

Trabajo Fin de Grado

“Nuevos retos y perspectivas en el manejo de la psoriasis moderada-grave”

"New challenges and perspectives in the management of moderate-severe psoriasis"

Autor

Ana María Palma Ruiz

Directores

Dra. María Teresa Gracia Cazorro

Dra. Estrella Simal Gil

Facultad de Medicina

Junio 2017

“Si quieres aprender, enseña” (Cicerón)

“No hay enfermedades, sino enfermos” (Hipócrates)

“Curar a veces, paliar a menudo, consolar siempre” (Adolph Gubler)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Listado de abreviaturas.....	1
Resumen.....	3
1. Introducción.....	5
1.1. Concepto y etiopatogenia.....	5
1.2. Psoriasis y comorbilidades.....	7
1.3. Formas clínicas de presentación.....	9
1.4. Escalas para la evaluación de la gravedad de la psoriasis.....	13
1.5. Criterios de gravedad.....	15
1.6. Abordaje terapéutico de la psoriasis moderada-grave.....	15
1.7. Protocolo a seguir en pacientes con tratamientos biológicos.....	24
1.8. Reacciones paradójicas.....	25
2. Material y métodos.....	28
3. Resultados.....	30
Estadística descriptiva de los resultados.....	30
4. Discusión.....	34
5. Conclusiones.....	39
6. Iconografía y agradecimientos.....	39
7. Referencias bibliográficas.....	39
ANEXOS.....	43
ANEXO I. Psoriasis Area Severity Index (PASI).....	43
ANEXO II. Cuestionario Dermatology Quality of Life Index (DLQI).....	44
ANEXO III. Documento de confidencialidad en prácticas sanitarias.....	46

LISTADO DE ABREVIATURAS

- **AEDV:** Asociación Española de Dermatología y Venereología
- **HLA:** *Human Leukocyte Antigen*; Antígeno de Histocompatibilidad Humano
- **Células NK:** células *Natural Killer*
- **CEM:** Centro de Especialidades Médicas
- **cHDL:** *High Density Lipoprotein*, Lipoproteína de alta densidad
- **HTA:** Hipertensión Arterial
- **TNF-alfa:** Factor de Necrosis Tumoral alfa
- **INF-alfa:** Interferón alfa
- **DM tipo II:** Diabetes Mellitus tipo 2
- **cm:** centímetro
- **PASI:** Psoriasis Area Severity Index
- **DLQI:** Dermatology Quality of Life Index
- **PGA:** Physician's Global Assesment
- **BSA:** Body Surface Area
- **mg:** miligramo
- **Kg:** kilogramo
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **DNA:** *Deoxyribonucleic Acid*, ácido desoxirribonucleico
- **PUVA:** *Psoralens plus ultraviolet light of the A wavelength* (Psoralenos más radiación ultravioleta de longitud de onda A)
- **IL:** Interleuquina
- **TBC:** Tuberculosis

- **ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- **NYHA:** New York Heart Association
- **TA:** Tensión Arterial
- **ECG:** Electrocardiograma
- **FAME:** Fármacos Modificadores del curso de la Enfermedad
- **IgG1:** Inmunoglobulina G1
- **VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- **ANA:** Anticuerpos antinucleares
- **Anti-DNA:** Anticuerpos anti-DNA
- **VHC:** Virus de la Hepatitis C
- **VHB:** Virus de la Hepatitis B
- **PASI⁰ / PASI^F:** PASI inicial pre-tratamiento/ último PASI reflejado en la historia clínica del paciente

RESUMEN

Introducción: La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea en la que se ven implicados en su etiopatogenia fenómenos del estrés oxidativo así como un componente genético. Su curso es crónico, recurrente y empeora la calidad de vida de los pacientes así como por su asociación con otras comorbilidades; para la cual no existe un tratamiento curativo definitivo. No obstante han ido apareciendo novedosas terapias sistémicas y biológicas que han mejorado notablemente las lesiones de los pacientes.

Objetivo: Los objetivos de este estudio son varios: uno es revisar los criterios que definen la gravedad de esta entidad, así como las escalas clínicas que permiten evaluar de un modo objetivo la misma, también se desea realizar un acercamiento a la terapia más novedosa sistémica y biológica para la psoriasis moderada-grave, analizando a propósito de la misma la efectividad y seguridad de los fármacos biológicos empleados en una consulta de Dermatología.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo un estudio de tipo descriptivo transversal y retrospectivo en el que se ha revisado una muestra 140 pacientes de la consulta monográfica de psoriasis del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza con psoriasis en alguna de sus formas clínicas que cumplieran los criterios de inclusión. De esos 140 pacientes se han estudiado aquellos que cumplen los criterios de psoriasis moderada-grave siguiendo los criterios de la Asociación Española de Dermatología y Venereología. De estos 88 pacientes se ha seleccionado una muestra de 40 y se han analizado las variables: Sexo, PASI⁰ antes de iniciar tratamiento, último PASI^F reflejado en su historia clínica, tratamientos farmacológicos previos, última terapia constatada en su historia clínica y reacciones paradójicas detectadas.

Resultados: Los valores de PASI⁰ inicial previo a recibir ningún tratamiento más frecuentemente constatados en la historia clínica resultaron ser entre 10-15 puntos en el 45% de las observaciones, seguido del rango 15-20 puntos en un 20% de ellas. El PASI^F, o último valor de PASI reflejado en la historia clínica: el 95% de los 40 pacientes seleccionados estaba en la franja PASI entre 0-5 puntos, un 2,5% entre 5-10 puntos, y un 2,5% entre 10-15 puntos. La última terapia constatada en la historia clínica: el 35% de los pacientes llevaba como último fármaco el Adalimumab, un 25% llevaba el Etanercept, un 12,5% llevaba Ustekimumab.

Conclusiones: La terapia biológica ha representado un avance muy importante en el manejo de la psoriasis moderada-grave, al tratarse de una generación de fármacos más selectivos y con mejor perfil de seguridad y efectividad a corto y largo plazo. Existe evidencia sólida a favor de la efectividad de estos fármacos, así como de su seguridad. No obstante la labor del clínico es analizar críticamente este tipo de terapia, notificar las reacciones paradójicas observadas con el objetivo de realizar un tratamiento individualizado a cada paciente.

Palabras clave: psoriasis moderada-grave, escala PASI, terapia biológica, comorbilidades, efectividad, seguridad, reacciones paradójicas

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a cutaneous inflammatory disease in which phenomena of oxidative stress as well as a genetic component are implicated in its etiopathogenesis. Its course is chronic and recurrent that worsens the quality of life of the patients as well as their association with other comorbidities, for which there is no definitive curative treatment. Nonetheless, novel systemic and biological therapies have been emerging that have markedly improved patient injuries.

Objective: The objectives of this study are several: one is to review the criteria that define the severity of this entity, as well as the clinical scales that allow an objective evaluation of the same, it is also desirable to approach the most novel systemic therapy and biological treatment for moderate-severe psoriasis, analyzing the effectiveness and safety of the biological drugs used in a Dermatology consultation.

