la piel, con características de autoinmunidad, mediada por células T. Es un padecimiento hiperproliferativo, crónico y recurrente de la piel que afecta también las articulaciones.<sup>1</sup>

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por eritema y escama que confluyen formando placas de bordes netos y formas diversas; el tamaño de una sola placa varía desde una lesión puntiforme hasta una placa que cubre grandes áreas del cuerpo.<sup>1</sup>

Puede presentarse con gran variación en la gravedad y distribución de las lesiones, aunque por lo general muestran cierta predilección por determinadas zonas como son: la piel cabelluda, caras extensoras de los miembros, región sacra, además de los genitales externos, aunque pueden extenderse a todo el tegumento cutáneo en forma de psoriasis generalizada o universal.<sup>1,2</sup>

Habitualmente las lesiones son tan características que es sencillo establecer el diagnóstico clínico. Su presentación puede variar desde una fase crónica estacionaria, un proceso resolutorio o exacerbaciones de la enfermedad.<sup>2</sup>

Existen diversos factores exógenos y endógenos que pueden influir en su inicio, evolución y exacerbación, como el clima, fármacos (propranolol, atenolol y timolol; cloroquina, AINE, IECAs, litio, tetraciclinas, interferón), alcohol, tabaco, estrés, traumatismos (fenómeno de Koebner) e infecciones (estreptococo  $\beta$ -hemolítico, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus Herpes Simple (VHS) y Virus Papiloma Humano (VPH)).<sup>2,3</sup>

Se ha establecido la asociación entre la psoriasis y ciertos alelos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o antígeno leucocitario humano (HLA), esto apoya el hecho de que se trata de una alteración autoinmune mediada por células T.<sup>3,4</sup>

Su prevalencia en diferentes poblaciones varía entre 0.1% hasta un 11.8%, según los reportes publicados. Las incidencias más elevadas se encuentran en Europa, Dinamarca (2.9%) y las islas Faroe (2.8%) y, en el norte de Europa es de aproximadamente 2%. En Estados Unidos la prevalencia es del 2.2 al 2.6% (1).<sup>2,3</sup>



Es poco frecuente entre las poblaciones orientales, su prevalencia es baja entre los negros y rara en los nativos de Norte y Sudamérica, donde llega a ser del 0-0.2%. En México, la prevalencia estimada por Amado Saúl es del 2%. En el Centro Dermatológico Pascua para 1994 la prevalencia fue del 3.7% y la incidencia del 1.7% y en 1997, del 4.2 y 1.9%, respectivamente.<sup>4</sup>

Es igualmente frecuente en hombres que en mujeres.<sup>1</sup>

Puede comenzar a cualquier edad, pero es poco frecuente en menores de 10 años. Es más probable entre los 15 y 30 años de edad. La presencia de ciertos tipos de antígenos HLA como HLA-Cw6, se asocia con una edad más precoz de inicio y con antecedentes familiares.<sup>1,3,4</sup>

Por lo que Henseler y Christophers proponen que existen 2 diferentes formas de psoriasis: la psoriasis tipo I, con edad de comienzo antes de los 40 años y asociación al HLA con Cw6, B13, B57 y DR7 fuertemente expresados, y la tipo II, con edad de comienzo después de los 40 años y que no tiene asociación con antígenos HLA, aunque existen muchos pacientes que no entran en esta clasificación.<sup>1,4</sup>

Tiene base genética e inmunomediada, donde influyen factores ambientales y psicosomáticos que conllevan a la hiperplasia epidérmica y a una queratopoyesis acelerada, moderadas a graves.<sup>1,2</sup>

La causa básica de la psoriasis se desconoce, aunque existe un gran número de literatura sobre el tema, donde se analizan las diversas teorías o hipótesis existentes. Aunque se desconoce la patogénesis, al parecer es una afección multifactorial en pacientes con predisposición genética. La demostración de múltiples anomalías en la cinética celular, la histomorfología y la bioquímica, reafirman el hecho de que se invoquen múltiples mecanismos de producción, entre ellos: genéticos, inmunológicos, infecciosos, metabólicos, medicamentosos, endocrinos, psicógenos y ambientales.<sup>2,3,5,6</sup>

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la psoriasis dependerá de la individualidad del paciente: tipo de psoriasis, localización, severidad, extensión, edad, síntomas, respuesta a terapias previas, terapias disponibles, calidad de vida.<sup>7,8</sup>

De acuerdo a esto el tratamiento puede ser dividido en tópico y sistémico, dentro del primero se han utilizado múltiples agentes como: antralina 0.05, 0.1 y 2%, alquitrán de hulla 2 y 5%,

emolientes, queratolíticos (ácido salicílico), corticoesteroides, análogos de la vitamina D3 (calcipotriol), tacrolimus, retinoides tópicos (tazaroteno) otros como la fototerapia y fotoquimioterapia.<sup>8,9</sup>

En el tratamiento sistémico se encuentran diferentes opciones terapéuticas como: metotrexato, retinoides orales (etretinato, acitretin), ciclosporina.<sup>9,10,11</sup>

Dentro de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis, se han podido identificar otras opciones terapéuticas: el bloqueo de moléculas de superficie implicadas en la activación o migración de las células inflamatorias y de mediadores proinflamatorios constituye el mecanismo de acción de los agentes biológicos, disponibles desde 2004 y carentes de la toxicidad específica de órgano

propia de los tratamientos sistémicos convencionales.<sup>12,13,14</sup>

Con el desarrollo de éstos agentes biológicos que se han empleado en el manejo de psoriasis severa y resistente a terapias sistémicas convencionales, dentro de estos tenemos: al etanercept, infliximab, que han demostrado mejoría de un 70% o mas por la cual se ha mantenido hasta 24 semanas después de la suspensión del tratamiento con algunos de ellos.<sup>12,13,15</sup>

## **CICLOSPORINA**

La ciclosporina se ha usado para la psoriasis desde los últimos 30 años, fue usada intencionalmente por inhibir la actividad de los linfocitos CD4 (T cooperadores), quienes son centrales en la patogénesis de la psoriasis.<sup>11</sup> Fue diseñada para unirse a la proteína citosólica ciclofilina de linfocitos inmunocompetentes, especialmente linfocitos T. Este complejo de ciclosporina y ciclofilina inhibe la calcineurina, la cual bajo circunstancias normales es responsable de activar la transcripción de interleucina-2.<sup>16</sup> También inhibe la transcripción de la producción de linfocinas y la liberación de interleucinas y por lo tanto conduce a una reducción en la función de los linfocitos T, sin afectar la actividad citostática.<sup>14,16</sup>

