

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA EFECTIVIDAD DE LA
MONOTERAPIA CON ADALIMUMAB VERSUS LA TERAPIA
COMBINADA, UTILIZADA EN PACIENTES CON *PSORIASIS
VULGARIS*”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN
FARMACIA**

ANA MARÍA LICERAS VEGA

TUTORA:

DRA. YAJAIRA QUESADA ROJAS

LECTOR:

DR. EDGAR HERNÁNDEZ MORA

SAN JOSÉ, JULIO 2019

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	11
Planteamiento del problema	11
Pregunta de Investigación.....	12
Objetivos.....	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
Justificación	13
Proyecciones	15
Antecedentes.....	16
Antecedentes Internacionales.....	16
Antecedentes Nacionales	26
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	27
La piel y sus generalidades	27
Fisiopatología de la Psoriasis	29
Psoriasis y sus generalidades.....	31
Factores Desencadenantes de la Psoriasis	33
Factores Genéticos	33
Factores infecciosos	34
Factores Psicológicos.....	35
Manifestaciones Clínicas de la Psoriasis	35
Musculoesqueléticas	36
Extraarticulares y comorbilidades.....	37
Clasificación de la Psoriasis	38
Tipo I o juvenil:	38

Tipo II o del adulto:	38
Tipos de Psoriasis	39
Psoriasis en placa o Psoriasis Vulgaris:	39
Psoriasis Guttata, en Gota o Eruptiva:	40
Psoriasis Eritrodérmica	41
Psoriasis Pustulosa:	42
Tratamiento de la Psoriasis.....	44
Psoriasis Vulgaris	47
Manifestaciones clínicas y causas de la Psoriasis Vulgaris	50
Síntomas de la Psoriasis Vulgaris	51
Diagnóstico o Diagnóstico Diferencial.....	52
Tratamiento Farmacológico de la Psoriasis Vulgaris	54
Tratamiento Tópico.....	56
Tratamientos Sistémicos	60
Agentes Biosimilares	63
Desarrollo de Biosimilares.....	65
Tipos de Agentes Biosimilares	66
Adalimumab (Humira®)	70
Mecanismo de Acción.....	71
Farmacocinética	72
Indicaciones y Dosificación.....	73
Administración.....	77
Contraindicaciones.....	79
Interacciones	80
Reacciones Adversas	80

Monoterapia de la Psoriasis Vulgaris	81
Tratamientos Combinados de la Psoriasis Vulgaris	82
Metotrexato	84
Metotrexato y ustekinumab.....	84
Metotrexato y adalimumab	85
Metotrexato e infliximab.....	85
Metotrexato y etanercept.....	86
Ciclosporina	87
Ciclosporina y etanercept.....	87
Ciclosporina y adalimumab	88
Ciclosporina y apremilast	88
Acitretina.....	88
Acitretina y etanercept	89
Acitretina y apremilast.....	89
Tratamiento con Fototerapia.....	90
Metotrexato.....	91
Mecanismo de Acción.....	91
Farmacocinética del Metotrexato.....	92
Indicaciones Terapéuticas del Metotrexato	93
Posología y vías de administración en psoriasis	94
Toxicidad y efectos secundarios	95
Calidad de vida en el paciente con psoriasis	97
CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO	99
Enfoque de la Investigación	99
Diseño Metodológico	100

Transversal:	100
Descriptivo:	100
Retrospectivo:	100
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	103
Variable #1. Efectos terapéuticos de la monoterapia y la terapia combinada con Adalimumab	103
Variable #2. Caracterizar aspectos respecto al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes que padecen psoriasis vulgaris cuando utilizan el tratamiento	110
Variable #3 Ventajas y desventajas en relación al nivel de efectividad de la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada.....	114
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	120
Conclusiones.....	120
Recomendaciones	121
Referencias Bibliográficas	124

Tablas de tablas

Tabla 1 Tratamientos contra la Psoriasis	46
Tabla 2 Diagnóstico diferencial de la psoriasis.....	54
Tabla 3 Clasificación de los corticosteroides tópicos según su potencia	57
Tabla 4 Preparados que contienen Análogos de Vitamina D.....	59
Tabla 5 Tratamientos tradicionales y biológicos para el tratamiento combinado en psoriasis	84
Tabla 6 Contraindicaciones para biopsia hepática inicial.....	95
Tabla 7 Factores de riesgo de Hepatotoxicidad.....	96
Tabla 8 Efectos Secundarios del Metotrexato	97
Tabla 9 Tabla de Operacionalización.....	101
Tabla 10 Pacientes A que utilizaron el tratamiento con adalimumab	106
Tabla 11 Pacientes C que utilizaron el tratamiento con Adalimumab.....	107
Tabla 12 Número de linfocitos a lo largo del tratamiento	108
Tabla 13 Diferentes dimensiones en la calidad de vida.....	110
Tabla 14 Instrumentos para evaluarla calidad de vida de los pacientes con psoriasis.....	111

Figuras

Figura 1 Piel y sus generalidades	28
Figura 2 Fisiopatología de la Psoriasis	30
Figura 3 Lesiones Psoriasis Vulgaris	39
Figura 4 Lesiones Psoriasis Guttata	41
Figura 5 Lesiones de Psoriasis Eritrodérmica	42
Figura 6 Lesiones de Psoriasis Pustulosa	43
Figura 7 Lesiones de Psoriasis de cuero cabelludo.....	44
Figura 8 Lesiones de Psoriasis en piernas.....	48
Figura 9 Esquema de Tratamiento de la Psoriasis.....	55
Figura 10 Esquema que describe como se crean los biosimilares.....	64
Figura 11 Mecanismo de Acción del <i>Adalimumab</i>.....	72
Figura 12 Mecanismo de Acción del Metotrexato.....	92
Figura 13 Parámetro clínicos como PASI, SUM durante el tratamiento con adalimumab	105
Figura 14 Niveles de efectividad durante las primeras semanas del tratamiento	114
Figura 15 Respuesta clínica del adalimumab en comparación con el metotrexato y el placebo	115
Figura. 16 Porcentajes de los diferentes tipos de PASI	117

Dedicatoria

Primeramente a Dios, por siempre darme las fuerzas necesarias para salir adelante ante cualquier adversidad.

A mi familia, por el gran apoyo que ha dado a lo largo de este camino, por nunca dejarme sola cuando más lo he necesitado, y por siempre darme los ánimos necesarios para salir adelante y poder enfrentar cualquier situación.

Pero la dedicatoria más especial, es a mi gran ángel de la guarda, mi abuelo, quien aunque no esté presente, él hubiera estado orgulloso de este gran logro, cuando en muchas ocasiones fue mi consuelo ante los problemas de esta etapa.

Agradecimientos

De primero agradecer a Dios por darme la fortaleza y la sabiduría suficiente para seguir adelante ante los muchos problemas y adversidades que se me presentaron a lo largo de este camino.

A mi familia por el apoyo que me ha dado, por siempre estar presente en mis caídas, desconsuelos, y pérdidas de fe en misma, por siempre saber darme el aliento suficiente para poder seguir adelante, por todas las palabras de ánimo que fueron vitales para recuperar mi fe en mí misma.

A mis amigos, por todas las veces que fueron mi pañuelo de lágrimas y levantamiento de ánimos, les agradezco por ser incondicionales para mí.

A todos los profesores que fueron dedicados con sus materias y siempre quisieron que uno aprendiera de la mejor manera.

A la Doctora Yajaira Quesada Rojas, por haber aceptado ser mi tutora, acompañarme, enseñarme de la mejor manera posible todo el desarrollo de esta tesis, no tengo palabras para decir lo agradecida que me siento de haber sido lo suficientemente buena para concluir esta etapa.
¡Muchas gracias doctora!

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por la proliferación de la epidermis y la formación de infiltrados inflamatorios de células T en la dermis y la epidermis. Afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial y se presenta como placas escamosas, eritematosas endurecidas sobre la piel; por lo tanto puede llegar a afectar también las uñas y las articulaciones. Su prevalencia en la raza blanca es de 1,5 a 3% de la población, puede afectar a ambos sexos, esta enfermedad es condicionada genéticamente; por ello puede llegar a ser discapacitante por sus repercusiones sociales, económicas y psicológicas. El objetivo principal de la investigación por medio de una referencia bibliográfica es del comparar la efectividad que tiene la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada en pacientes que padecen *psoriasis vulgaris*. Se realizó un estudio de la psoriasis, así como sus tipos, síntomas, características generales, tratamientos disponibles, sin embargo, la investigación tiene un enfoque especial a la *psoriasis vulgaris*, esta última es la más común entre la población. El principal resultado de la investigación fue que la monoterapia con Adalimumab es mucho más efectiva que la terapia combinada; pues posee menos efectos adversos y las lesiones de la piel tienden a mejorar, por lo que también mejora la calidad de vida del paciente

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

En Biobabaderm (Registro Español de Acontecimientos Adversos de Terapias Biológicas en Enfermedades Dermatológicas), publicado en el año 2013, se incluyeron a 1,956 pacientes que padecían psoriasis, y 2,181 ciclos de tratamientos biológicos. La supervivencia del tratamiento biológico en psoriasis fue del 65% en el primero año, y del 35% en los siguientes tres años; en ese sentido el motivo más frecuente es la suspensión, la ineficiencia o la pérdida de la eficacia del tratamiento evidenciado en el 24% de los casos. (p.1)

Si algún paciente no responde a un primer tratamiento biológico, en este caso se tiene diferentes opciones: la combinación de ese biológico con otros tratamientos denominados como clásicos, en la cual se aumenta la dosis de dicho biológico o se disminuye el intervalo de dosis, o bien, se combina el biológico por otro, siempre que este sea de la misma familia o con diferente mecanismo de acción. (p.1)

También se menciona que el fracaso del tratamiento biológico, se debe a diversas razones, una de las más importantes; es la existencia de un mecanismo alternativo y distinto, el cual bloquea al fármaco biológico empleado; otro motivo se debe a la aparición de anticuerpos que van dirigidos a ese biológico, estos anticuerpos neutralizan su acción o aceleran su aclaramiento. (p.1)

En la Revista de dermatología, de la Asociación Dermatológica de Japón, publicada en el 2015, se menciona un caso que se presentó en un paciente de 51 años, quien desde joven padecía la psoriasis, este acudió a un centro médico ya que presentaba un cuadro de diarrea repentina y heces con sangre durante el tratamiento con Adalimumab. A la edad de 28 años, le fue diagnosticada la enfermedad de psoriasis, pues sus lesiones cutáneas no respondían a la ciclosporina oral con corticoesteroides tópico y vitamina D cada dos semanas por vía subcutánea (SC). A la edad de 50 años, inició la aplicación de las inyecciones de Adalimumab debido a que la ciclosporina la dejó de tomar un mes después porque con el Adalimumab había mejorado mucho la condición de su piel. (p.1029)

En la misma se aclara que la puntuación del área de psoriasis y del índice de severidad (PASI) fue de 4.0, a pesar de ello la condición de la piel se encontraba bien controlada, pero luego de seis meses de tratamiento con el Adalimumab, este paciente se quejaba de dolor abdominal, diarrea repentina y heces con sangre con el elevador de marcadores inflamatorios sistémicos. Se le realizaron cultivos de flora normal, los cuales resultaron negativos; mientras que una colonoscopia reveló una inflamación de la mucosa del recto transversal del colon. Bajo el diagnóstico de colitis ulcerosa, le prescribieron mesalazina por vía oral y se le añadieron 2250mg del Adalimumab, y los síntomas disminuyeron rápidamente, el Índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI) se mantuvo de manera regular sin cambio alguno. (p.1029)

Por lo tanto, a lo largo de todas las investigaciones realizadas los tratamientos utilizados para la psoriasis pueden variar de persona a persona, porque no todos los organismos responderán del mismo modo a los tratamientos, dicho esto, es cuando se sugiere la siguiente pregunta para la investigación (p.1029):

Pregunta de Investigación

¿Cuál es el nivel de efectividad que tiene la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada?

Objetivos

Objetivo General

Analizar el nivel de efectividad que tiene la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada en el tratamiento de la *psoriasis vulgaris*

Objetivos Específicos

Determinar los efectos terapéuticos de la monoterapia y la terapia combinada con Adalimumab en el manejo de los pacientes que presentan *psoriasis vulgaris*

Caracterizar los aspectos respecto al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes que padecen *psoriasis vulgaris* cuando utilizan el tratamiento

Comparar las ventajas y desventajas en relación a nivel de efectividad de la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada en los pacientes con *psoriasis vulgaris*

Justificación

En los últimos años, se ha dado una revolución en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, como lo es la psoriasis, con la ayuda de la aparición de nuevos fármacos. Muchos de estos, los han desarrollado la biotecnología (los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (antiTNF) y los inhibidores de interleucinas (IL) 12 y 23); sin embargo, hay pacientes que no logran responder en forma adecuada al tratamiento biológico, ya sea por presentar una respuesta insuficiente desde el inicio (a lo cual se le denomina fallo primario) porque responden inicialmente pero luego pierden eficacia (fallo secundario) o debido a acontecimientos adversos, tales como reacciones mediadas por la IgE (alérgicas) que son raras y acontecimientos tromboembólicos. (Rivera, 2015, p.1)

Al inicio, se pensaba que la causa primaria de la psoriasis era la hiperproliferación de los queratinocitos, asociada con una anormal diferenciación de la epidermis; sin embargo, ahora se sabe que la hiperplasia epidérmica es consecuencia de la activación del sistema inmune y que está mediada por linfocitos T. (Garrote, 2004, p.194)

Actualmente, la psoriasis tiene una prevalencia del 1,4% por lo tanto, es uno de los motivos más comunes para la consulta al dermatólogo; no obstante, en los últimos años los descubrimientos sobre la psoriasis han revolucionado la comprensión de la enfermedad. La forma de administración considerada como la óptima para el tratamiento, es la vía tópica la cual representa, en cuanto a uso por parte de los pacientes, un 70% y el otro 30% suministrada por la vía sistémica. (Carrascosa, 2009, p.190)

Los recientes avances en el tratamiento han traído nuevos beneficios tanto para los pacientes como para los médicos; sin embargo, el poder elegir entre tratamientos puede resultar difícil, por la falta de comparación de la eficacia de los agentes entre sí; pero los ensayos hablan fundamentalmente que los placebos pueden ayudar a la aprobación de este tipo de fármacos. (Gupta, 2014, p. 372)

A lo largo de los años, estos agentes biológicos han demostrado su importancia en el tratamiento de las enfermedades crónicas autoinmunes, como lo es la artritis reumatoide, psoriasis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Los biosimilares, por ejemplo, son medicamentos biológicos equivalentes en calidad, eficacia y seguridad similares al producto de referencia. (Rezk, 2017, p. 209)

En las últimas dos décadas, el desarrollo de los agentes biológicos ha tenido un impacto muy importante en cuanto al tratamiento de la psoriasis en placas moderadas a graves y otras enfermedades inflamatorias como la artritis psoriásica. En varios ensayos clínicos, los medicamentos que van dirigidos a interleucinas (IL) han demostrado tasas notables respecto al aclaramiento de la piel, con un inicio de acción mucho más rápido en comparación con los biológicos más antiguos que inhiben el factor de necrosis tumoral (TNF). No obstante el uso de estos medicamentos está asociado con un costo mucho mayor que las opciones de tratamiento tradicionales. (Egeberg, 2018, p.509)

Se espera que un conjunto mucho más amplio de biosimilares pueda mejorar el acceso de los pacientes a medicamentos biológicos seguros y efectivos, y ofrecer así los beneficios a los sistemas de salud de todo el mundo; por lo tanto, se debe considerar los factores que puedan comprometer las utilidades de los biosimilares que se están produciendo, incluida la prescripción del médico, y el efecto placebo. (Rezk, 2017, p.209)

Los medicamentos biológicos han avanzado y utilizado ampliamente para cambiar el curso de muchas enfermedades crónicas y son potencialmente mortales en el mundo. Pero el alto costo de estos productos es una carga mayor para todos los sistemas de salud; por lo tanto limita su accesibilidad sostenible para los pacientes. La pérdida de exclusividad de muchos productos biológicos y el establecimiento de una vía de aprobación regulatoria clara y robusta han allanado el camino para la introducción de biosimilares más accesibles, una vez desarrollados se evalúan

de una forma rigurosa para garantizar la eficacia y la seguridad para su referencia. (Rezk, 2017, p.209)

A nivel mundial, desde el 2007, más de 20 biosimilares han sido aprobados por la Asociación Médica Europea (EMA), en donde se incluye el primer anticuerpo monoclonal biosimilar (mAb) (biosimilar infliximab), para el tratamiento de enfermedades autoinmunes; además, recientemente otros biosimilares han sido aprobados como lo son el Adalimumab, el Etanercept y el Rituximab. (Rezk, 2017, p.209)

Proyecciones

Por medio de esta investigación se pretende aportar el conocimiento técnico y científico a los farmacéuticos que laboran en el ámbito de la farmacia asistencial pública y privada, y quienes deben atender día a día consultas acerca de medicamentos y despachar recetas de pacientes que presentan psoriasis, con el propósito de que la atención que se les brinde a este tipo de personas resulte óptima en cuanto a la información del medicamento, sea tradicional o uno biológico; además de su uso, interacciones, contraindicaciones, efectos adversos, entre otros.

Antecedentes

Antecedentes Internacionales

Según (Takeshita, 2014) en el artículo “Eficacia comparativa de las monoterapias sistémicas de uso menos frecuente y las terapias de combinación comunes para la psoriasis moderada a grave en el contexto clínico” refiere a la comparación del tratamiento y la eficacia que posee la monoterapia usada con menos frecuencia, y la que se utiliza con mayor frecuencia para tratar la psoriasis de una manera más efectiva. Dentro del método que se usó en esta investigación, se realizó un estudio transversal con 203 pacientes con psoriasis, estos recibieron una monoterapia menos común como los es el infliximab, acicetrina, o ciclosporina, así como de terapia combinada como adalimumab, etanercept, o infliximab y metotrexato y, en ese sentido, se comparó con 168 pacientes que recibieron metotrexato y fue evaluado en una de diez sitios de dermatología ambulatoria.

Dentro de los resultados, se menciona que pacientes, fueron tratados con la monoterapia común, mostraron mejores resultados en la piel, al haber una desaparición total o parcial de los síntomas descritos anteriormente, en comparación con los que se trataron solo con metotrexato o la terapia combinada. No se mostró diferencias entre los tratamientos; pues esta no fue definida por la calidad de salud de los pacientes.

El autor Takeshita concluye que la eficacia de las terapias en estos ensayos clínicos puede sobreestimar su eficacia así como se utiliza en la práctica clínica. A pesar de que las tasas de respuestas reportadas por lo médicos fueron muy diferentes entre ambos tratamientos, las diferencias absolutas resultaron muy pequeñas; por lo tanto, no corresponde a diferencias en los resultados de los pacientes.

Por otro lado, (Saurat, 2008) en su artículo “Resultados de eficacia y seguridad del estudio comparativo controlado aleatorizado de Adalimumab versus metotrexato versus placebo en pacientes con psoriasis”, comenta sobre la comparación entre los agentes biológicos con metotrexato, así como un agente tradicional, con el fin de definir con claridad el papel que tiene el agente biológico. Como método de investigación, se tomaron pacientes con un grado de

psoriasis de moderada a severa, a quienes se les administró a la semana Adalimumab 80mg por vía subcutánea, lo cual se traduce a 0,40mg cada dos semanas y metotrexato 25mg semanales, así como placebo durante 16 semanas. El propósito de este método fue la eficacia que pueden alcanzar en al menos un 75% de mejoría en el área en donde la psoriasis ataca e índice de severidad (PASI 75) luego de 16 semanas.

A modo de resultados luego de 16 semanas de estudio, el 79% de los pacientes tratados con Adalimumab, lograron un PASI 75, en comparación con el 35% de los pacientes que consumieron metotrexato y el 18% de los pacientes que se les dio placebo, con estos resultados los pacientes que usaron el Adalimumab tuvieron una mejoría significativa respecto a la psoriasis, con respecto a quienes fueron tratados con el metotrexato el placebo. La respuesta del Adalimumab fue rápida; pues los pacientes presentaron una mejoría del PASI de un 57% que fue observado en la semana cuatro del tratamiento. Dentro de las conclusiones, se menciona que después de las dieciséis semanas, el Adalimumab, demostró una eficacia superior y más mejoría en la psoriasis en comparación con el metotrexato y el placebo.

Por otra parte (Goldminz, 2015) realizó el estudio de “Expresión de ARN mensajero de CCL20 e IL22 después del tratamiento con Adalimumab versus metotrexato de la psoriasis: un ensayo clínico aleatorizado” el cual expone sobre las diferentes respuestas que pueda tener el adalimumab y el metotrexato frente a la enfermedad psoriática. En dicho ensayo clínico, se tomaron 30 pacientes con edades entre los 18 y 35 años y con un grado de psoriasis crónica, en donde se le asignó un 1:1 para recibir adalimumab subcutáneo y el metotrexato de forma oral, se le realizaron biopsias a la piel, para observar el efecto que tenía estos medicamentos. El estudio constó de 16 semanas de adalimumab cutáneo (40mg cada dos semanas luego de una dosis carga), mientras que el metotrexato se administró de forma oral en dosis bajas (7,5-25mg cada semana).

Los pacientes que respondieron al metotrexato presentaron una importante disminución de la expresión de ARNm, en comparación con los pacientes que no respondieron al metotrexato. Contrario sucedió, cuando se comparó los que, sí habían reaccionado al adalimumab y al metotrexato; pues no hubo diferencias significativas en cuanto a la expresión génica. En las conclusiones de este estudio, se menciona que el metotrexato es un inmunomodulador con efectos sobre la señalización de las células T auxiliares en la psoriasis.

En el artículo “Eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos para la psoriasis de tamaño moderado: Metaanálisis de un ensayo clínico aleatorio” (Schmitt, 2014), se evalúa la eficacia con una proporción de pacientes que presentaron una mejoría del 75% en el área de la piel donde presentaba la psoriasis, al igual que al índice de gravedad en la medición de eficacia primaria (semana 8-16). La eficacia comparativa directa e indirecta se evaluó mediante un metaanálisis de las diferencias de riesgo de efectos aleatorios. En total participó 16.696 pacientes; 11.178 de estos fueron tratados con agentes biológicos y 1.888 con tratamientos convencionales. Dentro de este ensayo comparativo, se indica la superioridad que tiene el infliximab y el Adalimumab sobre el metotrexato.

Por otro lado, (Blasco, 2009), en su artículo “Eficiencia de los agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis grave a moderada”, menciona el costo/eficacia que tiene el adalimumab, etanercept, infliximab y enfalimumab en el manejo de la psoriasis de grave a moderada. En el método se indica que el modelo de evaluación económica se suministra al construir un árbol de decisión para cada uno de los tratamientos sobre los que existe evidencia científica. También refiere a la dosis, la cual dependerá del peso, y la edad. A modo de resultados se ha asignado más de quince ensayos, mientras que el agente biológico más eficiente en términos de costo/eficacia es el adalimumab, con el cual se consigue un PASI-75 a un alto costo.

En (Gupta, 2014) en el artículo “Metaanálisis de la red de tratamientos para la psoriasis en placa crónica en Canadá” se estudia la comparación de la eficacia de los tratamientos sistémicos para la psoriasis en placa crónica como resultado de un 75% de reducción en el área de psoriasis y el índice de gravedad (PASI) mediante este metaanálisis.

Dentro del método que usaron en este metaanálisis fue realizar una búsqueda en las diferentes bases de datos como PubMed, se utilizó un modelo de consistencia basado en un marco estadístico; y, dentro de los resultados de este estudio, incluyeron a 21 estudios, donde infliximab tenía una probabilidad mucho mayor de producir la reducción del 75% en el PASI en comparación con el resto de los tratamientos. El estudio arroja como conclusiones que, el Infliximab tuvo la mejor eficacia en relación con los otros tratamientos sistémicos para la psoriasis; sin embargo, los efectos adversos y el costo deben ser tomados en cuenta.

En el artículo “Efectividad del aumento de la dosis de Adalimumab, la terapia combinada de Adalimumab con metotrexato, o ambos en pacientes con psoriasis en la práctica diaria” (Van den Reek, 2013) menciona que para aumentar la efectividad del tratamiento estándar con adalimumab 40mg cada dos semanas en pacientes con psoriasis, resulta posible que se le aumente la dosis a 40mg cada semana o se le agregue metotrexato al tratamiento. Con respecto al método se usaron los datos de la práctica diaria acerca del tratamiento con Adalimumab, y se analizaron a todos los pacientes que tenían una eficacia insuficiente de Adalimumab, igual a los que recibieron un aumento de la dosis de Adalimumab o se le adicionó metotrexato al tratamiento.

La efectividad del tratamiento se analizó luego de 12 y 24 semanas con una PASI 50, PASI 75 y las correspondientes diferencias entre cada uno de los PASI. En los resultados, se analizaron 47 episodios de tratamiento de adicciones de dosis de Adalimumab, once de estas adicciones fueron con metotrexato y seis combinaciones. Luego del primer episodio de aumento de la dosis de Adalimumab, el 25% y 35% obtuvieron un PASI 50 después de 12 y 24 semanas. Sin embargo, luego de la introducción del metotrexato a adalimumab, el 9% y 18% alcanzaron el PASI 50 en cuestión de 12 y 24 semanas, ninguno de los dos medicamentos tuvo reacciones adversas significativas. Por lo tanto, en las conclusiones, el 25% de los pacientes que recibieron el tratamiento con el aumento de la dosis de adalimumab indujo una respuesta en el PASI 50 en doce semanas y el 35% de los pacientes lo hizo en 24 semanas.

Por otro lado (Mori, 2015), en su artículo “Eficacia del metotrexato y los inhibidores del factor de necrosis tumoral en pacientes japoneses con artritis psoriásica activos” explica sobre la eficacia del metotrexato oral y los inhibidores de la necrosis tumoral en pacientes japoneses con artritis psoriásica activa. Dentro del método se utilizó a 51 pacientes que cumplieran con los requisitos de la clasificación para los criterios de artritis psoriásica (CASPAR) y comprobar la eficacia del metotrexato y los inhibidores de la necrosis tumoral. Estos se evaluaron por medio de una escala análoga visual, el área de la psoriasis y la puntuación del índice de gravedad, y la puntuación de actividad de la enfermedad basada en la proteína C que se reactiva en 28 articulaciones, lo cual incluye el recuento de articulaciones inflamadas, articulaciones sensibles. También se tomó en cuenta la tasa de sedimentación de eritrocitos y metaloproteinasas de matriz, tanto al inicio como en las 24 semanas restantes del estudio.

En los resultados, de estos 51 pacientes, 34 de estos eran hombres y 17 eran mujeres, con una edad media de 50 años, la duración de todo el tratamiento aproximadamente fue de diez años. Por otra parte, en la semana 24 el grupo que fue tratado con el inhibidor de necrosis tumoral más el metotrexato, el recuento de articulaciones sensibles disminuyó de 6,05 a 0,43. Por otro lado el grupo que fue tratado con solamente metotrexato, el recuento de articulaciones sensibles disminuyó de 3,70 a 0,60. En las conclusiones se demostró que el metotrexato y el inhibidor del factor de necrosis tumoral son efectivos para el tratamiento de la artritis psoriásica en pacientes japoneses.

Sin embargo (Cheng-Flores, 2012) en su artículo “Impacto del adalimumab sobre el infiltrado de linfocitos T en pacientes con psoriasis”, comenta sobre demostrar el impacto del adalimumab en la reducción del infiltrado de linfocitos T en la piel. En cuanto al método utilizado en su estudio experimental marcado por un antes y después, este se realizó de marzo a diciembre del 2011, donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años quienes padecen psoriasis y con un PASI de diez que iniciaron el tratamiento con Adalimumab. Los criterios de exclusión fueron: pacientes que hubieran recibido previamente infliximab, etanercept, ciclosporina o metotrexato y pacientes que no hubieran suspendido el tratamiento tópico, o por lo menos no en los dos meses previos al estudio.

En los resultados se incluyeron a 22 pacientes con psoriasis, la edad media del estudio fue de 51 años y la mediana del tiempo de evolución de la enfermedad en todos los pacientes fue de 7,5 años. Con respecto a la disminución de los linfocitos T CD8, luego del tratamiento fue del 58% y de los linfocitos T CD4 fue del 41,5% después de iniciado el tratamiento. Y en las conclusiones el tratamiento con adalimumab disminuyó considerablemente el infiltrado de linfocitos T.

Por otra parte, (Fornaro, 2018) en su artículo “Patrones de tratamiento, sobrevida y efectividad a largo plazo de agentes biológicos en pacientes con Artritis Psoriásica”, menciona sobre evaluar los patrones de tratamiento de los diferentes agentes biológicos, su sobrevida acumulada y su eficacia a largo plazo en pacientes con Artritis Psoriásica. Dentro de su método de investigación usó un estudio multicéntrico retrospectivo, en el cual se incluyeron pacientes que fueron diagnosticados con esta enfermedad, los datos se recolectaron de manera sociodemográficos y clínicos. Asimismo, se tomaron en cuenta las fechas de inicio de la

enfermedad, el tratamiento concomitante, suspensión o cambio de tratamiento y las razones por las cuales se suspendieron, todo este estudio se realizó en seis a doce meses.

En sus resultados se incluyeron a 72 pacientes con Artritis Psoriásica, donde 39 de estos pacientes fueron de sexo masculino, la edad promedio es de 54 años, y el tiempo promedio de la investigación fue de once años. De los agentes biológicos, el que presentó una eficacia decreciente con respecto a los demás, fue el adalimumab con un porcentaje de 45,8%. En las conclusiones se estimó que el promedio del estudio fue de 6,8 años.

En (Balato, 2014) en su artículo “Efectos de la terapia con adalimumab en sujetos adultos con psoriasis de moderada a grave en la vía Th17” menciona que su objetivo es elucidar los efectos in vivo de la terapia con adalimumab en la vía Th17. En cuanto al método implementado en el estudio, se utilizó una reacción en cadena de las polimerasas de transcriptasa inversa de manera cuantitativa en tiempo real para así analizar los niveles de expresión de las citoquinas polarizantes de la vía Th17 (que son IL-23A, TGF- β , IL-1 β y IL-6) y las citoquinas de Th17 (se encuentran la IL-17, IL-22), así como los TNF- α , las citoquinas polarizantes Th1 (como IFN- α), esto en células mononucleares de la piel y la sangre periférica antes y después de las 16 semanas de tratamiento con el adalimumab. Dentro del mismo método se examinó la IL-17 cutánea y plasmática; mientras que la eficacia del tratamiento se evaluó por medio de las puntuaciones de índice clínico y la reducción del grosor epidérmico.

En los resultados, el tratamiento con adalimumab condujo a una mejoría en los puntajes de enfermedad de la piel en todos los pacientes estudiados, además de que este tipo de tratamiento modula a la baja vía de Th17 a nivel de la piel. En lo referentes a los niveles de IL-17 en plasma y las células positivas para IL-17 en la piel lesionada psoriásica estas disminuyeron considerablemente con el tratamiento. En cuanto a las conclusiones, se resalta que la actividad inmunomoduladora de adalimumab se encuentra asociada con las mejoras clínicas de estas personas, así como un cierre potente de la respuesta de Th-17 en los pacientes con psoriasis de moderada a grave.

Por otra parte (Chiricozzi, 2017) en su artículo “Experiencia en la vida real de 9 años con adalimumab en la psoriasis y la artritis psoriásica: resultados de un estudio retrospectivo de un solo centro” evalúa los resultados clínicos a largo plazo del anticuerpo monoclonal anti-TNF- α ,

adalimumab, en pacientes con psoriasis o artritis psoriásica en referencia a un centro dermatológico italiano. Su método de investigación fue de manera retrospectiva del mundo real, concentrado en un solo centro y por un período de observación de nueve años.