Material and methods: A cross-sectional and retrospective descriptive study was carried out in which a sample of 140 patients was selected from the psoriasis monographic consultation of the Ramón y Cajal Medical Specialty Center in Zaragoza with psoriasis in some of its forms Clinics that met the inclusion criteria. Of those 140 patients, those who meet the criteria of moderate-severe psoriasis have been studied following the criteria of the Spanish Association of Dermatology and Venereology. From these patients a sample of 40 was selected and the following variables were analyzed: Sex, PASI⁰ before starting treatment, PASI^F last reflected in its clinical history, previous pharmacological treatments, last reflected therapy verified in its clinical history and paradoxical reactions detected.

Results: The initial PASI⁰ values prior to receiving any treatment found in the clinical history: selected were found to be between 10-15 points, followed by the range 15-20 points. The PASI^F or last PASI value reflected in the clinical history: 95% of the 40 patients selected were in the PASI range between 0-5 points, 2,5% between 5-10 points, and 2,5% between 10-15 points. The last therapy found in the medical history: 35% of the patients had Adalimumab as the last drug, 25% had Etanercept, 12,5% had Ustekimumab.

Conclusions: Biological therapy has represented a very important advance in the management of moderate-severe psoriasis, as it is a more selective generation of drugs with a better safety profile and short and long term effectiveness. There is solid evidence in favor of the effectiveness of these drugs, as well as their safety. However the clinician's task is to critically analyze this type of therapy, to notify the paradoxical reactions observed with the objective of performing an individualized treatment for each patient.

Key words: moderate-severe psoriasis, PASI scale, biological therapy, comorbidities, effectiveness, security, paradoxical reactions.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y etiopatogenia

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel de causa desconocida a día de hoy, aunque entre los mecanismos probables descritos, se postulan los procesos inflamatorios y el estrés oxidativo. Es una patología de distribución universal de curso crónico y recurrente; en forma de brotes, caracterizada por pápulas y placas eritematoescamosas, bien delimitadas y de diferentes tamaños de entre uno y varios centímetros (Figura 1). Se trata de una dermatosis en la cual el prurito es de intensidad variable.¹



Figura 1. Placa de psoriasis. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza.

Epidemiología

Su prevalencia en el mundo se cifra en alrededor del 2% (1,5% en España). Aunque puede debutar a cualquier edad, el pico de máxima incidencia es la tercera década de la vida. Su inicio precoz se asocia a un curso más grave y a mayor probabilidad de historia familiar de la enfermedad.²

Factores genéticos

Se ha postulado la existencia de factores genéticos predisponentes y factores desencadenantes; hasta en una tercera parte de los enfermos existen antecedentes familiares de psoriasis. Se han identificado al menos 9 *loci* cromosómicos que tienen relación con la enfermedad, conocidos como PSORS1-9. Además, se asocian con la predisposición a psoriasis los antígenos HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-B27 (forma pustulosa generalizada) y HLA-B17 (de inicio más precoz y curso más grave). El alelo HLA-Cw6 se considera marcador de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y se asocia a un inicio precoz.³

Factores desencadenantes

Entre los factores capaces de desencadenar o exacerbar un brote se incluyen: traumatismos, infecciones, algunos fármacos (sales de litio, beta-bloqueantes, antipalúdicos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina); factores metabólicos como hipocalcemia, cambios climáticos, alcohol, tabaco y estrés emocional.⁴

Topografía lesional

La aparición y distribución de las lesiones es muy variable pero el inicio es gradual y la distribución simétrica. Las regiones corporales más afectadas con mayor frecuencia son el cuero cabelludo, la región lumbosacra, y la superficie de extensión de las extremidades, sobre todo codos y rodillas. Es frecuente la aparición de lesiones en áreas que han sufrido un traumatismo (Fenómeno isomórfico de *Koebner*). En ocasiones se afectan también los pliegues, a veces como única localización de la enfermedad (psoriasis invertida).⁵

Histopatología

A continuación se muestra de forma esquemática lo que sucede histológicamente en la lesión psoriásica.⁶ (Figura 2)

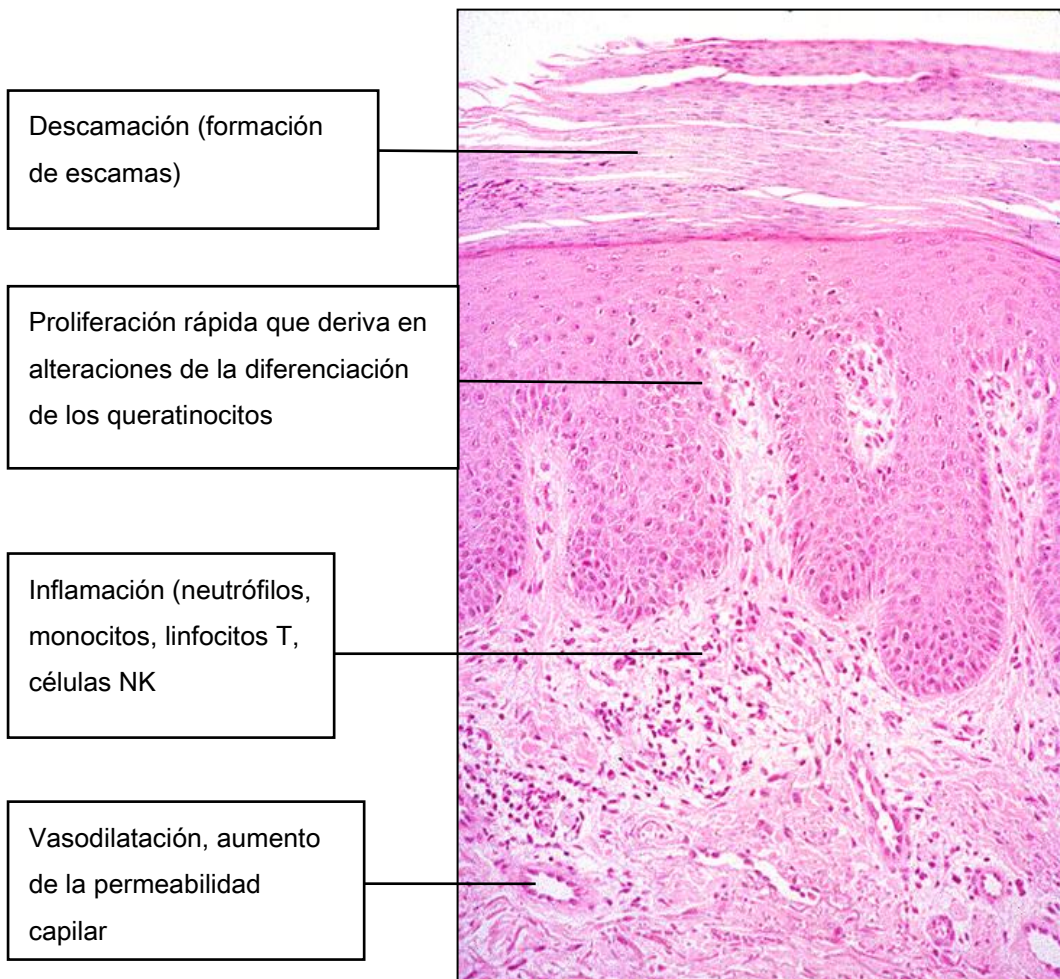


Figura 2. Alteraciones histológicas que pueden observarse en un corte de epidermis y dermis teñido con Hematoxilina- Eosina al microscopio óptico. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis de CEM Ramón y Cajal de Zaragoza.