Posología: Debido a la variabilidad del proceso, el tratamiento debe ser individualizado.<sup>17</sup>

Para inducir remisión con ciclosporina, la dosis inicial recomendada es de 2.5 mg/kg/día administrada en dos dosis repartidas. Si posterior a un mes no se observa mejoría, la dosis puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día, porque existe alto riesgo de efectos adversos.<sup>16,17</sup>

En los pacientes que no pueda lograrse una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas

durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en quienes la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad deberá suspenderse el tratamiento.<sup>17</sup>

En la terapia de mantenimiento, la dosis ha de ajustarse individualmente al nivel mínimo efectivo, y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.<sup>16,17</sup>

## **METOTREXATO**

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, el cual ha sido usado para la psoriasis en los últimos 50 años. Inhibe competitivamente la dihidrofolato-reductasa, enzima responsable de convertir el ácido fólico a tetrahidrofolato, el cofactor necesario para la transferencia de un carbono en muchas reacciones metabólicas.<sup>11</sup> La inhibición de la timidilato-sintasa es el efecto más importante del metotrexato resultando en una inhibición de la síntesis del DNA. Los efectos inhibidores del metotrexato dependen de sus concentraciones intracelulares, y los tejidos con mayor metabolismo celular y crecimiento más rápido son los más afectados (tejidos neoplásicos, folículos pilosos, las células epiteliales del tracto digestivo y las células de la médula ósea). Inhibe la proliferación celular en la fase S del ciclo celular. En dosis altas (> 30 mg/m<sup>2</sup>) inhibe las células en la fase S y ralentiza la entrada desde G1 a S.

Posología: Se utiliza semanalmente. Se puede iniciar con una dosis de prueba de 5 mg, si no hay efectos adversos, ésta dosis puede incrementarse. La dosis para psoriasis varía entre pacientes, pero usualmente es de 10 – 30 mg semanales. Ocasionalmente una dosis mayor puede ser necesaria. Con un tiempo en promedio de 6 a 8 semanas para lograr una respuesta terapéutica. La dosis para cada paciente se debe individualizar, modificando la dosis de acuerdo a la respuesta clínica.<sup>18,19</sup>

## **ADALIMUMAB**

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral (TNF), completamente humano, que ha demostrado eficacia y tolerabilidad para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa, también mejora su calidad de vida.<sup>12,20</sup> Se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular.<sup>13,20</sup> Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 1-2 X 10<sup>-10</sup> M).<sup>15,20</sup>

Posología: Adultos una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea (SC), seguida de 40 mg

administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial.<sup>12,20</sup>

La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.<sup>20</sup>

### **ETANERCEPT**

Es una proteína de fusión completamente humana del receptor soluble del TNF, que antagoniza los efectos del TNF endógeno.<sup>21</sup> Esta proteína de fusión que consiste en el dominio extracelular del receptor-2 del TNF fusionado a la porción constante de IgG1.<sup>22</sup> Liga exclusivamente al TNF- $\alpha$  soluble de tal modo que evita que esta citocina ligue a sus receptores.<sup>23</sup> A diferencia del infliximab, el etanercept no fija el complemento.<sup>24</sup> Fue el primer agente biológico que se aprobó para el uso en psoriasis y artritis psoriática.<sup>25</sup>

Posología: La dosis estándar es de 50 mg subcutáneos dos veces a la semana, que puede ser reducido subsecuentemente a 25 mg dos veces a la semana (con una separación de 72 a 96 horas).<sup>18,26</sup>

El tratamiento debe ser suspendido en pacientes que no muestren respuesta después de 12 semanas.<sup>23,25</sup>

La formación de anticuerpos anti-etanercept ocurre en menos del 10% de los pacientes y no reduce la eficacia del tratamiento.<sup>22,24</sup>

### **INFLIXIMAB**

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se liga con con alta afinidad a TNF-  $\alpha$ , de modo que neutraliza su actividad. Esta compuesto por las regiones humanas constantes y las variables murinas. Inhibe específicamente la actividad del TNF.<sup>12,18,27</sup>

Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones agudas relacionadas a la infusión, infecciones y reacciones de hipersensibilidad tardías.<sup>13,15</sup>

Infliximab esta contraindicado en pacientes con falla cardiaca moderada o severa o infecciones activas.<sup>27</sup>

Posología: El tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA (psoraleno + radiación ultravioleta A): 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa (IV) durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y

posteriormente cada 8 semanas. Si un paciente no responde después de 14 semanas (ó 4 dosis), no se deberá continuar el tratamiento con infliximab.<sup>18,27</sup>

## **PASI**

El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) fue definido en 1978 por Fredriksson y Pettersson como un instrumento de medida de la intensidad de la enfermedad en un trabajo que valoraba el tratamiento de la psoriasis grave con retinoides orales.<sup>28</sup> Desde entonces se ha convertido, pese a sus limitaciones, en el estándar para la medida de la gravedad de la psoriasis, en especial desde que la Food and Drug Administration estableció el PASI75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75% del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos.<sup>29</sup>

El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo gluteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas.<sup>30</sup> Para ello se usa una fórmula en la que se asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total (también se puede expresar en forma decimal con respecto a la unidad): a la cabeza, un 10%; a las extremidades superiores, un 20%; al tronco, un 30%, y a las extremidades inferiores, un 40%. Además valora el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 muy marcado o grave. La extensión de las lesiones en la zona determinada se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia; 1 <10%; 2, 10 a <30%; 3, 30 a <50%; 4, 50 a 70%, 5, 70 a <90%, y 6, 90 a 100%.<sup>30,31</sup>

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

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

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I la correspondiente a la infiltración o grosor, y D la correspondiente a la descamación en cada zona, y los subíndice c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo gluteos, respectivamente.<sup>31,32</sup>

Existen plantillas que ayudan a calcular esta fórmula, y pueden crearse con facilidad hojas de Excel o programas Java que permiten calcular con facilidad el valor del PASI introduciendo los

datos relevantes en un cuadrado latino; también existen calculadoras ad hoc que pueden ser muy útiles.<sup>32</sup>

El valor resultante es un número comprendido entre 0 y 72, a intervalos de 0,1 unidades.