En sus resultados, se indica que se revisó aproximadamente los registros de 316 pacientes (117 de ellos con psoriasis y 199 con artritis psoriásica) ambos grupos tratados con adalimumab y seguidos durante nueve años. En cuanto a la eficacia y seguridad del adalimumab fue consistente con lo descrito en los ensayos controlados aleatorios (ECA) y otros estudios observacionales. En la mayoría de los casos se observó una mejora rápida y sostenida en las lesiones cutáneas (evaluadas con los índices de respuesta de área y severidad de Psoriasis (PASI 75, PASI 90 y PASI 100), se incluyó pacientes donde incluso su IMC fuera mayor 30 y con experiencia previa a terapias biológicas (donde se incluye algún otro TNF). En las conclusiones, en relación con experiencia de la vida real muestra que el tratamiento con adalimumab a largo plazo es eficaz y muy bien tolerado en pacientes con psoriasis, incluidos quienes tuvieran sobrepeso/obeso y ancianos.

En (Armesto, 2015) en su artículo “Eficacia del adalimumab en el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave: estudio retrospectivo de 100 pacientes en la práctica diaria” con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del adalimumab en pacientes con psoriasis con tratamiento no biológico versus terapia convencional. En su método, comenta que fue un estudio retrospectivo y multicéntrico de pacientes con psoriasis de moderada a grave tratados de manera ininterrumpida con adalimumab entre los seis y 36 meses.

Los resultados de este estudio, en el cual se incluyó un total de 100 pacientes (donde 52 de ellos fueron hombres, 48 mujeres; la edad media de 45,5 años; y el 90% tenía psoriasis en placa). En cuanto al tratamiento previo, 53 de estos se les administró tratamiento biológico; y 47 con tratamiento convencional. Se evaluó la puntuación media (DE) de inicio del Índice de Psoriasis y del Índice de Severidad (PASI) fue de 15,9. La media del seguimiento del tratamiento fue de 18 meses. Luego de 16 semanas de tratamiento, el 94% de los pacientes presentaron una respuesta al PASI 75, al PASI 90 fue de 76% y el PASI 100 fue de 39% estos últimos estaban en remisión completa. En las conclusiones, este estudio confirma la eficacia y la seguridad del adalimumab para la psoriasis moderada a grave.

Sin embargo, (Hendriks, 2014) en su artículo “El efecto del adalimumab en factores claves en la patogenia de la psoriasis” cuyo estudio fue observacional con el objetivo de proporcionar una visión más general de los cambios biológicos celulares importantes en la piel lesionada durante el tratamiento con adalimumab y su vínculo con la mejoría clínica. En cuanto al método utilizado, se incluyó diez pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave y quienes trataron con adalimumab durante 16 semanas, lo que duró el tratamiento. Luego del inicio del tratamiento, se evaluaron las puntuaciones clínicas y se tomaron las biopsias para examinar la expresión génica a nivel del ARNm y la proteína.

Los resultados de este estudio fue que por medio de la expresión de los genes marcados para la inmunidad innata, y la diferenciación y proliferación epidérmica se reestableció rápidamente a niveles normales; mientras los genes del sistema inmunitario adaptativo mostraron una disminución retardada.

Se concluyó que el sistema inmunitario innato se ve afectado durante el tratamiento con adalimumab mucho antes de que se manifiesten los cambios en el sistema inmunitario adaptativo. Se podría especular que la adición de un tratamiento con efecto temprano en la inmunidad adaptativa al adalimumab puede resultar en una eficacia superior en comparación con las monoterapias.

Por otro lado, (Sator, 2015) en su artículo “Adalimumab en el tratamiento de la psoriasis en placa crónica de moderada a grave en pacientes que cambian de otros productos biológicos”, se evaluó la efectividad de un año, la seguridad y los resultados de la calidad de vida en pacientes con psoriasis, cuando estos había cambiado a adalimumab de otras terapias biológicas. En el método utilizado, participaron 42 pacientes austriacos tratados con adalimumab durante un período de un año, luego de que cambiaran de efalizumab, en infliximab o etanercept. La efectividad de este tratamiento se evaluó utilizando herramientas estandarizadas para medir la gravedad de la enfermedad (Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI) y el Índice de gravedad de Psoriasis en las uñas (NAPSI) y la calidad de vida (por medio del Índice de Calidad de Vida de Dermatología (DLQI))

En cuanto a los resultados, el porcentaje medio de mejoría al terminar de evaluar el estudio fue de 74,3% para el PASI, un 81,6% para el DLQI y un 83,6% para el NAPSI, lo cual

demuestra que hay un beneficio considerable en el tratamiento con adalimumab. En referencia al perfil de seguridad del medicamento, este resultó consistente con los ensayos clínicos del adalimumab. En conclusión, el tratamiento con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa que anteriormente fueron tratados con otros agentes biológicos, demostraron efectividad, seguridad y mejora en la calidad de vida del paciente.

(Busard, 2017), en su artículo “Optimizando el tratamiento con adalimumab en psoriasis con metotrexato concomitante” menciona que la introducción al medicamento contra el factor de necrosis tumoral ha llegado a revolucionar el tratamiento de la psoriasis con el logro de objetivos del tratamiento (área de psoriasis y puntaje de índice de gravedad) que por lo general no cumplen con la sistemática convencional. Sin embargo, muchos pacientes siguen experimentando actividad de la enfermedad persistente o fracaso en el tratamiento con el pasar del tiempo. Así, como una de las estrategias para optimizar los resultados del tratamiento incluyen el uso de metotrexato concomitante, el cual ha demostrado efectos beneficiosos sobre la farmacocinética y la eficacia del tratamiento en la psoriasis.

El método que se utilizó se trata de un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, diseñado para comparar el tratamiento combinado de adalimumab y metotrexato con monoterapia con adalimumab en pacientes con psoriasis. Dentro de los resultados, se incluye la mejora en la enfermedad, la gravedad y la calidad de vida, la tolerancia y la seguridad. Como también se midió los anticuerpos anti-adalimumab y las concentraciones séricas del adalimumab; asimismo se evaluarán las correlaciones entre los genotipos y resultados clínicos. La principal limitación para el reclutamiento es la terapia previa con adalimumab y la intolerancia o la toxicidad al metotrexato en el pasado. Como conclusión del trabajo, es la evaluación del impacto del metotrexato concomitante en la farmacocinética del adalimumab.

(Lafuente-Urrez, 2014) en su artículo “Estudio retrospectivo de la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica diaria” menciona en el adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une al factor de necrosis tumoral- α implicado en la patogenia de la psoriasis. En su objetivo se realizó un estudio retrospectivo para caracterizar a los pacientes con psoriasis que precisaron tratamiento con adalimumab, y evaluar la efectividad y seguridad de dicho tratamiento en la práctica diaria clínica diaria. Dentro de su

método de investigación fue que se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes con psoriasis moderada-severa tratados con adalimumab desde enero de 2008 hasta abril del 2011.

En sus resultados trece hombres y 17 mujeres con psoriasis que precisaron tratamiento con adalimumab, en donde 16 de ellos presentaban alguna comorbilidad, donde las más frecuentes son: hipertensión, obesidad, artritis y dislipidemias. Así como todos los pacientes presentaron mejoría del PASI, BSA y PGA, por lo tanto la mediana de supervivencia a PASI 75, PASI 90 y PASI 100 fue de 20,1, 31,4 y 57,6 semanas respectivamente. Durante el estudio se demostró algún acontecimiento adverso en 9 pacientes, donde 5 de ellos fue una de las causas de abandonar el tratamiento, 21 de estos pacientes continuaron con el tratamiento. A modo de conclusión, el adalimumab ha demostrado ser un tratamiento muy efectivo y seguro para los pacientes con psoriasis, quienes presentaban las comorbilidades descritas anteriormente, así como en aquellos que habían fallado a otras terapias sistémicas y biológicas. Por otra parte, el porcentaje de respuesta del PASI 90 y PASI 100 fue superior a los obtenidos en los demás ensayos estudiados, sin embargo, el adalimumab presentó un porcentaje de supervivencia del 70% a las 89 semanas que es lo que duraba el tratamiento.

En (Haider, 2014) menciona en su artículo “Eficacia del metotrexato en pacientes con psoriasis en placas”, donde su objetivo principal es el de evaluar la eficacia del metotrexato en pacientes con psoriasis en placas. En su método de investigación, señala que es un estudio descriptivo en el Departamento de Dermatología del Hospital Civil de Karachi de septiembre de 2009 a marzo del 2010, en donde se incluyeron a setenta y tres pacientes con edades entre los 18 y 50 años en pacientes que padecían psoriasis en placa con una puntuación de PASI >10. A los pacientes se les administró metotrexato vía oral con una dosis de 7,5mg por semana durante 8 semanas. Dentro de los datos tomados en cuenta se encuentran el perfil demográfico (que es la edad y el sexo de la persona), duración de la enfermedad, sitio de afectación, tamaño de la placa (lesión), gravedad de la enfermedad medida por el Área de Psoriasis y la puntuación del Índice de gravedad (PASI), a lo que la eficacia tuvo una puntuación PASI ≤ 5 al final de las 8 semanas de tratamiento.

El autor en sus resultados, menciona que 73 de los pacientes estudiados 45 (61,6%) de ellos fueron hombres, y 28 (38,4%) fueron mujeres, siendo la edad media entre los 40 años respectivamente. En donde la edad media del PASI basal mostró una mejora clara y comparable

de una puntuación media. Sin embargo, el 40% de estos pacientes tuvieron una remisión casi que completa durante las 8 semanas en que se aplicó el tratamiento, ahora bien el tiempo de aclaramiento de la piel para la psoriasis varió entre la 5 y 7 semana del tratamiento. En referencia a las conclusiones, el tratamiento con metotrexato para la psoriasis en placa crónica que brinda un control satisfactorio de la enfermedad, así como un mejoramiento en la calidad de vida del paciente.

Antecedentes Nacionales

En esta investigación se indagó en la base de datos de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), el PubMed, Universidad Iberoamericana (UNIBE), Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) y en BINASS en las cuales no se hallaron antecedentes.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

En este capítulo se describirán las generalidades del trabajo de investigación correspondiente al problema que se pretende resolver, así como los objetivos que se cumplirán en el progreso de esta tesis, los motivos en sí para su desarrollo y se facilitará una perspectiva general del proyecto

La piel y sus generalidades

La piel es un órgano que ayuda a desempeñar una gran variedad de funciones entre ellas están: la protección frente agresiones externas, la impermeabilización, la termorregulación, la producción de vitamina D, la absorción de radiación ultravioleta y la detección de estímulos sensoriales. Sin embargo, desde el punto de vista embriológico la piel, está compuesta por la epidermis y luego se encuentra la dermis, la cual contiene la grasa subcutánea, que derivada del ectodermo y las terminaciones nerviosas de la piel, y los melanocitos de la epidermis, que son derivados del neuroectodermo. (Serna, 2000)

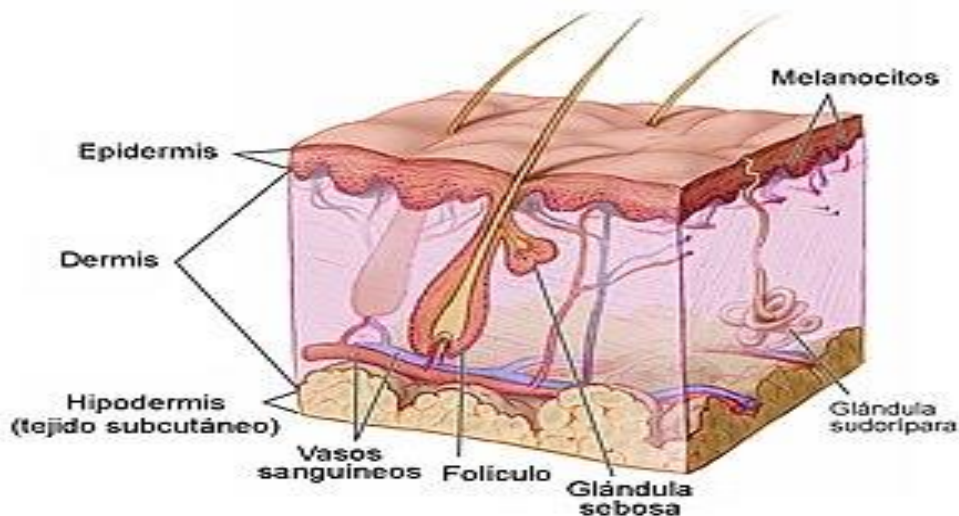
Dentro de las capas de la piel se encuentra la epidermis, la capa externa, la cual se encuentra el estratificado plano o escamoso, a la vez contiene cuatro tipos de células principales: los queratinocitos, estos constituyen el 90% de las células epidérmicas, capaces de producir una proteína fibrosa llamada queratina y; tiene una función protectora sobre la piel; los melanocitos, comprenden el 8% de las células epidérmicas y producen la melanina, definido esto, como un pigmento marrón-negro que contribuye al color de la piel y absorbe la luz ultravioleta. (Infermera, 2014)

Luego están las células de Langerhans, las cuales derivan de la médula ósea y emigran a la epidermis en donde intervienen en las respuestas inmunes de la piel; pues son macrófagos; y dañarse fácilmente con la luz ultravioleta y, por último, están las células de Merkel, estas se encuentran en las capas más profunda, o estrato basal, de la epidermis de la piel sin pelo, estas células hacen contacto con la terminal de una neurona sensitiva e intervienen en la sensación de tacto. (Infermera, 2014)

En cuanto a la dermis, está constituida por tejido conjuntivo, que a su vez contienen fibras de colágeno tipo I y fibras elásticas; en las células que se incluyen en la dermis se encuentran fibroblastos, macrófagos, mastocitos y adipocitos y en esta última están los vasos sanguíneos, nervios, glándulas subcutáneas y folículos pilosos. Esta capa suele ser más delgada en la parte anterior del cuerpo que en la posterior y más delgada en las mujeres que en los hombres. (Infermera, 2014)

Esta consta de dos capas que no están muy bien separadas que son; la capa papilar, es la más externa y se encuentra en contacto con la epidermis, consiste en tejido conjuntivo laxo conteniendo fibras elásticas; luego está la capa reticular, la capa más profunda y más ancha de la dermis y su grosor es variable, lo cual contribuye a definir los diferentes grosores de la piel. (Infermera, 2014)

Figura 1 Piel y sus generalidades



Nota: Thibodeau G, 1995

Fisiopatología de la Psoriasis

Hasta hace pocos años, la psoriasis era considerada un trastorno de los queratinocitos epidérmicos, sin embargo, se reconoce como un trastorno inmunitario. No obstante, para comprender correctamente la disfunción inmune que está presente en la psoriasis, es necesario conocer la respuesta inmunitaria normal de la piel. (Traub, 2007)

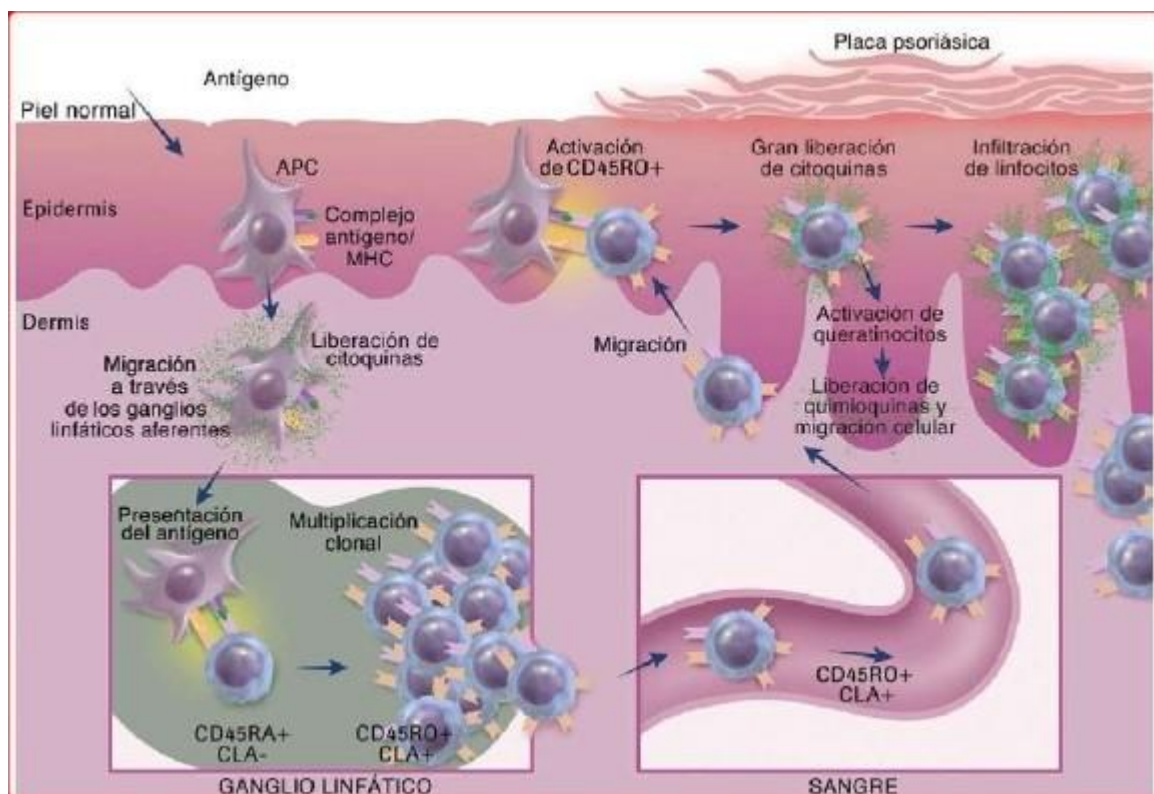
La piel es un órgano linfoide primario con un sistema de vigilancia inmunológica eficaz, la cual está equipada con células presentadoras de antígenos, queratinocitos que ayudan a sintetizar citoquinas, células T epidermotrópicas, células endoteliales capilares térmicas, nódulos de drenaje, mastocitos, macrófagos tisulares, granulocitos, fibroblastos y células No Langerhans. Asimismo, la piel también tiene ganglios linfáticos y linfocitos T circulantes. Todas estas células juntas se comunican por medio de la secreción de citoquinas y responden en consecuencia a través de la estimulación bacteriana, química, luz ultravioleta (UV) u otros factores irritantes. (Traub, 2007)

La primera citoquina que libera en presencia del antígeno es el Factor de Necrosis Tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), que es un proceso controlado, excepto si el insulto de la piel se prolonga, en cuyo caso la producción de esta citoquina es desequilibrada lo cual conduce a un estado patológico llamado psoriasis. Sin embargo, el debate continúa acerca si la psoriasis es un trastorno autoinmune o una disfunción inmune de linfocito T-CD4+, pero la activación de las células T, el $\text{TNF-}\alpha$ y las células dendríticas que son factores patógenos estimulados arrojan como respuesta a un factor desencadenante, como por ejemplo una lesión física, inflamación, bacterias, virus o la retirada de medicación con corticoides. (Traub, 2007)

Primeramente, las células dendríticas inmaduras que se encuentran en la epidermis estimulan a las células T de los ganglios linfáticos, esto como respuesta a la estimulación del antígeno aún no identificado. En la psoriasis predominan las células T CD4 y CDS, así como las moléculas de adhesión que promueven la adherencia de los leucocitos que se expresan en gran medida cuando hay lesiones psoriásicas. Luego de que estas células T reciben la estimulación y activación primaria, se obtiene la síntesis del ARNm para la interleucina-2 (IL-2), esto da como resultado un aumento posterior en los receptores de IL-2. (Traub, 2007)

Por otro lado, la psoriasis se considera una enfermedad $TNF-\alpha$ dominante debido al aumento de las citoquinas de la vía $TNF-\alpha$, así como el interferón gamma ($IFN-\gamma$). Así como IL-2 e interleucina 12 (IL-12) que se encuentran en las placas de la psoriasis. El aumento de la IL-2 de las células T activadas y la IL-12 de las células de Langerhans las cuales finalmente regulan los genes que codifican la transcripción de las citoquinas como el $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, y la IL-12, las responsables de la maduración y la proliferación de las células T que se encuentran en las células efectoras de memoria. En una última instancia, las células T migran hacia la piel, donde se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos, estos son los primeros en una serie de cambios inmunológicos que ayudan a la formación de las lesiones psoriásicas agudas. (Traub, 2007)

Figura 2 Fisiopatología de la Psoriasis



Nota: Grabbe S, 1998

Debido a que la respuesta inmunitaria descrita anteriormente es una respuesta algo normal a la estimulación antigénica, sigue sin estar claro por qué la activación de las células T que son producidas y seguidas de la migración posterior de los leucocitos a la epidermis y dermis, crean

una proliferación celular acelerada. Y la regulación génica regulada al alza puede ser un factor desencadenante; mientras el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la interleucina-8 (IL-8) liberados por los queratinocitos pueden contribuir a la vascularización que se observa en la psoriasis. (Traub, 2007)

Las células dendríticas parecen estar involucradas en la patogénesis de la psoriasis. Al mismo tiempo que un tipo de células dendríticas que se encuentra involucrada en esta etapa son las células Langerhans, el centinela más externo del sistema inmunológico que reconoce y captura antígenos, los cuales migran a los ganglios linfáticos locales. La activación de los linfocitos T libera citoquinas proinflamatorias como el TNF- α que conducen a la proliferación de queratinocitos. Esta respuesta hiperproliferativa disminuye el tiempo de tránsito epidérmico (tiempo aproximado que toma la maduración normal de las células de la piel), de los 28 días, de dos a cuatro días y produce las típicas placas escamosas eritematosas característica de la psoriasis. Con la ayuda de la comprensión de estos mecanismos patógenos ha llevado el desarrollo y uso terapéutico de los agentes bloqueadores del TNF- α . (Traub, 2007)

Psoriasis y sus generalidades

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por la proliferación de la epidermis y la formación de infiltrados inflamatorios de células T en la dermis y epidermis, está determinada genéticamente por diferentes variedades clínicas, las cuales pueden ser desencadenadas por mecanismos neurogénicos, metabólicos o inflamatorios. (Garrote, 2004)

La psoriasis afecta aproximadamente al 2-3% de la población mundial y se presenta como placas escamosas, eritematosas y endurecidas sobre la piel, y muchas veces, afecta también las uñas y las articulaciones. Se caracteriza por una proliferación y queratinización de las células epidérmicas. (Mahajan, 2013)

Se estima que su prevalencia en la raza blanca es del 1,5 a 3% de la población, puede afectar a ambos sexos y aparecer a cualquier edad, pero se considera muy rara en menores de cinco años. Alrededor del mundo 125 millones de personas padecen la psoriasis, en España la

prevalencia es del 1,4%. Sin embargo, el 5-7% de los pacientes con psoriasis, aproximadamente el 40% de los que tiene enfermedades cutáneas extensas, llegan a desarrollar artritis psoriásica. (Blasco, 2009)

Dicha enfermedad está condicionada genéticamente, con muchos genes predisponentes localizados en distintos cromosomas involucrados en la patogenia de la enfermedad. Por ejemplo, en la placa de psoriasis, se pueden identificar expresión genómica de más de 1400 genes distintos. Hay distintos factores ambientales, tales como: infecciones, estrés, medicación, radiación ultravioleta, traumatismos en la piel, donde puede llegar a desencadenar o agravar la enfermedad. (Chouela, 2011)

Este proceso de activación de genes secundario a los factores expuestos, o espontáneamente en algún momento de la vida del individuo predispuesto, desencadena mecanismos de inflamación, los cuales son mediados por la inmunidad innata y adquirida, y también participan las células dendríticas, linfocitos, neutrófilos, células endoteliales, mastocitos, terminaciones nerviosas; y la célula más importante en todo este proceso que es el queratinocito. Por otra parte, el mecanismo inflamatorio involucrado es similar al de otras enfermedades inflamatorias crónicas, que comprenden un amplio espectro que va desde la artritis reumatoide, esclerosis múltiple, y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica hasta la aterosclerosis. (Chouela, 2011)

Actualmente, se considera la psoriasis como una enfermedad inflamatoria crónica y sistémica de base genética y mediada inmunológicamente, se le vincula con mayor frecuencia de la esperada en la población general con otras comorbilidades, como lo es la obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad inflamatoria intestinal, alcoholismo, tabaquismo, depresión y aterosclerosis, con mayor probabilidad que la población no afectada de no sufrir infartos de miocardio o riesgos de muerte a una edad más temprana a lo esperable de acuerdo a la edad y al sexo. (Chouela, 2011)

Desde el punto de vista del paciente, la psoriasis puede llegar a ser altamente discapacitante por sus repercusiones sociales, económicas, y psicológicas, las cuales conducen a la discriminación por parte de las otras personas y al aislamiento del enfermo como consecuencia

de ello; sin embargo, un punto importante a considerar es como se evalúa la severidad de la psoriasis. (Chouela, 2011)

Factores Desencadenantes de la Psoriasis

Factores Genéticos

La herencia en la psoriasis es multigénica con genes en distintos locus y cromosomas distintos, el tipo de herencia resulta diverso, con variantes a poli genes, mendeliana y otros tipos de herencia. Y también se describen combinaciones de genotipos que generan fenotipos variable; en este sentido, el fenotipo final es el resultado de la activación de grupos de genes por agentes desencadenantes específicos. (Cedeño, 2005)

Los factores genéticos y ambientales se combinan para determinar el riesgo de contraer la psoriasis, con un umbral que debe ser sobrepasado para que la enfermedad se exprese clínicamente, estos factores ambientales resultan los más variables que inclina la balanza para que la enfermedad se desencadene. (Cedeño, 2005)

El carácter familiar de la psoriasis es conocido; sin embargo, la frecuencia de psoriasis en los niños es si el padre es psoriásico, tiene una probabilidad del 30% de padecerla y un 60% si ambos padres están afectados. Un estudio realizado en gemelos en los que por lo menos uno de ellos presenta psoriasis, arroja un 72% en gemelos homocigotos es de un 23% en dicigóticos. Como la concordancia en monocigotos no es del 100% como sería expresado en una enfermedad de origen genético. (Valdivia, 2008)

Además de los fármacos mencionados anteriormente, también se encuentran, los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, interferones, digoxina, clonidina, carbamazepina, ácido valproico, bloqueadores de los canales de calcio, factor estimulante de colonias de granulocitos, yoduro de potasio, ampicilina, penicilina, progesterona, morfina y acetazolamida, que han reportado que exacerba la psoriasis. (Mahajan, 2013)

El fenotipo de la psoriasis es variable y origina una expresión clínica diversa, las distintas formas clínicas pueden estar genéticamente definidas por grupos y estos determinados por genes.

Por lo tanto, un mismo agente puede desencadenar un fenotipo distinto en diversas personas. Las reacciones a factores desencadenantes y el mecanismo de producción de la lesión también pueden estar definido a nivel genético, dada la gran cantidad de genes involucrados, un determinado agente produciría la expresión de un fenotipo y otro podría expresar un fenotipo distinto. Otras variantes se asocian con mayor frecuencia a marcadores genéticos diversos, lo cual permite relacionar la existencia de factores genéticos dentro de las manifestaciones clínicas. (Cedeño, 2005)

Muchos estudios de ligamiento han llevado a la identificación de diversos *loci*; y genes de susceptibilidad, ha sido el reciente progreso tecnológico y la realización de estudios de asociación genómica extensos, esto ha permitido demostrar asociaciones robustas de la psoriasis con diversos genes, asociados o no al complejo mayor de histocompatibilidad. Muchos de estos genes se pueden incorporar en un modelo patogénico integrado, el cual comprende distintas redes de señalización que afectan la función de la piel (LCE3, DEFB4, GJB2) y la respuesta inmune innata implicando al sistema de señales del factor nuclear (TNFAIP3, TNIP1, NFXBIA, REL), así como la respuesta inmune adaptativa implicando a los linfocitos T CD8 y las señales de la vía interleucina 23 (IL-23). (Cordero, 2015)

Factores infecciosos

Alrededor del 10% de las psoriasis debutan con una rinofaringitis en mayor caso se produce en los niños y los adolescentes con un porcentaje del 30% a 50%, y lo hacen con una psoriasis en gotas con una evolución aguda. En la psoriásico conocida se observa que una infección faríngea produce un brote de psoriasis, donde el estreptococo más común es el hemolítico grupo A que parece ser el más importante por lo estudios de antiestreptolisinas y raspados efectuados en la zona faríngea. (Valdivia, 2008)

Estos actuarían como secretor de toxinas que le dan la propiedad de súper antígenos capaces de estimular los linfocitos T, al unirse al receptor TCR fracción V beta, sin la necesidad de ser procesados por la célula presentadora de antígeno (APC). Un superantígeno tiene la propiedad de activar del 1 al 10% de las células T periféricas. Sin embargo, hay otros gérmenes

que pueden actuar como factor desencadenante de un brote como lo es: HIV, *Staphylococcus aureus*, y las cándidas. (Valdivia, 2008)

Factores Psicológicos

Existe una relación entre la psoriasis, estrés psíquico, y los factores psicosociales, Farber y Col plantean una hipótesis que, como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales, se puede liberar extraneuralmente en la piel un neuropéptido sensitivo, la SP (Sustancia P), dicha sustancia actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Esta al fijarse en los mastocitos induce una desgranulación, y libera mediadores inflamatorios, donde induce la expresión de la selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, GM-CSF y la síntesis de ADN por los queratinocitos. (Valdivia, 2008)

La hiperproliferación de los queratinocitos se puede producir por medio del VIP (péptido vasoactivo intestinal). Por lo tanto, otros estudios han demostrado un aumento importante de NGF (factor de crecimiento nervioso), el cual producen los queratinocitos y tiene como función de regular la inervación y la producción de neuromediadores. El NGF es un inhibidor de la apoptosis, por ser mitogénico para los queratinocitos por la estimulación del oncogén BCL-2, también produce una atracción de mastocitos que promueven su desgranulación en una lesión en desarrollo. (Valdivia, 2008)

Por otra parte, una red de quimocinas juega un papel muy importante en la patogénesis de la psoriasis; por ello, se podría explicar el isomorfismo de la psoriasis, la proliferación de los nervios cutáneos y el aumento de neuropéptidos así como la incógnita de la desaparición de las lesiones en los lugares de anestesia. (Valdivia, 2008)

Manifestaciones Clínicas de la Psoriasis

Las manifestaciones de la psoriasis se pueden dividir en tres: musculoesqueléticas, extraarticulares, y comorbilidades:

Musculoesqueléticas

Las manifestaciones clínicas de la psoriasis de tipo musculoesqueléticas, a su vez se subdividen en:

Articulares: dentro de esta existen tres patrones, el oligoarticular con compromiso de cuatro o menos articulaciones; el poliarticular, con más de cinco articulaciones (siendo esta la más frecuente entre los pacientes), la enfermedad periférica y la enfermedad axial con o sin compromiso periférico que debe incluir sacroileítis confirmada radiológicamente. Por lo tanto, estos patrones pueden cambiar y progresar con el tiempo, lo cual dificulta la evaluación y seguimiento. (Cardona, 2010)

Artritis Psoriásica periférica: esta se relaciona con el número de articulaciones involucradas y el tiempo de exposición a los diferentes agentes proinflamatorios endógenos, se logra ver el compromiso asimétrico de la articulación de la rodilla en un 40% con líquido sinovial con altos contenidos de leucocitos, por lo que la artritis mutilans es común en pacientes con compromiso erosivo de las falanges. (Cardona, 2010)

