

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS
DE PSORIASIS TRATADA CON BIOLÓGICOS, DURANTE
EL PERIODO 2008-2017, EN EL SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS
ALBERTO SEGUIN ESCOBEDO, AREQUIPA-PERU”**

**Trabajo Académico presentado por:
Guzmán Apaza Karen**

**Para optar por el Título Profesional de
Segunda Especialidad en Dermatología**

**Asesor:
De Amat Loza Ferdinand**

**Arequipa-Perú
2018**

Decreto No. 028-Fac.Med.Hum-2018

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "ESTUDIO CLÍNICO Y EPIDMIOLÓGICO DE PSORIASIS TRATADA CON BIOLÓGICOS, DURANTE EL PERIODO 2008-2017, EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO, AREQUIPA-PERU", presentado por el(la) Residente:

M.C. KAREN GUZMÁN APAZA

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en DERMATOLOGÍA.


De acuerdo a Decreto No. 028-Fac.Med.Hum-2018, se da por:

Aprobada: Nota Quince (15)

OBSERVACIONES:

Corrijo Pedro de Varisbles correctamente

Arequipa, 2018 23/07/2018


COD 2106

Dr. WILEREDÓ PIÑO CHÁVEZ

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria, asociada a artropatía y otras comorbilidades, es un motivo frecuente de consulta dermatológica, la mayoría de casos en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo son casos moderados a severos por lo que requieren tratamiento sistémico, muchas veces por las comorbilidades o falta de respuesta al tratamiento sistémico convencional usamos tratamiento sistémico con biológicos.

Los biológicos son moléculas que modifican la respuesta inmune de forma selectiva, son un avance importante en la terapia para psoriasis por su buen perfil de seguridad y mejor respuesta terapéutica en comparación con las terapias convencionales. Desde hace 10 años se usan en nuestro servicio, con aparentes buenos resultados y reacciones adversas leves asociadas, por lo que es importante hacer un estudio para conocer claramente el perfil clínico y epidemiológico de estos pacientes.

Numerosos estudios a nivel internacional nos informan sobre ésta enfermedad y su comportamiento con éstos nuevos tratamientos, sin embargo poco se conoce en nuestro país y nuestra región.

El presente estudio brindará aportes sociales y médicos para ser integrados a la información existente para mejorar el conocimiento sobre las características epidemiológicas y clínicas de ésta patología tratada con biológicos en nuestro medio.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis, terapia biológicos.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease, associated with arthropathy and other comorbidities. It is a frequent reason for dermatological consultation. Most cases at the Carlos Alberto Seguí Escobedo National Hospital are moderate to severe cases, which require systemic treatment, often because comorbidities or lack of response to conventional systemic treatment we use systemic treatment with biological.

Biologics are molecules that modify selectively the immune response, they are an important advance in psoriasis therapy due to their good safety profile and better therapeutic response compared to conventional therapies. For 10 years they have been used in our service, with apparent good results and associated mild adverse reactions, so it is important to make a study to clearly know the clinical and epidemiological profile of these patients.

Numerous international studies inform us about this disease and its behavior with these new treatments, however little is known in our country and our region.

The present study will provide social and medical contributions to be integrated into the existing information to improve knowledge about the epidemiological and clinical characteristics of this pathology and its treated with biologicals in our environment.

KEY WORDS

Psoriasis, biological therapy.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis constituye un motivo frecuente de consulta en el Servicio de Dermatología del HBCASE, al ser un Hospital de referencia a nivel del sur de País, la mayoría de casos corresponde a psoriasis moderada a severa y requieren tratamientos sistémicos, por lo general se inicia el tratamiento con los denominados medicamentos sistémicos convencionales, al ser una enfermedad crónica requieren terapias a largo plazo y los tratamientos sistémicos convencionales con el tiempo tienen muchos efectos adversos sobre todo metabólicos y algunos pierden su efecto terapéutico, sumado a las comorbilidades asociadas generalmente a los pacientes con psoriasis, su continuo uso llevaría a mermar la salud de nuestros pacientes.

Desde el año 2008 contamos con terapia biológica en nuestro Servicio, la cual viene siendo usada sobretodo en pacientes resistentes a terapias sistémicas convencionales, comorbilidades asociadas que impidan su uso y casos especiales como eritrodermia psoriásica. Estos medicamentos tienen un perfil de seguridad y respuesta terapéutica buenos; al tener el Servicio casi 10 años de usando éstos, pretendo describir la experiencia observada con los mismos.

ÍNDICE

	Pág.
I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. Problema de investigación	1
1.1 Enunciado del problema	1
1.2 Descripción del problema	1
1.2.1 Área del Conocimiento	1
1.2.2 Operacionalización de variables	2
1.2.3 Interrogantes básicas	3
1.2.4 Tipo de investigación	4
1.2.5 Nivel de Investigación	4
1.3 Justificación del problema	4
2. Marco Teórico	6
2.1 Definición	6
2.2 Epidemiología	6
2.3 Clasificación	7
2.4 Transtornos asociados	8
2.5 Etiología	9
2.6 Fisiopatología	10
2.7 Comorbilidades asociadas	13
2.8 Clinimetría	15
2.9 Tratamiento	16
2.10 Manejo a largo término	23
2.11 Pronóstico, evolución natural y complicaciones	23
II. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	23
III. OBJETIVOS	26
IV. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	27
V. CRONOGRAMA DE TRABAJO	30
- Anexo 1	31
VI. BIBLIOGRAFÍA	33

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación

1.1 Enunciado del problema:

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas de la psoriasis tratada con biológicos durante los años 2008 a 2017 en el servicio de Dermatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo?

1.2 Descripción del Problema

1.2.1 Área del conocimiento

-Área general: Ciencias de la Salud.

-Área específica: Medicina Humana.

-Especialidad: Dermatología.



1.2.2 Operacionalización de las variables

VARIABLE	INDICADOR	SUBINDICADORES	UNIDAD/ CATEGORÍA	ESCALA
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS	EDAD	< 25 años. 25-60 años. >60 años.	Adulto joven. Adulto. Adulto mayor	De razón
	SEXO	Caracteres sexuales secundarios.	Femenino. Masculino	Nominal
	PROCEDENCIA	.	Arequipa. Otras regiones del sur	Nominal.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DIAGNÓSTICO	DLQI >10 y/o PASI >10 y/o BSA >10 y/o compromiso de áreas especiales Compromiso generalizado Compromiso articular	Psoriasis severa Eritrodermia Artropatía psoriásica	Nominal
	TIEMPO DE ENFERMEDAD	Tiempo entre aparición de síntomas hasta el inicio de biológico para su tratamiento	<1 año 1-5 años 5-10 años >10 años	De razón
	UBICACIÓN TOPOGRÁFICA	Tronco – extremidades Cuero cabelludo-rostro Palmas-plantas Genitales Áreas intretriginosas Compromiso generalizado	Psoriasis severa Áreas especiales Eritrodermia	Nominal
	PASI al iniciar tratamiento		Valor de PASI	De razón
	PASI a los 3 meses		Valor de PASI	De razón
	PASI a los 6 meses		Valor de PASI	De razón
	COMPROMISO UNGUEAL	Pits, onicólisis, queratosis subungueal, otros..	Sí. No.	Nominal.
	ARTRITIS PSORIÁSICA	Diagnóstico de APs asociada	Sí No	Nominal
	COMORBILIDAD	Diagnóstico comorbilidades de	Sí No	Nominal

* DLQI: índice de calidad de vida dermatológico, BSA: área de superficie corporal, PASI: índice de severidad y área de psoriasis, APs: artritis psoriásica.