Los intervalos en los que se divide la superficie son diferentes en los extremos de la escala, y existe un valor para 0 (en realidad, si no hay afectación, tampoco hay eritema, descamación ni induración).<sup>32,33</sup> Una posible incongruencia es que se le da la misma importancia al eritema, la infiltración y la descamación, cuando el primer parámetro aporta más información sobre el componente inflamatorio (que indica la "actividad" y a menudo los síntomas del paciente) y el último es modificable de forma relativamente simple con el empleo de emolientes.<sup>33</sup>

El PASI tiene una serie de ventajas que lo han convertido en el "estándar de oro" de los ensayos clínicos, como son la comparabilidad histórica de las determinaciones, la buena correlación con otras medidas, el haber sido validado en múltiples ocasiones, la buena correlación entre observadores, la escasa (2%) variabilidad entre observadores y el hecho de que sea relativamente fácil de realizar (pese a que no se emplee habitualmente en la práctica clínica).<sup>33,34</sup>

El PASI constituye una forma de valoración adecuada en la mayoría de los casos para definir la gravedad de la psoriasis crónica en placas; en la mayoría de los ensayos clínicos efectuados recientemente con fármacos biológicos se define el PASI superior a 10 o 12 como criterio de inclusión definitivo de psoriasis moderada a grave, mientras que para algunos autores la psoriasis moderada se define como aquella con PASI comprendido entre 7 y 12 y la grave con PASI > 12.<sup>30,34</sup>

Un inconveniente del PASI es que le da la misma importancia al eritema, infiltración y descamación, cuando el primero aporta más información sobre el componente inflamatorio (que indica la "actividad", y a menudo los síntomas del paciente), y el último es modificable con el empleo de emolientes. Otra limitación es su escasa sensibilidad, con un efecto "suelo" marcado (en general los PASI son inferiores a 40, y el índice es poco sensible por debajo de 12).<sup>33,34</sup>

La subjetividad de la medición, que depende del explorador, hace que sea poco reproducible.<sup>32</sup>

Con un correcto entrenamiento y disponiendo de calculadoras ad-hoc, el cálculo del PASI se simplifica enormemente y se hace perfectamente factible en el ámbito de la consulta dermatológica cotidiana.<sup>32</sup>

Aunque en la valoración de la gravedad de la psoriasis intervienen otros factores como la topografía de las lesiones, la afectación de la calidad de vida o el grado de incapacitación laboral o psicológica que representa la psoriasis para el paciente, el PASI constituye un instrumento de medida útil, reproducible y fiable, y el entrenamiento en su evaluación debería formar parte de la formación de todos los especialistas en Dermatología.<sup>29,33,34</sup>

## **MATERIAL Y METODOS**

### **OBJETIVO**

Determinar la eficacia clínica validada por el índice de severidad y área de psoriasis (PASI) en pacientes tratados con ciclosporina, metotrexato y biológicos.

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, ambiespectivo, transversal.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

El presente estudio se realizó durante el periodo de febrero a noviembre de 2012.

A todo paciente con psoriasis adscrito a la clínica de psoriasis de la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico “La Raza”, se le realizó el PASI, el cual es una evaluación clínica de rutina, la cual evalúa las lesiones cutáneas, dicha valoración está implícita dentro de la consulta médica de control de cada paciente.

Por lo que se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes de la clínica de psoriasis, entre los periodos de febrero de 2012 a junio de 2012, seleccionando a pacientes con psoriasis, PASI >10 y a aquellos que cumplan con los criterios de inclusión previamente establecidos, revisando en notas médicas el PASI inicial.

Se les realizó una segunda evaluación (intermedia) de la respuesta terapéutica de al menos 16 semanas de tratamiento con ciclosporina, metotrexato y agentes biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab) con el índice PASI.

Y finalmente a los 9 meses que duró el estudio, en noviembre 2012, se realizó una tercera evaluación del PASI final, evaluando así posibles cambios en cuanto a opciones terapéuticas.

Se valoró la eficacia clínica de los 3 grupos de medicamentos en base a la respuesta adecuada o total con PASI <10 (psoriasis leve), respuesta parcial PASI =10, o fracaso clínico con PASI >10 (psoriasis moderada/severa).

Al final se realizó una comparación entre los datos obtenidos entre los diferentes medicamentos para observar si existió una mejoría clínica importante de la dermatosis en base al PASI, si se mantuvo igual o si no, o si hubo habido necesidad de cambio de



medicamento; llevando a cabo una comparación final en cuanto a la respuesta terapéutica que tuvieron los pacientes en tratamiento con ciclosporina, metotrexato y biológicos.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas o en gotas
- Pacientes con psoriasis severa
- Edad: 18 a 90 años
- Género: Hombres y mujeres
- Tiempo de evolución de la psoriasis: A partir de un año
- En tratamiento actual con ciclosporina o metotrexato o biológico (adalimumab o etanercept o infliximab)
- Que tengan PASI inicial
- Con estudio histopatológico confirmatorio del diagnóstico de psoriasis
- Con expediente clínico, adscritos a la clínica de psoriasis de la consulta externa del HE CMNR

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se capturaron los datos en una tabla para su análisis estadístico, de acuerdo a las variables a analizar y los pacientes incluidos el paquete estadístico STATA versión 11. Se creó una tabla con el número de pacientes incluidos en la primera opción terapéutica y una subtabla donde se distribuyeron los pacientes a una segunda o tercera opción terapéutica y sus características demográficas. Estas características fueron analizadas con medidas de tendencia central y de dispersión, así como prevalencias con intervalos de confianza al 95%.

Se realizaron tablas de 3 x 3 en las filas los tres medicamentos utilizados y en las columnas los 3 tipos de respuesta (éxito, éxito parcial o falla terapéutica).

Se analizó con prueba de chi cuadrada según los valores esperados y los obtenidos.