El aumento de la velocidad de sedimentación glomerular (VSG), el compromiso de más de cinco articulaciones y la presencia de marcadores genéticos de alteración del complejo mayor de histocompatibilidad son marcadores de severidad. (Cardona, 2010)

Entesitis y tenosinovitis: es caracterizada por dolor y pérdida de arcos de movimiento, deben ser evaluadas con resonancia magnética, los episodios suelen ser recurrentes y pueden ser la púnica manifestación de las Artritis Psoriásica. (Cardona, 2010)

Dactilitis: la inflamación difusa de los dedos puede aparecer hasta en un 53% de los casos de psoriasis. (Cardona, 2010)

Edema distal de extremidades: es una manifestación no específica, por lo usual es fóvea, y debe diferenciarse de la linfedema que suele ser doloroso al contacto. (Cardona, 2010)

Extraarticulares y comorbilidades

En este caso, la más común es la iridoclititis, la cual se representa hasta en un 25% de los casos y tiene una adecuada respuesta a los corticoesteroides tópicos, pero tiene una alta tasa de recurrencia. Por otro lado, la Artritis Psoriásica se puede asociar comúnmente con manifestaciones del síndrome de SAPHO (Sinovitis, Acné, Pustulosis, Hiperostosis y Osteítis) hasta en un 3% de los casos. (Cardona, 2010)

La psoriasis puede presentarse casi que, en cualquier parte del cuerpo, pero aparece con mayor frecuencia en los codos, rodillas, cuero cabelludo, línea glútea, ombligo y espalda. Mientras que el fenómeno de Koebner puede explicar la razón de porqué las rodillas y los codos son los sitios más comunes para las lesiones psoriásicas. (Cordero, 2015)

Los pacientes que padecen psoriasis, presentan con mayor frecuencia que la población en general cierto tipo de patologías, tales como: obesidad, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólico y enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, tiene mayor morbimortalidad por eventos cardiovasculares, principalmente aquellos con enfermedad cutánea severa y de larga duración. En la mayoría de los casos, la psoriasis es una enfermedad emocionalmente incapacitante, la cual genera dificultades psicosociales significativas. Y los índices de depresión y suicidio en estos pacientes son mayores que la reportada en otras condiciones médicas y en la población en general. (Consejo De Médicos, 2009)

El compromiso ungueal que es particularmente picaduras, onicolisis y decoloración de color rojo-marrón que se asemeja a gotas de aceite, más a menudo en dedos del pie y puede ocurrir hasta en un 50% de los pacientes. Por otra parte, está la lengua geográfica que presenta placas eritematosas no dolorosas que se correlaciona con la pérdida de papilas filiforme, donde puede ser también observada aunque resulta inespecífica. (Cordero, 2015)

Las lesiones son en placas eritematosas de bordes netos de tamaño, número y forma variable, cubiertos por escamas blancas o blanco-grisácea, secas, estratificadas y poco adherentes. Por otra parte, rodeando a las placas se logra observar un tenue halo claro llamado el halo anémico de Woronoff. (Cedeño, 2005)

Si al raspar suavemente las placas con una cureta, se desprende escamas blanquecinas “como si se raspara una vela” y cuando se ha eliminado toda la escama queda una superficie rosada brillante (membrana de Dunkan-Bulkley); si se continúa el raspado aparecen pequeños puntos hemorrágicos (característicos del signo de rocío hemorrágico Auspitz). Estos tres signos clásicos son de valor diagnóstico. (Cedeño, 2005)

En el cuero cabelludo las placas sobrepasan el límite de implantación y pueden adoptar forma de casquete, pero sin afectar la cara. En un alto porcentaje de los pacientes se puede afectar las uñas, las cuales presentan en su superficie unas depresiones puntiformes, o pits (signo del dedal), hiperqueratosis subungueal, onicolisis y leuconiquia. (Cedeño, 2005)

Clasificación de la Psoriasis

La clasificación de la psoriasis, toma en cuenta la edad en presentación, así como la evolución clínica y los antecedentes genéticos como se muestra seguidamente:

Tipo I o juvenil:

La edad promedio de aparición de esta condición es alrededor de los 20 años, suele ser más generalizada, más resistente al tratamiento y mucho más grave. Las zonas más afectadas son: cuero cabelludo, zona del pañal, las uñas, pustulosa, en gotas, folicular, eritrodérmica y universal. (Cedeño. 2005)

Tipo II o del adulto:

Esta aparece aproximadamente a los 50-60 años. Su evolución es benigna, donde puede coincidir con alteraciones metabólicas. Las zonas afectadas se dividen por su localización que sería: área del cuello cabelludo, facial, palmoplantar, ungueal, de pliegues (invertida), de pene, laríngea y ocular, bucolingual, eritrodérmica, y generalizada aguda de Von Zumbusch. Y por su morfología: en gotas, placas, anular, gyrata, numular, ostrácea, circinada y pustulosa. (Cedeño, 2005)

Sin embargo, en los últimos años, se han publicado muchas clasificaciones, no obstante, fue hasta el año 2006 en un estudio se publicó los criterios de clasificación para la Artritis Psoriásica, sacado de un grupo de estudio Criterios de Clasificación de la Artritis Psoriásica (CASPAR), con una especificidad del 98%. (Consejo De Médicos, 2009)

Tipos de Psoriasis

Psoriasis en placa o Psoriasis Vulgaris:

Es la forma más común de psoriasis, y se da aproximadamente en el 90% de los pacientes. La constituyen placas eritematosas escamosas, distribuidas en forma simétrica y localizada característicamente en las superficies extensoras de las extremidades. De manera particular afecta los codos y las rodillas, así como también en el cuero cabelludo, zona lumbrosaca, glúteos y genitales. En la mayoría de los casos persiste toda la vida, manifestándose a intervalos impredecibles, con remisiones espontáneas que puede durar períodos variables. (Consejo De Médicos, 2009)

Figura 3 Lesiones Psoriasis Vulgaris



Nota: Cedeño L, 2005

Estas lesiones se desarrollan lentamente como pápulas asintomáticas, con tendencia a volverse confluentes, formando así placas crónicas estables con una descamación extrema, donde estas lesiones están destinadas a ciertas en específico, las cuales están descritas anteriormente. (Ott, 1996)

Sin embargo, esta misma se puede clasificar en: psoriasis geográfica, que tiene pequeñas lesiones aisladas, las cuales forman placas confluentes donde los bordes semejan un mapa geográfico. Luego está la psoriasis girata: donde las lesiones se extienden lateralmente y se transforman en circinados por confluencia de varias placas. También se encuentra la psoriasis anular: consta de un aclaramiento central, parcial, con formación de lesiones de anillo. Y por último, está la psoriasis inversa, la cual se limita a pliegues cutáneos (axilas, región genito-crural, cuello) descamación ausente, eritema brillante. (Moreno, 1993)

Psoriasis Guttata, en Gota o Eruptiva:

Este tipo de psoriasis se define como una erupción de pequeñas pápulas, principalmente en el tronco y extremidades proximales, afecta frecuentemente en adultos jóvenes. Por lo tanto, muchos pacientes refieren infecciones previas, en particular de las vías aéreas superiores, a menudo debido a los estreptococos. Sin embargo, el tratamiento con antibióticos no ha mostrado ser de beneficioso en el curso de la enfermedad. (Consejo De Médicos, 2009)

A menudo es una enfermedad autolimitada, que dura de doce a dieciséis semanas sin tratamiento; donde un tercio a dos tercios de estos pacientes pueden desarrollar tardíamente una psoriasis en placas crónicas. (Consejo De Médicos, 2009)

Figura 4 Lesiones Psoriasis Guttata



Nota: Asociación Española de Pediatría, s.f

Las lesiones en este caso son abundantes y diseminadas, aparecen después de una faringitis o amigdalitis aguda; son autolimitadas remitiendo en pocas semanas o en meses, en muchos casos el brote no se repite, aunque en otros marca el comienzo de una psoriasis crónica que evoluciona ya sin dependencia focal. (Cedeño, 2005)

Psoriasis Eritrodérmica

Este tipo es una forma más generalizada de la enfermedad, afecta casi a toda la piel, incluyendo el rostro, manos, pies, uñas, tronco y extremidades. Y el síntoma más prominente es el eritema, con escamas muy superficiales. Aquí se describe dos formas de eritrodermia psoriásica: la primera puede ser una psoriasis en placa crónica que se empeora hasta cubrir casi toda la superficie corporal, por lo general responde bien al tratamiento; la segunda suele presentarse de manera súbita e inesperadamente, o como resultado de un tratamiento externo no tolerado. (Consejo De Médicos, 2009)

Figura 5 Lesiones de Psoriasis Eritrodérmica



Nota: Cedeño L, 2005

Por otra parte, los pacientes pueden presentar malestar general, híper o hipotermia, deshidratación, insuficiencia renal y alteraciones cardíacas que en muchas ocasiones pueden generar la muerte, y el diagnóstico diferencial entre una psoriasis eritrod mica u otras causas de eritrodermia puede resultar difícil. (Consejo De Médicos, 2009)

Psoriasis Pustulosa:

Este tipo de psoriasis se caracteriza por la presencia de pústulas estériles, aisladas o coalescentes. Cuando predomina el proceso inflamatorio, los pacientes suelen desarrollar pústulas generalizadas (llamadas psoriasis de Von Zumbusch) o localizadas, que afecta más a menudo en las palmas o plantas (palmoplantar). (Consejo De Médicos, 2009)

En esta hay dos modalidades, la primera es la psoriasis pustulosa verdadera (que es de tipo Von Zumbusch) y la secundaria. La psoriasis pustulosa verdadera evoluciona en brotes bien limitados y recidivantes. Este brote se acompaña de fiebre, artralgias, leucocitosis, aumento de la

velocidad de sedimentación, hipocalcemia, en cuanto al pronóstico, este es grave con un elevado índice de mortalidad a mediano y largo plazo. (Cedeño, 2005)

Y la psoriasis pustulosa secundaria, se presenta en la reactivación de una psoriasis por tratamientos agresivos, y aunque puede tener afectación general, el pronóstico es mucho mejor, y, una vez pasado el brote vuelve a evolucionar de manera clásica. (Cedeño, 2005)

Figura 6 Lesiones de Psoriasis Pustulosa



Nota: Bournerias, 2014

Psoriasis del cuero cabelludo

Este tipo de enfermedad puede presentarse en forma de cuadro de caspa poco importante, de placas eritematoescamosas bien delimitadas o de un verdadero casco costroso que puede afectar la base del pelo. Por lo tanto las pústulas son raras, salvo en caso de sobreinfección, mientras que son frecuentes en las foliculitis bacterianas, micóticas o víricas y en las demás afectaciones foliculares más raras del cuero cabelludo. (Bournerias, 2014)

Por lo tanto la alopecia psoriásica es muy extraña, con frecuencia, la psoriasis del cuero cabelludo se asocia a la afectación de las orejas (pabellón auricular, conductos auditivos) y a una

dermatitis seborreica de la cara, y la afectación del cuero cabelludo puede permanecer muy localizada, pero casi siempre se asocia a las demás formas de la psoriasis (Bournerias, 2014)

Figura 7 Lesiones de Psoriasis de cuero cabelludo



Nota: Bournerias, 2014

Tratamiento de la Psoriasis

La meta del tratamiento de la psoriasis consiste básicamente en reducir el grado de extensión de las lesiones y así se afecte en lo mínimo el estilo de la vida social, ocupacional y personal del paciente. Con un tratamiento adecuado para cada una de su condición para conseguir remisiones importantes, aunque de duración difícil de predecir; por lo tanto al paciente hay que aclararle al problema de su enfermedad e indicarle que ningún tratamiento evita que la recidiva. (Cedeño, 2005)

Por lo anterior, se debe tener presente que la psoriasis en brote es una dermatosis irritable, la cual va desarrollando fácilmente fenómenos de intolerancia o de rebote y que puede ir empeorando si se le trata en forma inadecuada. (Cedeño, 2005)

El tratamiento convencional de la psoriasis, se basa en el grado de gravedad de la enfermedad. Para la psoriasis leve y limitada el tratamiento incluye corticosteroides tópicos, alquitranes, antralina, calcipotreino (que es un análogo de la Vitamina D), tazaroteno (que es un

retinoide) y fototerapia. Por otra parte, los médicos pueden establecer expectativas realistas para la terapia, que le pueden dar al paciente control sobre la enfermedad sin la expectativa de una cura completa. (Traub, 2007)

Sin embargo, la psoriasis del cuero cabelludo por lo general responde al champú que contienen ácido salicílico. El UVB de banda estrecha es mucho menos efectivo, pero más efectivo y seguro que el psoraleno más el ultravioleta A (PUVA), que conlleva un mayor riesgo de padecer cáncer de piel, por la exposición al sol. (Traub, 2007)

Hay que tratar los factores desencadenantes o de empeoramiento: como los son focos sépticos, trastornos metabólicos, etilismo, estrés, entre otros. Por ello, dentro de los tratamientos tópicos se puede mencionar (Cedeño, 2005):

- **Reductores:** como los son las breas vegetales, alquitrán, entre otros.
- **Queratolíticos:** vaselina salicilada sola o combinada con reductores.
- **Antralina:** que interfiere con la síntesis de ADN por lo que inhibe el crecimiento celular
- **Análogo de Vitamina D₃:** calcipotriol (calcipotrieno) se obtiene buen resultado en formas localizadas. El tacalcitol es una nueva molécula que está dando mejores resultados.
- **Corticoides de media y baja potencia:** son útiles en formas localizadas.
- **Métodos de terapéutica física:** exposición a la luz ultravioleta o simplemente al sol.

Otra forma de tratamiento, es la exposición a los rayos UV, lo cual reduce la presentación de antígeno y afecta la señalización celular, esto favorece el desarrollo de las respuestas inmunes T-helper 2(T_H-2), mientras que las células de Langerhans presentadoras de antígeno disminuyen en número y función. (Traub, 2007)

Y dentro de los tratamientos en general cabe mencionar:

- **Citostáticos:** disminuyen la proliferación celular acelerada, entre ellos se puede mencionar la ametopterina (metotrexato) la cual está indicada en casos de psoriasis extensas,

eritrodermia psoriásica, psoriasis pustulosa de Von Zumbusch y psoriasis pustulosas recalcitrantes, y también se le utiliza la ciclosporina A. (Cedeño, 2005)

- **Retinoides aromáticos:** etretinato, acitretina, isotretinoína, la cual se usa en la psoriasis eritrodérmica y la pustulosa. (Cedeño, 2005)
- **Terapia biológica:** A diferencia de los tratamientos sistémicos convencionales, la terapia biológica ofrece nuevas opciones terapéuticas más selectivas que ayudan a minimizar los efectos secundarios, y, como resultado, permite tratamientos a largo plazo. Estos no producen toxicidad orgánica; es decir, no daña el hígado, ni otros órganos importantes. Una de sus ventajas es que no interacciona con otros medicamentos, y al ser administrados por vía subcutánea (SC) resulta mucho más cómoda para el paciente. (Redondo, 2010)

Tabla 1 Tratamientos contra la Psoriasis

TABLA 1.2 Tratamientos para la psoriasis			
Tópicos	Fototerapia	Sistémicos	Biológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Corticoesteroides • Análogos de la vitamina D • Tazaroteno • Ácido salicílico • Inhibidores de la calcineurina (para la psoriasis invertida) 	<ul style="list-style-type: none"> • UVB de banda estrecha (310-331 nm) • UVB de banda ancha • PUVA • Láser de excímeros (308 nm) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina • Metotrexato • Acitretina • Ésteres de ácido fumárico (disponibles en Alemania pero no en EE. UU., Reino Unido ni España) • Apremilast 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores del TNF-α <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Adalimumab • Infliximab Inhibidores de la IL-12/IL-23 <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab Inhibidores de la IL-17 <ul style="list-style-type: none"> • Secukinumab • Ixekizumab

Nota: Wu, 20117

Y los tratamientos biológicos en la psoriasis van dirigidos contra citocinas o proteínas de superficie de los linfocitos; pues bloquean pasos específicos de la patogenia de la psoriasis. Estos se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas localizadas en la superficie celular, a su vez estos se clasifican en quiméricos, humanizados y humanos. (Redondo, 2010)

Los humanos son 100% de origen humano; los quiméricos los constituyen una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen murino, y, por otra parte, los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de diferentes proteínas. (Redondo, 2010)

Lo más importante del tratamiento es que el paciente cumpla con el plan de tratamiento asignado. El uso de soluciones tópicas menos sucias y preparaciones de espuma de corticosteroides tópicos y calcipotrieno (que son comparados con ungüentos y cremas), ayudan a mejorar el tratamiento. Y el tratamiento sistémico de la psoriasis grave generalmente implica el uso de retinoides orales, metotrexato, ciclosporina y agentes biológicos que pueden afectar considerablemente a otros sistemas corporales. (Traub, 2007)

Psoriasis Vulgaris

La psoriasis vulgaris (PV) es una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta en forma principal la piel y otras articulaciones. Dentro de su variante eritrodérmica más grave, es afectar a toda la piel. Recientemente, el papel de muchos factores de crecimiento tumoral ha ayudado a identificar la patogenia de la psoriasis vulgaris. Mientras que la hiperplasia epidérmica prominente ha sido uno de los signos dermatohistopatológicos de la *Psoriasis Vulgaris*. Esto podría explicar el hecho de por qué la psoriasis afecta algunas partes de la piel, mientras que las otras partes se salvan. (Čabrijan, 2011)

La psoriasis vulgaris no es una enfermedad genéticamente homogénea; por lo tanto existen evidencias de que los diferentes sub-fenotipos de la enfermedad que pueden estar asociados a diferentes variaciones genéticas. Esta patología es una enfermedad inflamatoria crónica, la cual presenta una clara asociación con determinados alelos del gen HLA-C, que está presente en el 30% de la población del todo el mundo; por lo tanto, el riesgo es relativo de presentar esta patología en los pacientes homocigotos es 2.5 veces superior al de los pacientes heterocigotos. (Puig, 2014)

La *psoriasis vulgaris* es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel con antecedentes inmuno-genéticos. Aunque su patogenia no se comprende completamente, hay evidencia sólida de un locus de susceptibilidad en la región del antígeno leucocitario humano. Donde los polimorfismos genéticos en el gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que también puede contribuir a la psoriasis y difieren entre los caucásicos y los asiáticos. (Shiba, 2016)

Esta enfermedad es más común en personas o pacientes caucásicos, pero es rara en las personas africanas. Por otra parte, en los asiáticos la psoriasis es menos común. La prevalencia de la *psoriasis vulgaris* es del 0,34% de la población general en Japón; por lo tanto, esta prevalencia es mucho más baja que la de la población general en los Estados Unidos y en Europa con un porcentaje de 2,0-4,0%. (Shiba, 2016)

La inflamación sistémica de bajo grado puede estar involucrada en la patogénesis de la psoriasis. Los pacientes que padecen *psoriasis vulgaris* suelen tener una mayor prevalencia a padecer dislipidemias, hipertensión, tabaquismo, y obesidad en comparación con quienes no padecen esta patología; por lo tanto, estas comorbilidades se superponen con los factores de riesgo de cardiopatía coronaria (CHD), aunque estos mecanismos no están del todo claros. (Shiba, 2016)

Figura 8 Lesiones de Psoriasis en piernas



Nota: Bournerias, 2014

La *psoriasis vulgaris* al ser una enfermedad cutánea crónica cuya prevalencia es de un 1.2%, habitualmente empieza al inicio de la edad adulta, aunque alrededor del 20% comienza en la infancia o adolescencia (con una prevalencia en la población infanto-juvenil de 0,5-1,3%). A pesar de que tiene carácter hereditario, la etiología de la psoriasis es de carácter multifuncional. (Figueroa, 2006)

Esta enfermedad afecta a personas de cualquier edad, con predominio en adultos jóvenes, sin embargo, esto puede asociarse con otros padecimientos inflamatorios como lo son la artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad cardiovascular. A nivel mundial, se calcula que la prevalencia es de 2%. (Cruz, 2016)

Por lo tanto, la enfermedad de la psoriasis es la variante más común de la enfermedad, la cual se observa aproximadamente en el 85% de los casos que se manifiesta como placas eritematosas con gruesas escamas en las superficies extensoras, como el tronco y el cuero cabelludo, así que la gravedad de la psoriasis varía de una enfermedad leve con un número limitado de lesiones inflamatorias cutáneas que están localizadas hasta en una enfermedad más grave que involucra placas extensas que cubren el 10% de la área de superficie corporal. (Hawkes, 2017)

Aproximadamente un tercio de los pacientes con esta patología crónica puede llegar a desarrollar artritis psoriásica, una artritis inflamatoria que se caracteriza por oligoartritis asimétrica, enfermedad de las uñas, entesitis o dactilitis. Por otro lado, hay otros subtipos de psoriasis menos comunes que incluyen la psoriasis eritrodérmica, pustulosa, guttata, inversa y palmoplantar. (Hawkes, 2017)

La epidermis psoriásica está en estado de “psoriasis latente”, en la cual sobre ella pueden actuar factores capaces de desencadenar un brote. Y dentro de los posibles factores están los de activación inmunológica, infecciones, traumatismos, fármacos, baja temperatura, hepatopatías, neoplasias, alcohol, entre otros y también se encuentra el estrés emocional. (Figueroa, 2006)

Manifestaciones clínicas y causas de la Psoriasis Vulgaris

La causa de la psoriasis es compleja y se debe principalmente a una respuesta inmune aberrante de la piel se modifica por la susceptibilidad genética y diversos estímulos ambientales; por ejemplo; traumatismos en la piel, infecciones y medicamentos). Sin embargo, los eventos inflamatorios perjudiciales asociados a esta enfermedad psoriásica no se limitan a la piel y son responsables de un número creciente de afecciones comórbidas, que incluyen enfermedad cardiometabólica, así como el accidente cerebrovascular, síndrome metabólico (obesidad, diabetes, hipertensión y dislipidemias), enfermedad crónica renal, enfermedad gastrointestinal y trastornos del ánimo. (Hawkes, 2017)

La *psoriasis vulgaris* se caracteriza por placas bien delimitadas, eritematosas, elevadas y recubiertas por una escama micácea blanca. En ese sentido, las lesiones pueden variar en tamaño, van desde pápulas puntiagudas hasta grandes placas y tienden a distribuirse simétricamente en el cuero cabelludo, la piel que recubre las articulaciones, los codos, la hendidura glútea y las rodillas. (Wu, 2017)

Por otra parte, estas lesiones producen importantes cantidades de escama y su raspado da lugar a una hemorragia puntiforme (signo de Auspitz), señal de que los capilares dilatados por debajo de la epidermis y una capa suprapilar adelgazada. La presentación clínica de la enfermedad es sorprendentemente variable entre los pacientes, y los hallazgos clínicos pueden cambiar muy rápido incluso en un mismo paciente. (Wu, 2017)

Dichas lesiones antes descritas, se caracteriza por la inflamación de la piel, cuero cabelludo, uñas y articulaciones. Por lo tanto, afecta a casi el 3% de la población mundial, incluida 125 millones de personas en todo el mundo. A pesar, de que la patogenia de la enfermedad no se comprende completamente, el aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria sistémica se consideran como los mecanismos más importantes en el desarrollo de la enfermedad, como es el caso de las enfermedades cardiovasculares. (Bacaksiz, 2013)

Se ha demostrado claramente que la hipertensión arterial es común en pacientes que padecen *psoriasis vulgaris*, con una prevalencia de 8,9% a 44,4%, aunque se encontró que el riesgo de hipertensión se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad, la hipertensión era

aún más frecuente en pacientes con enfermedades leves en comparación con individuos normales cuando otras variables como la edad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, índice de masa corporal (IMC) y la actividad física habían aumentado en forma considerable. (Bacaksiz, 2013)

Esta enfermedad ha sido subdividida por su forma y la presencia de escamas en placas. Actualmente, estos términos tienen poco significado clínico, dentro de estas subdivisiones se encuentra la psoriasis geográfica que describe las placas que simulan un mapa terrestre. La psoriasis girata consiste en la presencia de placas confluentes e interconectadas con un aspecto circinado. Y las lesiones rupioides presenta la forma de un cono o una lapa. (Wu, 2017)

Las placas ostráceas se manifiestan como una lesión cóncava circular, hiperquerastósica, que simula la cáscara de una ostra. La psoriasis elefantiásica hace referencia a la presencia de placas grandes, gruesas y escamosas en las extremidades inferiores. Las lesiones anulares presentan un blanqueamiento central parcial, dando un aspecto en forma de anillo, y se asocian a un buen pronóstico debido a que la forma anular indica blanqueamiento. (Wu, 2017)

Síntomas de la Psoriasis Vulgaris

Los principales síntomas de la *psoriasis vulgaris* mostrados por las personas que padecen esta enfermedad son los siguientes: área rosada o roja en la piel, cubierta de manchas blancas escamosas, ronchas especialmente en el cuero cabelludo, codos, rodillas y espalda, además del picor y dolor en el área que posee las ronchas; al principio las manchas son pequeñas, para que luego se extiendan y cubran áreas mayores de la piel. (Vinnaccia, 2008)

Sin embargo, uno de los aspectos más notables de la epidemiología de la psoriasis es la diversidad en la prevalencia entre las distintas regiones y poblaciones. Esta afección es invariante y frecuente afecta de 1 al 3% de la población mundial, lo cual representa alrededor de 190 millones de personas. Suele aparecer entre los 15 y 35 años de edad, aunque puede aparecer a cualquier edad; por otro lado, la extensión y la gravedad de la enfermedad es muy variable de una persona a otra. (Vinnaccia, 2008)

Alrededor del mundo se ha observado tasas de prevalencia que oscilan entre el 1 y 2% en los Estados Unidos y entre el 1 y 3% en España; se aproximan que un 5% de los adultos de países

escandinavos y en algunas zonas de Europa que superan el 2%; en cambio, en las poblaciones andinas de Sudamérica rara vez aparece. Las causas de tales variaciones van desde raciales hasta geográficas y ambientales. (Vinnaccia, 2008)

Por lo general, la *psoriasis vulgaris* consta de poca sintomatología clínica y suele cursar con escaso prurito, excepto cuando afecta las palmas de las manos, plantas de los pies o pliegues dérmicos, donde suele causar molestias locales y, en muchas ocasiones, prurito muy intenso. También puede acompañarse de una marcada afectación psicológica con reducción de la autoestima y problemas de relación social en casos severos por temor al rechazo, lo cual puede afectar la calidad de vida de las personas debido a la gran importancia que tiene hoy la imagen corporal. (Vinnaccia, 2008)

Diagnóstico o Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico de esta enfermedad se realiza generalmente en los hallazgos clínicos, la biopsia de la piel rara vez se utiliza para diagnosticar la psoriasis. Así, que el puntaje del índice de severidad y área de psoriasis llamado por sus siglas (PASI) se ha utilizado para cuantificar la gravedad de la enfermedad del eritema, la infiltración o el grosor, la escala y la extensión de las lesiones en los pacientes con esta enfermedad extendida. Recientemente, se han desarrollado puntajes más fáciles de usar, como lo es la evaluación global de la psoriasis (PGA) o la evaluación global del médico del sistema de red (LS-PGA) para la práctica clínica de rutina. (Wolf-Henning, 2015)

El diagnóstico clínico de la psoriasis inversa puede ser difícil, debido a alteraciones secundarias como lo es la fricción. Así, como un examen de cuerpo completo, en particular el genito-anal, el peri-umbilical y las áreas retroauriculares, el cuero cabelludo y las uñas deben revisarse para la psoriasis. (Wolf-Henning, 2015)

Dentro de este diagnóstico, también se debe tomar en cuenta la historia clínica del paciente, en el cual se incluyen detalles de todos los miembros de la familia con la enfermedad y los posibles factores desencadenantes, como lo son las infecciones actuales o nuevos medicamentos. Al paciente se le debe de informar sobre la naturaleza crónica de la patología, que puede ser producida por infecciones y no es contagiosa. (Wolf-Henning, 2015)

El médico a cargo del seguimiento de la enfermedad debe preguntar acerca de la participación articular, porque hasta el 30% de los pacientes con psoriasis llegan a desarrollar artritis psoriásica. También, como instrumento de detección de psoriasis, se utiliza un cuestionario de evaluación, la evaluación de la artritis psoriásica (PASE) y el cuestionario de detección de la artritis psoriásica de Toronto (ToPAS) y la herramienta de detección epidemiológica de la psoriasis (PEST) se usan para el diagnóstico de la enfermedad. (Wolf-Henning, 2015)

La psoriasis muestra cambios histopatológicos característicos en casi todos los tipos de células cutáneas. En contraste con la piel normal, en cuanto a las características distintivas incluyen la acantosis epidérmica (se refiere al engrosamiento de las capas viables), la hiperqueratosis (la capa endurecida de cornifi) y la paraqueratosis (núcleos celulares presentes en la capa de cornifi), cretas epidérmicas del rete (el engrosamiento que se extienden hacia abajo entre la dermis). (Wolf-Henning, 2015)

Los diagnósticos diferenciales más comunes de la *psoriasis vulgaris* incluyen la *tinea capitis* y *tinea corporis*, dermatitis seborreica (afecta al cuero cabelludo, cara y pecho) y eccema de varias causas (se incluyen dermatitis atópica, de contacto alérgica o irritante). Y el diagnóstico diferencial menos común son los que incluyen el liquen plano (la afectación de la mucosa, alopecia cicatricial y picazón severa), pitiriasis rosada (usualmente autolimitada en unas pocas semanas), pitiriasis rubra pilar, sífilis secundaria (especialmente en casos de psoriasis guttata) y linfoma cutáneo. (Wolf-Henning, 2015)

Tabla 2 Diagnóstico diferencial de la psoriasis

TABLA 1.1 Diagnóstico diferencial de la psoriasis			
Psoriasis vulgar	En gotas	Eritrodérmica	Pustulosa
<i>Frecuente</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Eccema discoide/numular • Linfoma cutáneo de linfocitos T (LCLT) • Tiña corporal 	<ul style="list-style-type: none"> • Pitiriasis rosada • Pitiriasis liquenoide crónica • Liquen plano 	<ul style="list-style-type: none"> • Eritrodermia inducida por fármacos • Eccema • LCLT/síndrome de Sézary • Pitiriasis roja pilar 	<ul style="list-style-type: none"> • Impétigo • Candidiasis superficial • Síndrome de artritis reactiva • Foliculitis superficial
<i>Posible</i>			
<ul style="list-style-type: none"> • Pitiriasis roja pilar • Dermatitis seborreica • Lupus eritematoso cutáneo subagudo • Eritroqueratodermia (variable y/o simétrica progresiva) • Liquen plano hipertrófico • Liquen crónico simple • Dermatitis de contacto • Lupus cutáneo eritematoso/discoide crónico • Enfermedad de Hailey-Hailey (más en pliegues) • Intertrigo (pliegues) • Infección por <i>Candida</i> (pliegues) • Enfermedad de Bowen/carcinoma <i>in situ</i> de células escamosas • Enfermedad de Paget extramamaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Parapsoriasis en placas pequeñas • Pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLEVA) • Liquen plano • Erupción por fármacos • Sífilis secundaria 		<ul style="list-style-type: none"> • Pénfigo foliáceo • Pénfigo por inmunoglobulina A • Enfermedad de Sneddon-Wilkinson (dermatosis pustulosa subcorneal) • Eritema necrolítico migratorio • Melanosis pustulosa neonatal transitoria • Acropustulosis de la infancia • Pustulosis exantemática aguda generalizada

Nota: Wu, 2017

Tratamiento Farmacológico de la *Psoriasis Vulgaris*

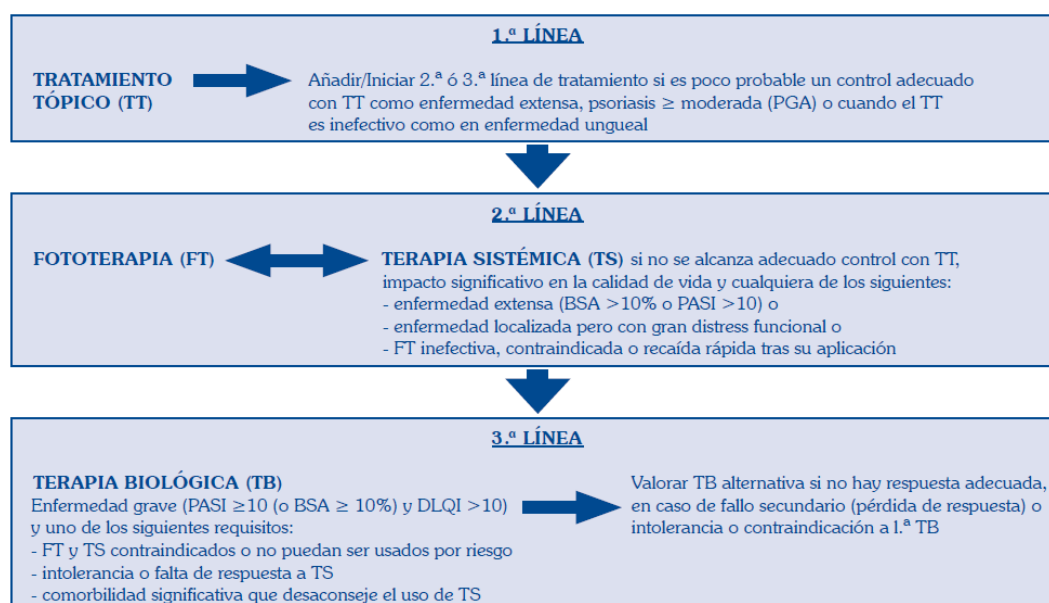
El tratamiento para la psoriasis es muy complejo y aunque aún no existe un tratamiento definitivo, no obstante, muchos de los nuevos tratamientos utilizados son capaces de inducir remisiones, las cuales pueden llegar a persistir durante meses o años. Se estima que el 75% de los pacientes con psoriasis tienen afectada al menos el 20% de toda la superficie corporal. Por lo tanto, para tales pacientes el tratamiento tópico es más que suficiente. Sin embargo, para otros con el 20% de afectación en la piel o para quienes el tratamiento tópico es inefectivo se llegan a utilizar medicaciones sistémicas o las diversas variedades de fototerapia, en cuyo caso se puede utilizar la terapia tópica de una manera complementaria. (Díez, 2003)

En esta patología se recomienda que los pacientes tengan una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias y así evitar frotarse de forma áspera; pues esto podría llegar a irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad. (García, 2013)

La elección de uno u otro de estos tratamientos dependerá de la gravedad, la extensión, el perfil beneficio-riesgo, las preferencias del paciente y la respuesta al tratamiento. Al ser una patología de carácter recurrente, con frecuencia que se requieren múltiples períodos de tratamientos para mantener el control de la enfermedad. (García, 2013)

En la mayoría de los pacientes la decisión inicial es elegir entre tratamientos tópico y sistémico. Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa suele requerir un tratamiento sistémico. Por otra parte, la presencia de artritis psoriásica o la afectación de manos, pies, y cara pueden requerir también un tratamiento más agresivo. Así, como los pacientes con tratamientos sistémicos generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de los síntomas. (García, 2013)

Figura 9 Esquema de Tratamiento de la Psoriasis



Adaptado del NICE clinical guideline⁹.