COMORBILIDAD ASOCIADA	HTA Diabetes mellitus Obesidad Dislipidemia Hepatopatía Otras		Nominal
TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTERIOR	Metotrexate Acitretin Ciclosporina Biológico		Nominal
BIOLÓGICO USADO	Infliximab Etanercept Adalimumab Ustekinumab		Nominal
TRATAMIENTO SISTÉMICO ASOCIADO	Uso de medicamento asociado	Si No	Nominal
MEDICAMENTO SISTÉMICO ASOCIADO	Metotrexate Ciclosporina Acitretin Otros		Nominal
TRATAMIENTO TÓPICO ASOCIADO	Uso de medicamentos tópicos	Si No	Nominal
TIEMPO DE USO DE BIOLÓGICO	Tiempo desde el inicio de biológico hasta el cohorte del estudio	<3 meses 3 a 1 meses 1 a 5 años >5 años	De razón
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	PASI>75 PASI 50-75 PASI<50	Buena Regular Mala.	Ordinal
MEJORÍA DE COMPROMISO UNGUEAL	Reducción de NAPSI	Si No	Nominal
COMPLICACIONES	Secundarias a enfermedad y manejo.	Sí. No.	Nominal
TIPO DE COMPLICACIONES	Infecciones Neoplasias Otras		Nominal
SUSPENSIÓN DE BIOLÓGICO	Suspensión de uso de biológico	Si No	Nominal
MOTIVO DE SUSPENSIÓN DE BIOLÓGICO	No respuesta al tratamiento Sepsis, TBC reactivada, otras	Fracaso en el tratamiento Complicaciones severas	Nominal

* NAPSI: Índice de área y severidad de psoriasis ungueal,

1.2.3 Interrogantes Básicas

- 1 ¿Cuáles fueron las características epidemiológicas (edad, sexo, procedencia) de los pacientes con psoriasis tratada con biológicos en el servicio de Dermatología del Hospital Base Carlos Alberto Segúin Escobedo, Arequipa 2008-2017?

- 2 ¿Cuáles fueron las características clínicas de los pacientes con psoriasis tratada con biológicos en el servicio de Dermatología del Hospital Base Carlos Alberto Según Escobedo, Arequipa 2008-2017?

1.2.4 Tipo y Nivel de investigación

Tipo de investigación: Es un estudio clínico ya que la información es recogida de la atención de pacientes en el ámbito hospitalario.

Diseño de investigación: Es un estudio observacional, retrospectivo, transversal.

1.2.5 Nivel de investigación

Es un estudio descriptivo.

1.3 Justificación del problema

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria, caracterizada por lesiones tipo pápulas o placas eritematoescamosas, algunas veces asociada a artropatía y otras comorbilidades.

Constituye un motivo frecuente de consulta dermatológica, y la mayoría de los casos atendidos en nuestro servicio corresponden a casos moderados a severos, por ser un hospital de referencia a nivel del sur del Perú.

La mayoría de éstos casos requieren tratamiento sistémico, muchos de éstos pacientes cursan con comorbilidades asociadas a psoriasis (hipertensión arterial, dislipidemias, obesidad y aumento de enfermedad cardiaca) ó como consecuencia de tratamientos sistémicos convencionales, además cuando existe falla de respuesta terapéutica a ésta, muchas veces usamos tratamiento sistémico con biológicos.

La etiología de la psoriasis es desconocida, pero se sabe que es mediada inmunológicamente, al ser los biológicos moléculas que modifican la respuesta inmune de forma selectiva; constituyen en la actualidad un avance importante en la terapia para psoriasis ya que presentan un buen perfil de seguridad y mejor respuesta terapéutica en comparación con las terapias convencionales.

En los últimos 10 años se vienen usando éstos medicamentos en nuestro servicio, siguiendo directrices específicas para su uso, con aparentes buenos resultados y reacciones adversas leves asociadas, por lo que es importante hacer un estudio para conocer claramente el perfil clínico y epidemiológico de estos pacientes.

Relevancia científica: en los últimos años existe un claro avance de la medicina que ha demostrado que la dermatología es una ciencia muy amplia y su estudio va de la mano con el conocimiento de la inmunología y terapias cada vez más específicas.

Relevancia contemporánea: Numerosos son los estudios realizados a nivel internacional sobre ésta enfermedad, principalmente en Europa, Norte América, Colombia y Brazil, sin embargo poco se conoce sobre su comportamiento en nuestro país y nuestra región.

Originalidad: A nivel nacional sólo se cuenta con un estudio al respecto, realizado por: Bravo E, Bar N, Paucar S, Mendoza R, en el Hospital Nacional Luis N Sáenz- Lima, en el que estudian la reducción del PASI en pacientes con psoriasis moderada-severa tratados con terapia biológica.(1)

Interés personal y factibilidad: Todo esto despertó mi interés por realizar ésta investigación que es factible gracias al apoyo de los servicios de Dermatología y Estadística de nuestro hospital, con lo cual brindará aportes sociales y médicos que podrán ser integrados a la información existente para mejorar el conocimiento sobre el comportamientos de ésta terapia en nuestro medio, efectos adversos y respuesta clínica, como nuevo arsenal terapéutico frente a ésta patología crónica.

2. Marco teórico

2.1 Definición de psoriasis

La psoriasis es un trastorno inflamatorio crónico y recidivante, mediada inmunologicamente cuya causa es desconocida y su patogénesis es multifactorial, las manifestaciones cutáneas se caracterizan por pápulas y placas eritemato-escamosas, que compromete mayormente el cuero cabelludo, áreas extensoras, manos, pies, tronco y uñas.

Tiene varios fenotipos clínicos, la más común psoriasis en placa ó vulgar, psoriasis guttata, psoriasis inversa, psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular. Diferentes fenotipos se pueden presentar en un mismo paciente en el curso de la enfermedad. Existe compromiso articular en 10 a 25% de los pacientes (2,3).

Se asocia a diferentes transtornos como, obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, síndrome metabólico con aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular

Histologicamente se caracteriza por paraqueratosis, acantosis uniforme con elongación de la red de cretas, adelgazamiento de la epidemis suprapapilar, agranulocitosis, ausencia de capa granular, exocitosis de neutrófilos en la epidermis, dilatación de vasos en la dermis papilar y media e infiltrado linfocítico perivascular (4).

2.2 Epidemiología

La tasa de prevalencia varía en desde 0 a 2.1% en niños y de .91 a 8.5% en adultos alrededor del mundo (5). En Latinoamérica la psoriasis en placa ó vulgar es la más frecuente hasta con un 93.2%, seguido de la guttata con hasta 15.2%, eritrodérmica 2.8%, forma invertida 2.2% y pustulosa con 1.3% (6). En Lima Hospital de la Policía, psoriasis vulgar un 88,6% y 4,3% presentó artropatía psoriásica (7). No hay diferencia en cuanto las incidencia según sexo. En consulta pude representar el 2.9% de pacientes atendidos (8). La edad de aparición se encuentra con mayor frecuencia entre los 15 y 30 años (3).

2.3 Clasificación

a. Según patrón clínico

Psoriasis vulgar o en placa: es la forma más frecuente, las lesiones son placas eritematosas con escamas gruesas, adherentes y color plata, con distribución simétrica, localizada en zonas extensoras de extremidades (codos, rodillas), región lumbosacra, glúteos, cuero cabelludo y genitales.

Psoriasis en gotas: se presenta con una erupción de pápulas eritemas y escamosas a predominio de tronco y región proximal de las extremidades, con mayor frecuencia se presenta en adultos jóvenes, generalmente precedida por una infección faríngea por estreptococos, tiene asociación fuerte con el antígeno HLA-Cw6.

Psoriasis invertida: Las lesiones tiene escasas escamas o ausencia de éstas, por lo que se observan plácas eritematosas brillantes y se ubican principalmente en pliegues, cuello, axilares, inguinales, inframamarios, genitales; se asocia a hipohidrosis en las áreas afectadas.

Psoriasis eritrodérmica: la afección cutánea es generalizada (mayor al 80% de superficie corporal), en donde predomina el eritema, las escamas suelen ser superficiales. Debido al gran compromiso se puede observar hipotermia, hipertermia, edema de miembros inferiores, insuficiencia cardiaca, compromiso hepático y renal.