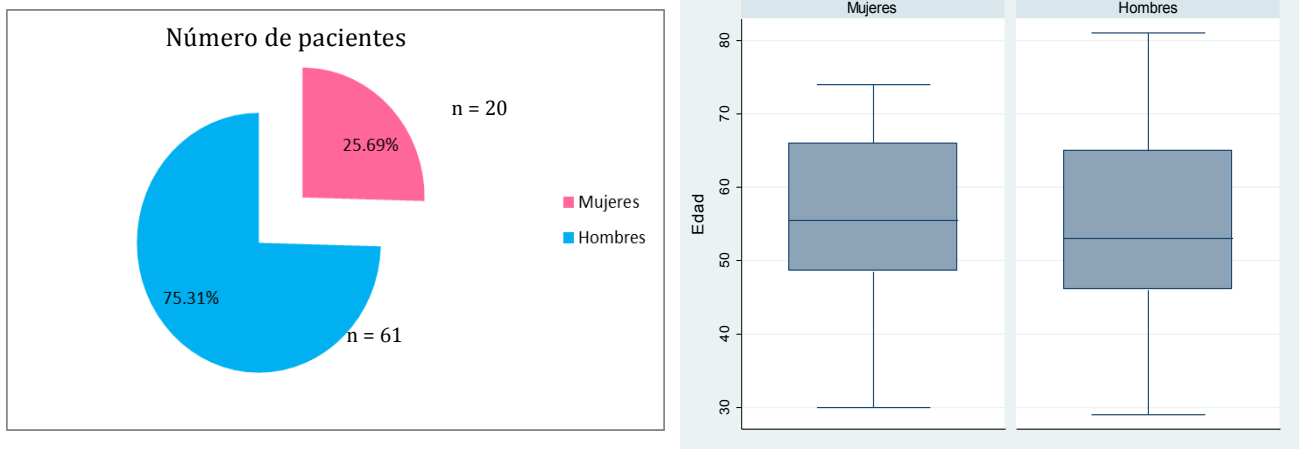
## RESULTADOS

En el estudio participaron 81 pacientes con psoriasis, la edad de los hombres tuvo una variación entre 29 a 81 años con una media igual a  $54.91 \pm 12.84$  (IC95% 51.62-58.20) y en las mujeres la variación fue de 30 a 74 años con una media igual a  $55.80 \pm 11.30$  (IC95% 50.51-61.08). Sesenta y un sujetos (75%) eran hombres, y veinte (25%), mujeres (Tabla 1).

**Tabla 1.**

Edad (años)	n	Media	Desviación Estándar	Min - Max
<b>Hombres</b>	<b>61 (75.31%)</b>	<b>54.91</b>	<b>12.84</b>	<b>29 - 81</b>
<b>Mujeres</b>	<b>20 (25.69%)</b>	<b>55.80</b>	<b>11.30</b>	<b>30 - 74</b>

**Gráfico 1. Distribución por sexo de pacientes con psoriasis.**

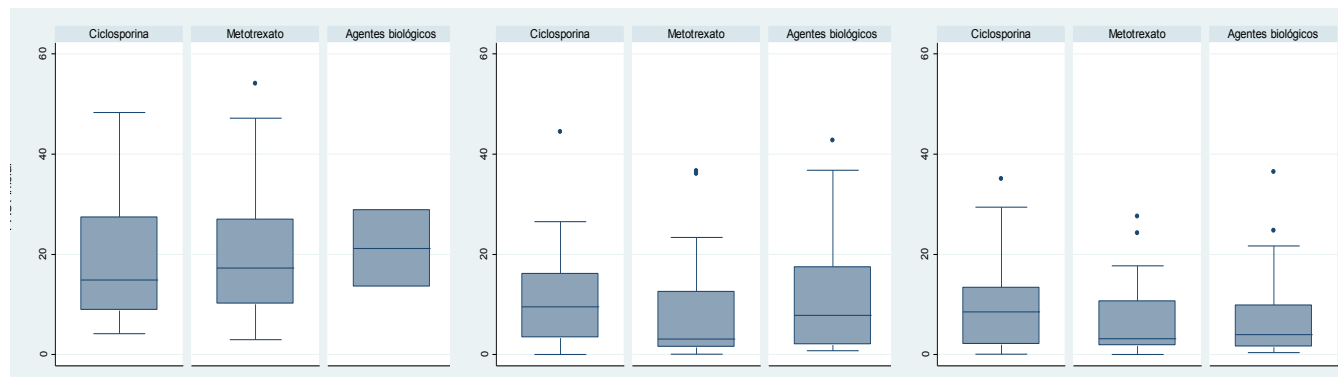


El PASI inicial varió de 3 a 54 unidades ( $19.63 \pm 12.36$ ), la segunda evaluación PASI varió de 0 a 44.4 unidades ( $10.14 \pm 10.34$ ), la tercera evaluación PASI varió de 0 a 36.4 unidades ( $7.91 \pm 8.37$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.**

PASI	n	Media	Desviación Estándar	Min - Max
<b>Inicial</b>	<b>81</b>	<b>19.63</b>	<b>12.36</b>	<b>3 - 54</b>
<b>2ª evaluación</b>	<b>81</b>	<b>10.14</b>	<b>10.34</b>	<b>0 - 44.4</b>
<b>3ª evaluación</b>	<b>81</b>	<b>7.91</b>	<b>8.37</b>	<b>0 - 36.4</b>

**Gráfico 2. Promedio de PASI inicial, 2ª evaluación y 3ª evaluación de acuerdo al tipo de tratamiento.**



Al inicio del estudio 24 (29.63 %) pacientes tenían un tratamiento con ciclosporina, 55 (67.9 %) con Metotrexato y 2 (2.47 %) con algún agente biológico. De los 24 pacientes que se les había administrado ciclosporina 8 (33.33 %) tuvieron una respuesta adecuada, 0 una respuesta parcial y 16 (66.66 %) no tuvieron respuesta. A los 55 pacientes que se les administró metotrexato 13 (23.63 %) tuvieron una respuesta adecuada, 2 (3.63 %) respuesta parcial y 40 (72.72 %) sin respuesta. A los 2 pacientes que se les administró algún agente biológico, en esta primera etapa, no tuvieron respuesta. No se encontró diferencia estadística ( Pearson Chi 2,  $p = 0.66$ ) en relación el tipo de tratamiento (Tabla 3).

**Tabla 3.**

1a. Opción	n	%	Respuesta adecuada	Respuesta parcial	Sin respuesta	Chi 2	Tratamiento	Cambio Total
Ciclosporina	24	29.63	8 (33.33%)	0 (0 %)	16 (66.66%)	<b>p = 0.66</b>	Metotrexato	10
							Biológicos	4
Metotrexato	55	67.9	13 (23.63 %)	2 (3.63 %)	40 (72.72%)		Ciclosporina	19
							Biológicos	17
Biológicos	2	2.47	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (100%)		Ciclosporina	0
							Metotrexato	0
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>21 (25.92%)</b>	<b>2 (2.46%)</b>	<b>58 (71.60%)</b>			<b>50</b>

En la segunda etapa del estudio (junio- noviembre 2012), 29 (35.8 %) pacientes tenían un tratamiento con ciclosporina, 29 (35.8 %) con metotrexato y 23 (28.4 %) con algún agente biológico. De los 29 pacientes que se les había administrado ciclosporina 15 (51.72 %) tuvieron una respuesta adecuada, 0 una respuesta parcial y 14 (48.27 %) no tuvieron respuesta. A los 29 pacientes que se les administró metotrexato 20 (68.96 %) tuvieron una

respuesta adecuada, 0 (0 %) respuesta parcial y 9 (31.03 %) sin respuesta. A los 23 (28.4 %) pacientes que se les administró algún agente biológico 14 (60.86 %) tuvieron respuesta adecuada, 0 (0 %) respuesta parcial y 32 (39.13 %) no tuvieron respuesta. No se encontró diferencia estadística. ( Pearson Chi 2,  $p = 0.40$ ) en relación el tipo de tratamiento (Tabla 4).