Nota: García, 2013

Una respuesta adecuada al tratamiento es la reducción del 75% del PASI comparada con el PASI inicial (PASI 75) o bien una reducción $\geq 50\%$ de PASI (PASI 50) (o % BSA donde el PASI no es aplicable) y una mejora de ≥ 5 puntos en DLQI. La pérdida de respuesta consiste en dejar de cumplir el objetivo del tratamiento de una manera mantenida y tras eliminar factores desencadenantes. La recaída (luego de suspender un tratamiento eficaz) es la pérdida del 50% de la mejoría obtenida; por ejemplo, si el PASI basal al inicio del tratamiento era 14 y al suspender era 2, un PASI de 8 o superior constituye un criterio de recaída. (García, 2013)

El tiempo que ha transcurrido desde la interrupción del tratamiento hasta que se produce la recaída, se le denomina período de remisión o duración del efecto terapéutico. Y cuando se considera que se ha producido un rebote es cuando se produce un empeoramiento (de hasta los 3 meses después de suspender el tratamiento) tiempo en el cual el PASI es superior o igual al 125% del PASI basal, o un cambio en la morfología. (García, 2013)

Tratamiento Tópico

Las terapias tópicos son la base del tratamiento en la psoriasis leve. Se utilizan en monoterapia o también en combinación con fototerapia, así como agentes sistémicos tradicionales o agentes biológicos en la enfermedad de moderada a grave. Una de las ventajas de los agentes tópicos es abordar directamente las lesiones de la piel y, por lo general resultan efectivos, seguros y bien tolerados. Y uno de los inconvenientes se destaca el tiempo necesario para su aplicación, por ser un tratamiento a largo plazo y que raramente consiguen la resolución completa de las lesiones, lo cual hace difícil conseguir una adecuada adherencia a estos tratamientos. (García, 2013)

La selección de este puede llegar a alterar significativamente el uso y la penetración de los fármacos, y, por tanto, también su eficacia. Existen numerosos tipos y la selección de estos dependerá del sitio corporal y las preferencias del paciente. Por lo general, se recomienda utilizar soluciones y espumas para zonas pilosas; cremas y emulsiones para áreas extensas y pomadas y ungüentos para las zonas más secas, como los codos, rodillas, palmas y plantas. (García, 2013)

Uno de los principales inconvenientes de estos tratamientos tópicos es el mal cumplimiento, en ese sentido, un 40% de los pacientes refieren una falta de adherencia a las

pautas de medicación tópica debido a su frustración en lo que se refiere a la eficacia, incomodidad, falta de tiempo, entendimiento y temor a la presencia de efectos secundarios. Así, como la educación sanitaria del paciente puede facilitar en gran manera la adherencia a la terapia tópica y mejorar sus resultados. (García, 2013)

Los principales grupos de tratamientos tópicos son los siguientes:

Corticosteroides tópicos: estos constituyen el tratamiento de primera línea para la psoriasis limitada. Tienen efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, inmunosupresores y vasoconstrictores, estos se hallan disponibles en diferentes formulaciones y se clasifican según su potencia. (García, 2013)

La selección del corticosteroide y su vehículo dependerá de la severidad de la enfermedad, la zona a tratar, las preferencias del paciente y la edad. Los de baja potencia se utilizan durante periodos limitados en zonas delicadas (cara, pliegues, y zonas intertriginosas) y en niños; mientras que los de alta potencia son útiles para el cuero cabelludo, zonas con placas más gruesas, manos y pies. (García, 2013)

Tabla 3 Clasificación de los corticosteroides tópicos según su potencia

Clase IV: Potencia muy alta
Propionato de clobetasol al 0.05% (Clovate®, Decloban®, Clarelux®, Clobex®) Diflorasona 0.05% (Murode®)
Clase III: Potencia alta
Betametasona al 0.05-0.1% (Betnovate®, Celestoderm V®, Diproderm®) Beclometasona 0.025% (Menaderm Simple®) Diflucortolona 0.1-0.3% (Clara®) Prednicarbato 0.25% (Peitel®, Batmen®) Fluclorolona 0.2% (Cutanit Ultra®) Fluocinonida 0.05% (Klariderm®, Novoter®) Fluocortolona 0.2% (Ultralan M®) Fluticasón 0.05% (Cutivate®, Flunutrac®, Fluticrem®) Mometasona 0.1% (Elica®, Elocom®, Konex®, EFG) Aceponato de hidrocortisona 0.127% (Suniderma®) Aceponato de metilprednisolona 0.1% (Adventan®, Lxxema®)
Clase II: Potencia intermedia
Clobetasón 0.05% (Emovate®) Diclorisona 0.25% (Dermaren®) Fluocinolona 0.025-0.2% (Co Fluocin Fuerte®, Fluocid Forte®, Flodermo Fuerte®, Synalar®, Gelidina®) Buteprato de hidrocortisona 0.1% (Ceneo®, Nutrazona®)
Clase I: Potencia baja
Hidrocortisona base 1-2.5% (Lactisona®, Dermosa Hidrocortisona®) Fluocortina 0.75% (Vasplit®)

Nota: García, 2013

Dentro de las limitaciones de los corticosteroides tópicos se destacan los efectos adversos, y los más frecuentes son a nivel local que incluyen atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, acné, foliculitis y púrpura. También pueden exacerbar dermatosis preexistentes o coexistentes; asimismo llegar a producir rebrotes de la enfermedad, habitualmente cuando este tratamiento se suspende de forma brusca. Sin embargo, el mayor riesgo para ello los constituyen los corticosteroides de muy alta potencia aplicados sobre grandes superficies durante periodos prolongados o aplicados bajo oclusión. (García, 2013)

Por lo tanto, el uso prolongado de corticosteroides clase IV suele estar limitado a dos aplicaciones diarias no más de dos a cuatro semanas y la dosis total no debe superar los 50g/semana. En ese sentido, la población pediátrica es la que tiene el mayor riesgo de desarrollar efectos adversos locales y sistémicos, a lo cual se le incluyen el retraso en el crecimiento. (García, 2013)

Análogos de la Vitamina D: el calcipotriol, calcitriol y tacalcioi constituyen también agentes tópicos de primera línea. La unión al receptor de la vitamina D que inhibe la proliferación epidérmica e induce una diferenciación normal del queratinocito, además de presentar cierta actividad antiinflamatoria. Estos tiene un inicio de acción más lento que los corticosteroides tópicos, pero tienden a producir periodos de remisión más prolongados; por lo tanto su mejor perfil de seguridad los convierte en muy útiles para el tratamiento a largo plazo. (García, 2013)

Y la combinación de un análogo de la vitamina D con un corticosteroide tópico llega a ser más eficaz que cualquiera de ellos aplicados como monoterapia. Por lo anterior se recomiendan ciclos cortos de la combinación de corticosteroides tópicos con el análogo de la vitamina D, aplicados dos veces al día para un alivio rápido de los síntomas. En cuanto al tratamiento de mantenimiento, se recomienda utilizar un análogo de vitamina D de forma continua, y si es necesario se debe aplicar el corticosteroide durante el fin de semana. (García, 2013)

Uno de los mayores inconvenientes de los análogos de la vitamina D es que son bastantes irritantes de la piel lesional y perilesional. Sin embargo, el calcitriol es el menos irritante de los demás análogos y se llega a tolerar mejor en las áreas de piel sensibles, como la cara y pliegues. No se recomienda administrar más de 100g de análogos de vitamina D por semana para evitar la

hipercalcemia, así como evitar la exposición al sol luego de aplicarlo; pues son fotosensibles. (García, 2013)

Tabla 4 Preparados que contienen Análogos de Vitamina D

	Posología	Dosis máxima	Duración máxima
Calcitriol (Silkis® pda)	Cada 12 h	30 g/día	6 semanas
Calcipotriol (Daivonex® crema y sol)	Cada 12 h (cada 24 h una vez disminuya la gravedad)	100 g/sem	--
Tacalcitol (Bonalfa® pda)	Cada 24 h	5 g/día	12 semanas/año
Calcipotriol + hetametasona (Daivobe® pda y Xamiol® gel)	Cada 24 h	15 g/día y 100 g/sem	4 semanas

Nota: García, 2013

Retinoides tópicos: el tazaroteno es el único retinoide tópico disponible para el tratamiento de la psoriasis. Al actuar sobre los receptores retinoides reduce la proliferación epidérmica y facilita la diferenciación de los queratinocitos. Esta se administra una vez al día y resulta menos eficaz que los análogos de la vitamina D y los corticosteroides. La limitación principal es la irritación que produce, y, puede reducirse si se aplica poca cantidad en la lesión, de manera de evitar las áreas perilesionales o bien usándolo en combinación con un corticosteroide tópico, administrado de manera simultánea (uno por la mañana y otro por la noche) o de manera alterna (un día uno y al otro día otro). (García, 2013)

Se recomienda empezar con el gel de concentración más baja (0,05%), de manera que se pueda evaluar la respuesta de la piel y la tolerancia, y luego, continuar con una concentración mayor (0,1%) en caso necesario. La zona de aplicación no debe ser mayor del 10% de la superficie corporal (esto equivale a la superficie de un brazo). De acuerdo con lo anterior, se administra una vez al día (por la noche), solamente en las zonas afectadas de la piel, evitando la

aplicación en piel sana o pliegues. El tazaroteno es teratógeno, por lo tanto, debe evitarse el embarazo durante el tratamiento. (García, 2013)

Otros preparados tópicos: aquí se encuentran inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus), aunque solo están autorizados solo en dermatitis atópica, los cuales parecen ser útiles en psoriasis que afecta áreas de piel más fina como cara y pliegues. Su tolerancia es buena y a diferencia de los corticosteroides no inducirán atrofia cutánea. Sin embargo, existen ciertas alertas con referencia a la seguridad a largo plazo, en cuanto al posible desarrollo de neoplasias; por lo que tanto, antes de utilizarlo se debe evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo. (García, 2013)

El alquitrán (brea de hulla), ditranol y ácido salicílico, se utilizan de una manera secundaria; cabe destacar que los dos primeros son difíciles de utilizar ya que manchan la piel y la ropa. Los emolientes y las pomadas ejercen su efecto beneficioso por su capacidad de restablecer la hidratación normal y la función de barrera acuosa de la capa epidérmica de la placa de psoriasis, y constituyen una parte importante del cuidado habitual de la piel en los pacientes que padecen psoriasis. Los agentes queratolíticos como lo es el ácido salicílico actúan suavizando y eliminando las placas escamosas, así favorece la renovación del tejido y potencia la eficacia de los medicamentos asociados al facilitar su absorción. A concentraciones de 2-10% puede ser muy útil en psoriasis palmo plantar y de cuero cabelludo. (García, 2013)

Tratamientos Sistémicos

Por otra parte, también se encuentran los tratamientos sistémicos, los cuales son de uso dermatológico, y, si deben conocerse para que estos ayuden al paciente, estos incluyen: fototerapia, fotoquimioterapia, retinoides, ciclosporina y metotrexato, así como algunos que todavía se encuentran en investigación, se mencionan algunos en los siguientes párrafos: (Ochaita, 2001)

Fototerapia: la terapia con luz ultravioleta (UV) continúa siendo una opción terapéutica importante en los pacientes con enfermedad de moderada a grave, por lo que es eficaz en la mayoría de los pacientes, costo-efectiva y carece de efectos tóxicos sistémicos y con propiedades

inmunosupresoras. Estos interfieren en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, de tal manera que reduce la proliferación de queratinocitos epidérmicos. (García, 2013)

El uso de UVB de banda ancha (BB), el cual ha sido reemplazado en gran parte por el ejemplo de UVB de banda estrecha (NB) por sus mayores tasas de respuesta y rapidez de acción. Así, que la fotoquimioterapia o PUVA consiste en la exposición a la radiación UVA dos horas después de la administración oral o tópica de un psoraleno que actúa como fotosensibilizante. (García, 2013)

La radiación de UVB-NB tiene menor riesgo fotocancerígeno a corto plazo respecto al PUVA, además de que no requiere el empleo de medicación oral antes de cada sesión o el uso de gafas fotoprotectoras; también es mucho más seguro su uso durante el embarazo. Sin embargo, la remisión que se consigue es menor que con el PUVA. Este se debe administrar de dos a tres veces por semana y si luego de 20-30 tratamientos no se logra obtener una respuesta adecuada, se debe valorar el cambio de PUVA o a tratamientos sistémicos o biológicos. Y en pacientes que tienen la piel más oscura o con lesiones más gruesas, la fotoquimioterapia puede resultar más eficaz por la mejor penetración de los UVA respecto a los UVB. (García, 2013)

Ese tratamiento con fototerapia se puede administrar de forma concomitante con otros tratamientos tópicos o sistémicos. Por lo tanto, la combinación de metotrexato o acitretino con la fototerapia produce un efecto sinérgico que permite aumentar la eficacia, reducir la duración del tratamiento y así alcanzar unas dosis acumulativas de exposición a UV inferiores. (García, 2013).

Metotrexato: es un antimetabolito análogo del ácido fólico, el cual impide la síntesis del ácido desoxitimidílico (dTMP), indispensable para la síntesis del ADN, así presenta una acción antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Es de primera elección terapéutica si existe alguna contraindicación para poder recibir el tratamiento de la fototerapia o bien, en caso de inaccesibilidad o frente a la ausencia de respuesta. (Martínez, 2013).

Este es el fármaco sistémico más utilizado para el tratamiento de la psoriasis, por su mejor relación coste-efectividad y un buen perfil de seguridad a largo plazo. También es muy útil en la artritis psoriásica. Por lo tanto, la dosis recomendada es de 7.5-25mg semanales, administrados en una dosis única. Dentro de los efectos adversos destacan la hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, neumonitis aguda, fibrosis pulmonar y efectos gastrointestinales. (García, 2013)

La administración conjunta con ácido fólico parece reducir los efectos secundarios hematológicos y hepáticos. También se debe valorar realizar una biopsia hepática o cambiar de tratamiento al alcanzar dosis acumulativas de 3,5-4g en pacientes sin factores de riesgo para toxicidad hepática (obesidad, diabetes, hiperlipemia, antecedentes o presencia de consumo de alcohol). Si alguno de estos factores está presente, se recomienda evitar su administración conjunta, como también se debe evitar en el embarazo hasta los tres meses luego de terminar el tratamiento con el metotrexato, tanto en mujeres y hombres cuyas parejas deseen quedar embarazadas. (García, 2013)

Ciclosporina: este es un fármaco muy útil y usado para el tratamiento de las exacerbaciones de la psoriasis y como tratamiento puente durante la inducción con otros agentes de mantenimiento debido a su rápido inicio de acción. Y su eficacia es dosis dependiente, pero a dosis superiores a 5mg/kg/día que provocan toxicidad que contrarresta el aumento de su eficacia. Como recomendación su comienzo es a dosis iniciales bajas de 2,5mg/kg/día, la cual se va aumentando gradualmente hasta los 5mg/kg/día luego de cuatro semanas no se obtiene respuesta adecuada. (García, 2013)

Se recomienda suspender el tratamiento luego de tres meses con dosis máximas no se logra obtener una respuesta suficiente. No obstante, si se logra alcanzar una respuesta adecuada, la dosis se puede reducir a intervalos de 0,5-1mg/kg/día cada dos semanas hasta la mínima dosis que logre mantener la enfermedad controlada. Así, como también se recomiendan pautas intermitentes entre los tratamientos de corto plazo (12-16 semanas), cuando se suspende si se alcanza una mejoría significativa y se vuelve a introducir cuando se produzca una recaída de la enfermedad. (García, 2013)

Acitretina: es el único retinoide oral disponible autorizado para el tratamiento de la psoriasis. Se usa en monoterapia que es un tratamiento menos eficaz que otros agentes sistémicos tradicionales. Por lo tanto, su principal inconveniente es su potencial teratógeno, por lo que se debe de evitar el embarazo hasta 3 años después de la suspensión del fármaco, por lo que no es recomendable en pacientes potencialmente fértiles. (García, 2013)

La Isotretinoína tiene una semivida mucho más corta; por lo tanto, se considera seguro y relativamente eficaz en esta población. Sin embargo, solamente está autorizado en el tratamiento

contra el acné. Los retinoides también producen elevaciones de los niveles séricos de transaminasas y triglicéridos. La combinación con fototerapia incrementa la eficacia. Este no produce inmunosupresión, por lo que puede utilizarse en pacientes con infección conocida, enfermedad maligna activa o VIH. (García, 2013)

La vía de administración de este medicamento es por la vía oral. Por lo tanto, se aconseja comenzar con una dosis inicial de entre 0,3 a 0,5mg/kg/día (25 a 50mg/día) por un periodo de tres a cuatro semanas y se incrementa hasta que se logre encontrar el equilibrio entre la eficacia y la tolerancia de los efectos colaterales. Cabe señalar que la ingesta junto con alimentos grasos aumenta así su biodisponibilidad. La respuesta es gradual y normalmente se requiere de tres a seis meses en llegar a su punto máximo. (Martínez, 2013)

Agentes Biosimilares

Los agentes biosimilares se entienden como el producto que es biológicamente similar a un medicamento ya registrado y autorizado para su comercialización. Por lo tanto, al producto original se le conoce como “producto de referencia”. Los biosimilares los producen los fabricantes luego de la expiración del derecho de patente de los medicamentos originales, por lo anterior, elimina el derecho de propiedad de estos medicamentos. Tanto el producto biosimilar como el original deben tener el mismo perfil de seguridad y eficacia, así como presentar las mismas indicaciones de uso. (Mazur, 2015)

Estas terapias biológicas, son proteínas derivadas de organismos vivos que utilizan la tecnología de ADN recombinante. En cuanto a la variación de estos productos es en términos de tamaño, complejidad de la estructura y potencial inmunogénico; sin embargo, pueden resultar idénticos a las moléculas producidas por el cuerpo humano, como lo es la insulina, la hormona de crecimiento, la eritropoyetina y los anticuerpos monoclonales que se unen a proteínas de superficie o solubles. (Torres, 2013)

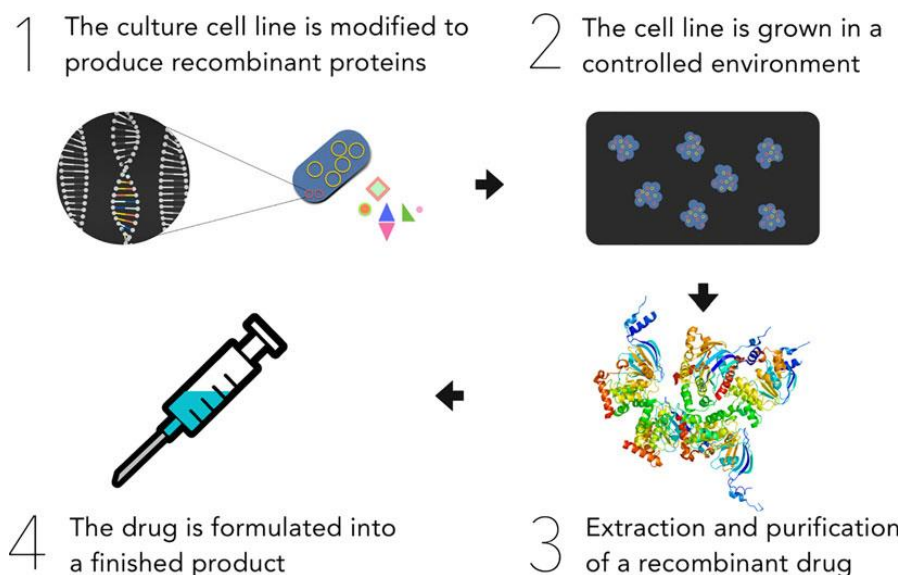
A diferencia de las moléculas pequeñas que se sintetizan químicamente, los biológicos tienen estructuras complejas y de alto peso molecular. Por lo tanto, los pequeños cambios en los

procesos de producción pueden llevar a diferencias en el producto final, incluso a diferentes lotes del mismo producto que pueden mostrar un cierto nivel de heterogeneidad. (Torres, 2013)

El desarrollo de fármacos biosimilares como lo son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) tienen un importante potencial de cambiar los estándares de tratamiento para la psoriasis. La disponibilidad de estos fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis de moderada a grave ha revolucionado considerablemente el tratamiento de esta enfermedad. (Wu, 2017)

El desarrollo de estos biosimilares no es igual que desarrollar uno genérico, en parte debido a que los biológicos son mucho más complejos que los fármacos de moléculas pequeñas. Estos productos biológicos son tan complejos que ninguna empresa puede duplicarlos, ni siquiera la empresa de origen. Cada lote de un biológico innovador puede llegar a diferir en cierta medida de otros lotes. (Wu, 2017)

Figura 10 Esquema que describe como se crean los biosimilares



Nota: Blauvelt, 2015

La creación y el análisis clínico de un nuevo compuesto biosimilar pueden llegar a involucrar muchos pasos. En ese sentido, cada paso, el nuevo medicamento biosimilar se compara y contrasta con el original. En lugar de confiar en cualquier dato clave, se considera el

peso de todas las evaluaciones analíticas cuando se determina si el biosimilar es “similar” al compuesto original. (Blauvelt, 2016)

Existen diferencias dentro de un producto innovador, y estas son aceptables mientras que no tengan implicaciones clínicas. Del mismo modo, los biosimilares no son idénticos al producto innovador; sin embargo, pueden comercializarse si las diferencias entre el biosimilar y el innovador son suficientemente pequeñas para no esperar implicaciones clínicas. (Wu, 2017)

La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense define a un producto biosimilar como biológico que es muy similar al producto original, a pesar de pequeñas diferencias en algunos de sus componentes clínicamente inactivos. No existen diferencias significativas entre el biológico y el biosimilar en cuanto a seguridad, pureza y potencia a nivel clínico. Estos aspectos del fármaco biosimilar deben demostrarse mediante estudios analíticos, experimentales y al menos con un estudio clínico, excepto que la FDA lo considere innecesario. No obstante, el biosimilar no necesita demostrar su eficacia y su seguridad de forma independiente para su aprobación por parte de la FDA, como se precisa para el biológico original en el que está formulado. (Wu, 2017)

Desarrollo de Biosimilares

El desarrollo de estos fármacos biológicos similares o equivalentes tiene lugar en líneas celulares específicas creadas por medio de bioingeniería genética. Las empresas que producen fármacos biosimilares no tienen acceso a estas líneas celulares específicas y, por tanto, utilizan nuevas líneas celulares para producir estos biosimilares. Además de los otros múltiples pasos involucrados en su producción, lo que conlleva diferencias en el biosimilar frente al fármaco biológico original de referencia. (Wu, 2017)

Por lo tanto, el proceso de producción de un biosimilar precisa de ADN recombinante que codifica exactamente la misma secuencia de aminoácidos que la del biológico de origen. Este ADN recombinante se introduce dentro de un plásmido y se transfecta en una nueva línea celular para producir el producto proteico biosimilar, que a continuación se recoge y purifica. Todo este proceso se optimiza y se controla de manera estricta para minimizar cualquier diferencia frente al biológico de referencia. (Wu, 2017)

A estos biosimilares, se les realizan evaluaciones analíticas, preclínicas; por lo tanto para determinar estas diferencias y son fundamentales para la aprobación de estos fármacos biológicos. Existen 40 métodos analíticos diferentes utilizados para valorar aproximadamente 100 atributos diferentes de estos fármacos. (Wu, 2017)

Por lo anterior, las compañías farmacéuticas están obligadas por la FDA a proporcionar información sobre cualquier cambio en la fabricación, así como los datos bioanalíticos que van a caracterizar a cada lote de fármacos. Las modificaciones postraduccionales se estudian mediante espectrometría de masas, se evalúa la glucosilación, fosforilación, acetilación, sulfatación, glucación, y la carga. Aunque pueden existir pequeños cambios, la FDA no necesariamente obligará a la realización de estudios clínicos para reevaluar la eficacia. (Wu, 2017)

También, resultan necesarios estudios funcionales para comparar el fármaco biosimilar con el biológico. Dentro de estos estudios funcionales se encuentran la evaluación de la afinidad de unión a los fármacos, la avidéz por su objetivo diana y la capacidad de neutralizar las citoquinas diana. Las evaluaciones del producto final engloban la evaluación de las impurezas, los agregados, la estabilidad del producto (que son alteraciones en la duración del almacenamiento y la temperatura) y los dispositivos del producto para su administración. (Wu, 2017).

Tipos de Agentes Biosimilares

Bloqueadores de la Activación de los Linfocitos T

La psoriasis se le considera clásicamente una enfermedad T-helper I dado el patrón característico de citoquinas encontrado en la placa psoriática, lo cual revelará la importancia de los linfocitos T en la patogenia de la enfermedad. A lo que también, se ha demostrado que citoquinas específicas derivadas de estas células (IL-20, IL.22) son capaces de inducir directamente hiperplasia epidérmica clásica de las lesiones de esta enfermedad. Estas observaciones, sumadas a la eficacia de las terapias antilinfocitos T (como lo es la fototerapia, ciclosporina) por lo anterior estos representan las bases fisiológicas para la utilización de agentes inhibidores de los linfocitos T en psoriasis. (Romero, 2010)

Este grupo de fármacos, son los siguientes:

- Alefacept (Amemive®)
- Efalizumab (Raptiva®)

Bloqueadores del Factor de Necrosis Tumoral α

En esta patología, los niveles de TNF- α están aumentados en las lesiones y en la sangre de los pacientes psoriásicos, que se correlacionan con la severidad de la enfermedad medida con el PASI y disminuyen con el control de la enfermedad. Por lo tanto estos antecedentes soportan el uso de agentes bloqueadores de TNF- α en psoriasis. (Romero, 2010)

En esta categoría, se encuentra los siguientes medicamentos:

- Etanercept (Embrel®)
- Infliximab (Remicade®)
- Adalimumab (Humira®)

Efectos Adversos Comunes de los Bloqueadores de TNF- α

Los bloqueadores del TNF- α se utilizan hace más de diez años para el tratamiento de artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, y, en la mayor parte de los datos respecto a efectos adversos provienen de pacientes con otras enfermedades inmunológicas y no necesariamente han sido observados en psoriasis. Sin embargo, en estas patologías, a diferencia de la psoriasis, con frecuencia se utiliza en combinación con otros inmunosupresores (metotrexato o azatioprina); por ello estos efectos podrían estar sobreestimados. (Romero, 2010)

Infecciones: todos los bloqueadores de TNF- α tienen riesgo de causar infecciones, una de las más frecuentes como las del tracto respiratorio superior, estas infecciones severas son raras. (Romero, 2010)

Sin embargo, se han reportado infecciones oportunistas como lo es la histoplasmosis, listeriosis, coccidioidomicosis, criptococosis, aspergilosis, candidiasis, y por *neumosis jirovesi*, las cuales son más frecuentes en pacientes que son tratados con infliximab o adalimumab respecto al etanercept. (Romero, 2010)

En lo que se refiere a estos agentes biológicos se deben evitar en pacientes con infecciones crónicas, severas o recurrentes, y si se presentara cualquier infección que requiera uso de antibióticos se debe proteger la administración del medicamento, o en caso de infección severa u oportunista se debe de suspender. La administración también se debe aplazar si el paciente se somete a cirugías con riesgo de infección, y no se deben utilizar estos agentes en pacientes que padezcan úlceras crónicas en las extremidades. (Romero, 2010)

Así, que el uso de estos agentes biológicos en pacientes con Hepatitis B o C requiere de supervisión por el hepatólogo; sin embargo, la FDA no recomienda el uso de ninguno de estos agentes en pacientes con hepatitis B. (Romero, 2010)

Enfermedades desmielinizantes: para este caso, se han descrito desarrollo y empeoramiento de las enfermedades desmielinizantes centrales y periféricas, en las cuales se incluye la esclerosis múltiple, con los tres agentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes personales o familiares de primer grado de esclerosis múltiple, por lo anterior se deben suspender ante cualquier síntoma sospechoso y evaluación por neurólogo. Sin embargo, la mayoría de estos casos se han resuelto al suspender la droga. (Romero, 2010)

Enfermedad cardiaca: la evidencia respecto a la asociación con falla cardiaca es contradictoria. En estudios iniciales donde se probaron los bloqueadores de TNF- α para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), mostraron que etanercept no tuvo eficacia, sin embargo, el infliximab en dosis de 10mg/kg aumentó la mortalidad. Sin embargo, en pacientes con artritis reumatoidea se ha observado menor incidencia de falla cardiaca en los pacientes tratados con etanercept o infliximab. (Romero, 2010)

Síndrome lupus-like inducido por drogas: se ha descrito desarrollo o aumentos de los niveles de anticuerpos antinucleares (ANA) con todos los anti-TNF, por lo que algunos pacientes desarrollan síntomas de lupus, los cuales resultan reversibles con la suspensión del medicamento. (Romero, 2010)

Enfermedad hepática: se ha reportado que aproximadamente el 5% de los pacientes con infliximab llegan a desarrollar un aumento de las transaminasas al doble, y en 2004 la FDA puso una advertencia por daño hepático severo asociado al infliximab, el cual se presentó desde dos semanas hasta un año post-iniciado el tratamiento. Sin embargo, estos pacientes recibían polifarmacia con otros agentes hepatotóxicos. El Infliximab debe suspenderse en caso de que se presente ictericia o un aumento de cinco veces el valor normal de las transaminasas. Pero el etanercept y el adalimumab no han presentado hepatotoxicidad. (Romero, 2010)

Linfoma: con respecto a este punto es muy debatido, pues los pacientes con psoriasis podrían tener básicamente un riesgo aumentado de linfoma (como la enfermedad de Hodgkin y el linfoma cutáneo de células). Por lo tanto, un panel de expertos concluyó que no existía aumento de neoplasias, incluidos linfomas, en pacientes que fueron tratados por artritis reumatoide, sin embargo, se han reportado numerosos casos de linfomas en pacientes que recibieron anti-TNF α y que se resolvió cuando se suspendió el medicamento. Por esto se debe ser muy cauteloso al indicar este tipo de agentes biológicos en pacientes con antecedentes de linfomas. (Romero, 2010).