Psoriasis pustulosa: existe diferentes formas clínicas: tipo generalizada (von Zumbusch), anular, impétigo herpetiforme y formas localizadas como la palmoplantar y la acrodermatitis continua de Hallopeau (3, 4, 9).

Estas son las formas clínicas que con más frecuencia se han observado en el Servicio de Dermatología del HBCASE, ya que la gran mayoría de pacientes con psoriasis son adultos.

b. Clasificación según severidad

Factores que influyen la severidad:

- Área de superficie corporal comprometida (BSA), cuando es mayor a 10%
- Eritema, infiltración e descamación de las lesiones
- Lesiones en áreas sensibles: rostro, uñas, genitales, manos, palmoplantar, cuero cabelludo
- Síntomas asociados, dolor y prurito
- Impacto en la calidad de vida: medida a través del índice de calidad en dermatología (DLQI)
- No respuesta a tratamientos tópicos y/o tratamientos sistémicos convencionales:
- Actividad de la enfermedad: aparición permanente de nuevas lesiones
- Frecuencia y severidad de recaídas luego del retiro del tratamiento
- Historia larga de enfermedad
- Comorbilidades (13).

2.4 Trastornos asociados

Compromiso ungueal

El compromiso ungueal puede presentarse entre el 50% a 90% de los pacientes con psoriasis a lo largo de la enfermedad, incluso aparece en forma aislada en 5% de los casos, incluye el compromiso ungueal y de estructuras alrededor de éstas, éste aumenta con la duración y severidad de la psoriasis. El daño ungueal se considera predictivo de daño articular ya que la cercanía de las fibras terminales de tendones y ligamentos del dedo al aparato ungueal se considera una entesis. (3, 10,11).

Presenta compromiso de la matriz ungueal por pits, traquioniquia, leuconiquia, líneas de Beau, lúnula roja y el compromiso del lecho ungueal por onicolisis,

hiperqueratosis subungueal, manchas en gota de aceite o parches salmón, hemorragias en astilla, y otros como paroniquia y acropustulosis (3).

Una manera objetiva de medir el compromiso ungueal es el índice de severidad de psoriasis ungueal modificado (NAPSI_m) que evalúa el compromiso en la matriz, lecho ungueal, dividiendo la uña en cuatro cuadrantes y evaluando en cada uno pits, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula, onicomadesis, parches salmon, onicolisis, hiperqueratosis y hemorragias en astillas, y la severidad en cada uno de éstos ítems (11).

El tratamiento puede ser difícil., entre las alternativas terapéuticas localizadas se encuentra corticoides tópicos, ciclosporina en aceite de maíz, 5 fluoruracilo, ácido hialurónico, ácido salicílico, tazaroteno, calcipotriol, fototerapia con UVB, UVA y radioterapia (superficial, rayos grenz, haz de electrones), esto última con mejores resultados pero no se usa radioterapia de manera convencional para psoriasis. En cuanto tratamientos sistémicos los que consiguen mayor mejoría son los biológicos como infliximab, etanercept, adalimumab y ustekinumab, otros con menor evidencia de mejoría son metotrexate, acitretin y ciclosporina. El tratamiento sistémico se reserva sólo para psoriasis moderadas a severas, en la práctica no se indica exclusivamente para psoriasis ungueal (10,11).

Artritis psoriásica

Es una artropatía inflamatoria crónica de la columna, entesis y articulaciones periféricas asociada a lesiones de psoriasis; tiene diferentes fenotipos y curso clínico variable.

Considerada como una manifestación extracutánea frecuente, hasta en 40% de los pacientes con psoriasis, existen estudios nacionales que revelan un afección en 9.1% de los pacientes con psoriasis, por lo que los pacientes con psoriasis y afección articular deben ser valorados por un reumatólogo (2 ,9 ,12).

2.5 Etiología

Desconocida pero existen factores relacionados con la psoriasis como:

Obesidad: existe mayor riesgo de desarrollar psoriasis en las persona obesas. Y se relaciona con la gravedad de ésta. La composición del tejido adiposo está alterada y funcionaría como secretor de adipocinas y citoquinas inflamatorias como IL-6 y FNT- α , con una respuesta inflamatoria aumentada.

Consumo de alcohol: la psoriasis se relaciona con el consumo excesivo, ya que la inflamación y la hiperproliferación epidérmica se intensificaría porque los metabolitos del alcohol aumentan la expresión del receptor soluble del FNT tipo 1 y la enzima convertidora de FNT- α (14).

Estrés psicológico: El estrés ocasionaría disminución del cortisol y elevación de epinefrina y norepinefrina por un efecto positivo del sistema simpático adrenomedular y una regulación negativa del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal, que originarían degranulación de mastocitos, liberación de citoquinas proinflamatorias y alteración de la barrera cutánea. Además los pacientes sufrirían de estrés por la misma psoriasis, por lo que jugaría un papel importante en el inicio y agravamiento de la psoriasis.

Fumar tabaco: el tabaco y sus moléculas tóxicas alterarían el sistema inmunes en éstos pacientes, modificando la metilación del ADN, incrementando las células Th 17 y los niveles de IL-17 e IL-22.

Vitamina D: la vitamina D tiene efecto regulador de la apoptosis, proliferación y diferenciación de queratinocitos y la proliferación de células T, asimismo estimula la propagación de células T reguladoras. En algunos pacientes con psoriasis se encontró disminución de vitamina D sérica (3).

2.6 Fisiopatología

Los queratinocitos tienen un tiempo reducido de su ciclo celular, 36 horas en comparación con 311 horas en la piel normal, por lo tanto el tiempo es reducido el tiempo de renovación de la epidermis (cuatro días desde la capa de células basales hasta la capa córnea, en comparación con 28 días en la piel normal) (3, 14).

La psoriasis es una enfermedad mediada por inmunidad compleja en la cual los linfocitos T y las células dendríticas juegan un papel central.

El rol de la inmunidad adaptativas de células T y el eje IL-23/Th17

La mayoría de las células T CD4⁺ son Th1 y producen citoquinas como interferón- γ (IFN- γ), interleucina (IL) -2 y IL-12, sus niveles elevados se relacionan con la severidad de la psoriasis.

El IFN- γ inhibe la apoptosis de los queratinocitos, tendría un papel en la hiperproliferación de éstos, pero su inhibición no tiene utilidad clínica.

Eje inmune IL-23/Th17 es un regulador clave en la psoriasis, que involucra varias moléculas como el factor de necrosis tumoral (FNT) - α , IL-23, IL-17 e IL-22, los tratamientos biológicos están dirigidos hacia éstas.

La IL-23 es producida por las células dendríticas (CD) y macrófagos y estimula la diferenciación y proliferación de la célula Th17; hay mayor expresión de IL-23 en la piel lesionada.

El linfocito Th17 libera IL 17, IL-22 y TNF- α , que provocan mayor inflamación. IL 17 también es producida por neutrófilos y mastocitos.

IL-23 induce a los mastocitos a la producción de FNT- α , ésta también estimula la hiperproliferación de queratinocitos.

La citoquina IL-17, tiene 6 subtipos (IL-17A-F), la principal es la IL-17A que puede activar a los queratinocitos para que expresen otras citoquina proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α y quimioquinas como CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8 y CCL20, por lo que induce la hiperproliferación de los queratinocitos e inhibe su diferenciación. Mayores niveles de IL-17^a se encuentra en piel comprometida y su nivel se relaciona con la severidad de la psoriasis.

Existe un nuevo subgrupo de células T, cuya diferenciación y el mantenimiento ésta influenciada por IL-23, éstas son las células Th22, productoras de IL-22 que aumenta la expresión de citoquinas y quimiocinas de manera sinérgica con las células de la vía Th17. Los niveles séricos de IL-22 son elevados en pacientes con psoriasis, también influyen en la proliferación epidérmica aumentada y la diferenciación de los queratinocitos (14, 15).