**Tabla 4.**

2a. Opción	n	%	Respuesta adecuada	Respuesta parcial	Sin respuesta	Chi 2	Tratamiento	Cambio Total
Ciclosporina	29	35.8	15 (51.72%)	0 (0 %)	14 (48.27%)	<b>p = 0.40</b>	Metotrexato	10
							Biológicos	4
Metotrexato	29	35.8	20 (68.96%)	0 (0 %)	9 (31.03%)		Ciclosporina	19
							Biológicos	17
Biológicos	23	28.4	14 (60.86%)	0 (0 %)	9 (39.13%)		Ciclosporina	0
						Metotrexato	0	
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>49 (60.49%)</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>32 (39.50%)</b>			<b>50</b>

En la etapa final del estudio), 29 (35.8 %) pacientes tenían un tratamiento con ciclosporina, 29 (35.8 %) con Metotrexato y 23 (28.4 %) con algún agente biológico. De los 29 pacientes que se les había administrado ciclosporina 16 (55.17 %) tuvieron una respuesta adecuada, 0 una respuesta parcial y 13 (44.82 %) no tuvieron respuesta. A los 29 pacientes que se les administró metotrexato 21 (72.41 %) tuvieron una respuesta adecuada, 0 (0 %) respuesta parcial y 8 (27.58 %) sin respuesta. A los 23 pacientes que se les administró algún agente biológico 18 (78.26 %) tuvieron respuesta adecuada, 0 (0 %) respuesta parcial y 5 (21.73 %) no tuvieron respuesta. No se encontró diferencia estadística. (Pearson Chi 2,  $p = 0.16$ ) en relación el tipo de tratamiento (Tabla 5).

**Tabla 5.**

3a. Opción	n	%	Respuesta adecuada	Respuesta parcial	Sin respuesta	Chi 2	Tratamiento	Cambio Total
Ciclosporina	29	35.8	16 (55.17%)	0 (0 %)	13 (44.82%)	<b>p = 0.16</b>	Metotrexato	0
							Biológicos	0
Metotrexato	29	35.8	21 (72.41%)	0 (0 %)	8 (27.58%)		Ciclosporina	0
							Biológicos	0
Biológicos	23	28.4	18 (78.26%)	0 (0 %)	5 (21.73%)		Ciclosporina	0
						Metotrexato	0	
<b>TOTAL</b>	<b>81</b>	<b>100</b>	<b>55 (67.90%)</b>	<b>0 (0 %)</b>	<b>26 (32.09%)</b>			<b>0</b>

## DISCUSION

En este estudio se incluyeron 81 pacientes, entre 29 y 81 años de edad, la mayoría fueron hombres,. El PASI de inicio fue >10, en promedio de 19.63, lo que implica que los pacientes presentaban psoriasis severa. La segunda evaluación fue de PASI fue en promedio de 10.14, que nos traduce mejoría clínica significativa a la opción terapéutica empleada. Y finalmente la tercera evaluación PASI fue <10, promedio 7.91, lo que refleja que la mayoría de los pacientes tuvo una respuesta adecuada al manejo establecido. Al inicio de éste estudio, la mayoría de los pacientes tenían tratamiento con metotrexato o ciclosporina y uno adalimumab y uno etanercept. Dentro de varios estudios clínicos, antes del auge de los agentes biológicos, clásicamente se han preferido utilizar dentro de la terapia sistémica para psoriasis, el metotrexato y la ciclosporina. Sin embargo, actualmente el tratamiento elegido en los pacientes con psoriasis severa en el mundo son los agentes biológicos, por presentar mejor resultado clínico y menor toxicidad<sup>18,20</sup>

En la 2ª evaluación dos terceras partes obtuvieron buena respuesta a metotrexato, pero con biológicos (incluyendo infliximab) y la ciclosporina mas de la mitad también tuvieron respuesta. Sin embargo mas del 30% de pacientes tuvieron falla a cualquiera de los tratamientos. Metotrexato, es un fármaco clásico en la terapia antipsoriásica, que sigue siendo de gran utilidad en monoterapia y del cual se ha reportado una eficacia a 12 semanas del 25%-60% tomando en cuenta una reducción de 75% desde el PASI inicial y de 11%-40% cuando se evaluó reducción de 90% en el PASI utilizando las mismas dosis que se utilizaron en éste estudio<sup>36</sup>. La proporción de fracaso en nuestra población de estudio es similar a lo antes reportado. En nuestro estudio, el uso de metotrexato mostró mejores resultados como primera, segunda o tercera opción aunque no estadísticamente significativa. Otros estudios apoyan el uso de ciclosporina. En un ensayo controlado aleatorio comparando 88 pacientes con ciclosporina o metotrexato, después de 16 semanas, la mejoría en PASI 75 en los dos grupos fue similar: 71% para ciclosporina y 60% para metotrexato.<sup>38,40</sup> En un ensayo controlado aleatorizado de 84 pacientes con psoriasis en placas de moderada a severa, después de 12 semanas, cambió la media del PASI que fue de 72% en el grupo de la ciclosporina y el 58% en el grupo de metotrexato.<sup>38,39,40</sup>

En la 3ª evaluación la respuesta adecuada fue mayor al 70% tanto con biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab), como con metotrexato. Con ciclosporina mostró más del 40% de falla, por lo que es poco recomendable como una tercera opción, cuando no han respondido a metotrexato o biológico.