Melanoma y cáncer de piel no melanoma: se han reportado varios casos de melanoma, linfomas cutáneos de células T y cáncer de piel no melanoma con estos agentes. Por lo tanto, en pacientes con artritis reumatoide se demostró un aumento del riesgo de cáncer no melanoma y tendencia a aumento de melanoma con los tres anti-TNF, pero no mayor riesgo de otros tumores sólidos. (Romero, 2010)

Enfermedades hematológicas: para este caso, se han reportado casos aislados de anemia aplásica, leucopenia, y trombocitopenia, y resulta adecuado sospecharlos en pacientes que desarrollen palidez, fatiga, hemorragias, o fiebre. (Romero, 2010)

Aumento de peso: se han observado aumento de peso de cuatro a diez kilos en los pacientes que fueron tratados con inhibidores de TNF- α el cual puede llegar a ser persistente.

Bloqueadores de Interleuquinas 12/23

Estas interleuquinas (IL) 12/23 participan en la patogénesis de la psoriasis. Así que se han identificado polimorfismos genéticos en los genes que codifican una subunidad común para ambas interleuquinas conocida como p40 y en el receptor de IL-23 en psoriasis. (Romero, 2010) Dentro de los fármacos utilizados se encuentran:

- Ustekinumab (Stelara®)

Adalimumab (Humira®)

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal subcutáneo específico para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), también conocido como bloqueador de TNF. Al igual que los otros bloqueadores del TNF, el adalimumab es útil en una variedad de trastornos inflamatorios, los cuales incluyen enfermedades inflamatorias dermatológicas, artríticas, gastrointestinales y oftálmicas. (Amjevita, 2018)

En adultos que tienen artritis reumatoide (AR) o artritis psoriásica (PsA), los productos de adalimumab mejorarán los signos y los síntomas clínicos, e inhiben la progresión radiográfica del daño articular estructural y mejora la función física. Por otro lado, en adultos con espondilitis anquilosante (AS), estos productos de adalimumab también van a mejorar los signos y los síntomas clínicos de la enfermedad activa, lo cual ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente. (Amjevita, 2018)

El Adalimumab, actualmente está aprobado para diez indicaciones, como lo son, psoriasis en adultos, PsA, artritis idiopática juvenil, espondilitis anquilosante, adultos, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn pediátrica y en adultos, colitis ulcerosa, hidradenitis supurativa y uveítis. Por lo tanto, la dosis del adalimumab para la psoriasis es de 80mg administrados por vía subcutánea inicialmente, luego de 40mg por vía subcutánea administrados la próxima semana y en intervalos de dos semanas a partir de entonces. (Menter, 2019)

En pacientes adultos con las patologías de Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante, que el adalimumab puede utilizarse como monoterapia; aunque también puede usarse con metotrexato, corticoesteroides, salicilatos, antiinflamatorios No

Esteroides (AINE) u otros analgésicos. La combinación ideal para esta terapia en pacientes individuales con afecciones de artritis inflamatoria se determina por tratamiento para identificar estrategias y la gravedad de la enfermedad. (Amjevita, 2018)

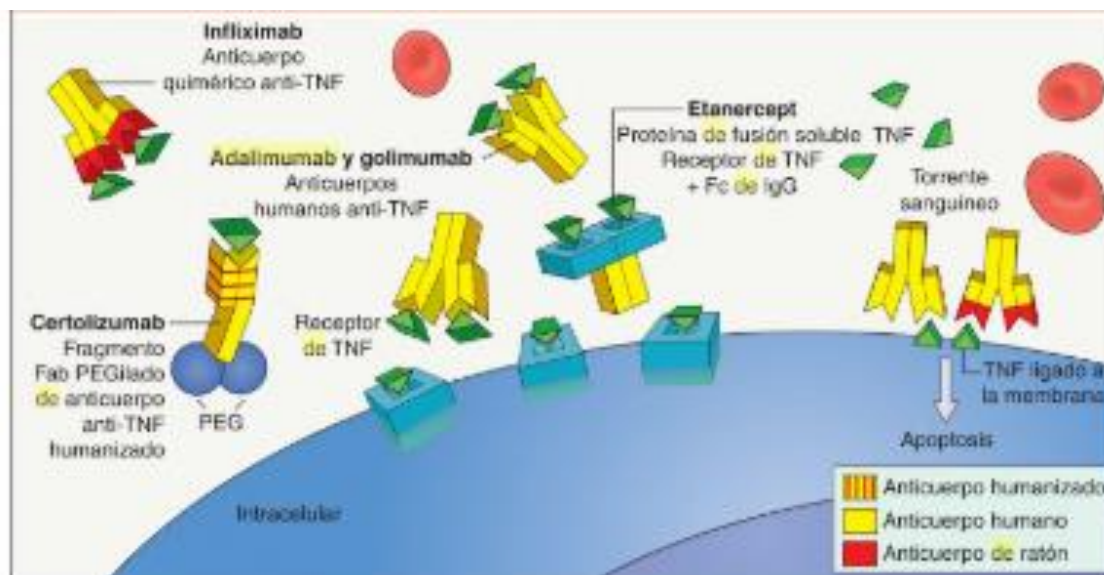
Sin embargo, en pacientes pediátricos, los productos de adalimumab ayudan a reducir los signos y los síntomas de la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) de moderada a severamente activa. Los productos de adalimumab son beneficiosos en adultos con psoriasis en placa de moderada a grave, donde se incluye la psoriasis que afecta también las uñas. (Amjevita, 2018)

Mecanismo de Acción

Adalimumab neutraliza la actividad biológica del factor necrosis tumoral (TNF) pues se une a él y bloquea su interacción con los receptores de TNF de superficie celular p55 y p75. Este medicamento también lisa las células de expresión de TNF de superficie in vitro en presencia de complemento, el adalimumab no se une ni inactiva las linfoquinas (TNF-beta). El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina natural que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias normales. (Amjevita, 2018)

Las actividades biológicas atribuidas al TNF-alfa incluyen la inducción de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina (IL)-1 y la IL-6; con lo cual se mejora la migración de los leucocitos mediante el aumento de la permeabilidad de la capa endoteliales y leucocitos; activación de la actividad funcional de neutrófilos y eosinófilos; proliferación de fibroblastos; inhibición de la diferenciación de los osteoblastos; regulación positiva de la apoptosis mediada por Fas de los osteoblastos; síntesis de prostaglandinas; inducción indirecta de la diferenciación de osteoclastos y resorción ósea; e inducción de fase aguda y otras proteínas hepáticas. (Amjevita, 2018)

Figura 11 Mecanismo de Acción del *Adalimumab*



Nota: Amjevita, 2018

En los pacientes con Artritis Reumatoide (AR), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Artritis Psoriásica (PsA) y espondilitis Anquilosante (AS) se ha encontrado niveles elevados de TNF en el líquido sinovial, este juega un papel importante tanto en la inflamación patológica como en la destrucción articular que son características de estas enfermedades. También se encuentran niveles aumentados de TNF en las placas de psoriasis. (Amjevita, 2018)

En la psoriasis, el tratamiento con adalimumab puede reducir el grosor epidérmico y la infiltración de células inflamatorias. Después del tratamiento con adalimumab, se observó una disminución en los niveles de reactantes de inflamación de fase aguda (proteína C reactiva) y la tasa de sedimentación de eritrocitos (ESR) y citoquinas séricas (IL-6) en comparación con la línea base en pacientes con artritis reumatoide. (Amjevita, 2018)

Farmacocinética

El Adalimumab se administra por inyección subcutánea. El volumen de distribución (Vd) oscila entre 4,7 y 6L luego de la administración intravenosa en estudios farmacocinéticos, en cuanto al aclaramiento sistémico de adalimumab es de aproximadamente 12ml/hora. Por otra parte, la eliminación del adalimumab no parece cambiar durante al menos dos años de uso. La

vida media terminal promedio fue de aproximadamente dos semanas, con un rango de diez a veinte días entre los estudios. (Amjevita, 2018)

Farmacocinética específica de la vía de administración

Vía Intravenosa

Adalimumab muestra una cinética lineal en el rango de dosis de 0,5 a 10mg/kg después de una dosis intravenosa única para pacientes con artritis reumatoide. Luego de una dosis intravenosa única de 0.25 a 10mg/kg a pacientes con artritis reumatoide, la vida media terminal media fue de aproximadamente dos semanas (rango, diez a veinte días). (Amjevita, 2018)

Vía Subcutánea

Luego de una sola dosis subcutánea de 40mg en adultos sanos, donde la concentración máxima sérica fue de 4,7mcg/ml se alcanza dentro de 56 horas. La biodisponibilidad subcutánea absoluta media es del 64%. Las concentraciones séricas medias de adalimumab en estado estacionario aumentaron proporcional aproximadamente con la dosis después de 20, 40 y 80mg por esta vía cada dos semanas y todas las semanas. (Amjevita, 2018)

Luego de una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas como monoterapia, se observaron concentraciones medias similares a las de adalimumab en estado estacionario entre los pacientes con artritis reumatoide (AR) y psoriasis en placa. Sin embargo, entre los pacientes con psoriasis en placa, la concentración mínima media de adalimumab en estado estable es de aproximadamente 5 a 6mcg/ml durante la monoterapia de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas. (Amjevita, 2018)

Indicaciones y Dosificación

En las indicaciones de adalimumab se encuentra las siguientes, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, hidradenitis supurativa, artritis idiopática juvenil poliarticular, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, y uveítis. (Amjevita, 2018)

Para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a severa, para reducir los signos y síntomas de la enfermedad, inducir una respuesta clínica importante, e inhibir la progresión del daño a la estructura así como mejorar la función física. Por lo que la dosis subcutánea en adultos es de 40mg aplicada por vía subcutánea cada dos semanas. Sin embargo, los pacientes que no toman metotrexato concomitante pueden obtener un beneficio adicional de una dosis de 40mg por vía subcutánea aplicada cada semana. (Amjevita, 2018)

Las pautas recomiendan un bloqueador de TNF más metotrexato como opción para pacientes con una duración de la enfermedad inferior a seis meses y alta actividad de la enfermedad con presencia de características de mal pronóstico. Para los pacientes con enfermedad establecida, agregar o cambiar un producto biológico anti-TNF es una opción para pacientes que tienen una actividad de enfermedad moderada o alta, luego de tres meses de monoterapia con metotrexato. (Amjevita, 2018)

Un cambio a un biológico anti-TNF diferente es una opción para pacientes con actividad de enfermedad moderada o alta, después de tres meses o más de un bloqueador de TNF o con un evento adverso no grave. Asimismo, un cambio a un producto biológico anti-TNF diferente es una opción para pacientes con actividad de enfermedad de moderada o alta, luego de tres meses o más de un bloqueador de TNF o con un efecto adverso no grave. (Amjevita, 2018)

Y para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular que va de moderada a grave aplicada como monoterapia o en combinación con metotrexato para reducir los signos y los síntomas de la enfermedad. Para niños y adolescentes de cuatro a 17 años que pesen 30kg o más, 40mg por vía subcutánea en semanas alternas; niños de dos a doce años y con un peso de quince a 29kg, con una dosis de 20mg por vía subcutánea en semanas alternas; niños de dos a doce años y con un peso de 10 a 14kg, con una dosis de 10mg por vía subcutánea en semanas alternas. (Amjevita, 2018)

Para reducir los signos y los síntomas de la artritis psoriásica activa, dosis por vía subcutánea es de 40mg en semanas alternas, la cual inhibirá la progresión del daño estructural y así mejorar la función física. El Adalimumab se puede usar solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad no biológico, el metotrexato, los

glucocorticoides, los salicilatos, los AINEs u otros analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento. (Amjevita, 2018)

Y para reducir los signos y los síntomas de la espondilitis anquilosante activa. Por vía subcutánea en adultos la dosis es de 40mg en semanas alternas. (Amjevita, 2018)

También para el tratamiento de la psoriasis en placa crónica de moderada a grave en pacientes que son candidatos para una terapia sistémica o fototerapia, y cuando otras terapias sistémicas son médicamente menos apropiadas. Por vía subcutánea en adultos, 80mg al día, luego 40mg cada dos semanas, iniciando una semana después de la dosis inicial. (Amjevita, 2018)

Para reducir los signos y los síntomas e inducir y mantener la remisión clínica de la enfermedad de Crohn activa moderada a grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Por vía subcutánea 160mg al día los cuales se administran como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg durante dos días consecutivos, para luego pasar a una dosis de 80mg por la misma vía dos semanas después. Al día 29, se comienza una dosis de mantenimiento de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas. (Amjevita, 2018)

El adalimumab también se puede usar para reducir los signos y los síntomas e inducir la remisión clínica en pacientes adultos que han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. (Amjevita, 2018)

Límites máximos de dosificación

Adultos: 40mg por vía subcutánea cada semana para la hidradenitis supurativa y la Artritis Reumatoide si se usa sin metotrexato concurrente; 40mg por vía subcutánea en semanas alternas para la dosificación de mantenimiento para la uveítis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn, la psoriasis en placa, la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante o la Artritis Reumatoide si se logra usar con metotrexato. (Amjevita, 2018)

Adultos Mayores: Una dosis de 40mg por vía subcutánea cada semana para la hidradenitis supurativa y la Artritis Reumatoide si se usa sin el metotrexato concurrente; luego 40mg por vía subcutánea administrado en semanas alternas para la dosificación de mantenimiento para la uveítis, la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn, la psoriasis en placa,

la colitis ulcerosa, la espondilitis anquilosante o la Artritis Reumatoide si se usa con metotrexato. (Amjevita, 2018)

Adolescentes: con un peso de 60kg o más: con una dosis de 40mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la uveítis y la enfermedad de Crohn; 40mg igual por vía subcutáneamente semanal para hidradenitis supurativa. (Amjevita, 2018)

Con un peso de 40 a 59kg; con una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), uveítis, enfermedad de Crohn e hidradenitis supurativa. (Amjevita, 2018)

Con un peso de 30 a 39kg; con una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la uveítis y la hidradenitis supurativa; luego 20mg por vía subcutánea cada dos semanas para la enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018)

Con un peso de 17 a 29kg: con una dosis de 20mg por vía subcutánea administrados cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la uveítis y la enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018)

Con un peso de 15 a 16kg; con una dosis de 20mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y la uveítis. (Amjevita, 2018)

Niños: con 12 años y un peso de 60kg o más: con una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la uveítis y la enfermedad de Crohn; y 40mg por vía subcutánea semanal para la hidradenitis supurativa. (Amjevita, 2018)

Con 12 años que pesan de 40 a 59kg; una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), la uveítis, la enfermedad de Crohn y la hidradenitis supurativa. (Amjevita, 2018)

Con 12 años que pesan de 30 a 39kg: una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), uveítis e hidradenitis supurativa, luego 20mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018)

Con 12 años que pesan de 15 a 29kg: con una dosis de 20mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), uveítis y la enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018).

Con 6 a 11 años que pesen más de 40kg: una dosis de 40mg por vía subcutánea cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y la uveítis y la enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018)

Con 6 a 11 años con un peso de 30 a 30kg: con una dosis de 40mg por vía subcutánea administrados cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), uveítis; luego 20mg por vía subcutánea cada dos semanas para la enfermedad de Crohn. (Amjevita, 2018)

De 2 a 5 años con un peso de 30kg o más: con una dosis de 40mg por vía subcutánea administrados cada dos semanas para la Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), y la uveítis. (Amjevita, 2018)

Infantes y Neonatos: la seguridad y la eficacia no han sido establecidas. (Amjevita, 2018)

Administración

Administración Inyectable:

La inyección inicial la debe administrar un profesional de la salud capacitado. Sin embargo, un paciente o cuidador que esté debidamente capacitado en la técnica de inyectado, puede suministrarse inyecciones posteriores utilizando la jeringa o pluma precargada si el médico que prescribe considera que la acción resulta apropiada. Se debe inspeccionar visualmente los productos parenterales para detectar partículas y decoloración antes de administrarlos, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. La solución debe ser clara e incolora. (Amjevita, 2018)

Administración Subcutánea:

El vial no se debe agitar, la pluma precargada ni la jeringa prellenada; pues puede causar un daño irreparable al adalimumab. El producto se puede dejar a temperatura ambiente durante

aproximadamente 15 a 30 minutos antes de inyectarlo. No se debe quitar la tapa ni la cubierta mientras permita que alcance la temperatura ambiente. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene látex. Por lo tanto, las personas que son alérgicas al caucho natural o al látex no deben manipular la cubierta. (Amjevita, 2018)

Los sitios apropiados para la inyección están en la parte frontal de los muslos y el abdomen. Se debe evitar inyectar en el área que está a 2 pulgadas alrededor del ombligo. Tampoco se debe inyectar en la piel sensible, magullada roja, estirada o cicatrizada. (Amjevita, 2018)

En pacientes con psoriasis, no se inyecte directamente en los parches o lesiones cutáneas elevadas, gruesas, rojas o escamosas. Se deben rotar los sitios en cada inyección. Por lo tanto, cada inyección posterior debe colocarse al menos de una pulgada del lugar de la anterior. (Amjevita, 2018)

Una jeringa precargada o para una jeringa llena del frasco de uso institucional: se aprieta suavemente y mantenga firme el área de la piel limpia, e inserte la aguja en un ángulo de 45 grados y se suelta la piel. Se debe asegurar que el adalimumab no se inyecte en un vaso sanguíneo tirando de la jeringa antes de administrar la solución del medicamento, si la sangre no aparece a la hora de inyectar, esta se debe inyectar lentamente. (Amjevita, 2018)

Lápiz precargado: se sostiene el lápiz con el botón activador hacia arriba, y se presiona suavemente y se mantiene firme el área de la piel limpia. El lápiz se coloca en un ángulo de 90 grados contra la piel levantada y presione el botón activador. Luego de escuchar el “click” espere alrededor de diez segundos antes de retirar el lápiz de la piel. La inyección ha concluido cuando el marcador aparece completamente en la vista de la ventana y deja de moverse. (Amjevita, 2018)

Almacenamiento: se debe mantener el producto en refrigeración sin abrir; pero no se debe congelar. Sin embargo, si es necesario, el producto se puede almacenar a temperatura ambiente hasta por catorce días, se debe proteger de la luz, luego de catorce días el producto se debe proteger. La fecha en que se retira el producto se debe registrar por primera vez utilizando los espacios provistos en el cajón de cartón y la bandeja de dosis. (Amjevita, 2018)

Contraindicaciones

El adalimumab no se debe administrar en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o anafilaxis, incluido el historial de angioedema, anafilaxia al medicamento y edema angioneurótico. Así como el angioedema, se han notificado después de la administración del adalimumab. La primera dosis siempre debe administrarla un profesional de salud. El adalimumab se suspende inmediatamente y se reemplaza por la terapia adecuada, si este produce una reacción de hipersensibilidad grave. (Amjevita, 2018)

Se debe evaluar a los pacientes con riesgo de exacerbación de hepatitis B antes de iniciar la terapia con bloqueadores del TNF como el adalimumab. El uso de este medicamento puede aumentar el riesgo de reactivación de virus de hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. (Amjevita, 2018)

Los pacientes que han recibido adalimumab tienen un mayor riesgo de llegar a desarrollar infecciones graves que pueden resultar en hospitalización y muerte; por lo tanto en la mayoría de estas infecciones han ocurrido cuando estos pacientes reciben inmunosupresores concurrentes como metotrexato y terapia con corticoesteroides. Estas infecciones pueden involucrar sistemas de múltiples órganos e incluyen infección bacteriana (*Legionella* y *Listeria*), infección microbacteriana (tuberculosis diseminada y extrapulmonar), infección fúngica (histoplasmosis, coccidioidomicosis, candidiasis, aspergilosis), infección (hepatitis B) y otras infecciones oportunistas. (Amjevita, 2018)

Existe un mayor riesgo de linfoma y otros cánceres que se asocian con el uso de bloqueadores de TNF en niños y adolescentes, y el adalimumab puede llegar a afectar las defensas del huésped contra la infección. Antes de iniciar el tratamiento con el adalimumab, los pacientes pediátricos que vayan a recibir este medicamento deben actualizar todas las inmunizaciones de acuerdo con las pautas actuales. (Amjevita, 2018)

El adalimumab debe usarse con precaución en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Se han notificado casos de empeoramiento y nueva aparición de ICC con bloqueadores de TNF, donde se incluye este medicamento. Se ha observado una mayor tasa de reacciones adversas relacionadas con la ICC, por lo que se debe controlar cuidadosamente a los pacientes. (Amjevita, 2018)

Se debe tener cuidado al considerar el uso del adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico preexistentes o reciente aparición. Si una enfermedad neurológica se llegara a desarrollar el tratamiento se suspende inmediatamente. (Amjevita, 2018)

Interacciones

El Adalimumab no se debe administrar conjuntamente con los siguientes medicamentos: Abatacept, Anakinra, Globulina Antitimocítica, Azatioprina, Azelastina, Fluticasona, Baricitinib, Beclometasona, Belimumab, Betametasona, Budenosida, Formoterol, Canakinumab, Certolizumab pegol, Ciclesonida, Corticoesteroides, Corticotropina, ACTH, Cortisona, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Deflezacort, Dexametasona, Etanercept, Salmeterol, Fluticasona, Vilanterol, Mometasona, Hidrocortisona, Infliximab, Vacunas Vivas, Prednisolona, Prednisona, vacuna contra la rabia, y PPD. (Amjevita, 2018)

Reacciones Adversas

La reacción adversa más común en los ensayos estudiados con placebo y adalimumab en adultos fue la reacción en el lugar de la inyección: el 20% de los pacientes desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección, como: eritema, prurito, sangrado, dolor o hinchazón; sin embargo, no se requirió la suspensión del medicamento. Al iniciar el tratamiento con el adalimumab en pacientes pediátricos, las reacciones adversas más comunes fueron dolor en la inyección (6% a 19%). Un evento adverso menos frecuente es el granuloma anular. (Amjevita, 2018)

Los eventos dermatológicos han incluido erupción en el 12% de los adultos que han recibido el adalimumab y curación de heridas anormales o de forma deficiente (menos del 5%) de los casos reportados. La vasculitis cutánea, el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la psoriasis nueva o que empeora, todos los subtipos incluidos los pustulosos y palmoplantares, el eritema multiforme (EM), la reacción cutánea liqueniforme y la alopecia se reportaron luego de su comercialización.

La anafilaxis, las reacciones anafilácticas y edema angioneurótico (angioedema) se han notificado con la administración del adalimumab. Si se llega a producir una reacción anafiláctica el medicamento se debe suspender inmediatamente y se instituya por otro más apropiado. (Amjevita, 2018)

También se ha observado asma, broncoespasmo, disnea, disminución de la función pulmonar y derrame pleural en menos del 5% de los pacientes que recibieron el adalimumab para la artritis reumatoide. La enfermedad pulmonar intersticial, donde se ve incluida la fibrosis pulmonar, estos efectos se reportaron luego de comercializado el medicamento. (Amjevita, 2018).

Se han conocido casos raros de pancitopenia, en la cual se incluye la anemia aplásica, los informes de trombocitopenia y leucopenia, pero no está clara la relación causal de adalimumab con los eventos adversos hematológicos. (Amjevita, 2018)

Monoterapia de la *Psoriasis Vulgaris*

En la patología de psoriasis se emplean los anti-TNF- α como los antirreceptores como lo es el etanercept o los anticuerpos anti-TNF- α , quiméricos como el infliximab, o humanizados como el adalimumab y la anti-IL-12/IL-23 como el ustekinumab. Todos estos medicamentos están indicados en casos graves de psoriasis, tras fracaso terapéutico, en caso de intolerancia o contraindicación de dos de los tres tratamientos sistémicos más importantes, como: fototerapia, metotrexato, ciclosporina. (Bournerias, 2014)

Las terapias biológicas se han estado estudiando en un gran número de pacientes, quienes han demostrado eficacia y tolerancia en artritis psoriásica y psoriasis crónica en placas, tanto de forma moderada como la grave. Sin embargo, la mayoría de estos ensayos clínicos se han localizado en una terapia a corto plazo. (Casado, 2008)

Hay numerosos estudios que se han reducido a los siguientes puntos: a) cuando parece que a los seis meses de tratamiento, la eficacia de los medicamentos tradicionales y biológicos es muy similar; b) el uso de los biológicos continuadamente a largo término que permite conseguir un control continuado de la enfermedad, la cual muestra menos reacciones adversas y un más favorable perfil de seguridad que las terapias clásicas; c) no se necesita con ellos la aplicación de

los complejos regímenes de tratamiento (rotacionales, intermitentes, etc.) y, por último; d) también parece demostrado el fracaso terapéutico de alguno de ellos no significa necesariamente la ineficiencia de los tratamientos restantes. (Casado, 2008)

El Adalimumab, es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1, el cual es totalmente humano, con una marcada especificidad por el TNF- α , con el que se une para bloquear la interacción con sus receptores p55 y p75 en la superficie celular. La unión del adalimumab al TNF- α se realiza en forma de un complejo trimérico de tres moléculas de cada una de ellas, esto ocasiona la neutralización de los efectos biológicos de esta citoquina, que se expresa como: a) inhibición de la activación celular y de su acción proinflamatoria; b) modulación y regulación de algunas moléculas de adhesión, como ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1, responsables de la migración leucocitaria. (Casado, 2008)

Este elimina el déficit de células de Langerhans en la epidermis de las placas psoriásicas y normaliza la diferenciación alterada por los queratinocitos epidérmicos, demostrado mediante la determinación de diversos marcadores (como el grosor epidérmico, queratina 16 y ki-67). El Adalimumab no altera la hipersensibilidad retardada ni la humoral; por lo tanto no modifica los niveles de inmunoglobulinas, células T, B, y natural killer (NK), macrófagos o neutrófilos. (Casado, 2008)

En estas publicaciones se logran citar diversos tratamientos, con diferentes pautas y dosificaciones, y, al igual que sucede con los demás agentes biológicos, en la mayoría de estos ensayos se comenta del adalimumab de la terapia de inducción a corto plazo, así se destaca su eficacia, seguridad, rapidez de acción y comodidad de uso por vía subcutánea, con dosis frecuentes de 40mg semanales, así como 80mg en la semana 0 (al inicio del tratamiento) y luego 40mg cada dos semanas. (Casado, 2008)

Tratamientos Combinados de la *Psoriasis Vulgaris*

En muchos estudios se demuestra que la combinación de terapias de uso tópico es más efectiva que la monoterapia; por lo tanto, esta asociación se halla muy extendida a diferentes

principios activos vía tópica para el tratamiento de la psoriasis, donde muchos son comercializados como pomadas, cremas o incluso lociones. (Armstrong, 2015)

En ese sentido, los corticosteroides potentes son la base principal del tratamiento tópico; sin embargo, tiene el riesgo de atrofia y absorción cutánea cuando estas son aplicadas en grandes superficies y la discutida taquifilaxia o pérdida de eficacia con el uso continuado, entre otros que limitan su uso. Luego están los derivados de vitamina D como el calcipotriol, o los alquitranes, que tiene efecto antiinflamatorio, pero por sí mismos poseen una eficacia modesta y pueden causar irritación. Por último el ácido salicílico, retinoides tópicos como el tazaroteno, o la urea a concentraciones altas, que ejercen un efecto queratolítico, sobre todo en palmas y plantas y cuero cabelludo, aunque su eficacia es moderada en monoterapia y puede llegar a irritar. (Armstrong, 2015)

Estas combinaciones son muy frecuentes más en la combinación de corticosteroides tópicos que son fármacos antiinflamatorios o queratolíticos; pues estos aumentan la absorción de los primeros con mayores respuestas y menos efectos secundarios, y reducen la irritación, también pueden utilizar asociados a la fototerapia. (Armstrong, 2015)

Aproximadamente el 20% de estos pacientes padecen una enfermedad de forma moderada a grave, donde el 25 y el 38% de estos pacientes muestran estar insatisfechos con sus tratamientos tradicionales. Los pacientes que padecen esta patología, el 17% precisa de más tratamientos que los corticosteroides tópicos tradicionales, como lo es la fototerapia o fármacos sistémicos. En ese sentido, en los tratamientos sistémicos tradicionales se encuentran el metotrexato, la ciclosporina, y la acitretina con nuevos tratamientos biológicos, como el ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept y el infliximab. (Wu, 2017)

El tratamiento combinado de productos biológicos con fármacos sistémicos, como el metotrexato, la ciclosporina y la acitretina, que posiblemente ayuda a aumentar la eficacia, y acelerar el inicio de la remisión y disminuir los posibles efectos adversos, en tanto permite reducir las dosis. Cuando estos se combinan con fármacos inmunosupresores, debe considerarse la posibilidad de una mayor inmunodepresión, y deberían reducir la dosis y el período de solapamiento de más de un medicamento inmunosupresor. (Wu, 2017)

Metotrexato

El metotrexato es el tratamiento oral más frecuentemente utilizado para la psoriasis y se ha demostrado que es eficaz. El tratamiento combinado de metotrexato con medicamentos biológicos; por lo tanto, cabe destacar que esta combinación de tratamientos biológicos con el metotrexato no ha demostrado que aumente la toxicidad sobre la médula ósea ni la hepatotoxicidad del metotrexato. (Wu, 2017)

Tabla 5 Tratamientos tradicionales y biológicos para el tratamiento combinado en psoriasis