Las células T reguladoras (Treg) suprimen la inflamación de los linfocitos T, en la psoriasis éstas parecen funcionalmente anómalas, lo que daría lugar a una proliferación excesiva de linfocitos T, agravando la inflamación (16).

Los queratinocitos en la psoriasis

La piel psoriásica se caracteriza por hiperproliferación y diferenciación anormal de la epidermis, infiltrados celulares inflamatorios y dilatación vascular

Pueden inducir la activación de linfocitos T, al expresar autoantígenos al exponerse a bacterias, virus u hongos, entre ellos destaca el superantígeno estreptocócico.

En la psoriasis los queratinocitos sobreexpresan péptidos antimicrobiano, incentivados por la IL-17. Éstos actúan como autoantígenos.

La diferenciación anormal en la psoriasis se evidencia por una disminución en la expresión de las queratinas 1 y 10, que se expresan en una diferenciación terminal, y la sobreexpresión de las queratinas 6 y 16 que se observada en la piel reactiva como marcador de hiperproliferación (14, 16).

Las citoquinas producidas por neutrófilos ($\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$) promueven la producción de moléculas de adhesión y quimiocinas en los queratinocitos y aumentar la quimiotaxis de neutrófilos hacia los queratinocitos. Los queratinocitos tienen un estado de desregulación en la vía de señalización del receptor de IL-1. El crecimiento y proliferación de los queratinocitos se ve regulada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), que también influenciaría en la angiogénesis. KGF inhibiría además la expresión de queratina 10 (15, 17).

Genética

De los genes relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad, existe asociación con el antígeno leucocitario humano (HLA) Cw6 y con HLA-B13 en pacientes con psoriasis, pero éstos por sí solos no son suficientes para el desarrollo de la psoriasis, lo que haría suponer que existen otros genes implicados.

De los genes no relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad, se encuentran en cuatro ejes funcionales: señalización del IFN- γ /IL-23/IL-17, del NF-KB, función inflamatoria de las células dendríticas y diferenciación de los queratinocitos, aún en estudio (3, 14).

2.7 Comorbilidades asociadas

Obesidad

La obesidad es una condición crónica multifactorial su prevalencia ha aumentado, ésta aumenta de modo sustancial no sólo el riesgo de diabetes mellitus (DM) y de enfermedad cardiovascular (ECV). El diagnóstico de obesidad se realiza en función del índice de masa corporal (IMC), mediante la fórmula: peso en kg/(talla en m)². Con criterios: Normal: IMC: 20-24,9 kg/m²; sobrepeso: IMC 25,0-29,9 kg/m²; obesidad de tipo I: IMC 30,0- 34,9 kg/m², obesidad de tipo II: IMC 35,0-39,9 kg/m²; obesidad mórbida: IMC > 40,0.

Existen varios trabajos que asocian psoriasis, sobrepeso y obesidad. En Europa el sobrepeso está presente entre el 22 y 37% y la obesidad en el 11 a 34% de los pacientes con psoriasis (18). En un estudio realizado en diversos países de Latinoamérica encuentran que la obesidad está presente en hasta el 5.9% de los pacientes con psoriasis, se encontró que sí incrementa el IMC incrementa el área de superficie corporal comprometida por psoriasis (6).

Diabetes

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico que se caracteriza por la existencia de hiperglucemia producida por un defecto en la secreción y/o la acción de la insulina. Existe una asociación significativa entre ésta y psoriasis, con una prevalencia de DM entre el 2.35 a 37% en pacientes con psoriasis y entre el 7.5 y 41.9% en pacientes con psoriasis severa (18). En Latinoamérica y en Perú se encontró una prevalencia del 8% y el 18.3% respectivamente en pacientes con psoriasis (6, 8, 19).

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular, se encuentra una asociación significativa entre hipertensión y psoriasis, siendo mayor el riesgo para HTA cuando la psoriasis es más grave. En la psoriasis en general su prevalencia es de hasta 44.4%, en México informan un 33.9% (6) y en el Perú se informa entre un 20% a 33.7% (8,19).

Dislipidemia

La dislipidemia (DLP) es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento de los triglicéridos (TG) y colesterol (CT) plasmático, o ambos. El aumento del CT, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) o disminución de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) Son considerados factores de riesgo cardiovascular. La prevalencia dislipidemia en pacientes con psoriasis varía entre el 6.4% a 50.9% (18). En estudios realizados en Perú se encontró una prevalencia de 35.6% a 77.3% (8,19).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) suma varios trastornos que son factores de riesgo cardiovascular (HTA, resistencia a la insulina o DM, DLP, obesidad); los pacientes con psoriasis tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico que varía desde un 14% a 40%. Los pacientes con psoriasis tiene 2.26 veces más probabilidad de tener SD en comparación con la población general. (18, 20).

Riesgo cardiovascular

Como se mencionó los pacientes con psoriasis tienen mayor frecuencia de factores de riesgo en comparación con la población general, como síndrome metabólico, obesidad, HTA, DLP, DM tipo 2. La aterosclerosis y la psoriasis comparten similitudes en su proceso inmunológico. La enfermedad isquémica aguda sería la patología más asociada a psoriasis con una prevalencia que oscila entre el 4.6% a 7.8% (3, 18).

Hígado graso

El hígado graso no alcohólico tiene una importante asociación con psoriasis, con una prevalencia de hasta el 47% en pacientes psoriásicos (18).

Estrés, ansiedad y depresión

La psoriasis al afectar la calidad de vida genera un impacto en la calidad en la esfera mental de los pacientes. La depresión y la ansiedad se asocian con un aumento de las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1. La prevalencia de depresión varía de 9 a 62%, incluso un estudio en Latinoamérica encontró una prevalencia mayor hasta de 88.7%. La prevalencia de ansiedad se encontró entre el 11 y 43%, similar a Latinoamérica (41.1%), el estrés se encontró en 67.8% de pacientes psoriásicos en pacientes en Latinoamérica. Estos son más frecuentes en psoriasis invertida, pustular y eritrodérmica (3, 6, 18).

2.8 Clinimetría en psoriasis

Índice de severidad y área de psoriasis (PASI)

Descrito por primera vez en 1978 por Fredrikson y Pettersson. Combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 (ninguna enfermedad) a 72 (máximo compromiso), es una manera objetiva de medir el compromiso y la mejoría de los pacientes con psoriasis.

Se divide al cuerpo en cuatro secciones (miembros inferiores 40%; tronco 30%; miembros superiores 20%; y cabeza 10%). Para estimar la severidad se evalúan tres parámetros: Eritema, Induración y Escamas en una escala de 0 a 4, de ninguno al máximo. La suma de los cuatro parámetros de la severidad se calcula para cada sección del cuerpo y es multiplicada por la estimación del área comprometida de cada sección, para ello se estima el porcentaje afectado de cada sección en una graduación de 0 a 6: grado 0: 0% de área implicada, grado 1: < el 10% de área implicada, grado 2: del 10-29% del área implicada, grado 3: del 30-49% del área implicada, grado 4: del 50-69% del área implicada, grado 5: del 70-89% del área implicada, y grado 6: del 90-100% del área implicada. Finalmente se multiplica por un factor de acuerdo a la sección evaluada (0.1

para la cabeza, 0.2 para los brazos, 0.3 para el cuerpo y 0.4 para las piernas) y se suma las evaluaciones de cada segmento para conseguir el PASI total.

En la práctica se usa para definir la gravedad de la psoriasis y para control y seguimiento, se considera un PASI mayor a 10 como psoriasis moderada-severa, por consiguiente indicador de tratamiento sistémico, pero también se evalúa el área de superficie corporal afectada (BSA) y índice de calidad de vida dermatológico (DLQI) y localización de las lesiones (13, 21).

Área de superficie corporal (BSA)

Es el área comprometida de la superficie corporal, se evalúa considerando la superficie corporal total como el 100%, y a cada segmento corporal se le asigna un porcentaje, cabeza 9%, tronco anterior 18%, tronco posterior 18%, miembros superiores cada uno 9%, miembros inferiores 18% cada uno, ingles y genitales 1%, agregar que la palma se aproxima al 1% de superficie corporal. Un valor mayor a 10% se considera como psoriasis moderada-severa (16, 21).