1.2. Psoriasis y comorbilidades

La psoriasis es mucho más que una enfermedad cutánea. Existe un amplio número de enfermedades que se asocian con esta entidad en una frecuencia superior a la esperada en la población general. Se define comorbilidad como la entidad médica que aumenta el riesgo de muerte del paciente y/o empeora su calidad de vida, además del incremento de estancia hospitalaria en ocasiones.⁷

Psoriasis y síndrome metabólico

El denominado síndrome metabólico, caracterizado por la asociación de obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, y existen evidencias de que, tanto en la artritis reumatoide como en la psoriasis, la inflamación crónica tiene un papel patogénico en el síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas, y su tratamiento adecuado podría contribuir a revertirlo.

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como la HTA, diabetes mellitus y dislipemia es mayor en paciente con psoriasis moderada-grave en comparación con la descrita en la población general.⁸

En estos enfermos se ha observado mayor riesgo de aterosclerosis, que puede ser explicado, en parte, por un metabolismo anormal de lípidos, lipoproteínas séricas y triglicéridos significativamente altos en comparación con sujetos control, mientras que el colesterol de alta densidad (cHDL) se encuentra disminuido.⁹

En el paciente con psoriasis grave también se encuentra un aumento en la prevalencia de obesidad, dislipemia, diabetes mellitus del adulto, enolismo, tabaquismo, cirrosis hepática que contribuyen al incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con la aterosclerosis.

Artritis psoriásica

La manifestación extracutánea más conocida es la artritis psoriásica, la cual, según estudios epidemiológicos recientes, es más frecuente de lo que se aceptaba con anterioridad. Se le define como una artropatía inflamatoria, sobre todo de pequeñas articulaciones y seronegativa.¹⁰

Trastornos psiquiátricos afectivos

La psoriasis moderada-grave supone un impacto en el estado psicológico de los pacientes, pudiendo asociarse a trastornos afectivos del tipo ansioso-depresivo. Especialmente en sus formas más graves, se asocia a una prevalencia de depresión e ideación suicida más elevada que la de los pacientes de medicina general, siendo las alteraciones psicológicas y la disfunción social los factores que más parecen contribuir a la ideación suicida.¹¹

Conectivopatías y psoriasis

En la etiopatogenia de la psoriasis sería necesario que, en un individuo predisuesto genéticamente, un estímulo de naturaleza desconocida actuara sobre los queratinocitos de la epidermis, que producirían una serie de mediadores químicos como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gamma (IFN γ) o interferón alfa (IFN- α) (principales citocinas en la psoriasis), que activarían las células plasmocitoides dendríticas y a su vez las células dendríticas mieloides. Estas células, ya activadas, inducirían la diferenciación de linfocito T *naïve* a linfocito Th1 y Th17. A su vez, estas células migrarían a la piel, actuando como células presentadoras de antígeno y liberando citocinas como TNF- α , IFN γ , IL-23, IL-22, o IL-17, que inducirían la proliferación y la alteración de la maduración de los queratinocitos, lo que se traduciría en una hiperproliferación epidérmica. Esta etiopatogenia no es exclusiva de la psoriasis y, de hecho, parece que el linfocito Th17, así como las IL-17 y la IL-23, también están implicados en el Lupus Eritematosos Sistémico y en la Artritis Reumatoide.¹²

Implicación del TNF-alfa

Desde hace un tiempo se conoce la asociación epidemiológica de la psoriasis, especialmente en sus formas graves, con diversas enfermedades con las que comparte un sustrato patogénico común, con implicación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y diferentes órganos diana (tales como artritis y enfermedad de Crohn)¹³ como se muestra en la Figura 3.

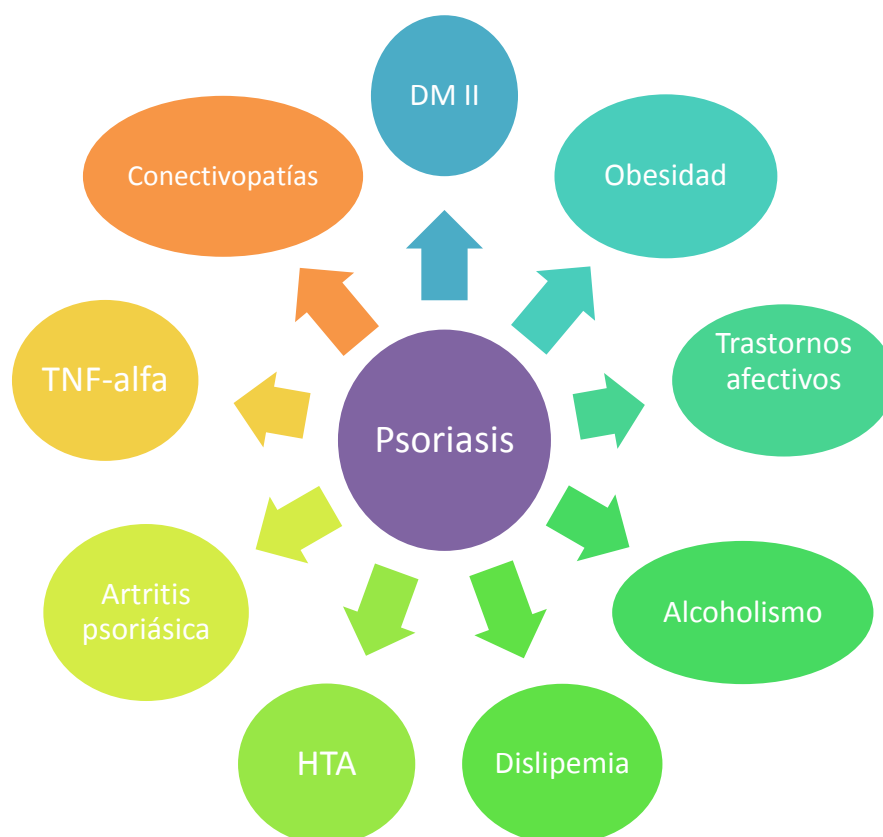


Figura 3. Diagrama realizado a propósito de este estudio que muestra las asociaciones de la psoriasis con diversas comorbilidades

1.3. Formas clínicas de presentación

La psoriasis es una enfermedad con diversas formas clínicas de aparición, aunque un mismo paciente puede presentar una u otra en función del momento, o incluso varias formas a la vez.