En nuestro estudio el fármaco que menor eficacia clínica presentó fue la ciclosporina, sin embargo hay numerosos ensayos clínicos que prueban la eficacia de la ciclosporina en psoriasis en placas tanto en terapia de remisión como la de mantenimiento, utilizándola a las mismas dosis empleadas por nosotros, por 12 a 16 semanas, produciendo una rápida y significativa mejoría en psoriasis en un 80 a 90% de los pacientes. Reportando mejoría del PASI en un 75% en 50 a 70% de los pacientes, y reducción del 90% del PASI en 30% a 50% de los pacientes.<sup>38,39</sup>

Finalmente observamos en éste estudio, en orden descendente, que el fármaco que mayor eficacia clínica y menor falla terapéutica tuvo, fue el grupo tratado con metotrexato, aunque muy parecido a agentes biológicos, dado el costo de ambos fármacos es recomendable seguir usando metotrexato. Es importante tomar en cuenta los efectos adversos a estos medicamentos, lo cual no fue evaluado en este estudio, pero en caso de ser pacientes con riesgo de eventos adversos o que los presentes durante el tratamiento, los agentes biológicos pueden ser una buena opción ya que presentan eficacia similar.

El metotrexato fue el primer tratamiento sistémico para la psoriasis, por lo que después de más de 50 años de experiencia, continua siendo seguro, efectivo, barato y fácil de usar.<sup>36</sup>

Su eficacia se ve incrementada al asociarse a otros fármacos sistémicos, en especial como rescate o combinación con los biológicos, así como también se puede combinar con otros fármacos, como ciclosporina, terapia UVB de banda estrecha y acitretina.<sup>36</sup>

Realizando un promedio global de los pacientes que presentaron respuesta terapéutica, podemos identificar que en los 3 grupos la mayoría de los pacientes fueron hombres, con una proporción aproximada de 2:1, con edades en promedio de 48 a 59 años.

En cuanto al promedio global de los que tuvieron falla terapéutica en los 3 grupos, también la mayoría fueron hombres, con una proporción aproximada de 8:1, con promedio de 45 a 59 años de edad.

En nuestro estudio, los resultados de las evaluaciones realizadas no arrojaron una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo en la mayoría de los pacientes hubo mejoría

clínica siendo esta desde discreta hasta ser notable, aunque dicha respuesta no fue lo suficientemente significativa en los parámetros estandarizados del PASI antes descritos, para poder influir significativamente en nuestros resultados.

Debido a los resultados anteriores, no se comprueba nuestra hipótesis planteada sobre que la eficacia clínica validada por el PASI es mayor en los pacientes tratados con biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab), que en los tratados con ciclosporina y metotrexato.

En éste estudio observamos que el grupo de agentes biológicos, mostró una eficacia clínica intermedia comparada con los otros 2 grupos, sin embargo el número de pacientes incluidos en los biológicos fue menor al de los otros 2 grupos, además de que sólo 2 pacientes iniciaron el estudio con manejo con biológicos, ya que son fármacos cuyo empleo es restringido debido a su alto costo y efectos a largo plazo, además que en nuestra institución son la última opción terapéutica en psoriasis, una vez agotadas las opciones de ciclosporina y metotrexato.

En la mayoría de los estudios publicados donde se emplean agentes biológicos para el tratamiento de pacientes con psoriasis, reportan resultados favorables y exitosos, sin embargo éstos estudios se hacen a corto plazo, lo que dificulta conocer ampliamente la respuesta real a largo plazo de éstos fármacos.<sup>35</sup>

En la actualidad éstos novedosos agentes biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab) utilizados para el manejo de enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis, son de elevado costo, por lo que no son empleados como de primera elección en pacientes con psoriasis, ni tampoco su uso esta muy difundido en nuestro país, por lo que los estudios en los que nos basamos son más de origen anglo-sajón y en estudios españoles.

El uso de productos biológicos ha llevado a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas, incluyendo superposición, conmutación, recuperación de la eficacia perdida, y la inhibición de anticuerpos anti-TNF. El metotrexato y la ciclosporina cumplen efectivamente con estos objetivos terapéuticos.

Las terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis es quizás el desarrollo que ha destacado más la utilidad del metotrexato.

Se reporta que el metotrexato combinado con ciclosporina reduce la dosis y toxicidad de ambos fármacos con gran efectividad, aunque el riesgo incrementado de inmunosupresión debe tenerse en cuenta.<sup>36</sup>

En nuestro estudio se utilizaron agentes biológicos como monoterapia, sin embargo, al

observar la falla terapéutica en algunos pacientes tratados, se decidió a finales de este estudio iniciar en al menos un tercio de éstos pacientes, terapia combinada con metotrexato. Aunque en la literatura reportan que la utilidad de la terapia combinada no ha sido demostrado explícitamente en indicaciones dermatológicas. Los autores de varios estudios no controlados han sugerido optimizar resultados clínicos para prescribir metotrexato con etanercept (una combinación que no produce ningún efecto adverso adicional); o prescribiendo metotrexato por períodos cortos durante las fluctuaciones en el curso de la psoriasis en pacientes con etanercept.<sup>36</sup>

Combinando metotrexato con adalimumab puede mejorar la efectividad clínica del tratamiento tanto en psoriasis como en artritis psoriásica, según el ensayo ADEPT que comparó esta combinación con la monoterapia de adalimumab.<sup>36,37</sup>

También pudimos observar que la respuesta a los fármacos en los diferentes grupos estudiados, fue menor y menos notable en aquellos pacientes que presentaban un PASI inicial mucho mayor, obviamente presentando un cuadro clínico severo de psoriasis, que la respuesta clínica en pacientes con un PASI inicial más bajo, entre más cercano a un PASI de 10, la respuesta clínica y por ende la eficacia clínica de la opción terapéutica elegida, fue mas evidente.

En cuanto a la eficacia clínica observada a largo plazo, todo parece indicar que dentro de los 3 grupos de fármacos estudiados, los agentes biológicos son los que tienden a ofrecer una mejor respuesta clínica, sin embargo, en nuestra población son considerados dentro de las últimas opciones terapéuticas que se les ofrecen a nuestros pacientes, una vez que se han agotados otras opciones de tratamiento sistémico, ya que además de el elevado costo que implica su empleo por tiempo prolongado, los efectos secundarios que presentan, descritos en múltiples estudios internacionales, y aunque menos tóxicos que el resto de los fármacos sistémicos más frecuentemente empleados, son muchas veces causa de abandono del tratamiento por el propio paciente o por indicación médica.

La eficacia clínica puede ser variable e impredecible en el tratamiento de los pacientes con psoriasis, ya que cada uno de ellos puede responder de diferente forma y tener una respuesta favorable o tórpida al manejo establecido. Es importante saber tratar adecuadamente a estos pacientes, ya que si se les otorga un manejo adecuado, pueden llegar a mejorar satisfactoriamente, y ésta buena respuesta clínica tiende a repercutir tanto en el



funcionamiento integral del paciente, como a su apego estricto al tratamiento. Por lo tanto el conocer el PASI de la respuesta al fármaco o los fármacos a los cuales nuestra población responde mejor, es de suma utilidad para el seguimiento a futuro, ya que nos podremos orientar con mayor facilidad al elegir un tratamiento efectivo inicial.