Índice de calidad de vida dermatológico (DLQI)

La psoriasis tiene una importante repercusión en la calidad de vida del paciente que la padece, afectando a éste en las esferas psicoemotiva, social y laboral. Tiene relación directa con la extensión e intensidad de las lesiones (21, 22).

El puntaje de DLQI trata de cuantificar el impacto de psoriasis en la calidad de vida durante la última semana, consiste en 10 preguntas con puntajes de 0 a 3 cada una; si la puntuación es mayor que 10, la psoriasis se considera moderada-severa (23).

2.9 Tratamiento

Incluyen múltiples medidas que se deciden tomando en cuenta la intensidad, extensión e impacto en la calidad de vida, asimismo se incluyen recomendaciones nutricionales y psicológicas (8, 13, 16).

La mejoría se mide en base a un PASI basal, se considera buena respuesta cuando existe mejoría de al menos 75% (PASI 75) sobre el basal, disminución de DLQI menor a 5 y BSA menor a 5.

Indicaciones para tratamientos sistémicos:

- PASI \geq 10
 - PASI < 10 con compromiso de áreas sensibles (rostro, uñas, genitales, manos, palmoplantar, cuero cabelludo, áreas intertriginosas)
 - BSA \geq 5% resistente a tratamiento tópico o pacientes renuentes a éste.
 - BSA < 5% con lesiones diseminadas
 - Percepción subjetiva de la severidad: calculada a través del DLQI \geq 10
 - Artritis psoriásica activa
 - Asociación con síntomas severos como prurito, sensación urente, que no son controlados con terapia tópica (13).
- a. Tratamiento tópico

Los de uso más frecuente son:

Corticoides tópicos: usados para enfermedad leve, sólo o en combinación con ácido salicílico, análogos de la vitamina D o tazaroteno (3, 21).

Inhibidores de la calcineurina: bloquean la síntesis de citoquinas inflamatorias, no aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis, se usan sólo o asociados a ácido salicílico (3, 21).

Análogos de la vitamina D: se incluyen al calcipotriol, tacalcitol, actúan uniéndose a su receptor nuclear, disminuyendo la hiperproliferación y mejorando la diferenciación en los queratinocitos (3).

Ácido salicílico: disminuye la adhesión entre los queratinocitos y el pH córneo, lo que reduce el grosor de la escama en las lesiones de psoriasis (21).

Derivados de la vitamina A: El más usado el Tazaroteno, actúan en el receptor de ácido retinoico ubicados en el núcleo y regularizan la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, disminuyendo los marcadores de inflamación (6, 7).

Los análogos de la vitamina D y la vitamina A y otros como el alquitrán de hulla, no se encuentran disponibles en EsSalud por lo cual no se indica a los pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología. En diversos estudios se informa que todos los pacientes con psoriasis reciben tratamiento tópico individualmente o como complemento de tratamientos sistémicos.

b. Fototerapia

Tiene buen perfil de seguridad, se utiliza fototerapia con radiación ultravioleta B (UVB) de banda angosta y ancha y UVA más psoraleno, generalmente se requiere aplicación dos a tres veces por semana, por lo que el paciente requiere disponer de tiempo para éste tratamiento. No es necesario haber recibido fototerapia para poder valorar el uso de tratamiento sistémico (21, 24).

c. Tratamiento sistémico

c.1 Tratamiento sistémico convencional

Esta compuesto por un grupo heterogéneo de medicamentos. Los disponibles para la psoriasis en el Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo, son acitretina, metotrexate, y ciclosporina.

Acitretina: Se utilizan cápsulas orales a una dosis de 0.3 a 0.8 mg / kg diariamente (máx 1 mg / kg al día). Los efectos adversos observados son toxicidad de la vitamina A, manifestándose como xerosis, queilitis, conjuntivitis, pérdida de cabello, otros como fotosensibilidad, hiperlipidemia, elevación de enzimas hepáticas. Está contraindicada en el embarazo, lactancia, insuficiencia renal y hepatitis. Existe evidencia de uso con etanercept, potenciando su efecto terapéutico (13, 16)

Metotrexate: Tiene acción antiproliferativa, antiinflamatoria e inmunosupresora. Su indicación es por vía oral, subcutáneo ó intramuscular semanal inicialmente

de 7.5 a 15 mg, luego de como mantenimiento hasta 20 a 25 mg semanales, debe acompañarse con ácido fólico vo. Como efectos adversos se pueden presentar náuseas, malestar, elevación de enzimas hepáticas, toxicidad hepática, renal, depresión medular; está contraindicado en infecciones severas, enfermedad renal o hepática, disfunción medular, embarazo o lactancia, fibrosis pulmonar, úlcera péptica, inmunodeficiencia (13, 21).

Ciclosporina: Se usa en dosis de 2.5 a 5 mg/kg diarios vía oral, es usado solo a corto plazo, generalmente máximo 2 años acumulados. Sus efectos adversos son fallo renal, hipertensión, hipertrichosis, hiperplasia gingival, parestesia, hipomagnesemia, malestar, aumenta el riesgo de trastorno linfoproliferativo en pacientes trasplantados y mayor riesgo de carcinoma de células escamosas si se usa fototerapia de forma concomitante. Está contraindicado en pacientes hipertensos, con daño renal, dislipidemia grave sin control, infecciones, antecedente o diagnóstico actual de neoplasia, cáncer de piel, excepto carcinoma basocelular.

La duración tratamiento depende de la respuesta clínica y tolerancia del paciente, ya que tiene muchos efectos adversos metabólicos (13, 21).

c.2 Tratamiento con Biológicos

Los tratamientos biológicos revolucionaron el tratamiento de psoriasis En los últimos años se observa mayor uso de terapia biológica siendo la principal terapia para psoriasis severa en países como Brasil (2, 8).

Son moléculas hechas a partir de organismos vivos, o versiones sintéticas, dirigidas para bloquear pasos inmunológicos específicos en la patogénesis de la psoriasis. En el siglo XX, el desarrollo de los tratamientos biológicos amplió el espectro terapéutico de los tratamientos sistémicos para la psoriasis. Todos los productos biológicos se deben administrar mediante infusión o inyección subcutánea. Los biológicos anti-IL17, anti-IL 12/23, anti IL 23 y anti factor de necrosis tumoral (FNT o TNF) alfa son más efectivos en lograr una mejoría significativa (PASI 90), en comparación de medicamentos sistémicos convencionales (17).

Los tratamientos más efectivos parecen tener mayor cantidad de efectos adversos graves, los medicamentos que aparentemente tiene un mejor equilibrio entre eficacia y efectos adversos son ustekinumab e infliximab. En un estudio aleatorizado controlado no se encontró diferencias significativas en efectos adversos graves entre los tratamientos sistémicos (convencionales y biológicos) y placebo (16, 17).

Parámetros a considerar en la elección de tratamiento con biológicos:

- Comorbilidades que contraindican o advierten su uso sobre el biológico seleccionados, p. tuberculosis latente, insuficiencia cardiaca; historia personal o familiar de enfermedad desmielinizante o alopecia areata por bloqueadores del TNF- α , y enfermedad de Crohn por inhibidores de IL-17a
- Enfermedades concomitantes que pueden beneficiarse del mismo tratamiento (anticuerpos monoclonales anti-TNF- α), como artritis psoriásica, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, uveítis, pioderma gangrenoso, hidradenitis supurativa, enfermedad de Behcet.
- Actividad intermitente o continua de la enfermedad
- Necesidad de una respuesta rápida por gravedad de la enfermedad, recaída rápida después del retiro del tratamiento
- Petición de un tratamiento flexible que pueda interrumpirse y reiniciarse fácilmente (13).

En el Servicio de Dermatología del HNCASE utilizamos dos tipos de biológicos, los anti FNT e inhibidores de IL-12/23.