-Psoriasis en placas (psoriasis vulgar): Es la forma clínica más frecuente (80%) afecta a codos, rodillas, superficies extensoras de las extremidades, cuero cabelludo, región lumbosacra; con placas típicas entre 1 y 10 cm de tamaño, habitualmente poco sintomática, aunque a veces el paciente puede referir prurito. (Figura 4)



Figura 4. Placas de psoriasis vulgar con localización en rodilla y región lumbosacra. Imagen extraída de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis en gotas (*guttata*). Pequeñas pápulas con predominio en tronco, eritematodescamativas que suelen aparecer después de una infección de vías respiratorias altas por estreptococo beta-hemolítico del grupo A, en niños y adultos jóvenes, pudiendo remitir espontáneamente en 2-3 meses. (Figura 5)



Figura 5. Psoriasis en gotas. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis invertida o flexural. Afecta a los pliegues (inguinales, axilares, interglúteos, submamaros y umbilical), con lesiones eritematosas intensas, brillantes, con tendencia a la fisuración del pliegue siendo frecuente la sobreinfección por *Candida albicans*. (Figura 6)



Figura 6. Psoriasis flexural en el pliegue inframamario. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis del cuero cabelludo. Afecta a más del 50% de los pacientes con psoriasis, y puede coexistir con el resto de formas clínicas. El prurito es frecuente en esta localización. Puede dar lugar a alopecia, generalmente reversible. (Figura 7)



Figura 7. Psoriasis en cuero cabelludo. Imagen obtenida de la consulta de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis palmoplantar. Más frecuente en mujeres postmenopáusicas, puede ser muy invalidante, por la aparición de hiperqueratosis marcada y fisuras muy dolorosas. Existen formas pustulosas palmoplantares. Es una localización especialmente resistente a los diferentes tratamientos tópicos. (Figura 8)



Figura 8. Psoriasis palmoplantar con presencia de pústulas estériles. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis ungueal. Casi el 40% de los pacientes con psoriasis tienen afectación ungueal que de forma más rara puede presentarse de manera aislada. Es más frecuente en pacientes con artritis psoriásica, y podemos distinguir aquellas lesiones que aparecen por afectación de la matriz ungueal (*pitting*, leuconiquia, onicodistrofia), de aquellas que se producen por afectación del lecho ungueal (manchas de aceite, onicólisis, hiperqueratosis subungueal). (Figura 9) También podemos observar hemorragias en astilla e incluso pérdida total de la uña (en especial en la psoriasis pustulosa).



Figura 9. Psoriasis ungueal severa en mujer joven. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Psoriasis pustulosa. La intensidad de la inflamación puede provocar la aparición de lesiones pustulosas en lugar de placas. Es una forma infrecuente de psoriasis, que se asocia con más asiduidad a artropatía. Su variante generalizada (**von Zumbusch**) se inicia de forma brusca y se caracteriza por fiebre, malestar general y erupción eritematosa generalizada sobre la que aparecen pústulas de pequeño tamaño y descamación en su fase resolutoria. Es una forma grave que precisa ingreso hospitalario por sus complicaciones potencialmente graves. (Figura 10) También existen formas pustulosas anulares o formas localizadas en el ámbito palmoplantar o en los extremos de los dedos de las manos (acrodermatitis continua de *Hallopeau*).



Figura 10. Psoriasis pustulosa grave (*von Zumbusch*). Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

-Eritrodermia psoriásica. Suele presentarse como un agravamiento de una psoriasis preexistente, como consecuencia de diversos factores (sobre todo tratamientos inadecuados), siendo excepcional que constituya la forma de presentación de la enfermedad. Se trata de una eritrodermia exfoliativa seca que ocupa más del 90% de la superficie corporal, afectando tanto a la piel como a los anejos (Figura 11). Puede evolucionar a una forma pustulosa generalizada, y es frecuente que se asocie a artritis. Cursa con afectación del estado general, fiebre y leucocitosis. Pueden surgir complicaciones graves (hipertermia por un trastorno de la termorregulación, desequilibrios electrolíticos y sepsis), por lo que es motivo frecuente de ingreso hospitalario.¹⁴



Figura 11. Psoriasis eritrodérmica. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal de Zaragoza

1.4. Escalas para la evaluación de la gravedad de la psoriasis

- Psoriasis Area Severity Index (PASI)

Para evaluar el grado de severidad de la psoriasis es necesario disponer de una escala objetiva que permita cuantificar, evaluar y graduar la importancia de las lesiones en función de su localización, a este respecto se dispone del Psoriasis Area Severity Index (PASI), índice de severidad y área de psoriasis (PASI) que evalúa el grado de: **eritema, infiltrado y descamación**. Estos tres parámetros se calculan en relación al porcentaje del área topográfica comprometida, dando una puntuación de **0 a 72**. Se considera que **a partir de 10 puntos** en esta escala es una psoriasis moderada-grave. El índice es de gran ayuda para la decisión terapéutica y controles posteriores.¹⁵

El PASI se correlaciona muy bien con el grado de severidad de la psoriasis, exceptuando algunos casos de topografía especial. El cuerpo se divide en cuatro secciones (miembros inferiores, 40%; tronco, 30%; miembros superiores, 20%; y cabeza, 10%). Para cada sección, se estima el porcentaje de área (A) de la piel implicada y después se transforma en una graduación de 0 a 6: 0% de área implicada, grado: 0; menos del 10% de área implicada, grado 1; entre 10-29% del área implicada, grado 2; entre 30-49% del área implicada, grado 3; entre 50-69% del área implicada, grado 4; entre 70-89% del área implicada, grado 5; entre 90-100% del área implicada, grado 6. La severidad es estimada por cuatro parámetros: Picor (P), Eritema (E), Descamación (D) e Induración (I). Los parámetros de la severidad se miden en una escala de 0 a 4, de ninguno al máximo. La suma de los cuatro parámetros de la severidad está que calculada para cada sección de la piel, multiplicada por la estimación del área para esa sección y multiplicado en peso de la sección respectiva (0.1 para la cabeza, 0.2 para los brazos, 0.3 para el cuerpo y 0.4 para las piernas). Ejemplo: (P cabeza +E cabeza +D cabeza +I cabeza) x A cabeza x 0.1 = total cabeza 1 / 2 PASI total se calcula como suma de PASIs para las cuatro secciones de la piel. **(ANEXO I)**

- Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Si bien es cierto que la escala PASI es la más empleada en la consulta de dermatología, es necesario tener en cuenta que en ocasiones puede presentar limitaciones en determinadas formas clínicas, por ejemplo la psoriasis palmoplantar, o la psoriasis pustulosa u otras formas localizadas de la misma; aunque el cómputo total PASI se obtenga una cifra baja o muy baja; puede no reflejar la situación clínica del paciente. Por esta razón, fue necesario crear una escala que evaluara la percepción subjetiva del paciente de la calidad de vida con respecto a su enfermedad: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) comprende de **0 a 30 puntos**; se considera que valores superiores a 10 indican un grado de afectación moderada-grave de la calidad de vida del paciente.^{16, 17} **(ANEXO II)**

- Physician's Global Assessment (PGA)

Otro marcador de gravedad de la psoriasis es el PGA, índice que permite valorar de forma subjetiva, por parte del clínico en una primera inspección general cuando el paciente acude por primera vez a la consulta de dermatología; valorar globalmente la psoriasis (en relación a la situación basal) con una puntuación que va de **0 a 6 puntos**.¹⁸

0= blanqueado 1= casi blanqueado 2= leve 3= leve a moderada 4= moderada
5= moderada-grave 6= grave.