Tratamiento combinado	Fuente	Dosificación	Comparación	Tipo de estudio
Metotrexato + ustekinumab	Puig, ¹³ 2012	Ustekinumab, 90 mg (aumento transitorio en la frecuencia de inyecciones) + metotrexato, 10 mg/semana	No	Informe de casos
Metotrexato + adalimumab	Philipp et al., ¹⁴ 2012	Dosis estándar de adalimumab + metotrexato, 12,4 ± 4,5 mg/semana	No	Revisión retrospectiva
Metotrexato + infliximab	Dalaker y Bonesronning, ³¹ 2009	Infliximab, 3 mg/kg, en las semanas 0, 2, 6, y después cada 8 semanas + metotrexato, 7,5-15 mg/semana	No	Revisión retrospectiva
	Wee et al., ²⁷ 2012	Infliximab, 3 o 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6, y después cada 8 semanas + metotrexato, 5-20 mg/semana	No	Revisión retrospectiva
Metotrexato + etanercept	Gottlieb et al., ³ 2012	Etanercept, 50 mg dos veces a la semana × 12 semanas y después 50 mg/semana × 12 semanas + metotrexato, 7,5-15 mg/semana	Etanercept en monoterapia (50 mg dos veces a la semana × 12 semanas y después 50 mg/semana × 12 semanas)	Estudio controlado aleatorizado
	Zachariae et al., ³⁸ 2008	Etanercept, 50 mg dos veces a la semana × 12 semanas y después 25 mg dos veces a la semana × 12 semanas + metotrexato, dosis estable × 3 meses	Etanercept (50 mg dos veces a la semana × 12 semanas y después 25 mg dos veces a la semana × 12 semanas) + metotrexato (dosis estable × 3 meses y después 4 semanas en dosis decrecientes)	Estudio controlado aleatorizado abierto
	Gelfand et al., ⁴⁰ 2008	Etanercept, 50 mg dos veces a la semana × 12 semanas, y después continuar con 50 mg/semana × 12 semanas, o suspenderlo + metotrexato, dosis estable	Etanercept en monoterapia (50 mg dos veces a la semana × 12 semanas, y después continuar con 50 mg/semana × 12 semanas o suspenderlo)	Estudio controlado aleatorizado abierto
	Driessen et al., ¹⁷ 2008	Etanercept, 50 mg dos veces a la semana × 12 semanas, y después etanercept, 25 mg/semana dos veces a la semana × 12 semanas + metotrexato, 2,5-35 mg/semana	No	Serie de casos
Ciclosporina + etanercept	Yamauchi y Lowe, ¹⁸ 2008	Ciclosporina, 200 mg dos veces al día hasta un PASI-50, y después etanercept, 50 mg/semana mientras se reduce la dosis de ciclosporina	No	Serie de casos
	Lee et al., ⁴⁶ 2010	Ciclosporina, 200 mg/día + etanercept, 50 mg/semana	No	Serie de casos
Ciclosporina + adalimumab	Karanikolas et al., ³³ 2011	Ciclosporina, 2,5-3,75 mg/kg/día + adalimumab, 40 mg/semana	Ciclosporina (2,5-3,75 mg/kg/día) en monoterapia o adalimumab (40 mg/semana)	Estudio clínico no aleatorizado abierto
Acitretina + etanercept	Gisoni et al., ⁵³ 2008	Etanercept, 25 mg/semana + acitretina oral, 0,4 mg/kg/día	Etanercept en monoterapia (25 mg/semana) o acitretina oral (0,4 mg/kg/día)	Estudio controlado aleatorizado

Nota: Wu, 2017

Metotrexato y ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G que se une a la subunidad p40 de IL-12 y la IL-23. La dosis de este depende del peso de la persona, con una dosis de 45mg o 90mg cada doce semanas en un paciente que pesa aproximadamente 100kg. Los

pacientes que no responden a la monoterapia con ustekinumab, se observó que el tratamiento combinado puede ser útil en pacientes que padecen artritis psoriásica. (Wu, 2017)

El éxito de esta combinación de metotrexato y ustekinumab es destacada en el caso de un paciente que no había respondido al tratamiento con psoralenos y UVA (PUVA), ciclosporina, infliximab, etanercept, y diversos tratamientos combinados, entre ellos: etanercept/metotrexato, etanercept/metotrexato/acitretina, adalimumab/efalizumab/ciclosporina, ciclosporina/adalimumab, en ese sentido, la respuesta a estos regímenes y combinaciones habían perdido su eficacia lentamente, luego de algunos meses. (Wu, 2017)

Por lo anterior, el tratamiento con ustekinumab mostró una leve mejoría en el plazo de un mes, aunque la respuesta al final se perdió como con los otros tratamientos del paciente. Al añadir 10mg de metotrexato a este régimen terapéutico junto con un ligero aumento en la frecuencia de las inyecciones, el paciente logró recuperar la respuesta con un control mantenido. (Wu, 2017)

Metotrexato y adalimumab

El adalimumab que es un anticuerpo monoclonal completamente humano aprobado para su uso contra la psoriasis en placas en una dosis de 80mg en la semana cero, 0,4mg en la primera semana y luego 40mg cada dos semanas. En una revista retrospectiva se evaluó las respuestas del tratamiento combinado con una dosis estándar de adalimumab, sin dosis de carga en algunos pacientes y la dosis del metotrexato fue de $12,4 \pm 4,5$ mg por semana. (Wu, 2017)

En el estudio el 27 de los 32 pacientes, se observó una respuesta de muy buena a moderada, la cual se define por una puntuación de 0, 1, 2 ó 3 en la evaluación global del médico (EGM). Este tratamiento combinado mostró un buen perfil de seguridad de los acontecimientos adversos (AA) limitados a infecciones leves, molestias abdominales y diarrea. Por otra parte, el adalimumab se suspendió en un paciente por una infección recurrente, y, las molestias digestivas mejoraron al ajustar la dosis del metotrexato. (Wu, 2017)

Metotrexato e infliximab

El infliximab es un antagonista del TNF- α , y a su vez, un anticuerpo monoclonal quimérico que ha demostrado ser eficaz en una dosis de 5mg/kg para el tratamiento de la

psoriasis. También aprobado para su uso en combinación con azatioprina con una dosis de 3mg/kg de infliximab y 5mg/kg de metotrexato o infliximab en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn. (Wu, 2017)

Por otra parte, se realizó una revisión retrospectiva en 23 pacientes con psoriasis que fueron tratados con 3mg/kg de infliximab combinado con metotrexato de manera intramuscular (7,5-15mg por semana), con lo cual ninguno de estos pacientes habían respondido al tratamiento con metotrexato, ciclosporina o PUVA, y las infusiones de infliximab se administraron en las semanas 0, 2, 6 y luego cada ocho semanas, si estos pacientes mantuvieran esta respuesta después de seis meses de tratamiento, los intervalos de infusión se prolongaron de nueve a catorce semanas, donde la mayoría recibió tratamiento de estas infusiones cada ocho a diez semanas. (Wu, 2017)

De estos pacientes 21 alcanzaron una mejoría del 50% en la semana catorce del tratamiento, el resto de los pacientes continuaron con el tratamiento manteniendo su mejoría. Dentro de los efectos de los tratamientos se encuentran la cefalea, los mareos y una tromboembolia en un paciente con múltiples otros factores de riesgo. No se comunicaron casos de hepatotoxicidad, lo cual habiualmente se observan con el tratamiento del metotrexato. (Wu, 2017)

Resulta muy conveniente que el infliximab se administre conjuntamente con el metotrexato para así inhibir la formación de los anti fármacos, también reduce dicha inmunogenicidad. (Wu, 2017)

Metotrexato y etanercept

El etanercept que también es un antagonista del TNF- α , utilizado para la psoriasis de moderada a grave en dosis de 50mg dos veces a la semana durante tres meses y luego 50mg una vez a la semana. Dentro de las recomendaciones actuales para los pacientes con artritis psoriásica se encuentra aprobado el uso de etanercept con metotrexato para los pacientes que no han respondido al metotrexato solo. (Wu, 2017)

Los estudios controlados aleatorios han demostrado una eficacia superior al tratamiento combinado de etanercept con metotrexato en comparación con etanercept en monoterapia e la psoriasis. Dentro del mayor estudio realizado, en el cual participó 478 pacientes durante 24

semanas, a quienes se le administró etanercept en dosis de 50mg dos veces a la semana durante las primeras doce semanas y luego 50mg cada semana durante las mismas doce semanas con un grupo que, además de 50mg/semana de etanercept, también recibió metotrexato en dosis de 7,5-15mg/semana. Los resultados mostraron que el 77,4% de los pacientes del grupo que recibió la combinación obtuvo un 75% de mejoría de la enfermedad en comparación con el 60,3% del grupo que recibió la monoterapia. (Wu, 2017)

En otro estudio aleatorizado abierto de 24 semanas, se describió el efecto al añadir etanercept al régimen terapéutico de pacientes que no habían respondido o tenido una escasa respuesta al metotrexato durante tres meses. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir etanercept con metotrexato de forma continua, o etanercept con metotrexato en dosis bajas hasta suspenderlo durante un período de cuatro semanas. (Wu, 2017)

Y el etanercept se administró en dosis de 50mg dos veces a la semana durante doce semanas y luego 25mg dos veces a la semana durante doce semanas. De estos pacientes que recibieron la combinación del etanercept y el metotrexato en comparación con los que habían recibido etanercept y metotrexato en dosis bajas, el 66,7 frente al 37% se estimó que alcanzaron un “blanqueamiento total” o “casi total”, y también se observó un mejoramiento en el PASI-75 tanto en la semana doce como en la 24 en el grupo de la combinación. (Wu, 2017)

Ciclosporina

La ciclosporina, es un potencial inmunosupresor, por lo que sería el fármaco menos recomendado en la combinación, aunque su eficacia es alta y podría utilizarse de manera puntual en casos seleccionados. (Armstrong, 2015)

Ciclosporina y etanercept

Se evaluaron ocho pacientes que recibieron 200mg dos veces al día hasta alcanzar un PASI-50, en el momento que se introdujo el etanercept en dosis de 50mg/semana; mientras la ciclosporina era simultáneamente suspendida. Por lo tanto, el tratamiento combinado mantuvo la respuesta obtenida mientras duró la reducción gradual, así como doce semanas después de que esta se hubiera concluido. (Wu, 2017)

Luego administraron 200mg/día de ciclosporina con etanercept en dosis de 50mg/semana a siete pacientes hasta que mejoraran los síntomas. Estos siete pacientes mostraron progresos con mejorías del PASI del 94,9%, luego del tratamiento de acondicionamiento, el cual duró una media de 6,85 semanas. Y por último, un pequeño estudio piloto con pacientes con artritis psoriásica se le añadió ciclosporina en dosis de 3mg/kg/día a quienes no habían presentado una respuesta dermatológica inadecuada al etanercept. Donde nueve pacientes lograron un PASI-75 en la semana 24, quienes presentaron entre los AA un empeoramiento de la hipertensión y un aumento de la creatinina. (Wu, 2017)

Ciclosporina y adalimumab

En esta combinación de ciclosporina y la de adalimumab se evaluó en un estudio abierto con pacientes que padecían psoriasis y artritis psoriásica, quienes son resistentes al tratamiento al metotrexato. Este estudio demostró una puntuación PASI-50, luego de doce meses de tratamiento en el 95% de los pacientes que recibieron el tratamiento combinado, en comparación con una puntuación PASI-50 del 85 y el 65% en los que recibieron el adalimumab y la ciclosporina en monoterapia. (Wu, 2017)

Ciclosporina y apremilast

En un estudio reciente se destacó el uso de la ciclosporina y el apremilast en un hombre de 45 años que previamente no había respondido o desarrollado reacciones adversas al metotrexato, la fototerapia, el ustekinumab, adalimumab y el etanercept. Y se reinició la ciclosporina en dosis de 100mg dos veces al día, después de un “descanso sin ella” de dos años debido a su administración continua en dosis de 400mg/día, lográndose un blanqueamiento total. (Wu, 2017)

Acitretina

La acitretina es un retinoide oral utilizado en monoterapia para el tratamiento de la psoriasis tanto la forma pustulosa como en placas. Debido a que la acitretina como monoterapia no es tan eficaz como la mayoría de los otros tratamientos de la psoriasis, por lo general, se prescriben en combinación con otros tratamientos, en especial la fototerapia, (Wu, 2017)

Muchos autores consideran que la acitretina es como el fármaco ideal para su uso combinado con medicamentos biológicos; pues aumentan la respuesta sin riesgo de inmunosupresión añadida. (Armstrong, 2015)

Acitretina y etanercept

En un estudio aleatorio de 24 semanas se incluyó 60 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a recibir la combinación de etanercept en una dosis de 25mg/semana y acitretina de manera oral en una dosis de 0,4mg/kg/día, en dicha prueba 18 pacientes con solo etanercept con una dosis de 25mg dos veces a la semana y 22 con solo acitretina oral con una dosis de 0,4mg/kg/día. (Wu, 2017)

Al llegar la semana 24, se observó un PASI-75 en el 44% de los pacientes que recibieron tratamientos combinados, en el 45% de los que recibieron el etanercept en monoterapia y en el 30% de los tratados con acitretina en monoterapia. En ese sentido, la mejoría del área superficial corporal en la semana 24 fue del 78% en el grupo con la combinación, el 80% en el grupo de etanercept y el 46% en el grupo de acitretina. (Wu, 2017)

Los perfiles de seguridad fueron los mismos en los cuatro grupos. Cabe destacar que este estudio señaló que el etanercept en combinación con la acitretina fue igual de eficaz que utilizar el etanercept en monoterapia. Así que los grupos con etanercept en monoterapia y el de tratamiento combinado tuvieron mayor mejoría que el de acitretina sola. (Wu, 2017)

Acitretina y apremilast

Se publicó un caso de un blanqueamiento total de una psoriasis palmoplantar en una mujer de 66 años. Dicha paciente no había respondido previamente a varios corticosteroides tópicos, un ungüento que combinaba dipropionato de betametasona y calcipotriol, y un gel de tazaroteno al 0,1%. (Wu, 2017)

El tratamiento sistémico se inició con la acitretina con una dosis de 10mg/día que luego se aumentó a 20mg/día, combinado durante diez meses con tratamiento con un láser de excímeros quincenal. Luego de diez meses, la paciente no pudo continuar el tratamiento con el láser de excímeros y se inició el apremilast en dosis crecientes hasta los 30mg dos veces al día. Después de tres meses de tratamiento combinado de acitretina con apremilast. (Wu, 2017)

Tratamiento con Fototerapia

La combinación de la radiación ultravioleta (UV) con corticosteroides tópicos puede llegar a acelerar la respuesta terapéutica; sin embargo, no influye en el resultados final, y podría incluso favorecer una recurrencia más rápida; por lo tanto podría ser útil su aplicación en zonas poco accesibles a la radiación, como lo son pliegues o el cuero cabelludo. (Armstrong, 2015)

Luego está la combinación de fototerapia con análogos de vitamina D o retinoides tópicos, sin embargo, no hay datos concluyentes que sugieran un aumento de eficacia, aunque parece más probable, pero la irritación que en ocasiones generan y que limitan su uso. (Armstrong, 2015)

Por otra parte, la asociación de fototerapia y metotrexato puede llegar a potenciar los efectos de ambos tratamientos, pero se debe valorar el riesgo/beneficio; pues ambos podrían aumentar la inmunosupresión, y, por lo tanto, el riesgo al cáncer cutáneo no melanoma, aunque este todavía no está demostrado. Y además de que el metotrexato podría inducir fototoxicidad aguda al asociarse a radiación UV. (Armstrong, 2015)

Así como la asociación de fototerapia y ciclosporina está desaconsejada por el riesgo de incremento de la carcinogénesis cutánea por inmunosupresión de ambos tratamientos. (Armstrong, 2015)

Realizaron un estudio durante el cual 30 pacientes recibieron tratamiento con etanercept, con una dosis de 50mg dos veces a la semana durante doce semanas, después de lo cual la mitad recibió el tratamiento con UVB de BE tres veces a las semana durante doce semanas y una dosis de 50mg/semana de etanercept. Donde la semana 24, el 53% de los pacientes del grupo recibieron la combinación habían alcanzado un PASI-75, mientras que solo el 47% de los quienes recibieron la monoterapia lograron resultados similares. (Wu, 2017)

En otro estudio se evaluaron el etanercept, con una dosis de 50mg/semana, con UVB de BE en 75 pacientes que no habían alcanzado una mejoría PASI-90, luego de doce semanas con el etanercept en monoterapia. En la semana 16, estos pacientes recibieron tres sesiones semanales de fototerapia, el 43% alcanzó una mejoría de PASI-90 en comparación con el 3% del grupo con monoterapia. (Wu, 2017)

Este tratamiento combinado alcanza una mayor mejoría en la psoriasis, donde idealmente, este permitiría la reducción de la dosis de algunos tratamientos individuales, la mayor inmunodepresión puede aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias e infecciones y, por lo tanto debe minimizarse. (Wu, 2017)

Metotrexato

El metotrexato es un análogo de la aminopterina, la cual es una antagonista del ácido fólico introducido en 1948 para el tratamiento de la leucemia aguda pediátrica., al que sustituyó por su perfil de toxicidad más favorable. (Puig, 2014)

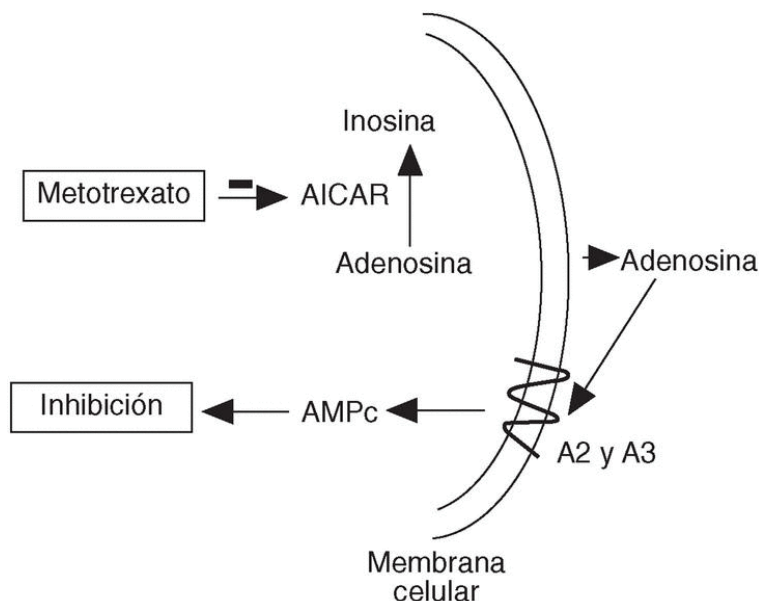
El metotrexato es el agente quimioterapéutico más comúnmente usado por los dermatólogos para el tratamiento no solo de psoriasis sino también en otras enfermedades como: pitiriasis rubra pilaris, sarcoidosis, dermatomiositis y enfermedades linfoproliferativas esto incluye pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda, papulosis linfomatoidea y linfoma cutáneo de células T. (Cedeño, 1993)

Mecanismo de Acción

Se han demostrado diversos mecanismo de acción, entre los cuales se destaca por su trascendencia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias la promoción de la liberación de adenosina con la consiguiente supresión de la inflamación. (Puig, 2014)

El metotrexato inhibe la proliferación de las células neoplásicas e impide así la síntesis de *novo* de purinas y pirimidinas como consecuencia de la inhibición irreversible de la dihidrofolato reductasa, responsable de la producción de tetrahidrofolato; aunque la administración de dosis elevadas de ácido fólico o folínico este puede revertir efecto. (Puig, 2014)

Figura 12 Mecanismo de Acción del Metotrexato



Nota: Ortíz, 2001

Farmacocinética del Metotrexato

El metotrexato se puede administrar por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa; y, para el tratamiento de la psoriasis, la dosis habitual es de 7,5 hasta 25mg por semana; por lo tanto, casi siempre se emplea la vía oral o subcutánea. De acuerdo con lo anterior, la biodisponibilidad del metotrexato por la vía oral, ya sea en dosis bajas o altas (casi en un 70%), puede variar entre una persona a otra; por lo que a dosis mayores de unos 15mg/semana este disminuye hasta en un 30%; pues la absorción de este es por el tracto gastrointestinal. (Puig, 2014)

La absorción oral del metotrexato, se produce fundamentalmente en el yeyuno proximal, esta no se ve reducida por la ingesta de alimentos, pero sí en el contexto de mala absorción o enfermedad inflamatoria intestinal; mientras la biodisponibilidad del metotrexato administrado por vía parenteral es similar, en forma independiente de la vía. (Puig, 2014)

La absorción del 10% del metotrexato es objeto de la conversión hepática en un metabolito parcialmente inactivo, como lo es el 7-hidroximetotrexato, lo que reduce las concentraciones plasmáticas de metotrexato. Y la capacidad de catabolización de metotrexato a

7-hidroximetotrexato por medio del aldehído oxidasa es muy variable; por lo tanto, los catabolizadores rápidos tienen una menor repuesta terapéutica a metotrexato. (Puig, 2014)

Aproximadamente el 70% del metotrexato se liga a proteínas plasmáticas, en especial la albúmina. En este caso, del 50 al 90% de la droga es excretada sin cambios por la orina en 48 horas, por lo general en las primeras 8 horas, y la solubilidad en la orina es proporcional al pH urinario; el cual precipita en orinas ácidas a concentraciones de 2 por 10mol/L o mayores, pero a un pH de 7 su solubilidad es de 10 veces mayor, por lo que la alcalinización de la orina puede llegar a retardar su absorción y promover su eliminación. (Cedeño, 1993)

En lo que se refiere a su distribución, un 35-50% del metotrexato circulante ya que se une a albúmina y que alcanza sus máximas concentraciones en el riñón, el hígado, vesícula biliar, el bazo, la piel y los hematíes; la concentración en estos últimos puede reflejar la posible toxicidad hematológica y la acumulación hepática del fármaco. (Puig, 2014)

En lo que se refiere al aclaramiento del metotrexato, el 65-80% del medicamento se excreta por los riñones sin metabolizar (en su mayor parte en las primeras doce horas luego de la administración) y en un 20-35% es objeto de secreción biliar y se metaboliza o transfiere a otros compartimentos. Y la filtración glomerular es la principal responsable de la excreción renal, así es menos importante la secreción y reabsorción tubulares. (Puig, 2014)

La semivida terminal del metotrexato en suero es aproximadamente de siete a diez horas, aunque puede prolongarse hasta 26 horas en algunos pacientes; por lo tanto, las concentraciones intraeritrocitarias permanecen estables durante nueve días, mientras que las séricas se vuelven indetectables al cabo de 52 horas. (Puig, 2014)

Indicaciones Terapéuticas del Metotrexato

El metotrexato está indicado en adultos como tratamiento sistémico en la Psoriasis en placas moderada-grave, la psoriasis palmoplantar, la eritrodermia psoriásica, la psoriasis ungueal, la psoriasis pustulosa generalizada, y en especial en los casos en los cuales se asocia a artritis psoriásica. (Carretero, 2016)

Sin embargo, es una buena alternativa terapéutica en psoriasis ante la falta de respuesta a otros tratamientos, como los tópicos (en los que se encuentra los corticosteroides, derivados de la

vitamina D), acitretina, PUVA/UVB de banda ancha-estrecha o no disponibilidad o rechazo de los anteriores. A pesar de no tener aprobación para su uso en niños, sin embargo, sí la tiene para la artritis reumatoide infantil, que está muy extendido su uso en esta población, como indicación compasiva, por lo que suele ser bien tolerado y el control de riesgo de toxicidad es similar al uso en adultos. (Carretero, 2016)

Posología y vías de administración en psoriasis

El uso principal del metotrexato en psoriasis es en monoterapia, aunque también se puede combinar con los demás fármacos antipsoriásicos (como lo es la fototerapia, ciclosporina, acitretina) o con los nuevos medicamentos biológicos aprobados (como los anti-TNF, ustekinumab), y así con el fin de intensificar y alcanzar el objetivo terapéutico, o impedir la formación de anticuerpos inhibidores de anti-TNF que reducen la eficacia de estos medicamentos. (Carretero, 2016)

Mediante varias proposiciones históricas para determinar la dosificación eficaz del metotrexato en la psoriasis. Para ilustrar en dosis bisemanales de 50-75mg por vía parenteral, con dosis mínimas diarias de 0,5-0,6mg cada cuatro a seis horas durante diez días seguidos al mes; asimismo se ha valorado la aplicación de este en forma tópica directa a las placas de psoriasis, y también se ha consolidado su administración en pauta semanal en dosis única o repartida en tres dosis cada doce horas por un período de 24 horas. (Carretero, 2016)

Y el rango terapéutico del metotrexato (MTX) en psoriasis es según su ficha terapéutica, la cual puede variar de 7,5 a 30mg, hay evidencia que el aumento de dosis por encima de los 20mg no suele conseguir mayor beneficio terapéutico en psoriasis, pero debido a su toxicidad potencial, no es conveniente sobrepasar la dosis de 25mg/semana; sin embargo, en la práctica se suele iniciar el tratamiento con una dosis de 10-15mg/semana. (Carretero, 2016)

En el mercado el metotrexato se encuentra disponible en forma de comprimidos, jeringuillas precargadas y viales de administración intravenosa. Por lo general, se administra de manera oral, esta resulta la vía preferida por los pacientes. También se halla disponible la vía subcutánea, para reducir sus efectos gastrointestinales y aumentar la eficacia terapéutica. Esta vía es la preferida por los pacientes con psoriasis extensa y/o grave, donde hay que valorar la necesidad de iniciar con dosis medias altas de metotrexato (15-20mg/semana). (Carretero, 2016)

Por lo tanto, la principal ventaja de la administración subcutánea es que posee una mayor biodisponibilidad; lo cual ha demostrado que cuando se pasa de la vía oral a la administración subcutánea del metotrexato (manteniendo su dosis) y el aumento de la efectividad de la artritis reumatoide se acompaña de un incremento en los niveles de poliglutamato intraeritrocitario, aunque pueden ser necesarios seis meses hasta alcanzar el nuevo estado de equilibrio. (Puig, 2014)

Toxicidad y efectos secundarios

El 30% de los pacientes tratados con metotrexato llegan a presentar algún tipo de toxicidad, la cual suele ser de leve a moderada en la mayoría de los casos, y bien pueden llegar a ser letal en un porcentaje reducido de pacientes. (Carretero, 2016)

Por lo tanto, la toxicidad del metotrexato depende de la concentración extracelular del fármaco (refiriéndose a la dosis), así como del tiempo de exposición a este (refiriéndose a la duración del tratamiento). En la mayoría de las reacciones adversas vinculadas con el uso del metotrexato en dosis bajas semanales para el tratamiento de la psoriasis en lesiones leves (hematológicas, hepáticas y pulmonares). (Carretero, 2016)

Sin embargo, el aspecto más difícil del uso del metotrexato es el concerniente a la toxicidad hepática potencial; por lo tanto, la Academia Americana de Dermatología recomienda que se realice una biopsia hepática al inicio de la terapia, para considerar el ratio de riesgo/beneficio, y en relación con este procedimiento se deben de tomar en cuenta algunas excepciones: (Cedeño, 1993)

Tabla 6 Contraindicaciones para biopsia hepática inicial

<ul style="list-style-type: none"> * Pacientes de edad avanzada * Obesidad marcada * Enfermedad aguda como psoriasis pustular * Contraindicaciones médicas: Insuficiencia cardíaca PT y PTT prolongado * Terapia corta con metotrexate

Nota: Cedeño, 1993

Estos datos se basan en la aceptación general; sin embargo, el riesgo de cirrosis es relativamente bajo cuando la dosis total está por debajo de 1,5g. Por lo tanto, se recomienda que luego de cada 1,5g de dosis acumulada de metotrexato, dos semanas más tarde de la última dosis, se le practique la biopsia hepática al paciente. Y se le deben realizar biopsias más frecuentes, donde cada 1g de dosis acumuladas, cuando existe uno o más factores de riesgo de hepatotoxicidad. (Cedeño, 1993)

Tabla 7 Factores de riesgo de Hepatotoxicidad

<ul style="list-style-type: none">* Dosis acumulada de metotrexate* Antecedentes de ingesta de alcohol* Antecedente de enfermedad hepática* Alteraciones de las pruebas de función hepática* Diabetes mellitus* Obesidad* Disminución de la función hepática* Exposición significativa a drogas hepatotóxicas
--

Nota: Cedeño, 1993

De una manera esporádica, es posible que llegue a aparecer erosiones de las placas de psoriasis tras las primeras tomas del medicamento, habitualmente son de carácter leve y cuya única peculiaridad es la de reconocer este fenómeno para no interpretar la falta de respuesta al metotrexato y así subir con lentitud la dosis. (Carretero, 2016)

Tabla 8 Efectos Secundarios del Metotrexato

<ul style="list-style-type: none"> * Generales: Cefalea, fiebre, escalofríos, fatiga * Piel: Prurito, dolor, urticaria, alopecia leve reversible, equimosis, ulceraciones de lesiones psoriáticas, reactivación de respuesta fototóxica * Sanguíneas: Depresión de médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia * Gastrointestinal: Estomatitis aftosa, náuseas, diarreas, vómitos, enteritis anorexia, hepatotoxicidad, faringitis, * Genitourinario: Azoemia, hematuria microscópica, cistitis, oligospermia transitoria, espermatogénesis anormal, oogénesis defectuosa, teratogénesis, desajuste menstrual, nefropatía. * Neurológico: Cefalea, vértigo, somnolencia, visión borrosa, depresión

Nota: Cedeño, 1993

Calidad de vida en el paciente con psoriasis

Como la psoriasis es una enfermedad que afecta la calidad de vida de los pacientes, lo cual se relaciona con la extensión de la afectación y la intensidad de las manifestaciones clínicas. Por ello, se ha asociado sentimientos dolorosos de incomodidad social y estigmatización, con la previsión de ser rechazados y, en ocasiones, surge interferencia en el trabajo, las relaciones y las actividades de la vida diaria. (García-Sánchez, 2017)

Como la psoriasis vulgaris tiene poca sintomatología clínica y suele cursar con escaso prurito, excepto cuando afecta las palmas de las manos, plantas de los pies o pliegues dérmicos, donde suele causar molestias locales y prurito que en muchas ocasiones suele ser muy intenso. Esta sintomatología puede acompañarse de una marcada afectación psicológica con reducción de la autoestima y problemas de relación social en casos severos por temor al rechazo, lo cual afecta la calidad de vida de las personas. (Vinaccia, 2008)

En referencia al concepto de “calidad de vida” es complejo, global, inclusivo y multidisciplinario, en especial cuando se trata de una enfermedad crónica como lo es la psoriasis.

En un inicio este concepto consistía en el cuidado de la salud personal, para que luego se convirtiera en una preocupación por la salud e higiene pública. (Vinaccia, 2008)

Este concepto incluye términos afines, como la salud y el bienestar, los cuales se ven realmente afectados cuando aparece esta enfermedad crónica, con la que el paciente puede llegar a experimentar el empobrecimiento de sus actividades diarias, el progresivo o permanente acortamiento de las propias posibilidades, el daño a su autoconcepto y el sentido de la vida, así como la aparición de estados depresivos. (Vinaccia, 2008)

Por lo general, las enfermedades crónicas suelen dañar de manera importante varios aspectos de la vida de los pacientes, desde la fase inicial aguda, en la que sufren un periodo de crisis caracterizado por un desequilibrio físico, social y psicológico acompañado de ansiedad, miedo y desorientación, hasta la asunción del carácter crónico del trastorno, lo cual implica en mayor o menor medida cambios permanentes en su actividad física, laboral, social, condición que suele durar toda la vida. (Vinaccia, 2008)

También se ha encontrado además que los pacientes con diversas enfermedades crónicas, quienes gozan de un alto nivel de satisfacción en relación con el apoyo social que manifiestan un mejor grado de adaptación a la enfermedad, y es más importante la percepción que logra tener el paciente de los adecuados aspectos del soporte social que realmente recibe. (Vinaccia, 2008)

CAPITULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describen los aspectos metodológicos del proceso que incluye: enfoque, diseño, unidades de análisis y los criterios de inclusión y de exclusión de las fuentes de información.