Terapia anti-TNF

Infliximab: Es un anticuerpo monoclonal quimérico específico con alta afinidad por el TNF- α , que al unirse interfiere con su acción. Su presentación es en viales de 100 mg, se aplica a dosis de 5mg/kg por vía endovenosa. Inicialmente se administra una etapa de inducción a las 0, 2, 6 y 14 semanas, luego una fase de mantenimiento cada 8 semanas, sus efecto de acción es rápido, ya evidente a las

segunda semana. Sus efectos adversos más comunes son aumento de infecciones, especialmente tuberculosis, y reacciones debidas a la infusión, que son más frecuentes cuando se pausa y se reinicia, también se relaciona con toxicidad hepática, linfomas y otras neoplasias, insuficiencia cardiaca congestiva. Está contraindicada en tuberculosis activa, infección severa, hepatitis B activa, hepatitis C, falla cardiaca severa, embarazo, lactancia y pacientes con alteración de la mielinización y trastornos linfoproliferativos (14, 16, 21).

Se recomienda la asociación con metotrexate de 7.5 a 10 mg/ semana para evitar la formación de anticuerpos antidroga y mejorar su respuesta terapéutica. No se recomienda la asociación con otras medicaciones sistémicas como ciclosporina o acitretin por aumento de la inmunosupresión.

En un estudio de fase III para infliximab, alrededor del 80% de los pacientes con psoriasis moderada a grave lograron PASI 75 en la semana 6. Hacia la semana 50, el 61% de estos pacientes mantenía PASI 75 (25).

En un estudio peruano de 110 infusiones (10.96% fueron en Dermatología), se presentaron 26 reacciones adversas a Infiximab 73.08% fueron leves (26).

Etanercept: Es una proteína de fusión humana, inhibe la actividad del FNT α soluble, por unión competitiva y reversible a ésta. Se administra para su inducción 50 mg subcutánea 2 veces por semana por 12 semanas, luego para su mantenimiento 50 mg cada semana, si el paciente pesa más de 100 kg se aplican dosis de 100 mg semanales. Su uso junto a otros tratamientos como acitretina y metotrexate parece aumentar su respuesta terapéutica.

Los efectos secundarios más comunes son, reacciones en el sitio de inyección, reacciones alérgicas, cefalea e infecciones de las vías respiratorias altas, otros más raro reportados fueron lupus inducido por drogas, enfermedades desmielinizantes, infecciones serias como tuberculosis y malignidades (14, 16, 21).

Está contraindicado en infección activa o crónica, insuficiencia cardiaca severa, embarazo o lactancia, tuberculosis activa, hepatitis B activa, enfermedad desmielinizante y cáncer (27).

Adalimumab: Es un anticuerpo monoclonal recombinante humano de top inmunoglobulina G1, se dirigen específicos contra TNF- α , neutralizando su actividad. Su dosis es con una carga inicial de 80 mg a la semana 0, luego 40 mg a la semana 1 y luego 4 mg cada 2 semanas vía subcutánea. Se puede asociar a metotrexatae con buen resultado clínico.

Se ha observado reacciones en el sitio de la inyección, infecciones del tracto respiratorio alto, casos raro de lupus inducido por drogas, enfermedad desmielinizante y algunas infecciones severas como tuberculosis y malignidades (13, 21).

En estudios se ha observado que los pacientes alcanzan un PASI75 y PASI90 en 80% y de 45 a 52% de los casos respectivamente a la semana 16 (28).

Inhibidores IL-12/23

Ustekinumab: Es un anticuerpo monoclonal humano anti-p40 que se une a la subunidad p40 de la IL-12 y 23, lo que altera la señalización celular mediada de éstas interleucinas con su receptor IL-12R β 1. Se utiliza a una dosis de 45 mg subcutánea a las semanas 0 y 4, posteriormente para mantenimiento cada 12 semanas, si el peso del paciente supera los 100 kg se recomienda dosis de 90 mg.

Sus efectos adversos más frecuentes son, infecciones leves como nasofaringitis, mareos, cefalea, diarrea, náuseas, dolor de espalda, mialgia, artralgia, fatiga, prurito, dolor o eritema en sitio de punción, está comtraindicado en embarazo y lactancia, infección activa severa, tuberculosis latente no tratada. No existe evidencia para su asociación con otros tratamientos sistémicos convencionales (14, 16, 21).

La eficacia y seguridad clínica de ustekinumab se ha evaluado en estudios de hasta 5 años informando que su uso no aumenta la toxicidad acumulada y que existe un número similar de infecciones y malignidades frente a grupos control. Asimismo la eficacia de ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a grave es mayor frente a otros biológicos como adalimumab, infliximab y etanercept (14, 15, 17, 29).

2.10 Manejo a largo término

La suspensión de tratamientos sistémicos convencionales se basa principalmente a mala tolerabilidad y los eventos adversos generalmente metabólicos. Mientras que la discontinuación de los tratamientos biológicos, al tener un mejor perfil de seguridad, la causa principalmente es la falta de respuesta clínica.

Supervivencia en terapia biológica, se entiende como tiempo en el que un determinado fármaco se mantiene como una opción adecuada para un paciente concreto (13, 30).

2.11 Pronóstico, evolución natural y complicaciones

El curso es impredecible, al ser una enfermedad crónica hay variabilidad de la gravedad en el tiempo, la guttata suele remitir espontáneamente, reaparecer o progresar a psoriasis vulgar. Las remisiones espontáneas durante periodos variables se han reportado hasta entre un 17% a 55% de los casos, su causa es desconocida.

El causa rara de mortalidad solo en psoriasis eritrodérmica y pustulosa, por tener peor pronóstico, pero si se asocia a aumento de mortalidad general, ya sea por efectos adversos de terapias sistémicas o como mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (3).

II. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

1. A nivel local: No existen estudios locales.

2. A nivel nacional: Sólo hay un estudio realizado en el Hospital Nacional Luis N Sáenz de la Sanidad de la Policía en Lima

- Bravo E, Bar N, Paucar S, Mendoza R. en su trabajo : Reducción del PASI en pacientes con psoriasis moderada-severa tratados con terapia biológica. Informan su experiencia en un Hospital de Tercer Nivel Peruano, contaron con la participación de 36 pacientes entre enero del 2009 a diciembre del 2013, los agentes biológicos que utilizaron fueron Infliximab, Etanercept, Adalimumab y Ustekinumab y evidenciaron beneficio terapéutico en 94.44% de los pacientes y una drástica disminución del PASI a la semana 12 de tratamiento con todos los biológicos (1).

3. A nivel internacional

- Andrare L y col. reportan su experiencia en un centro de referencia que usa anti-TNF α para psoriasis, que incluyó 74 pacientes, 55.4% eran varones, con una edad media de 47.69 años, la media de duración de la enfermedad era 14 meses, y la media de PASI antes y después de iniciar los biológicos fue 13.5 y 0 respectivamente; 81.1% presentaba artropatía psoriásica, 62.2% tenía comorbilidades, la más frecuente fue dislipidemia, el principal motivo para indicación de anti-TNF α fue respuesta insuficiente a tratamientos sistémicos convencionales y se consiguió mejoría clínica en 93.2% de los pacientes, presentaron efectos adversos el 6.8% y los principales fueron infecciones y elevación de enzimas hepáticas (2).
- Zenas y col. En su estudio riesgo de infecciones graves en pacientes con psoriasis en terapias biológicas: una revisión sistemática y metaanálisis. Compara estos riesgos versus placebo, versus otras terapias sistémica convencionales, encontrando que no existía diferencias de riesgo de infecciones graves en comparación con placebo a la semana 12-16 y 20-30, en cuanto la comparación con tratamientos sistémicos convencionales, solo se halló en un estudio de baja calidad que Adalimumab se asocio a mayor riesgo de infección grave comparado con retinoides sistémicos y/o fototerapia (31).
- Alvarez y col. evaluaron la eficacia de la terapia biológica en psoriasis moderada a severa en un Hospital de Venezuela, documentan y analizan las historias clínicas de 100 pacientes, con más de un año en tratamiento con Etanercept, Adalimumab, la media de edad de los pacientes fue 46 años, predominó el sexo masculino (61%), el PASI 75 se alcanzó a la semana 12 en el 70.2% de pacientes, el efecto adverso más observado fueron las infecciones leves en 20% y 15% de los pacientes con Etanercept y Adalimumab respectivamente (32).
- Arévalo y col, en su trabajo elaboraron un registro de los casos de psoriasis en tratamiento con biológicos en un hospital del tercer nivel, el estudio incluyó 41 casos de psoriasis tratada con Infliximab, Adalimumab, y Etanercept, con una edad promedio de 54 años, la mayoría con psoriasis tipo placa, el PASI

tuvo un promedio de 12 y BSA de 22%, el 97.4% de los pacientes habían recibido tratamiento anterior con metotrexate y ciclosporina; el 70% alcanzó mejoría del 75%. Los efectos adversos se hallaron en 34% de los pacientes, siendo la más frecuente infecciones leves (33).