Esta escala fue simplificada en otra denominada IGA (*Investigator's Global Assessment modified 2011 rating Scale*) que con el mismo fin que la anterior, reduce la evaluación a 4 grados en lugar de 6. (Tabla 1)

Score	Short Description	Detailed Description
0	Clear	No signs of psoriasis. Post-inflammatory hyperpigmentation may be present.
1	Almost clear	Normal to pink coloration of lesions; no thickening; no to minimal focal scaling.
2	Mild	Pink to light red coloration; just detectable to mild thickening; predominantly fine scaling.
3	Moderate	Dull bright red, clearly distinguishable erythema; clearly distinguishable to moderate thickening; moderate scaling.
4	Severe	Bright to deep dark red coloration; severe thickening with hard edges; severe / coarse scaling covering almost all or all lesions.

Note: Involvement of nails is not part of the assessment.

Tabla 1. IGA (Investigator Global Assessment, variante simplificada del PGA (*Physician's Global Assessment*)). Permite al clínico realizar una valoración subjetiva visual de la gravedad de las lesiones psoriásicas del paciente en 4 Estadios.

- Body Surface Area (BSA)*

La forma más sencilla para medir la superficie afectada por las lesiones de psoriasis es usar la palma de la mano del paciente (incluyendo los dedos), como equivalente al 1% de la totalidad de la superficie corporal del mismo¹⁹. Así se considera:

-**Leve:** afecta < 3% de la superficie cutánea

-**Moderada:** afecta entre el 3 - 8%

-**Grave** cuando afecta > 10%.

* La principal limitación es la dificultad en el cálculo en pacientes con morfología en pequeñas placas o "*guttata*" y cuando hay zonas de discromía residual que no deben ser consideradas en el cálculo.

1.5. Criterios de gravedad de psoriasis

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica dermatológica se utiliza el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) o el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI), y se acepta generalmente que los pacientes con BSA > 5% presentan psoriasis moderada-grave; en la mayoría de los ensayos clínicos efectuados recientemente se define el PASI superior a 10 o 12 como criterio de inclusión definitorio de psoriasis moderada a grave, habiéndose propuesto definir como “psoriasis grave” a efectos de la inclusión en ensayos clínicos la de los pacientes con BSA > 10% Y PASI > 12.

Mientras que para algunos autores la psoriasis moderada se define como aquella con PASI comprendido entre 7 y 12 y la grave como PASI > 12, para otros es útil la llamada “regla de los 10”, definiendo como psoriasis grave la de los pacientes con PASI > 10, O BSA > 10 o una puntuación > 10 en la escala de vida *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), y es el criterio más empleado a efectos prácticos en la realidad clínica.²⁰

El Consenso del Grupo Español de Psoriasis de la AEDV incluye en su definición diferentes posibilidades de afectación, considerando no únicamente la extensión y el PASI, sino también localizaciones de repercusión social y funcional, la afectación de la calidad de vida, y formas con afectación sistémica o articular.²¹ (Tabla 2)

Tabla 2. Criterios de gravedad de psoriasis moderada-grave	
A	No controlable con tratamiento tópico
B	Formas extensas (BSA > 5-10%), PASI > 10
C	Empeoramiento rápido
D	Eritrodermia /psoriasis pustulosa extensa
E	Limitación funcional (palmoplantar, genital)
F	Percepción de gravedad subjetiva (DLQI > 10)
G	Asociada a artropatía psoriásica

Tabla 2. Se muestran los criterios de gravedad de la psoriasis definidos por la Asociación Española de Dermatología y Venereología.

1.6. Abordaje terapéutico: principales tratamientos sistémicos

De cara al manejo de las formas de psoriasis moderada-grave, se abordarán las siguientes terapias sistémicas:

Retinoides orales. Acitretina

Origen: Los retinoides son un grupo de moléculas, naturales o sintetizadas artificialmente, con actividad biológica similar a la de la vitamina A. La Acitretina es el metabolito activo del etretinato, efectivo en el tratamiento de la psoriasis.

Mecanismo de acción. La Acitretina actúa modulando la proliferación celular de la epidermis. En la lesión de la psoriasis, esto se traduce en disminución del grosor, de la descamación y del eritema.

Indicaciones: Psoriasis pustulosa generalizada, eritrodermia psoriásica, psoriasis extensa refractaria a otros tratamientos, psoriasis palmoplantar.

Posología: 0.5-1 mg/kg/día

Seguridad y efectos secundarios: Los retinoides están contraindicados en el embarazo, están incluidos dentro de la categoría X en la clasificación del riesgo fetal de la FDA. Las mujeres en edad fértil que tomen este medicamento deben recibir anticoncepción hormonal durante al menos un año tras la finalización del tratamiento.

Posibles combinaciones: La adición de fármacos tópicos a los retinoides orales es una práctica médica habitual, principalmente corticosteroides, análogos de la Vitamina D y fototerapia.²²

A continuación, se muestran unas imágenes de un paciente antes y después de haber sido tratado con Acitretina oral durante 1 mes. (Figuras 12 y 13)



Figura 12. Imagen obtenida de un paciente de la consulta monográfica de psoriasis de Dermatología CEM Ramón y Cajal de Zaragoza, con una psoriasis en placas previamente a recibir tratamiento



Figura 13. Paciente anterior un mes después de ser tratado con Acitretina a la dosis de 25mg/día

Agentes citostáticos

Metotrexate

Mecanismo de acción: es un inhibidor competitivo del enzima dihidrofolato-reductasa, provocando una inhibición de la síntesis de DNA y detiene la división celular en fase S; reduciendo la división de células en la psoriasis en placas.

Indicaciones: Artropatía psoriásica, psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica psoriasis en placas moderada/grave.

Posología: Una sola dosis semanal vía oral (3 tomas/12 horas) o intramuscular. (10-15 mg/semana sin sobrepasar los 30 mg/semana).

Seguridad y efectos secundarios: Es teratógeno (contraindicado en el embarazo). Las mujeres en edad fértil deben recibir contracepción durante el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses posteriores tras finalizar el mismo.

Carcinógeno: el Metotrexate se considera un factor de riesgo independiente en el desarrollo de carcinomas epidermoides en pacientes con psoriasis severa; este riesgo parece ser mayor en pacientes que han sido tratados con PUVA.

Fibrosis hepática, inmunosupresión, toxicidad pulmonar, náuseas, vómitos, diarrea, mucositis, aplasia medular, citopenias.²⁴

A continuación se exponen las imágenes obtenidas de un paciente con psoriasis moderada-grave antes y un mes después de ser tratado con Metotrexate. (Figuras 13 y 14)



Figura 13. Paciente con psoriasis en placas moderada-grave antes de recibir tratamiento citostático. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal





Figura 14. Paciente anterior con una mejora objetiva de las lesiones tras recibir un mes de tratamiento con Metotrexate vía oral a la dosis de 15 mg /semana

Ciclosporina

Mecanismo de acción: polipéptido cíclico derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* que se une a la ciclofilina e inhibe la actividad de la calcineurina intracelular. Reduce el efecto del NF-AT (*Nuclear Factor of Activated T Cells*), que regula la transcripción de varios genes de citocinas, una de las más importantes es la IL-2.

Indicaciones: Psoriasis moderada/severa (palmoplantar, eritrodermia psoriásica, psoriasis pustulosa) formas extensas.

Posología: 2,5mg/kg/día hasta 5mg/kg/día.