Enfoque de la Investigación

Según el problema propuesto y los objetivos descritos, el tipo de investigación que se realizó en esta investigación, determina un enfoque cualitativo, esto de acuerdo con el registro de información; asimismo y según el diseño metodológico se consideraron las orientaciones transversales, analíticas y retrospectiva o prospectiva, mismas que se fundamentan en el período y ocurrencia de los datos.

Según Sampieri (2008), un enfoque cualitativo es:

Enfoque cualitativo lo que nos modela es un proceso inductivo contextualizado en un ambiente natural, esto se debe a que en la recolección de datos se establece una estrecha relación entre los participantes de la investigación sustrayendo sus experiencias e ideologías en detrimento del empleo de un instrumento de medición predeterminado. En este enfoque las variables no se detienen con la finalidad de manipularse experimentalmente, y esto nos indica que se analiza una realidad subjetiva además de tener una investigación sin potencial de réplica y sin fundamentos estadísticos. (p.8)

Como se menciona anteriormente, el enfoque de esta investigación es cualitativo, porque no requiere de datos estadísticos, para el avance del tema y de la misma investigación, tampoco requiere de entrevistas para llevar a cabo los resultados, solo consta de los artículos científicos adecuados para el completo desarrollo de la investigación acerca de la *psoriasis vulgaris*.

Diseño Metodológico

El diseño metodológico de esta investigación, son los diseños transversal, descriptivo y retrospectivo, no todas las investigaciones tienen un mismo diseño de la metodología, esto puede variar según el enfoque que se le dé a la investigación.

Transversal: (Muggenburg, 2008) indica que “son aquellos estudios en los que se recolectan datos en un solo momento, en un tiempo único. Su propósito se centra en describir variables y analizar su comportamiento en un momento dado” (p.8)

Descriptivo: según Sampieri (2008), los estudios descriptivos permiten detallar situaciones y eventos, es decir, como es y cómo se manifiesta determinado fenómeno y busca especificar propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis. (p.8)

Retrospectivo: de acuerdo con Muggenburg (2008), “los estudios retrospectivos son aquellos estudios en los cuales se indaga sobre hechos ocurridos en el pasado” (p.8)

De acuerdo con lo anterior, el diseño metodológico es de carácter transversal; pues este se basa en las referencias bibliográficas de los últimos cinco años de investigación de los artículos científicos; además es descriptiva, por que describe los eventos y los detallan de una manera muy específica, en los cuales se incluye en dónde fueron realizados los artículos; y, por otra parte, es retrospectiva porque dichos artículos científicos utilizados en la investigación, se basan en hechos que pasaron mucho antes de que estos fueran publicados.

La investigación tiene método descriptivo, pues en sus artículos detallan las diferentes situaciones que viven las personas con psoriasis, como lo es la descripción de los síntomas, y en exclusiva los diferentes tratamientos disponibles en todo el mundo. Es muy importante tomar en cuenta que estos estudios la cantidad de personas que son sometidas al estudio, o en este caso a la comunidad que va dirigida la investigación. Dicho esto el fenómeno que se estudia es el tratamiento aplicado como monoterapia o terapia combinada con Adalimumab.

Tabla 9 Tabla de Operacionalización

Objetivos Específicos	Variable	Definición Conceptual	Definición Instrumental
Determinar los efectos terapéuticos de la monoterapia y la terapia combinada con Adalimumab en el manejo de los pacientes que presentan psoriasis vulgaris	-Efectos Terapéuticos	-Defina qué son efectos terapéuticos y coloque la referencia	Datos de las diferentes fuentes bibliográficas, como los son los artículos científicos, proporcionados por el BINASS, y las bibliotecas virtuales de la Universidad Internacional de las Américas (UIA) y Universidad Iberoamericana (UNIBE)
Caracterizar los aspectos respecto al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes que padecen psoriasis vulgaris cuando se trata de la monoterapia y la terapia combinada con Adalimumab	-Aspectos	-Defina con una referencia que son aspectos	-Los datos se obtendrán de las diferentes fuentes bibliográficas consultadas a lo largo de la investigación.
Comparar las ventajas y desventajas en	-Ventajas y	-Defina que son ventajas y desventajas	Los datos serán obtenidos de las

relación a nivel de efectividad de la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada en los pacientes con psoriasis vulgaris	desventajas	y coloque las referencias	diferentes bases de datos y artículos científicos.
--	-------------	---------------------------	--

Criterios de Inclusión y exclusión

Criterio de Inclusión:

En esta investigación, los artículos que se incluyen hacen referencia a la patología de psoriasis, los tipos de la misma, tratamientos, diagnósticos diferenciales, descripción de las diferentes terapias biológicas. En cuanto a los años de los artículos se incluyó que estos no fueran muy viejos, se puso como fecha límite de diez años de antigüedad de estos. Los artículos fueron enfocados a todo el mundo, no solamente en Latinoamérica, sino que también abarca países Europeos.

Criterio de Exclusión:

En esta investigación, los artículos excluidos, fueron los que no estuvieran relacionados con la patología en estudio, también los que tuvieran un rango de más de diez años de publicación.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se expondrá el análisis de resultados obtenidos a partir de los artículos encontrados con respecto a los objetivos que se plantearon en esta investigación

Variable #1. Efectos terapéuticos de la monoterapia y la terapia combinada con Adalimumab

Balato (2014), analizó las células de la piel psoriásica la cual se encuentra aumentada en la patogenia de la enfermedad en general, la cual impulsa el Th1 y también interviene la contribución de la IL-17, en donde esta interleucina se verá disminuida con la presencia del antagonismo del TNF- α , además que también involucra la IL-23A de manera temprana.

Como menciona el autor, parte de los efectos terapéuticos del adalimumab aplicado solamente como monoterapia, es que este mecanismo llega a involucrar una red de citoquinas inflamatorias, las cuales ayudan a impulsar la patogénesis de la enfermedad. Dicho tratamiento se asoció a mejoras en la disminución de las lesiones de la piel, se basa en las puntuaciones de la PASI, BSA, PGA y DLQI, también otro efecto vinculado al tratamiento es la disminución del grosor epidérmico al término de la semana 16. Esta mejora se relaciona con la reducción de la expresión génica de las citoquinas Th17.

Por otra parte, la IL-17 se mostró aumentada en los pacientes con psoriasis, pero se disminuyó con el tratamiento del adalimumab, sin embargo, no se encontraron variaciones en las citoquinas Th17, lo cual sugiere que estas terapias TNF- α no afecta en absoluto las vías de las citoquinas de Th17. (Balato, 2014)

En muchos casos, la Th1 y las citoquinas derivadas de Th17 aumentan las lesiones en la piel de los pacientes con psoriasis; sin embargo, se desconoce como la IL-17 puede contribuir a la enfermedad y, por ende, a la inflamación de la piel. Por lo tanto, al adalimumab se le atribuye el efecto de disminución de la expresión de ARNm por medio de la vía Th17 en la piel de las personas con estas lesiones. (Balato, 2014)

En Chiricozzi (2017), realizó un estudio durante nueve años, en los cuales se estudia los efectos que tiene el adalimumab en el tratamiento como monoterapia en personas con psoriasis y muchas de ellas con lesiones articulares a consecuencia de esta enfermedad, demostró que el adalimumab actúa de manera mucho más rápida que cualquier otro medicamento, y en cuanto a las lesiones articulares tuvieron una disminución de la intensidad del dolor; por lo tanto, estos pacientes tuvieron un PASI 75 dentro de las doce semanas de tratamiento.

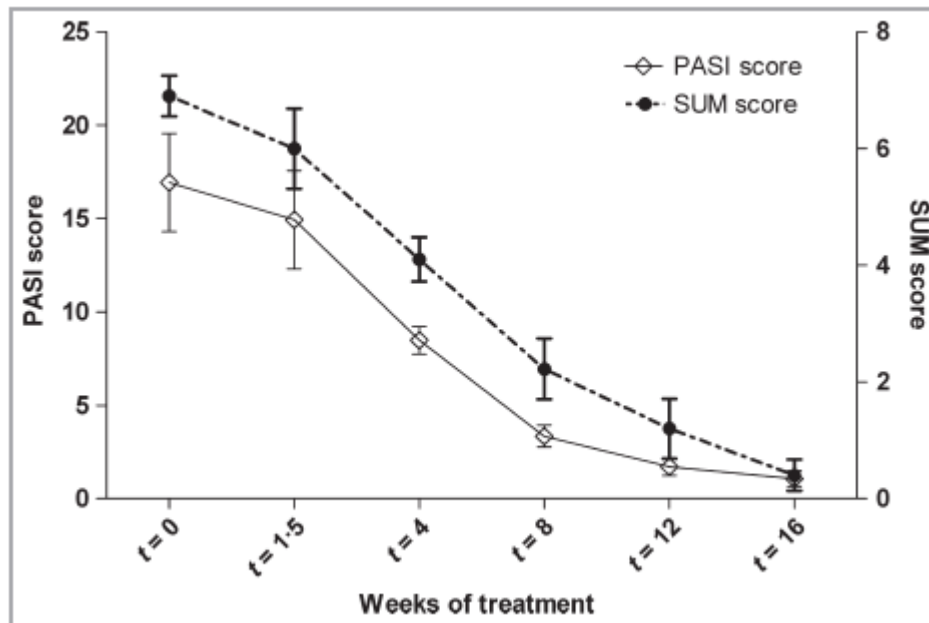
Como también se vio beneficiado el PASI 100 donde los pacientes lograron una respuesta a la piel, esta resultó más clara y un PASI 90 para la piel casi transparente, la cual se mantuvo por mucho tiempo, el adalimumab mantuvo su efecto sin importar el peso de la persona, lo cual no suele pasar con los demás TNF- α que por lo general dependen del peso para la aplicación de la dosis. También fue muy común el uso concomitante con metotrexato; sin embargo, a pesar de esta combinación no sugiere un efecto beneficioso para el paciente. (Chiricozzi, 2017)

Por otra parte Sator (2015), quien durante un año estudió a pacientes con psoriasis de moderada a grave, aplicó el tratamiento con adalimumab como monoterapia, en donde a estos mismos se les había interrumpido antes cualquier otro tratamiento con algún otro TNF- α (como etanercept, e infliximab), estos pacientes tuvieron disminución de las puntuaciones en PASI, DLQI y NAPSÍ, lo cual demuestra un efecto en la demora en la gravedad de la enfermedad y calidad de vida con el tratamiento.

El Adalimumab, que fue el TNF- α aplicado, fue bien tolerado por los pacientes y no mostraron problemas de seguridad en cuanto a su aplicación, así como sus efectos adversos son mínimos en relación con los demás medicamentos. En el estudio la población predominante fue la masculina, a muchos de estos pacientes se les permitió recibir un tratamiento concomitante con tratamientos antipsoriásico, ya sea de manera tópica o sistémica, la mayoría de estos tratamientos fueron recetados por un médico especialista. (Sator, 2015)

Sin embargo, Hendriks (2014), proporciona una visión completamente diferente en cuanto al tratamientos con adalimumab y sus niveles de ARNm y las proteínas en una sola población. En todos los pacientes de estudio, se vio reflejada la gravedad de la enfermedad y la puntuación del PASI, como efecto de este tratamiento, dentro de los primeros diez días de tratamiento se vio una disminución en la puntuación del PASI.

Figura 133 Parámetro clínicos como PASI, SUM durante el tratamiento con adalimumab



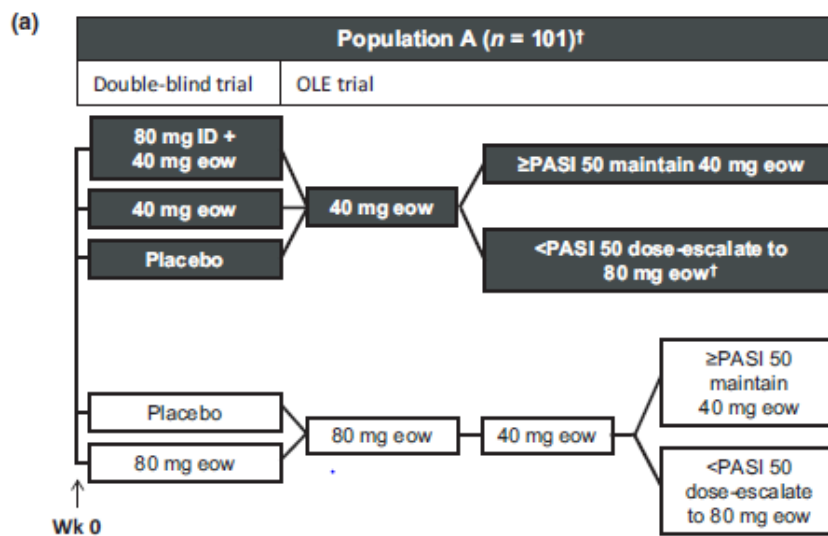
Nota: Hendriks, 2014

En lo referente a los niveles protéicos de los pacientes, se halla una disminución en el número de células elastasas dérmicas; sin embargo, los niveles de células CD3 dérmicas no mostraron disminución significativa. No obstante, en cuanto a las elastasas + PMNs son muy importantes para el sistema inmunitario innato en la psoriasis, así como los PMN que son acumulados en los estratos córneos, indican una psoriasis activa, como también los PMN y los mastocitos son capaces de producir IL-17 y la liberación de estas células son fundamentales en la patogenia de la enfermedad. (Hendriks, 2014)

Por medio de una vía que va dirigida a la IL-23/IL-17 esta conduce a una psoriasis eruptiva activa; mientras que la IL-12/IFN es predominante en la psoriasis en placa crónica. En relación con el ARNm de IL-17A, durante el tratamiento con adalimumab se mostró una reducción de esta, luego de 16 semanas de tratamiento, y, en cuanto a la proteína se refiere no se mostraron cambios significativos, y las citoquinas pueden ser indicativas de que la enfermedad es más aguda o más crónica. (Hendriks, 2014)

Pero en Asahina (2015), a los pacientes se les fue ajustando la dosis de adalimumab de 40mg cada dos semanas a 80mg cada semana, esto según la condición de la respuesta clínica de la mayoría de los pacientes que fueron tratados con dicho medicamento para la psoriasis en placa de moredada a grave, estos efectos se evaluaron durante 220 semanas. Este aumento de dosis no fue necesario aplicarlo en todos los pacientes. Los efectos de mejoramiento de la piel se fueron notando alrededor de la semana 26 del tratamiento, en el cual un cierto porcentaje de los pacientes lograron un PASI 75 beneficioso, que se mantuvo por alrededor de 184 semanas, esto representa una duración del tratamiento de forma prolongada en donde la psoriasis se mostró contralada por el adalimumab.

Tabla 10 Pacientes A que utilizaron el tratamiento con adalimumab



Nota: Asahina, 2015

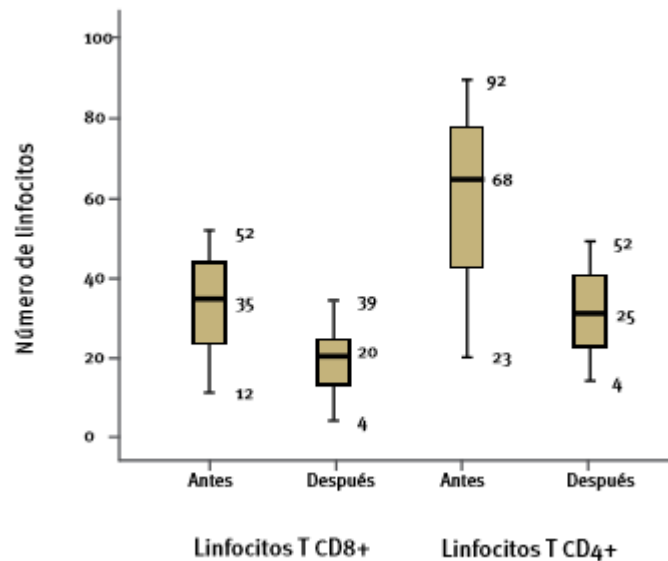
Así que a los pacientes A (Tabla 10) que recibieron 80mg cada semanas durante 24 semanas, y, por otra parte, los pacientes C (Tabla 11) recibieron 80mg cada dos semanas durante 52 semanas, una vez que estos se compararon los efectos del tratamiento después de que la dosis se le redujera a 40mg cada dos semanas dio como resultado un efecto ligeramente mayor en aquellos que en comparación con quienes recibieron la primera dosis. Por lo general, este tipo de tratamiento se administra de manera subcutánea, con una dosis ya fija, sin modificación alguna. (Asahina, 2015)

efecto terapéutico del tratamiento; sin embargo, estas concentraciones séricas de *adalimumab* fueron más altas con 10 y 20mg por semana de metotrexato, cualquier dosis de metotrexato en combinación con adalimumab es más que suficiente para controlar los síntomas de la psoriasis. (Burmester, 2015)

En este estudio, el adalimumab y 10 ó 20mg/semana de metotrexato proporciona un efecto significativamente relevante en los resultados de la enfermedad, este tratamiento duró 26 semanas. Mientras los pacientes con psoriasis que inician este tratamiento en combinación con *adalimumab*, la dosis inicial óptima puede ser más baja que la acostumbrada a administrar en otros tratamientos. (Burmester 2015)

En Cheng-Fores (2012) comenta que el adalimumab que es un anticuerpo monoclonal que se fija a los receptores TNF- α , en donde este participa en el desarrollo y mantenimiento de la psoriasis, a lo cual se incluye la proliferación de queratinocitos así como el reclutamiento de linfocitos T en la piel, los cuales son normales en los pacientes con psoriasis.

Tabla 12 Número de linfocitos a lo largo del tratamiento



Nota: Cheng-Flores, 2012

Uno de los efectos terapéuticos del adalimumab aplicado como monoterapia, es que en este estudio hay un gran predominio de los linfocitos T CD4 que están presentes en la epidermis. Sin embargo los primeros estudios que se realizaron sobre el infiltrado linfocítico en la piel en

pacientes con psoriasis, este estudio fue realizado en 1991 por medio de unas técnicas de inmunohistoquímica, esta prueba es para diferenciar los linfocitos T CD4, de los linfocitos TCD8, estas células inflamatorias están presentes en la epidermis y dermis, a lo cual concluyeron que los linfocitos T CD8 predominan en la epidermis y los linfocitos T CD4 predominan en la dermis. (Cheng-Flores, 2012)

El estudio que realizó Morganroth, contó el número de linfocitos T en la epidermis y ellos contaron el infiltrado en la epidermis y la dermis, aquí se evaluó los efectos terapéuticos con el adalimumab acerca de la disminución del infiltrado de linfocitos T. Por lo que el tratamiento para psoriasis con adalimumab es considerado ideal para este tipo de pacientes, ya que ayuda a la disminución del infiltrado linfocítico en la epidermis como lo muestra la tabla 12, ya que antes de aplicar el tratamiento los linfocitos T se encontraban elevados, mientras que después de aplicar el tratamiento estos mismos linfocitos disminuyeron. (Cheng- Flores, 2012)

Por otra parte Goldminz (2015), en su estudio investigó los efectos que tiene el adalimumab y el metotrexato ambos aplicados como monoterapia en el tratamiento de la psoriasis por medio de análisis clínicos, genómicos, inmunohistoquímicos y por medio del ARNm, en donde se demostró respuestas de la enfermedad clínica más rápidas y más completas en aquellos pacientes que fueron tratados con el adalimumab.

Dentro de este estudio se mostró que los respondedores del metotrexato en comparación con los no respondedores de este mismo medicamento experimentaron una disminución significativa de la expresión del ARNm por medio de las vías de señalización de Th1, Th17, Th22, así como la normalización de los genes transcriptómicos de la enfermedad. Mientras que los respondedores del adalimumab, por medio del ARNm es mucho más rápida que los respondedores del metotrexato, todo este tratamiento se evaluó durante 16 semanas. (Goldminz, 2015)

En este mismo estudio se muestra que el metotrexato es un buen inmunomodulador con efectos terapéuticos regulados por medio de las vías de señalización de Th1, Th17 y Th22 las cuales están presentes en los pacientes con la enfermedad. En muchas investigaciones se sugiere que la vía Th17 es un componente clave y que mantiene la desregulación inflamatoria en la psoriasis, esta vía al estar activada produce IL-17A e IL-17F, así como Th22 desempeña un papel

muy importante en la mediación de los cambios epidérmicos observados en la psoriasis. Todo este mecanismo descrito el tratamiento con metotrexato, en donde se espera que este sea eficaz. Sin embargo, los pacientes que respondieron correctamente al tratamiento con adalimumab como monoterapia experimentaron una regulación más rápida del ARNm, que en aquellos pacientes que fueron tratados con metotrexato. (Goldminz, 2015).

Variable #2. Caracterizar aspectos respecto al mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes que padecen psoriasis vulgaris cuando utilizan el tratamiento

Vinaccia (2008) menciona que la psoriasis es una enfermedad que puede llegar a afectar la calidad de vida de estos pacientes, en muchas ocasiones, se les aplican cuestionarios como los son HAS o DLQI, con el propósito de identificar los síntomas que pueden tener estos pacientes y cómo se les ayuda a mejorar sus vidas, en la siguiente tabla se muestra las diferentes dimensiones que se pueden tomar en cuenta:

Tabla 13 Diferentes dimensiones en la calidad de vida

Dimensiones	Síntomas y percepciones	Actividades diarias	Puntuación total del DLQI
Síntomas y percepciones			0.85
Actividades diarias	0.72		0.88
Ocio	0.72	0.68	0.78
Relaciones interpersonales			0.64
Tratamiento		0.65	0.67

Nota: Vinaccia, 2008

En cuanto a las actividades diarias de los pacientes están correlacionados con los síntomas de la enfermedad; pues estos síntomas al ser visibles en la piel pueden llegar a ocasionar vergüenza en la persona, lo cual afecta sus constantes actividades durante el día. Estas lesiones tiende a que los pacientes limiten sus relaciones interpersonales, así como actividades sociales, reuniones tanto familiares como de amistades, incluso para la práctica de algún deporte. (Vinaccia, 2008)

Por lo tanto, el tratamiento está directamente correlacionado con los síntomas y las actividades diarias, e incluso con las relaciones interpersonales; pues si estas lesiones mejoran con este, la persona no se siente excluida de ninguna de sus actividades diarias. Así como los cuidados médicos proporcionados por los tratamientos, estos demandan mucho tiempo y cuidado del paciente con psoriasis (como el uso de lociones y cremas), están estrechamente vinculados con las actividades diarias, como salir a lugares públicos, elegir prendas de vestir, como vestidos en el caso de las mujeres, para que estos oculten los eritemas y las manchas blancas en la piel. (Vinaccia, 2008)

Tabla 14 Instrumentos para evaluarla calidad de vida de los pacientes con psoriasis

Calidad de vida generales	Calidad de vida específicos para enfermedades dermatológicas	Calidad de vida específicos para psoriasis
Medical Outcomes Study Short-form-36 (SF-36)	Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)	Psoriasis Disability Index (PDI)
EuroQoL-5	Cuestionario Dermatológico de Calidad de Vida (SKINDEX-29)	Impact of Psoriasis Questionnaire (IPSO)
Perfil de Salud de Nottingham (PSN)	Dermatology Quality of Life Scale (DQOLS)	

Nota: Vinaccia, 2008

Dentro de este mismo estudio, el autor Sampogna (2006) llevó a cabo una investigación en Italia con 380 pacientes con psoriasis a los cuales se les aplicó el cuestionario SF-36, con la finalidad de evaluar el impacto que tiene la calidad de vida en los diferentes tipos de la enfermedad. Según el autor la calidad de vida de estos pacientes están asociada a las funciones físicas según el cuestionario SF-36 era muy buena, sin embargo su impacto a nivel mental se encontraba muy deteriorada. (Vinaccia, 2008)

García Sánchez (2017), menciona que la calidad de vida los pacientes con psoriasis está relacionado con las distintas manifestaciones que esta enfermedad tiene sobre la piel; pues está asociado a lesiones un poco dolorosas y de incomodidad social y estigmatización, por lo que se recurre al tratamiento para observar una mejoría en sus lesiones y así prevenir que sean

rechazados y, en muchas ocasiones interfieran con el trabajo, las relaciones y las actividades de la vida diaria.

Martínez-García (2014) también indica que la depresión es otro aspecto importante que puede llegar a afectar a estos pacientes, así como la ansiedad que por lo general va de la mano una con la otra; pues esto afecta la calidad de vida de los pacientes, así como la salud psicológica. Por ello es muy importante que estos pacientes visiten regularmente psicólogos y psiquiatras.

Diversos autores ha demostrado que el impacto de la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad, sugieren que estos síntomas van más allá de las lesiones cutáneas, como también han evidenciado que la relación entre la psoriasis y el riesgo cardiovascular es este aumentó, así como una mayor incidencia a las infecciones graves, y también a desarrollar enfermedades autoinmunes

Por otra parte, Figueroa (2006), se refiere, que dentro de los aspectos más importantes en los pacientes con psoriasis, son las dificultades psicológicas o los síntomas empeoren con el paso del tiempo a pesar del tratamiento. Dentro de los síntomas más frecuentes y más hablados en estos pacientes es la ansiedad, donde el 5% de estos pacientes pueden llegar a presentar ideas suicidas. Asimismo, la gravedad de estas lesiones están asociadas a problemas psicológicos, lo cual llega a afectar la calidad de vida de muchos pacientes. Por lo mismo, para mejorarles la calidad de vida, se les recomienda consumir algún tipo de ansiolítico, como parte también del tratamiento tradicional de la psoriasis.

Sin embargo, Yarlene (2015) menciona en su artículo que uno de los aspectos que afecta la calidad de vida es el ambiente de trabajo, el cual se ve severamente afectado en los pacientes con psoriasis, esto trae como consecuencia un elevado porcentaje de ausentismo laboral tanto en los empleados públicos como privados. Más del 60% de los pacientes con esta enfermedad refieren que en algún momento dejaron de efectuar sus actividades diarias, como salir de compras al mercado, realizar actividades de jardinería, efectuar algún deporte o simplemente la enfermedad ha modificado hasta su estilo de vestirse.

Para los pacientes que padecen psoriasis, el entorno social en donde están incluidas las actividades de ocio o tiempo libre, las relaciones personales que juegan un papel muy importante para todos los seres humanos; pues ayuda a distraerse. Por lo tanto, este tipo de paciente no es la

excepción, porque necesita de personas de su mismo entorno para asumir la enfermedad y así mejorar su calidad de vida. (Yarlene, 2015)

Cortés (2010), hace referencia que la población más afectada es la que tiene entre 18 y 34 años de edad; pues en este grupo es donde se dan más ideas suicidas, mientras que en los adultos es diferente, porque estos están acostumbrados a “vivir” con la enfermedad. Sin embargo, otro aspecto que se debe tomar en cuenta, es el género que parecen influir en la calidad de vida, donde las mujeres son las más afectadas, sin importar la edad.

Un aspecto importante que se debe tomar en cuenta es el comportamiento sexual, donde estos pacientes experimentan un daño cinco veces mayor que en los pacientes sanos, pero la aparición de la psoriasis en los genitales no es considerado un factor que afecte la vida sexual de la persona, como sí lo son las lesiones en otras partes del cuerpo. Así que las situaciones que afectan la calidad de vida de estos pacientes son: trastornos en la vida sexual, trastornos del sueño y afectivos, el estado de ánimo, como depresión y estrés. (Cortés, 2010)

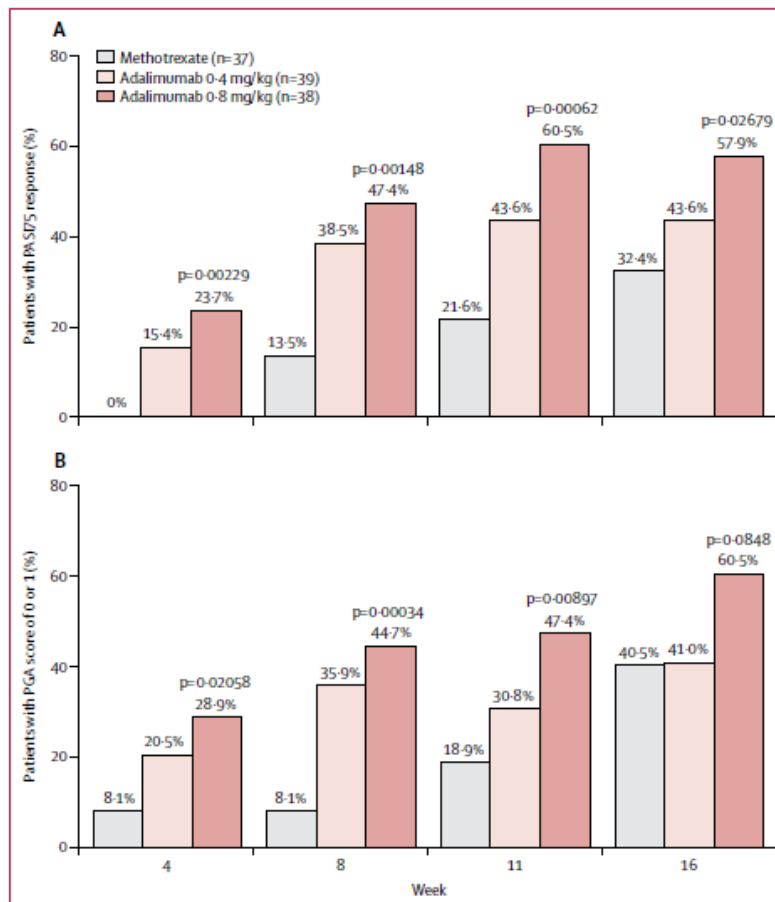
Los síntomas depresivos son más comunes en estos pacientes que en el resto de la población, y son potenciados por factores como la edad de inicio de la enfermedad, bajo ingreso mensual, abuso de alcohol o tabaquismo e incluso desempleo o trabajo excesivo, así como las personas con mayor afectación en la piel, refieren a tener más sufrimiento. Un aspecto que ayuda a mejorar la calidad de vida de la persona es la convivencia con una pareja estable. (Cortés, 2010).