- Martín y col. en su estudio recogen la experiencia con 36 pacientes con psoriasis tratados con Etanercept, reportaron que a los 3 meses de tratamiento 36.11% y 44.4% de los pacientes alcanzaron un PASI 50 y PASI 75 respectivamente (34).

- Ricceri y col. en su trabajo, pacientes psoriáticos ancianos con terapias biológicas, una experiencia en Italia, recopilaron información sobre la seguridad y efectividad de los tratamientos biológicos en ancianos, mayores de 65 años, con psoriasis, incluyeron un total de 266 pacientes con terapia biológica con Adalimumab (31.2%), Ustekinumab (28.9%), Etanercept (20.3%), Secukinumab (15%), Infliximab (3%), Golimumab (1%) y Certolizumab (0.6%). Con una mejoría del PASI hasta la semana 52 de tratamiento, reportaron además 25 efectos adversos, la mayoría infecciones, seguido de neoplasias. Ésta es la experiencia más amplia que se tiene de biológicos en ancianos con psoriasis, encontrando que la eficacia, frecuencia y tipo de reacciones adversas son similares a los de las personas jóvenes (35).

- Warren y col. en su estudio: Supervivencia de las diferentes terapias biológicas para el tratamiento de psoriasis, muestra que la continuidad con terapias biológicas disminuye con el tiempo, del 77% en el primer año al 53% en el tercer año. Ustekinumab tuvo mayor continuidad que los anti TNF y fue persistente. De los anti TNF, el Adalimumab tuvo mayor mantenimiento en su uso. Además halló predictores para la falla de la terapia biológica como, el sexo femenino, DLQI alto y el tabaquismo actual; también los pacientes con artritis psoriásica persisten con la terapia biológica más tiempo que los que no la padecen. En comparación con el Adalimumab, infliximab fue un predictor de discontinuación en general y debido a eventos adversos, mientras que el Etanercept fue un predictor de interrupción tanto global como por ineficacia (36).

III. OBJETIVOS

1. Objetivo General

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con psoriasis tratados con biológicos en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (HNCASE), en el periodo 2008-2017.

2. Objetivos Específicos

En los pacientes con psoriasis tratados con biológicos

- Conocer las características epidemiológicas
- Determinar el diagnóstico por el que se indicó el uso de biológico.
- Describir el tiempo de enfermedad antes del inicio del biológico.
- Identificar el localización de lesiones en éstos
- Conocer si hubo compromiso ungueal y su respuesta al uso de biológico.
- Determinar si hubo compromiso articular asociado
- Señalar los tratamientos sistémicos usados antes de uso de biológicos.
- Determinar el biológico usado, el tiempo de uso y la respuesta a éste tratamiento.
- Describir medicación sistémica y tópica asociada a éste tratamiento.
- Identificar las complicaciones de éste tratamiento.
- Señalar el motivo de suspensión del biológico en éstos pacientes.

3. Hipótesis

Siendo un trabajo investigativo de tipo descriptivo, no requiere de hipótesis.

IV. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

- Técnicas: En la presente investigación se aplicará la técnica observacional documental mediante la revisión de Historias Clínicas.
- Instrumento: Se reunirán los datos mediante la ficha de recolección de datos (Anexo 1), la cual recogerá información de las siguientes áreas: característica epidemiológicas y clínicas, de la enfermedad y tratamiento.

2. Campos de verificación

2.1 Ubicación espacial: El estudio se realizará en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

2.2 Ubicación temporal: El estudio se realizará entre el 01 de Enero del 2008 al 31 de Diciembre del 2017.

2.3 Unidades de estudio: Historias clínicas de pacientes con psoriasis del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo.

2.4 Población:

Universo: Todos los pacientes con diagnóstico de psoriasis.

Muestra: Todos los pacientes con diagnóstico de psoriasis tratada con biológicos.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de psoriasis que reciban tratamiento con biológicos.

Criterios de Exclusión

- Historias clínicas incompletas o no legibles.

- Pacientes con diagnóstico de psoriasis tratada con otros tratamientos sistémicos convencionales.

3. Estrategia de Recolección de datos

3.1 Organización: Se redactará el proyecto para luego solicitar la aprobación del mismo por la cátedra de taller de tesis, se someterá a evaluación de Comité Institucional de ética de la investigación de la Universidad Católica Santa María. Después de cumplir con las observaciones realizadas del dictamen del Comité de Ética de la Universidad, se gestionará la autorización a la dirección del Hospital y a la Jefatura del servicio de Dermatología para la realización de la investigación. Así mismo, se solicitará a la oficina de estadística la relación de pacientes que presenten código CIE-10 compatible con psoriasis (L40.0).

Se sistematizarán resultados en una hoja de cálculo en Excel y posteriormente se procesarán y analizarán los datos para finalmente elaborar el informe final.

3.1.1 Recursos

- Humanos: Investigador, Asesor.
- Materiales: Fichas de investigación. Material de escritorio: lapiceros, papel, borrador, otros. Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.
- Presupuesto: La investigación será autofinanciada por el autor.

3.1.2 Estrategia para manejo de los resultados

Plan de procesamiento de datos

- Se empleará una matriz de tabulación para colocar las respuestas del instrumento realizado.

- Análisis estadístico.
- Cuadros y gráficos: Con la matriz de tabulación y los cálculos estadísticos se elaboraran cuadros y gráficos con lo cual la información quedará organizada y sistematizada.



V. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	JUNIO				JULIO				AGOSTO				SETIEMBRE				OCTUBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Elección del tema	X																			
Revisión Bibliográfica		X	X	X	X															
Elaboración del proyecto					X	X														
Presentación y aprobación del proyecto							X	X	X	X										
Ejecución											X	X	X	X	X	X				
Análisis e interpretación																	X	X		
Presentación del trabajo final																			X	X

Fecha de inicio: 01 de Junio 2018

Fecha probable de término: Octubre 2018

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caso N° _____

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Edad	Sexo	Procedencia
	Femenino	Arequipa
	Masculino	Otras Provincias: _____

DIAGNÓSTICO:

Psoriasis severa	
Eritrodermia	
Artropatía psoriásica	

TIEMPO DE ENFERMEDAD

<1 año	
1-5 años	
5-10 años.	
>10 años	

LOCALIZACIÓN

Tronco, extremidades	
Intertrigo, palmas plantas	
Eritrodermia	

COMPROMISO UNGUEAL

SI	
NO	

COMPROMISO ARTICULAR

SI	
NO	

PASI AL INICIO : _____

PASI A LOS 3 MESES: _____

PASI A LOS 6 MESES: _____

COMORBILIDADES: NO:___ SI:___

HTA		Dislipidemia	
Diabetes mellitus		Hepatopatía	
Obesidad		TBC primaria (tratada)	
Otras: _____			

TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTERIOR: SI: ___ NO: ___

Metotrexate		Ciclosporina	
Acitretin		Biológico(anterior)	
Otro: _____			

BIOLÓGICO USADO

Infliximab	
Etanercept	
Adalimumab.	
Ustekinumab	

TRATAMIENTO SISTÉMICO ASOCIADO A BIOLÓGICO

Metotrexate		Ciclosporina	
Acitretin		Otro: _____	

TRATAMIENTO TÓPICO ASOCIADO: Si: ___ No: ___

TIEMPO DE USO DE BIOLÓGICO:

< 2 meses	
2-12 meses	
1-5 años.	
>5 años	

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Buena	
Regular	
Mala	

MEJORÍA DE COMPROMISO UNGUEAL: Si: ___ No: ___

COMPLICACIONES: Si: ___ No: ___

Infecciosas	
Neoplasias	
Otras	

SUSPENSIÓN DEL BIOLÓGICO: Si: ___ No: ___

Motivo de suspensión: _

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Bravo E, Bar N, Paucar S, Mendoza R. Reducción del PASI en pacientes con psoriasis moderada-severa tratados con terapia biológica. Experiencia en Hospital de Tercer Nivel Peruano. Med Cutan Iber Lat Am [internet]. 2016 [Consultado 02 Julio 2018]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2016/mc161f.pdf>
2. Andrade L, Pinto A, Follador I, de Oliveira B, Pedreira V. Anti-TNF α therapy in the management of psoriasis: experience of a state referral center. An Bras Dermatol. 2014; 89(3):436-440
3. Goldsmith A, Lowell A, Stephen I, Katz et al. Fitzpatrick. Dermatología en Medicina General Tomo I. 8va ed. Buenos Aires: Panamerica; 2014.
4. Weedon D. Weedon`s Skin Pathology, 3ra ed. Reino Unido: Editorial Elsevier; 2010.
5. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, Ashcroft D, IMPACT project team. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence, Journal of Investigative Dermatology advance [internet]. 2012 [Consultado 30 Jun 2018]. Disponible en: doi:10.1038/jid.2012.339.
6. Chuit R, Ubogui J, Chouela E, Raimondo N, Magariños G, De La Sota R, Ibañez D. Estudio del perfil epidemiológico del paciente con psoriasis en diferentes países de Latinoamérica 2011-2014.. Bol A N de Medicina. 2015; Vol 93 (1er. Semestre):77-84.
7. Suarez S. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS LOS PACIENTES CON PSORIASIS, HOSPITAL DE LA POLICÍA, AUGUSTO B. LEGUÍA, LIMA, ENERO – DICIEMBRE, AÑO 2016 [Tesis de bachiller] Perú: Repositorio Institucional Universidad San Juan Bautista; 2018

8. Ponce M, Mendoza R. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con psoriasis en un hospital nacional. *Dermatol PERU* 2012; vol 22 (3): 144-150.
9. Marquez J. Artritis psoriásica recordando a un viejo enemigo en nuestra práctica cotidiana. *Rev Colomb Reumatol*, 2017; 24(2):61-62
10. De Vries A, Bogaards N, Hooft L, Velema M, Pasch M, Lebwohl M, Spuls P. Intervenciones para la psoriasis de las uñas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 1. Art. No.: CD007633. DOI: 10.1002/14651858.CD007633
11. Sanchez M. Ustekinumab. Otros usos. Otras formas de psoriasis. Otras patologías cutáneas. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(Supl 2): 59-64
12. Kerschbaumer A, Fenzl K, Erlacher L, Aletaha D. An overview of psoriatic arthritis – epidemiology, clinical features, pathophysiology and novel treatment targets. *The Centrak European Journal of Medicine*, Noviembre de 2016, Volumen 128, Número 21-22 , páginas 791-795.
13. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [internet]. 2017. [Consultado 01 Jul 2018]; Disponible en: DOI: 10.1111/jdv.14114
14. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Mecanismos moleculares y tratamiento de un trastorno inflamatorio cutáneo: Psoriasis. En t. *J. Mol. Sci*. 2017; 18 : 2684, disponible en doi: 10.3390 / ijms18122684
15. Puig L., Lopez A., Vilarrasa E., Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2014;28:1633–1653. doi: 10.1111/jdv.12238.

16. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, y col. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Actualización 2015 - Versión abreviada - EDF en cooperación con EADV e IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2277.
17. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, Droitcourt C, Hughes C, Ingram J, Naldi L, Chosidow O, Le Cleach L. Tratamientos farmacológicos sistémicos para la psoriasis crónica en placas: un metanálisis en red. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 Issue 12. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.
18. Daudéna E, Castañeda S, Suárez C y col. Psoriasis Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(Supl 1):1-64.
19. Rojas K. Prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes con diagnóstico de psoriasis en el servicio de dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [trabajo de investigación para optar el título de especialista en Dermatología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2010.
20. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654-62.
21. AsoColDerma, ColPsor. GUÍAS BASADAS EN LA EVIDENCIA PARA EL MANEJO DE LA PSORIASIS EN COLOMBIA. Colombia. Editores: Gonzales C, Londoño A, Castro L.; 2012.
22. García L y col. Calidad de vida en el paciente con psoriasis. *Gac Med Mex.* 2017; 153: 185-189

23. Hongbo Y et al, Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean?. *Journal of Investigative Dermatology* , Volumen 125 , Issue 4: 659 -664
24. Menter A y col. Guidelines of care for the management of psoriasis and arthritis. *J Am Acad Dermatol*. Volumen 62, Number 1; 114-135.
25. Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.-P., Evans R., Guzzo C., Li S., Dooley L.T., Griffiths C.E., Investigators E.S. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: A phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005;366:1367–1374. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67566-6.
26. Cueva M. Reacciones adversas en pacientes tratados con infliximab mediante el uso de la farmacovigilancia intensiva en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. [Tesis de titulación] Perú: Repositorio Institucional UPCH; 2017
27. Bagel J, Lynde C, Tyring S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67 (1): 86-92.
28. Menter A, Tyring SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106–115.
29. Papp K., Griffiths C., Gordon K., Lebwohl M., Szapary P., Wasfi Y., Chan D., Hsu M.C., Ho V., Ghislain P.-D. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: Final results from 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol*. 2013;168:844–854. Disponible en: doi: 10.1111/bjd.12214.
30. Carrascosa JM, Notario J. Supervivencia en terapia biológica. ¿Sabemos a qué nos referimos? ¿Podemos usarla? *Actas Dermosifiliogr*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.04.004>.

31. Yiu Z, Exton L, Jabbar Z, y col. Risk of Serious Infections in Patients with Psoriasis on Biologic Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis . Journal of Investigative Dermatology. Volume 136, Issue 8, August 2016, Pages 1584-1591
32. Alvarez I, Martinez C, Pardo E, Vivas T. Experiencia con el Uso de Agentes Biológicos como Tratamiento de la Psoriasis Moderada a Severa. INFORMED. 2015; 17 (1): 21-26.
33. Arévalo A, Sánchez L. Uso de agentes biológicos en psoriasis. Experiencia en un hospital de tercer nivel. DermatologíaCMQ2012; 10(4): 240-246 <http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2012/dcm124b.pdf>
34. Martín B, Sánchez J, Pérez A, Laguna C, Oliver V, Alegre V. Etanercept en la psoriasis. Experiencia clínica, Actas Dermosifiliogr 2008;99:540-5 - Vol. 99 Núm.7 DOI: 10.1016/S0001-7310(08)74739-2
35. Ricceri F, Bardazzi F, Chiricozzi A, Dapavo P, Ferrara F, Mugheddu C, Romanelli M, Rongioletti F, Prignano F. Elderly psoriatic patients under biological therapies: an Italian experience. J Eur Acad Dermatol Venereol [internet]. 2018.[Consultado 01 Jul 2018]; Disponible en: doi: 10.1111 / jdv.15139
36. Warren R. y col. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). Journal of Investigative Dermatology [internet]. 2015 .[Consultado 02 Jul 2018]; Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)41849-4/fulltext#s0035](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)41849-4/fulltext#s0035).