Seguridad y eficacia: La Ciclosporina no precisa anticoncepción, y si es necesario se puede administrar durante el embarazo. Sus principales efectos secundarios son: hipertricosis, neurotoxicidad (insomnio, temblor, cefalea...) Deterioro función renal, hipertensión arterial, disfunción hepática, hipertrofia gingival alteraciones gastrointestinales, nefrotoxicidad.

Durante el periodo de tratamiento monitorizar: tensión arterial, creatinina, filtrado glomerular, función hepática del paciente.²⁵

Posibles interacciones de la Ciclosporina con otros fármacos



Aumentan los niveles de ciclosporina: ketoconazol, eritromicina, doxiciclina, anticonceptivos orales, bloqueantes canales del calcio.



Disminuyen los niveles de ciclosporina: barbitúricos, carbamazepina, fenitoina, rifampicina.

A continuación se muestran imágenes un caso real de un paciente con psoriasis moderada extensa antes y después de recibir tratamiento con Ciclosporina. (Figuras 15 y 16)



Figura 15. Paciente con una psoriasis numular extensa antes de recibir tratamiento. Imagen obtenida de la consulta monográfica de psoriasis CEM Ramón y Cajal de Zaragoza



Figura 16. Paciente anterior en el que se objetiva un blanqueamiento sustancial de las lesiones tras recibir Ciclosporina durante 2 meses a la dosis de 3 mg/kg/día.

Terapia biológica

El hallazgo de fenómenos inmunológicos mediados por linfocitos T en la patogenia de la psoriasis ha orientado la investigación a la búsqueda, por medio de tecnología recombinante del ADN, de nuevos fármacos que bloqueen pasos específicos de la formación de placas de psoriasis.

La terapia biológica se fundamenta en proteínas que bloquean mecanismos moleculares específicos en la inflamación que se produce en la psoriasis. Al actuar específicamente sobre los mecanismos que provocan los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios son menores. Se pueden clasificar en 3 grupos en función de su mecanismo de acción como se muestra en la Figura 17.²⁶

- **Fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF-alfa)**
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Adalimumab
- **Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de las interleuquinas 12 y 23 (IL-12 e IL-23)**
 - Ustekinumab
- **Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de la interleuquina 17 (IL-17)**
 - Secukinumab

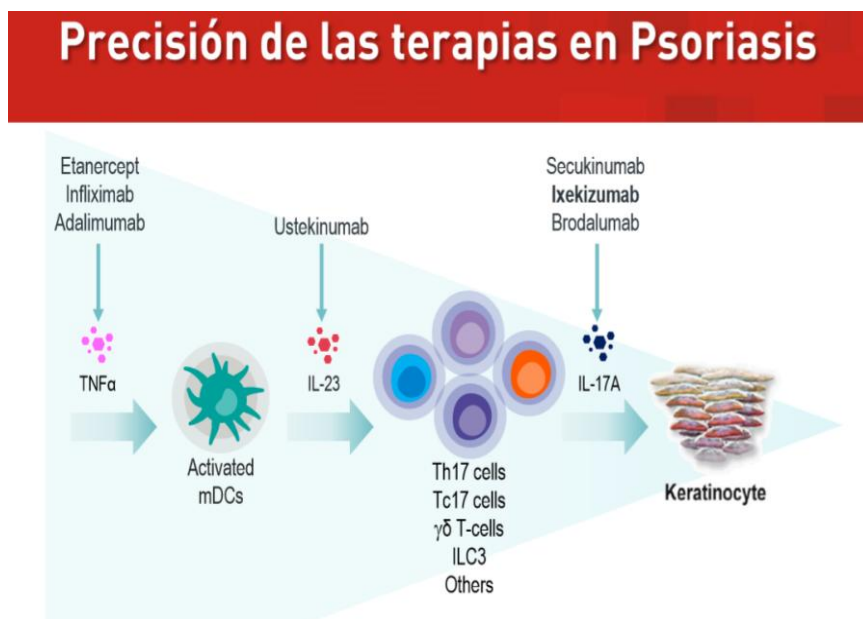


Figura 17. Esquema en el que se muestran las principales dianas de acción de los fármacos biológicos

Fármacos inhibidores del TNF-alfa

Infliximab

Origen y mecanismo de acción: anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza la actividad del TNF-alfa y se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF-alfa.

Indicaciones: Psoriasis en placas moderada a grave en adultos que no han respondido, que tienen contraindicación, o que presentan intolerancia a otra terapia sistémica, incluyendo Ciclosporina, Metotrexate o PUVA.

Posología: 3-5mg/Kg/día durante 2-3 horas en perfusión IV. Repetir: 2ª,6ª y 10ª semana tras la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. La administración en perfusión de este fármaco se realiza en salas especializadas de hospital.

Contraindicaciones absolutas

Historia de hipersensibilidad a Infliximab, a otras proteínas murina o alguno de los excipientes, gestación o lactancia (debe asociarse contracepción) enfermedades desmielinizantes, infecciones activas (TBC activa o latente no tratada), úlceras crónicas de piernas, ICC grado II/IV NYHA, neoplasias (excepto carcinoma basocelular).²⁷

Etanercept

Mecanismo de acción: Es una proteína recombinante completamente humana y dimerica que actúa mediante unión reversible, competitiva, tanto al TNF-alfa, como al TNF-alfa libre circulante y unido a membrana, evitando de esta manera su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana.

Indicaciones: Psoriasis en placas moderada/grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran, otra terapia sistémica, incluyendo Ciclosporina, Metotrexate o PUVA.

Posología: 25 mg/2 veces /semana, intervalo de 72-96 horas vía subcutánea durante 12 semanas. Se puede comenzar: 50 mg/2 veces/semana/12 semanas.

Seguridad y efectos secundarios

El Etanercept se incluye en la categoría B de medicamentos, según la FDA. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Tampoco se han analizado sus efectos a largo plazo sobre la fertilidad. No se recomienda su uso en embarazadas o durante la lactancia. En mujeres en edad fértil se desaconseja un posible embarazo durante su empleo.²⁸

Adalimumab

Mecanismo de acción: Es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une específicamente al TNF-alfa y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 p75 del TNF en la superficie celular, inhibiendo la acción proinflamatoria del TNF-alfa.

Indicaciones: Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis en placas moderada/grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran, otra terapia sistémica, incluyendo Ciclosporina, Metotrexate o PUVA.

Posología: Dosis de inicio: 80 mg por vía subcutánea, primera semana y posteriores: 40 mg cada 2 semanas vía subcutánea.

Seguridad y efectos secundarios: Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis) antes, durante y después del tratamiento, no recomendándose su empleo si existen infecciones activas hasta que estas estén controladas.²⁹

Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de las Interleuquinas IL-12 e IL-23

Ustekinumab

Mecanismo de acción: Inhibe la actividad de las citocinas humanas IL-12 y la IL-23 al impedir la unión de estas citocinas a su proteína receptora expresada en la superficie de las células inmunitarias.

Indicaciones: Psoriasis en placas de moderada a grave que no responden, tienen contraindicada o no toleran otros tratamientos sistémicos, psoriasis en placas de moderada a grave en adolescentes de ≥ 12 años, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias.