Faltan mas estudios que complementen en diversos aspectos, la comparación entre los clásicos fármacos sistémicos manejados y conocidos desde tiempo atrás, y los agentes biológicos actualmente más utilizados y los de reciente ingreso al mercado, para valorara la eficacia clínica en pacientes con psoriasis severa.

## CONCLUSIONES

1. El tratamiento elegido en los pacientes con psoriasis severa en nuestra población, es frecuentemente iniciado con ciclosporina o metotrexato, según las condiciones clínicas y de morbilidad, previamente estudiadas, de cada paciente.
2. En nuestro estudio, en orden descendente, el fármaco que mayor eficacia clínica y menor falla terapéutica tuvo, fue el grupo tratado con metotrexato, seguido del grupo con agentes biológicos, y finalmente el de ciclosporina.
3. Sin embargo, durante el periodo de duración del presente estudio, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la eficacia clínica mediante la evaluación del PASI, entre el uso de ciclosporina, metotrexato y agentes biológicos (adalimumab, etanercept e infliximab).
4. El metotrexato fue el fármaco que resultó tener mayor eficacia clínica en nuestro estudio, y éste medicamento es un clásico en la terapia antipsoriásica, que sigue siendo de gran utilidad tanto en monoterapia como asociado a otros fármacos sistémicos, en especial como rescate o combinación con los biológicos; y después de más de 50 años de experiencia, continua siendo seguro, efectivo, barato y fácil de usar.
5. La ciclosporina fue el fármaco que mayor falla terapéutica obtuvo, sin embargo muchos estudios publicados reportan alta eficacia clínica. Se tendría que analizar a detalle los factores internos y externos de cada paciente, que favorecieron que se presentara este fracaso terapéutico.
6. Ante este problema se plantearía la necesidad de realizar estudios con grupos de mayor número de pacientes, equilibrando las 3 opciones terapéuticas con el empleo de agentes biológicos como tratamiento inicial de pacientes con psoriasis severa, así como estudiar a fondo todos los aspectos clínicos, de comorbilidad y efectos secundarios en pacientes mexicanos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gudjonsson J. E., Elder J.T. Capitulo 18: Psoriasis. pp 169-177. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 7ª edición, Tomo 1, Edit. Panamericana. Buenos Aires. 2009, volumen 1, sección 4.
2. Trujillo I. A., Díaz G. M.A., Patogenia De La Psoriasis A La Luz De Los Conocimientos Actuales. Revista Cubana Medica 2001;40(2):122-34.
3. Batista, R. M., Pérez, B. M. Most important elements in the psoriasis pathogeny. MEDISAN 2009;13(3):1-8.
4. Loyola Z. M., Jurado S. F. Genética de la psoriasis. Dermatología Revista Mexicana 2001;45(3):140-6.
5. Rasmussen J. E. The relationship between infection with group a beta hemolytic streptococci and the development of psoriasis. Pediatric Infectology Disease Journal 2000; 19: 151-4.
6. Higgins E. Alcohol, smoking, and psoriasis. Clinical and Experimental Dermatology. 2000; 25:107-10.
7. Koo J, Lee E. Psoriasis. Journal American Academy of Dermatology. 2004; 50: 613-22.
8. Puig L., Bordas X., Daudén E., Ferrándiz C., Hernanz J.M., López-Estebanz J.L., et al. Consensus Document on the Evaluation and Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliográficas. 2009;100:277-86.
9. Puig L., Carrascosa J. M., Daudén E., Sánchez-Carazo J. L., Ferrándiz C., Sánchez-Regaña M., et al. Spanish Evidence-Based Guidelines on the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis with Biologic Agents. Actas Dermosifiliográficas. 2009;100:386-413.
10. Puig L., Daudén E., Carrascosa J. M. Commentary on European and British Guidelines for the Treatment of Psoriasis. Actas Dermosifiliográficas. 2010;101(4):285–290.
11. Queiro S. R., Alonso C. S., Ballina G. J. Terapias biológicas distintas de la terapia anti-TNF a en la psoriasis y la artritis psoriasica. Reumatología Clínica. 2010; 6(S1):41–46.
12. Blasco, A. J., Lázaro P., et al. Efficiency of Biologic Agents in the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. Actas Dermosifiliográficas. 2009;100: 792-803.

13. Papp K. A., Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 515–521.
14. Moreno-Ramírez D., Fonseca E., Ferrándiz C., García-Díez A., Liso J. Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in Clinical Practice: A Survey of Spanish Dermatologists. *Actas Dermosifiliográficas*. 2010;101(10):858–865.
15. Ara M., Pérez A., Ferrando J. Opinion of Spanish Dermatologists Regarding the Use of Biologic Therapy in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. *Actas Dermosifiliográficas*. 2011;102(9):706 – 716.
16. Menno A. R., Jan D. B. Cyclosporine Immunotherapy. *Clinics in dermatology*. 1997; 15:811-821.
17. Faerber L., Braeutigam M. Cyclosporine in Severe Psoriasis. *American Journal Clinic Dermatology*. 2001; 2 (1): 41-47.
18. Amaya, G. M., Barba F., Blancas G. F., Gómez F. M., Gómez T. A., González S. R., et al. Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis. *Revista Centro Dermatologico Pascua*. 2004; 3(13):171-184.
19. Carretero G., Puig L., Dehesa L., Carrascosa J. M., Ribera M., Sánchez-Regaña M., et al. Guidelines on the Use of Methotrexate in Psoriasis. *Actas Dermosifiliográficas*. 2010;101(7):600–613.
20. Croom F. K., McCormack P. L. Adalimumab In Plaque Psoriasis. *American Journal Clinic Dermatology*. 2009; 10 (1): 43-50.
21. Zaragoza V., Pérez A., Sánchez J.L., Oliver V., Martínez L., Alegre V. Long-term Safety and Efficacy of Etanercept in the Treatment of Psoriasis. *Actas Dermosifiliográficas*. 2010;101(1):47-53.
22. Guhl G., Díaz-Ley B., Fernández-Herrera J. Off-Label Use of Biologic Agents in the Treatment of Dermatoses, Part 2: Etanercept, Efalizumab, Alefacept, Rituximab, Daclizumab, Basiliximab, Omalizumab, and Cetuximab. *Actas Dermosifiliográficas*. 2008;99:5-33.
23. Romero M. A., Garcia D. C., Córdoba G. S. Efficacy and Safety of Etanercept in Psoriasis/Psoriatic Arthritis. An Updated Review. *American Journal Clinical Dermatology*. 2007; 8 (3): 143-155.
24. Mahiquesa L., Pitarcha G., Sánchez-Carazo J.L., Pérez-Ferriols A., Soriano C. J.,