Sin embargo, se han diseñado varios cuestionarios para evaluar la calidad de vida, como lo es la escala IMPACT, el inventario de estrés de la vida con psoriasis (*Psoriasis Live Stress Inventory*, PLSI), el índice dermatológico de calidad de vida (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI), el índice de discapacidad por psoriasis (*Psoriasis Disability Index*, PDI), el índice de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization Quality of Life*), entre otros cuestionarios. (Cortés, 2010)

Variable #3 Ventajas y desventajas en relación al nivel de efectividad de la monoterapia con Adalimumab versus la terapia combinada

Papp (2017), al realizar la comparación de efectividad entre el adalimumab utilizado como monoterapia y el metotrexato aplicado como terapia combinada presentó una mejor respuesta el adalimumab luego de que este se estudiara por 16 semanas consecutivas. Por lo tanto, el adalimumab como ventaja sobre el metotrexato, es que la respuesta del primero es mucho más rápida que la del segundo, en ese sentido logra mejoras en el PASI 75, un ejemplo de esta efectividad está en la siguiente imagen

Figura 144 Niveles de efectividad durante las primeras semanas del tratamiento



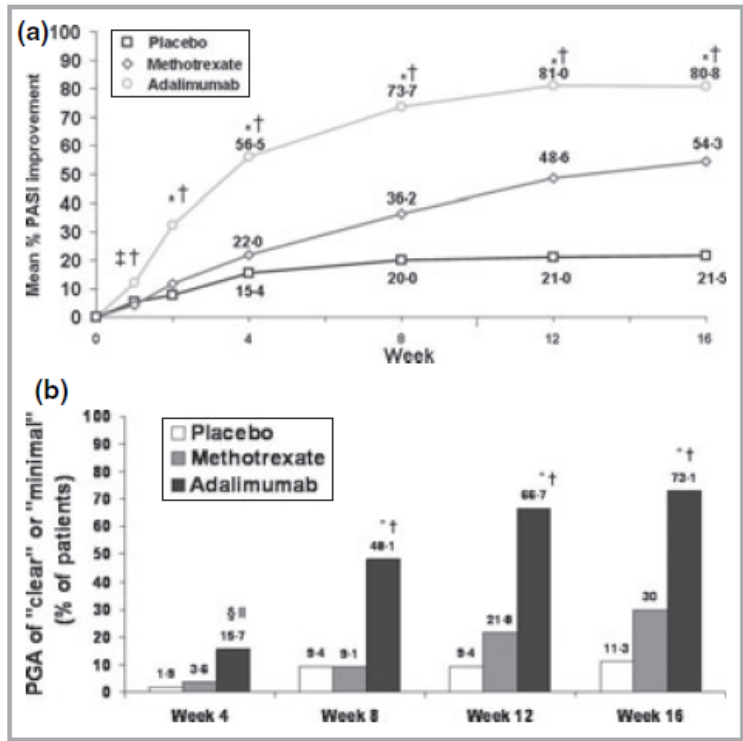
Nota: Papp, 2017

Sin embargo, una de las desventajas que presenta el metotrexato con respecto al adalimumab, es que posee una efectividad menor en niños, a diferencia del adalimumab que su efectividad es mayor en niños, a pesar de que ambos medicamentos tienen un perfil de seguridad

muy similar. En niños la efectividad que pueda tener el adalimumab o el metotrexato es muy relativa; pues en ambos casos se deben comparar los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, el metotrexato con mayor estudios en este ámbito, consta de una desventaja cuando se aplica en los niños, y es que puede llegar a ocasionar lesiones gastrointestinales, fatiga y pruebas de función hepática anormales; por lo tanto, se debe tener mucho cuidado en el manejo de este tanto en niños como en adultos que tengan psoriasis. (Papp, 2017)

Sin embargo, Sauratt (2008) recomienda que para los pacientes que padecen psoriasis ya sea de moderada a grave, se les debe ofrecer la misma consideración de tratamientos, ya sean tratados con terapias sistémicas tradicionales como el metotrexato o cualquiera otra terapia adicional, pero debido a la resistencia que estos portan, se opta por el empleo de las monoterapias con agentes biosimilares como primera línea de tratamiento. En este estudio se realizó la comparación a nivel de efectividad del adalimumab, el metotrexato y un placebo.

Figura 155 Respuesta clínica del adalimumab en comparación con el metotrexato y el placebo



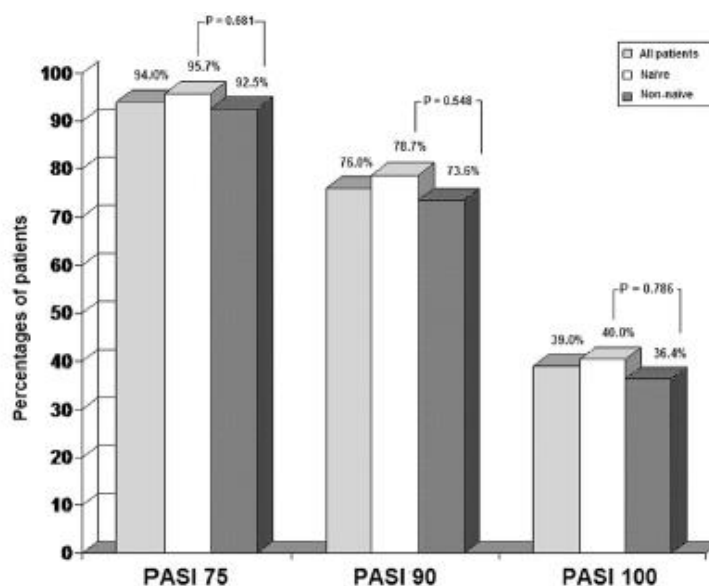
Nota: Sauratt, 2008

De acuerdo con la imagen anterior, al llegar la semana 16 del tratamiento los pacientes que fueron tratados con adalimumab mostraron mayor efectividad en relación con los tratados con metotrexato y placebo; pues, estos pacientes lograron la eliminación del 100% de las lesiones psoriásicas (PASI 100). Como también es importante tomar en cuenta la mejora en la calidad de vida de los pacientes. (Sauratt, 2008)

Si se comparara el nivel de efectividad, se podría indicar que el adalimumab, tuvo una efectividad mucho más rápida durante todo el tratamiento, esto en comparación con el metotrexato, donde los pacientes fueron tratados en mayor proporción con el adalimumab, y se llegó a un PASI 75 superior en la semana 16 del tratamiento, esto en comparación con los otros dos medicamentos disponibles durante el estudio. (Sauratt, 2008)

Para el metotrexato, el régimen de dosificación que utilizó fue de 7,5mg por semana, con una dosis máxima de 25mg por semana, durante todo el estudio se eligió un aumento lento de la dosis, con el fin de minimizar los efectos adversos que este pudiera ocasionar a los pacientes; pues diversos autores describen que una de las desventajas del metotrexato es que este presenta muchos efectos adversos a nivel gastrointestinal. (Sauratt, 2008)

Por otra parte Armesto (2015) utilizó el adalimumab en pacientes con psoriasis de moderada a grave, para ellos este tratamiento duró 16 semanas, en lo que se refiere al nivel de efectividad, se presentó una ventaja para este medicamento ya que tuvo un mejoría del 75% en el PASI 75 y el 40% de estos pacientes lograron un aclaramiento de la piel comprobado por medio del PASI 100 como lo muestra la Figura 16. Por otra lado, la ventaja que tiene este medicamento aplicado como monoterapia, fue muy efectivo en los pacientes que las otras terapias convencionales mostraron resistencia

Figura. 166 Porcentajes de los diferentes tipos de PASI

Nota: Armesto, 2015

Se observó que el tratamiento con adalimumab fue efectivo en los pacientes cuya enfermedad había presentado resistencia a las terapias sistémicas tradicionales estos aplicados como monoterapia o de manera combinada. Como ventaja se muestra el seguimiento cercano de los pacientes y la amabilidad de tener una cita previa o poder contactar (por teléfono) con el equipo médico que lo está tratando puede ser uno de los factores relacionados con las altas respuestas del PASI. (Armesto, 2015)

En Busard (2017), en su artículo menciona que el metotrexato es prescrito para la psoriasis en la parte clínica, sin embargo, también es utilizado en combinación con los anti-TNF como lo es el adalimumab. Pero por otra parte, el uso concomitante de metotrexato tiene como efecto una disminución significativa del aclaramiento del adalimumab, al metotrexato le lleva tiempo ejercer su efecto terapéutico completo sobre la farmacocinética del adalimumab, lo sugiere una desventaja en lo que se refiere a la terapia combinada. (Busard, 2017)

Si el metotrexato es aplicado como monoterapia su dosis puede variar de 7.5 a 25mg por semana, esto basado en las guías respectivas, y la toxicidad del mismo depende de la dosis y del tratamiento en dosis bajas del metotrexato. Se menciona también que, como ventaja de este

medicamento, este tiende a disminuir su inmunogenicidad y aumentar los niveles séricos de adalimumab de una manera dependiente de la dosis en los pacientes con psoriasis. (Busard, 2017)

Un aumento no significativo en las concentraciones séricas de adalimumab con dosis más altas de metotrexato, en este caso de 10-20mg esto en comparación con las dosis bajas de metotrexato. Pero una dosis de 5-10mg de metotrexato de manera concomitante es suficiente para disminuir sustancialmente la inmunogenicidad frente a las concentraciones de adalimumab. Para evitar una hepatotoxicidad del metotrexato, por lo que se le elige la dosis de 10mg por semana. (Busard, 2017)

En Lafuente-Urrez (2014), habla de que la psoriasis está relacionada con la hipertensión, Diabetes Mellitus, al igual que las dislipidemias, lo que aumenta el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Así como diversos estudios apoyan la relación que existe entre la obesidad y la psoriasis, sin embargo no hay estudios suficientes que respalden esto. Pero la prevalencia que tiene la HTA encontrada en pacientes con psoriasis, donde el 19 y 40,3% padecían psoriasis en placa de moderada a grave, así como 30% de ellos eran hipertensos.

Sin embargo dentro de este estudio, el tratamiento que se usó fue la monoterapia con adalimumab, en donde de los 87 participantes en el estudio, el 83% de ellos alcanzaron un PASI 75 a las 16 y 24 semanas de empezado dicho tratamiento, pero en un open label study en este se encontró tasas de respuesta PASI 75 del 38% a las 16 semanas, y un 62% a los 6 meses, que fueron respuestas más bajas que las del presente estudio. (Lafuente-Urrez, 2014)

Pero el efecto más notable dentro de este estudio, es que el adalimumab tuvo una efectividad mayor en pacientes con lesiones psoriásicas en sitios anatómicas donde los demás tratamientos no llegan, como lo son la psoriasis palmoplantar, de uñas y la del cuero cabelludo, así como en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos, tanto biológicos como tradicionales. (Lafuente-Urrez, 2014)

Por otra parte, Haider (2014), habla en su artículo acerca del uso del metotrexato en psoriasis en placa, aplicado como monoterapia, esto con el fin de comprobar las ventajas y desventajas en relación con la monoterapia, durante todo el estudio participó 86 pacientes con edades entre los 18 y 50 años, y con una PASI menor a 10, sin embargo durante las semanas siguientes al tratamiento 13 de estos pacientes lo suspendieron, ya que una de las desventajas del

metotrexato son las elevaciones reversibles en los niveles de las enzimas hepáticas (estas enzimas son medidas por medio de la alanina aminotransferasa), ya que este medicamento tiende a ser muy hepatotóxico si es aplicado durante mucho tiempo.

Sin embargo, en el mismo estudio, los pacientes tenían tipos de piel IV o V, siendo el síntoma predominante el de la picazón seguida de dolor en las articulaciones. La dosis administrada del metotrexato fue de 7,5mg por semana. En general la tasa de respuesta a este tratamiento fue alta, de un 93% luego de 8 semanas de tratamiento. Por otra parte, la principal ventaja que presentó el metotrexato vía oral es que su efectividad es muy buena en la psoriasis en placa. (Haider, 2014)

El principal manejo de la psoriasis severa es que esta es basada en los principios de las terapias convencionales, en donde se enfatiza la alternancia de las terapias, esto con el fin de reducir los efectos secundarios, en especial la del metotrexato. Pero la elección del tratamiento adecuado, se evalúan los efectos de estos a corto y largo plazo, en donde se incluye la gravedad de la enfermedad, efectividad del medicamento, así como sus efectos secundarios, también la calidad de vida y la facilidad del tratamiento. (Haider, 2014)

Siguiendo las pautas para el tratamiento de la psoriasis, que son basados en la revisión de 1997, habla que primero se debe probar con UVB, si este resulta ser inefectivo, se sigue el orden de PUVA, así como el metotrexato, acitretina, y por último la ciclosporina. Pero en el 2012 se propone que el metotrexato se aplique como tratamiento de primera línea para la psoriasis en placa, en donde su ventaja es que su efectividad es más modesta, a lo cual se puede utilizar durante años o décadas. (Haider, 2014)

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este apartado se presentan las conclusiones y las recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación.

Conclusiones

De acuerdo con los efectos terapéuticos de la monoterapia y la terapia combinada, el adalimumab aplicado como monoterapia, tiene mejores resultados y efectos terapéuticos en relación con la terapia combinada; pues las lesiones disminuyen considerablemente lo cual hace que el paciente sienta más alivio.

En cuanto al Adalimumab el principal efecto que presenta es que actúa de manera rápida y eficaz en comparación con el metotrexato o cualquier otro medicamento, lo cual origina que los dolores y la inflamación de las lesiones de la psoriasis se vean disminuidas con este tratamiento.

A los pacientes se les mide por medio de puntuaciones el Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI), entre mejor porcentaje obtenga de este en relación con el tratamiento aplicado, indica que las lesiones van disminuyendo, los PASI que se toman en cuenta en los estudios son los PASI 50, PASI 75, PASI 90 y PASI 100, los dos últimos indican que la piel está casi que en su totalidad sana y sin lesiones.

El metotrexato aplicado solamente como monoterapia es muy hepatotóxico para la salud del paciente, aparte de que sus efectos adversos pueden llegar a ser severos, debido a esto es que se aplica de manera combinada para con el adalimumab, con el fin de disminuir los efectos adversos de este y el paciente obtenga mejores resultados.

La psoriasis llega a afectar la calidad de los pacientes, al punto que estos se alejen por completo de sus actividades diarias, sus rutinas como ir al gimnasio, practicar algún deporte, realizar actividades al aire libre, incluso llegan a padecer depresión y pensamientos suicidas, más que todo en los pacientes jóvenes, son más dados estos pensamientos, lo cual genera que los

pacientes que son tratados con la monoterapia, tienden a mejorar la calidad de vida, por sus mejoras en las lesiones.

Esta enfermedad también llega a afectar el desempeño laboral de la persona que la padece, en sentido que causa ausentismo laboral por largos períodos por sus lesiones visibles; mientras que el paciente esté con el tratamiento adecuado y sus lesiones se vean disminuidas, sus actividades diarias no se verán alteradas.

La familia y los amigos juegan un papel muy importante en los pacientes que padecen esta enfermedad; pues ellos deben brindar un apoyo emocional a las personas, para que estas no se sientan excluidas del resto de la población y ayudar a que se sientan bien consigo mismas y así mejoran su estado de ánimo.

La principal ventaja que presenta el adalimumab en relación con la efectividad es que se puede aplicar en niños; mientras que el metotrexato no es recomendable aplicarlo debido a su alta hepatotoxicidad y sus efectos adversos severos.

Recomendaciones

A los farmacéuticos:

- Fomentar al farmacéutico que se encuentre actualizado con respecto a los tratamientos disponibles contra la psoriasis, con el fin de hacer referencia a los medicamentos que este tipo de paciente consume, evaluando las interacciones que pueda tener con otros medicamentos.
- Explicar al paciente la función de cada uno de los medicamentos utilizados en el tratamiento, esto con la finalidad de que los aplique de manera correcta y se le mejore la calidad de vida al paciente que padece esta enfermedad.
- Brindar charlas educativas, brouchures a los pacientes que acuden al servicio de farmacia

A las Universidad Internacional de las Américas:

- Proporcionar charlas educativas a todos los estudiantes de Ciencias de la Salud, esto con el propósito de mejorar el conocimiento sobre la psoriasis.
- Ofertar dentro de los contenidos de los cursos de Fisiología, Fisiopatología y Farmacología un mayor enfoque en las enfermedades de la piel, como la psoriasis, con el fin de que pueda abordar de forma óptima, las consultas farmacéuticas en relación con esta patología.
- Desarrollar investigaciones de tipo cuantitativa, acerca de la psoriasis o cualquier enfermedad de la piel, sobre los efectos en la calidad de vida del paciente.
- Actualizar con regularidad las bases de datos de la Universidad, con el fin de que el estudiante pueda buscar en estas información sobre las distintas enfermedades de la piel, como lo es la psoriasis

A la Caja Costarricense del Seguro Social:

- Incentivar a los profesionales de salud a realizar más charlas educativas en las clínicas o Ebais de todo el país, así como la repartición de panfletos o brochure con la información importante para toda la población costarricense.
- Desarrollar investigaciones profundas sobre los efectos terapéuticos de los tratamientos, sus ventajas y desventajas de este tratamiento y la calidad de vida en la población costarricense
- Educar a los profesionales en salud acerca de la psoriasis, sus síntomas, sus tratamientos, esto con el propósito de explicarle al paciente con total claridad de como tratar la enfermedad y los respectivos cuidados que estos pacientes deben tener.

Para los médicos:

- Mantenerse actualizados sobre los conocimientos acerca de los últimos tratamientos disponibles contra la psoriasis.
- Brindar una mejor atención a los pacientes que padecen la enfermedad, por medio del conocimiento científico que adquieran por la actualización profesional

Referencias Bibliográficas

- Takeshita, J., Wang, S., Shin, D. B., Duffin, K. C., Krueger, G. G., Kalb, R. E., ... & Schleicher, S. M. (2014). Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *71*(6), 1167-1175.
- Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., Papp, K., Langley, R. G., Ortonne, J. P., ... & CHAMPION Study Investigators. (2008). Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*, *158*(3), 558-566.
- Goldminz, A. M., Suárez-Fariñas, M., Wang, A. C., Dumont, N., Krueger, J. G., & Gottlieb, A. B. (2015). CCL20 and IL22 messenger RNA expression after adalimumab vs methotrexate treatment of psoriasis: a randomized clinical trial. *JAMA dermatology*, *151*(8), 837-846.
- Rivera, R., Vanaclocha, F., & Herranz, P. (2015). ¿Es útil el estudio de la inmunogenicidad en los tratamientos biológicos en psoriasis?. *Consejo Editorial*, *43*(1), 10-17.
- Schmitt, J., Rosumeck, S., Thomaschewski, G., Sporbeck, B., Haufe, E., & Nast, A. (2014). Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*, *170*(2), 274-303.
- Nakamura, K., Asano, Y., Shibata, S., Nakao, M., Shida, R., Takahashi, T., ... & Sato, S. (2015). Case of psoriasis vulgaris developing ulcerative colitis during adalimumab treatment. *The Journal of dermatology*, *42*(10), 1029-1030.
- Garrote, O. S., Coterilla, A. H. D. T. L., Rodríguez, M. G., Angora, M. C., & Cascajares, S. C. (2004). Papel de los nuevos tratamientos biológicos en la psoriasis. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, *28*(3), 192-200.

- Carrascosa, J. M., Vanacloch, F., Borrego, L., Fernández-López, E., Fuertes, A., Rodríguez-Fernández-Freire, L., ... & Bordas, X. (2009). Update of the topical treatment of psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 100(3), 190-200.
- Gupta, A. K., Daigle, D., & Lyons, D. C. (2014). Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 18(6), 371-378.
- Rezk, M. F., & Pieper, B. (2017). Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatology and therapy*, 4(2), 209-218.
- Egeberg, A., Ottosen, M. B., Gniadecki, R., Broesby-Olsen, S., Dam, T. N., Bryld, L. E., ... & Skov, L. (2018). Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 178(2), 509-519.
- Blasco, A. J., Lázaro, P., Ferrándiz, C., García-Díez, A., & Liso, J. (2009). Eficiencia de los agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 100(9), 792-803.
- van den Reek, J. M., van Lümig, P. P., Kievit, W., Zweegers, J., van de Kerkhof, P. C., Seyger, M. M., & Jong, E. M. D. (2013). Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice. *Journal of Dermatological Treatment*, 24(5), 361-368.
- Mori, Y., Kuwahara, Y., Chiba, S., & Itoi, E. (2015). Efficacy of methotrexate and tumor necrosis factor inhibitors in Japanese patients with active psoriatic arthritis. *Modern rheumatology*, 25(3), 431-434.
- Cheng-Flores, I., Amaya-Guerra, M., & González-Cabello, D. (2012). Impacto del adalimumab sobre el infiltrado de linfocitos T en pacientes con psoriasis. *revista de la asociación Colombiana de dermatología y Cirugía dermatológica*, 13.
- Papp, K., Thaçi, D., Marcoux, D., Weibel, L., Philipp, S., Ghislain, P. D., ... & Seyger, M. (2017). Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10089), 40-49.

- Fornaro¹, M., Dal Pra¹, F., Schneeberger¹, E. E., Cerda¹, O., Landi¹, M., Correa¹, M. A., ... & Buschiazzo, E. (2018). Patrones de tratamiento, sobrevida y efectividad a largo plazo de agentes biológicos en pacientes con Artritis Psoriásica. *REVISTA ARGENTINA DE REUMATOLOGÍA*, 29(3), 18-23.
- SERNA, J., VITALES, M., LÓPEZ, M., & MOLINA, A. (2000) 4. Dermatología.
- Infermera Virtual. Col-Legi Oficial, Barcelona (2014). Tejidos. Membranas, piel. Derivados de la piel. (1-37)
- Thibodeau GA, Patton KT. Anatomía y Fisiología. 2ª ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995.
- Garrote, O. S., Coterilla, A. H. D. T. L., Rodríguez, M. G., Angora, M. C., & Cascajares, S. C. (2004). Papel de los nuevos tratamientos biológicos en la psoriasis. *Farmacia hospitalaria: órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria*, 28(3), 192-200.
- Traub, M., & Marshall, K. (2007). Psoriasis--pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Alternative medicine review*, 12(4), 319-331.
- Grabbe S, Schiwarz T. *Immunol Today* (1998); 19:37-44
- Mahajan, R., & Handa, S. (2013). Pathophysiology of psoriasis. *Indian journal of dermatology, venereology, and leprology*, 79(7), 1.
- Chouela, E. N. (2011). Psoriasis y nuevas terapias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 22(6), 767-772.
- Valdivia-Blondet, L. (2008). Patogenia de la psoriasis. *Arch Dermatol Perú*, 18(4), 340-5.
- Cedeño, I., & Ríos, J. (2005). Psoriasis, conceptos actuales. *artículo en línea*, *Rev Méd Cien*, 18, 34-40.
- Cordero, K. P. A. (2015). Generalidades sobre evaluación de psoriasis. *Rev medica Costa Rica Centroam*, 71(616), 677-680.
- Cardona E, Libreros L, Restrepo T, Cruz C, (2010). Artritis Psoriásica: que hay de nuevo, revisión de tema. 1-13.

- Consejo de Médicos, Provincia de Córdoba (2009), & de Córdoba, P. Psoriasis. Módulo I.
- Ott, T. B. (1996). Terapéutica de la psoriasis. *Dermatología Venezolana*, 34(3).
- Moreno, E. M. P., & Scarion, M. E. M. (1993). PSORIASIS REVISION ACTUALIZADA. *Dermatología Venezolana*, 31.
- Redondo, S. A. (2010) *TÍTULO: Tratamiento con ustekinumab de placa de psoriasis moderada intensificación con adalimumab falla* (Doctoral dissertation, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE).
- Čabrijan, L., Lipozenčić, J., Batinac, T., Lenković, M., Stanić-Žgombić, Z., & Gregurić, S. (2011). Psoriasis vulgaris-an inflammatory skin disease and/or benign epidermal hyperplasia. *Acta dermatovenerologica Croatica*, 19(2), 0-0.
- Figueroa Quintana, A., Díez Suárez, A., España Alonso, A., & Soutullo Esperón, C. (2006). Psoriasis en relación con ansiedad, mejoría marcada tras tratamiento ansiolítico. In *Anales de Pediatría* (Vol. 65, No. 3, pp. 271-272).
- Cruz, J. S., & Páez-Agraz, F. (2016). De la evidencia a la experiencia: concordancia en el manejo tópico de la psoriasis. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(3), 304-311.
- Puig, L., Julià, A., & Marsal, S. (2014). Psoriasis: bases genéticas y patogénicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(6), 535-545.
- Bournerias, I. (2014). Psoriasis. *EMC-Tratado de Medicina*, 18(3), 1-10.
- Hawkes, J. E., Chan, T. C., & Krueger, J. G. (2017). Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(3), 645-653.
- Wu, J. J., Feldman, S. R., & Lebwohl, M. G. (2017). *Terapias para el tratamiento de la psoriasis grave*. Elsevier Health Sciences.
- Shiba, M., Kato, T., Funasako, M., Nakane, E., Miyamoto, S., Izumi, T., ... & Inoko, M. (2016). Association between psoriasis vulgaris and coronary heart disease in a hospital-based population in Japan. *PloS one*, 11(2), e0149316.

- Bacaksız, A., Erdogan, E., Sonmez, O., Sevgili, E., Tasal, A., Onsun, N., ... & Goktekin, O. (2013). Ambulatory Blood Pressure Monitoring Could Unmask Hypertension in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(18 Supplement 2), C94-C95.
- Vinaccia, S., Quiceno, J. M., Martínez, Á. M., & Arbeláez, C. P. (2008). Calidad de vida relacionada con la salud, emociones negativas y apoyo social en pacientes con psoriasis vulgar. *Psicología y Salud*, 18(1), 17-25.
- Wolf-Henning, Boehncke, Michael P Schon. (2015). Psoriasis Lancet. Department of Dermatology and Venereology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland; 385: 983-94.
- Blauvelt, A., Cohen, A. D., Puig, L., Vender, R., van der Walt, J., & Wu, J. J. (2016). Biosimilars for psoriasis: preclinical analytical assessment to determine similarity. *British Journal of Dermatology*, 174(2), 282-286.
- Torres, T., Filipe, P., & Selores, M. (2013). Impact of biosimilars in psoriasis treatment. *Acta medica portuguesa*, 26(6), 646-648.
- Romero, G., William, A., & Cruz, F. (2010). Recomendaciones para el uso de agentes biológicos en psoriasis. *Rev. chil. dermatol*, 26(1), 55-71.
- Menter, A., Strober, B. E., Kaplan, D. H., Kivelevitch, D., Prater, E. F., Stoff, B., ... & Elewski, B. E. (2019). Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(4), 1029-1072.
- Amjevita. Cyltezo (2018). Ficha de Medicamento, Adalimumab. Chicago North; 1-44.
- Díez, A. G. (2003). Tratamiento tópico y cumplimentación en psoriasis vulgaris. *Med Cutan Iber Lat Am*, 31(5), 323-336.
- García, F.A, Martínez, V.L, Menéndez, R.F, Barreda, H.D, Mejía, R.M, Barreira, H.D. (2013). Actualización en el tratamiento de la Psoriasis. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Vol. XIV, N°1. (1-8).

- Ochaita, L., & Fernández, S. (2001). Actualización en el tratamiento de la psoriasis. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 25(4), 105-110.
- Martínez, M., Levrero, P., Carusso, R., Morales, C., Arretche, V., Nicola, A., ... & Guebenlian, C. (2013). Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). *Archivos de Medicina Interna*, 35(3), 93-100.
- Bournerias, I. (2014). Psoriasis. *EMC-Tratado de Medicina*, 18(3), 1-10.
- Casado, M. (2008). Eficacia de adalimumab. Servicio Dermatología. Hospital La Paz, Universidad Autónoma de Madrid. España. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99 Supl 3: 10-4.
- Armstrong AW, Bagel J, et al. (2015) Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidencebased, best- practice recommendations from the Medical Board of The National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol*; 151: 432-8
- Puig, L. (2014). Metotrexato: novedades terapéuticas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 105(6), 583-589.
- Cedeño, E., Páez, E., & Weiss, E. (1993). Farmacología del metotrexate. Indicaciones en psoriasis. *Dermatologia venezolana*, 31(3).
- Ortíz, Ana M. González-Alvaro, I. Laffón, A. (2001). Mecanismo de acción de fármacos modificadores de la evolución de la artritis reumatoide. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. *Rev Esp Reumatol*; 28: 420-427.
- Carretero Hernández, G. (2016). Metotrexato en el tratamiento de la psoriasis. *Reumatología Clínica*, 11(Supl. 1), 48-52.
- García-Sánchez, L., Montiel-Jarquín, Á. J., Vázquez-Cruz, E., May-Salazar, A., Gutiérrez-Gabriel, I., & Loría-Castellanos, J. (2017). Calidad de vida en el paciente con psoriasis. *Gaceta Médica de México*, 153(2), 185-189.
- Mazur, M, Olek-Hrab. K, Karczewski J., Teresiak-Mikotaajack E., Adamski Z,. (2015) Biosimilars in dermatology. Department of Dermatology and Venereology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. (5): 394-387
- Martínez-García, E., Arias-Santiago, S., Valenzuela-Salas, I., Garrido-Colmenero, C., García-Mellado, V., & Buendía-Eisman, A. (2014). Quality of life in persons living with psoriasis patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(2), 302-307.

- Papp, K., Thaçi, D., Marcoux, D., Weibel, L., Philipp, S., Ghislain, P. D., ... & Seyger, M. (2017). Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10089), 40-49.
- Balato, A., Schiattarella, M., Di Caprio, R., Lembo, S., Mattii, M., Balato, N., & Ayala, F. (2014). Effects of adalimumab therapy in adult subjects with moderate-to-severe psoriasis on Th17 pathway. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 28(8), 1016-1024.
- Chiricozzi, A., Zangrilli, A., Bavetta, M., Bianchi, L., Chimenti, S., & Saraceno, R. (2017). Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(2), 304-311.
- Sator, P., Richter, L., Saxinger, W., Vasiljevic, M., & Stingl, G. (2015). Adalimumab in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patients switching from other biologics. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(9), 1742-1749.
- Hendriks, A. G. M., van der Velden, H. M. J., Wolberink, E. A. W., Seyger, M. M. B., Schalkwijk, J., Zeeuwen, P. L. J. M., ... & van de Kerkhof, P. C. M. (2014). The effect of adalimumab on key drivers in the pathogenesis of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 170(3), 571-580.
- Asahina, A., Ohtsuki, M., Etoh, T., Gu, Y., Okun, M. M., Teixeira, H. D., ... & Nakagawa, H. (2015). Adalimumab treatment optimization for psoriasis: results of a long-term phase 2/3 Japanese study. *The Journal of dermatology*, 42(11), 1042-1052.
- Figuerola Quintana, A., Díez Suárez, A., España Alonso, A., & Soutullo Esperón, C. (2006). Psoriasis en relación con ansiedad, mejoría marcada tras tratamiento ansiolítico. In *Anales de Pediatría* (Vol. 65, No. 3, pp. 271-272).
- Armesto, S., Coto-Segura, P., Mayorga, J., Illaro, A., & Santos-Juanes, J. (2015). Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *Journal of Dermatological Treatment*, 26(1), 49-53.
- Burmester, G. R., Kivitz, A. J., Kupper, H., Arulmani, U., Florentinus, S., Goss, S. L., ... & Fleischmann, R. M. (2015). Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in

combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 74(6), 1037-1044.

- Busard, C. I., Menting, S. P., van Bezooijen, J. S., van den Reek, J. M., Hutten, B. A., Prens, E. P., ... & Spuls, P. I. (2017). Optimizing adalimumab treatment in psoriasis with concomitant methotrexate (OPTIMAP): study protocol for a pragmatic, single-blinded, investigator-initiated randomized controlled trial. *Trials*, 18(1), 52.
- Yarlene, D. S., Sandra, V., Maria, B., Annya, L., Yuleidi, H., & Marcia, E. (2015). Calidad de Vida de los Pacientes con Psoriasis. *Informe Medico*, 17(4).
- Cortés, C., Castro, A. J. R., Fierro, E., & Ojeda, C. (2010). Calidad de vida de pacientes con psoriasis en un hospital de tercer nivel. Comunicación de 59 casos. *Dermatol Rev Mex*, 54(3), 125-32.
- Lafuente-Urrez, R. F., Beloqui-Lizaso, J. J., Larrayoz-Sola, B., & Pérez-Pelegay, J. (2014). Estudio retrospectivo de la eficacia y seguridad de adalimumab en el tratamiento de la psoriasis en la práctica clínica diaria. *Piel*, 29(8), 468-476.
- Haider, S., Wahid, Z., & Najam-us-Saher, F. R. (2014). Efficacy of Methotrexate in patients with plaque type psoriasis. *Pakistan journal of medical sciences*, 30(5), 1050.