Posología: Semana 0-4-cada 12 semanas, 45 mg/ 90mg, según peso vía subcutánea.³⁰

Anticuerpo monoclonal humano inhibidor de la Interleuquina-17 (IL-17)

Secukinumab

Mecanismo de acción: Anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humano, se une selectivamente y neutraliza una citoquina proinflamatoria, la interleuquina 17A .

Indicaciones: Psoriasis en placas de moderada-grave en pacientes candidatos a tratamiento sistémico; solo o en combinación con Metotrexate. Artritis psoriásica activa en adultos que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos previos con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME);

Posología: 300 mg vía subcutánea, 0-1-2-3 (las primeras tres semanas) y posteriormente cada 4 semanas a partir de la cuarta.³¹

1.7. Protocolo a seguir en pacientes con tratamientos biológicos

En caso de decidir instaurar tratamiento con fármacos biológicos en un paciente es necesario conocer el protocolo que hay que realizar previamente que incluye una serie de parámetros y pruebas a valorar en la monitorización del paciente que va a ser tratado; se incluyen en la siguiente tabla.³² (Tabla 3)

	Visita pretratamiento	Cada 6 semanas *
Cumplir criterios de inclusión	X	
Historia clínica completa	X	X
Exploración física y constantes. vitales (TA, ECG,)	X	X
Prueba de embarazo (mujer edad fértil)	X	
Analítica básica(bioquímica, hemograma, sedimento orina) * Cada 12 semanas	X	X
Medicación anterior y concomitante	X	X
Prueba de la tuberculina, quantiferón y Radiografía de Tórax	X	
ANA y anti-DNA	X	
Serología VHB, VHC, y VIH	X	
PASI (al inicio, a la 12ª y 24ª semanas)	X	X
DLQI	X	X
Consentimiento informado	X	
Revisión de acontecimientos adversos*		X

Tabla 3. Protocolo que incluye una batería de pruebas y exámenes médicos previos a la instauración de terapia biológica

*Se deben valorar especialmente: infecciones, enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardíaca, neoplasias, embarazo.

1.8. Reacciones paradójicas de los fármacos biológicos

Concepto

La reacción paradójica a un determinado medicamento es un tipo especial de reacción adversa no deseada en la cual tras la administración del tratamiento aparece un efecto opuesto al esperado o habitual, que clínicamente es igual o parecido al cuadro patológico para el que estaba destinado el fármaco.³³

Tipos de reacciones paradójicas más frecuentes

a) Pacientes tratados con inhibidores del TNF-alfa.

- Exacerbación de lesiones cutáneas
- Desarrollo de psoriasis *gutatta*
- Pustulosis palmoplantar

b) Específica del fármaco.

c) Antagonista del fármaco inhibidor del TNF-alfa alternativo.

A continuación se muestra un caso clínico real de una reacción paradójica vista en consulta de Dermatología del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal.

Varón de 34 años con psoriasis de 11 años de evolución. La descripción detallada de la evolución de tratamientos pautados es la siguiente:

Acitretina: 2001, 2004, 2005 y 2007; Ciclosporina (2002, 2003, 2007, 2008, 2009) Etanercept (2005), Infliximab (2006); Metotrexate (2006, 2008) Procolágeno tipo III (2009, 2010, 2011, 2012.)

Adalimumab (2009); PUVA (2006) Diversos ingresos hospitalarios; Ustekinumab (2009)

Reacción paradójica a Infliximab. Tras ello se retira y se instaura Terapia combinada: se cambia de biológico: obteniéndose buena respuesta a Ustekinumab.

PASI al inicio del tratamiento: 37 puntos → PASI al final del tratamiento: 1 punto



Figura 18. Paciente de la consulta monográfica de psoriasis del CEM Ramón y Cajal previo tratamiento con un PASI de 37



Figura 19. Paciente del caso a la semana 24 de tratamiento en Febrero de 2006, con PASI de 19,7



Figura 20. Paciente anterior 3 meses después sin recibir tratamiento, con un PASI: 34,2 puntos; se inicia las primera dosis de Infliximab el 26 Abril del 2006



Figura 21. Mismo paciente tras de 3ª dosis de Infliximab con un PASI: 49,9. Se inicio tratamiento con Metotrexate. Junio de 2006.



Figura 22. Antes del inicio del tratamiento con Adalimumab, PASI: 20; Febrero de 2009



Figura 23. Mismo paciente en Septiembre del 2009 tras 12 semanas de tratamiento con Adalimumab con un PASI: 7,6 puntos



Figura 24. En Enero del 2010 se inició tratamiento con 3 dosis de Ustekimumab, objetivándose un claro blanqueamiento de las lesiones.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Planteamiento del estudio

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo descriptivo transversal y retrospectivo en el que se ha revisado una muestra 140 pacientes con psoriasis en alguna de sus formas clínicas que cumplieran con los criterios de inclusión, extraídos de una consulta monográfica de psoriasis. De esos 140 pacientes se han estudiado aquellos que cumplen los criterios de psoriasis moderada-grave siguiendo los criterios de la AEDV. Finalmente entre los 88 pacientes con psoriasis moderada-grave se han seleccionado 40 pacientes para describir los hallazgos encontrados en las variables: Sexo, PASI⁰ antes de iniciar tratamiento, PASI^F último reflejado en su historia clínica, tratamientos farmacológicos previos y última terapia con la que había sido tratado constatada en su historia clínica y reacciones paradójicas detectadas.

2.2. Objetivo del estudio

La finalidad de este estudio es verificar en qué grado resultan efectivos los fármacos biológicos en la práctica clínica; ello será reflejado con la cuantificación del PASI Pre-tratamiento y último PASI constatado en su historia clínica; y además poder evaluar el grado de seguridad de los fármacos biológicos en términos de efectos secundarios graves y reacciones paradójicas importantes también vistas en la práctica clínica; con la intención de poder ser de utilidad al clínico a la hora de prescribir este tipo de terapia o contraindicarla en un futuro.

2.3. Muestra del estudio

La muestra de pacientes ha sido obtenida de una consulta monográfica de psoriasis de la Dra. Estrella Simal Gil, llevada a cabo en el Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza.

A dicha consulta se remiten aquellos pacientes con psoriasis moderada-grave que precisan la administración de tratamientos sistémicos (clásicos y/o biológicos).

Se han incluido 140 pacientes de esa consulta, seguidos durante el periodo de un año; de estos se han seleccionado aquellos que presentan psoriasis moderada-grave (criterios AEDV). Los participantes han cumplido los criterios de inclusión y han aceptado participar en el estudio sin coerción.

2.4. Criterios de inclusión

Previo a la inclusión del paciente en el estudio se le ha informado de que la participación es totalmente voluntaria y que en el caso de decidir no participar no afectará a los cuidados médicos que necesite ni a la relación con el equipo médico.