- Alegre V. Analysis of Lymphocyte Populations in Psoriatic Plaques Following Inhibition of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  With Etanercept. *Actas Dermosifiliográficas*. 2007;98:539-44.
25. Martín B., Sánchez C. J.L., Pérez-Ferriols A., Laguna C., Oliver V., Alegre V. Clinical Experience With Etanercept in the Treatment of Psoriasis. *Actas Dermosifiliográficas*. 2008;99:540-5.
26. Prodanovich S., Ricotti C., Glick B. P., Inverardi L., Craig L., Kerdel L. F. Etanercept: An Evolving Role in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *American Journal Clinical Dermatology*. 2010; 11:3-9.
27. Puig L., Sáez E., Lozano M.J., Bordas X., Carrascos J.M., Gallardo F., et al. Reactions to Infliximab Infusions in Dermatologic Patients: Consensus Statement and Treatment Protocol. *Actas Dermosifiliográficas*. 2009;100:103-12.
28. Carlin C. S., Feldman S. R., Krueger J. G., Menter A., Krueger G. G. A 50% reduction in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 50) is a clinically significant endpoint in the assessment of psoriasis. *Journal American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):859-866.
29. Henseler T., Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *International Journal of Dermatology*. 2008;47:1019–1023.
30. Okun M. M. Psoriasis Area and Severity Index: Nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 653–656.
31. Fadzil M. H. A., Ihtatho D. Area assessment of psoriasis lesions for PASI scoring. *Journal of Medical Engineering & Technology*. 2009; 33 (6): 426–436.
32. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2010; 28, 67–72.
33. Bidaki E. Z., Zargari F., Mansouri P., Malekian A., Najafizade P. Lesion area assessment in psoriasis patients. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 2011; 35: 154–160.
34. Robinson A., Kardos M., Kimball A. B. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of

randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *Journal American Academy of Dermatology*. 2012; 66 (3):369-375.

35. Alwawi E. A., Krulig E., Gordon K. B. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know?. *Dermatologic Therapy*. 2009; 22: 431-440.
36. Carretero G., Puig L., Dehesa L., Carrascosa J.M., Ribera M. et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermosifiliograficas*. 2010;101(7):600–613.
37. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, Choy EH, Sharp JT, Ory PA, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:476-88.
38. Rosmarin D.M., Lebwohl M., Elewski B.E., Gottlieb. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *Journal American Academy of Dermatology*. 2010; 62 (5):838-853.
39. Amor K.T., Ryan C., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *Journal American Academy of Dermatology*. 2010; 63 (6):925-946.
40. Amor K.T., Ryan C., Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part II. *Journal American Academy of Dermatology*. 2010; 63 (6):949-972.

## ANEXOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD – DR. ANTONIO FRAGA MOURET  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”  
CONSULTA EXTERNA  
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA**

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2012.

El departamento de Dermatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional “La Raza” está interesado en conocer la evolución clínica de su enfermedad (psoriasis), es por esto que tratamos de determinar la eficacia clínica del tratamiento que están llevando los pacientes que padecen ésta dermatosis (psoriasis).

Está usted de acuerdo en participar en la **evaluación clínica minusciosa de todas las lesiones en la piel que usted pueda presentar, así como que se evalúen todas las áreas de la superficie corporal, con el objetivo de determinar si existen lesiones o no, y cuáles son las características clínicas que éstas presentan**, para poder realizar una evaluación clínica llamada PASI, que es un índice de severidad de la psoriasis, y de ésta forma, poder determinar qué tanta eficacia clínica presenta usted con el tratamiento que está utilizando.





Si está de acuerdo en participar en esta evaluación clínica, la cual es completamente confidencial y se utilizará con fines únicamente de eficacia clínica, estadísticos y de investigación, anote su nombre y firma en el espacio correspondiente.

De antemano muchas gracias por su colaboración.

\_\_\_\_\_  
Acepto. Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo

**CALCULADORA AUTOMATICA DE PASI**

Area	Cabeza					Brazos							
	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%
Eritema	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Induración	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Descamación	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Area	Tronco					Piernas							
	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%	0%	<10%	10-29%	30-49%	50-69%	70-89%
Eritema	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Induración	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Descamación	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		

Nombre:


PASI =

En tratamiento con:

Dosis:



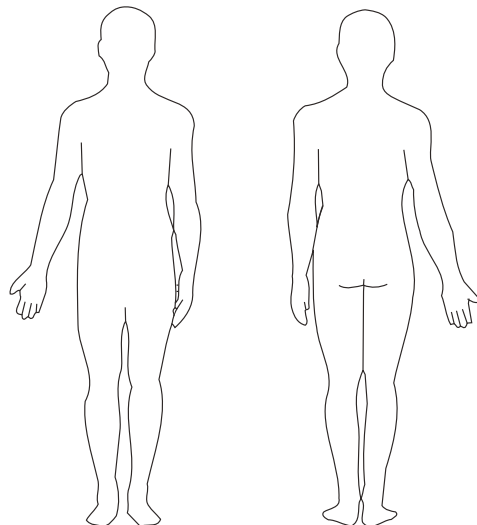
# PASI

First Name  Dermatologist's name   
 Family Name  Date of assessment  / /   
 Dermatologist's signature 

A Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is a quantitative rating scale for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance. Please complete **all** sections of the table and shade in the affected areas on the body diagrams below.

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very severe				
Thickness					
Scaling					
Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.					
Sub Totals		A1=	A2=	A3=	A4=
Multiply each sub total by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of involvement as % for each body region affected (score each region with score between 0–6)	0 = None 1 = 1–9% 2 = 10–29% 3 = 30–49% 4 = 50–69% 5 = 70–89% 6 = 90–100%				
For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the <u>score</u> (0–6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4					
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

Please shade in the affected areas



## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio	Nombre	Diagnostico	Tx actual	Fecha de inicio	Tx anterior	PASI inicial	Fecha	2º PASI	Fecha	3º PASI	Fecha
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											