Los criterios para la inclusión de los pacientes en este estudio han sido:

- Pacientes con psoriasis en alguna de sus formas clínicas
- Ser mayor de edad
- Ser capaz legal e intelectualmente y sin coacción. No presentar ninguna discapacidad mental que les impidieran decidir libremente la participación en el estudio

- Consentimiento informado otorgado de inclusión en el estudio
- Consentimiento de ser fotografiados con fines explícitamente médicos y científicos

2.5. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión son

- Ser menor de edad
- No otorgar el consentimiento para participar en el estudio o presentar alguna discapacidad que le impidiera tomar libremente dicha decisión

2.6. Confidencialidad y protección de datos

Así mismo se ha explicado a todos los pacientes (todos ellos mayores de edad) que todos los datos personales (identidad, edad, sexo, domicilio), como sus datos de salud se recogerán y se emplearán exclusivamente para el estudio preservando siempre la identidad y privacidad de los pacientes y que en ningún momento en el estudio constará ningún dato que pueda hacer identificable al paciente por otra persona ajena al mismo. **(Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999, de 13 de diciembre) ANEXO III: Documento de compromiso de confidencialidad destinado a alumnos en prácticas sanitarias: otorgado y firmado por la autora del trabajo en la secretaría de la Facultad de Medicina de Zaragoza.**

2.7. Recogida de datos

A lo largo del mes de Marzo, se revisaron las historias clínicas de 140 pacientes incluidos en el estudio con el diagnóstico de psoriasis en alguna de sus formas clínicas de una consulta de Dermatología en el CEM Ramón y Cajal de Zaragoza, previo consentimiento informado otorgado, con la ayuda de una base de datos a través del programa Microsoft Excel, se estudió y analizó qué tratamientos llevaban en la actualidad y cuáles habían llevado anteriormente reflejado en su historia clínica. Con el soporte de Microsoft Excel y Microsoft Word 2016 se crearon las tablas, diagramas y gráficos que a continuación se exponen.

2.8. Variables de interés

De los 140 pacientes revisados de la consulta dermatológica con psoriasis en alguna de sus formas clínicas se estudió:

- Distribución por sexos
- Edad
- Pacientes con psoriasis moderada-grave (según criterios AEDV)

De los 40 pacientes seleccionados con psoriasis moderada-grave se recogieron:

- Sexo
- PASI⁰ antes de iniciar tratamiento sistémico/biológico.
- PASI^F último reflejado en su historia clínica.
- Tratamientos farmacológicos que había llevado previamente.
- Última terapia con la que había sido tratado constatada en su historia clínica y responsable del ulterior blanqueamiento actual de las lesiones.

- Reacciones adversas y reacciones paradójicas

Para dar un sentido más objetivo y práctico al estudio, se ha decidido obviar el dato recogido en la Tabla 2 expuesta con anterioridad que incluía dentro de los criterios de gravedad una puntuación en la escala DLQI >10. Este criterio ha sido omitido dado que solo se recoge en una minoría de pacientes y en caso de hacerlo se realiza solo al inicio y en escasas ocasiones al final del tratamiento.

3. RESULTADOS

Representación gráfica de las variables analizadas

- **Distribución por sexos:** De un total de **140 pacientes** revisados se obtuvo que, 81 fueron varones (**57,86%**) y 59 fueron mujeres (**42,14%**) como se refleja en la figura 25.

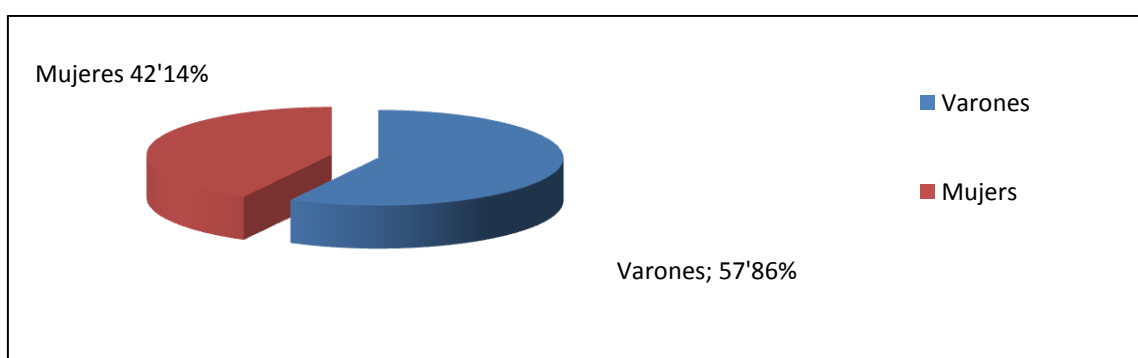


Figura 25. Diagrama de sectores que muestra la distribución por sexos del total de 140 pacientes revisados.

- **Distribución por Edad:** La edad de los pacientes estudiados estaba comprendida desde los 20 hasta los 85 años, siendo la franja **etaria más representativa entre los 40 y 50 años**, seguida de la franja de entre los 50-60 años, como se refleja en las figuras 26 y 27.

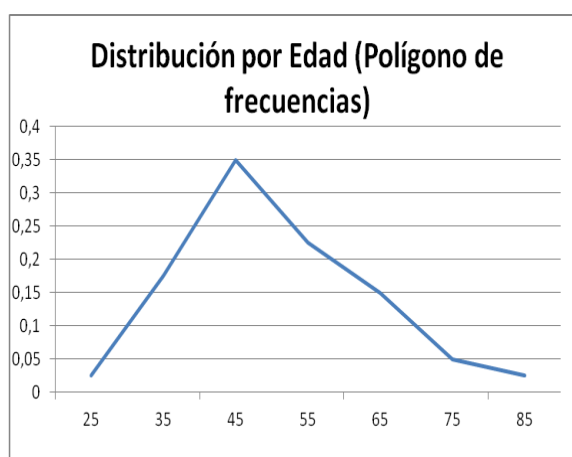
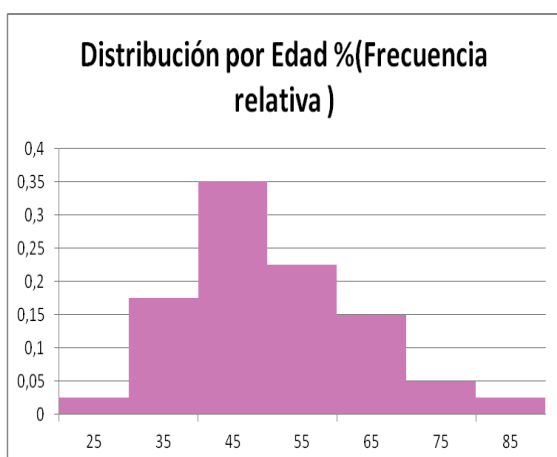


Figura 26 y 27. Se muestran el histograma y polígono de frecuencias respectivamente que reflejan la frecuencia relativa de la distribución por edad de los 140 pacientes revisados

límite inferior de edad	límite superior de edad	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
20	30	1	0,025
30	40	7	0,175
40	50	14	0,35
50	60	9	0,225
60	70	6	0,15
70	80	2	0,05
80	90	1	0,025

Tabla 4. Se muestra la frecuencia absoluta y frecuencia relativa para cada intervalo de edad

▪ **Pacientes con psoriasis moderada-grave según criterios AEDV:**

PASI >10 y/o en tratamiento con un fármaco sistémico o biológico en la actualidad o en el pasado. Se halló que **88 pacientes** de los 140 pacientes estudiados padecían **psoriasis moderada-grave, es decir un 62,86%**; que se distribuyeron por sexos de la siguiente forma: un **45,45%** fueron mujeres y un **54,55%** varones.

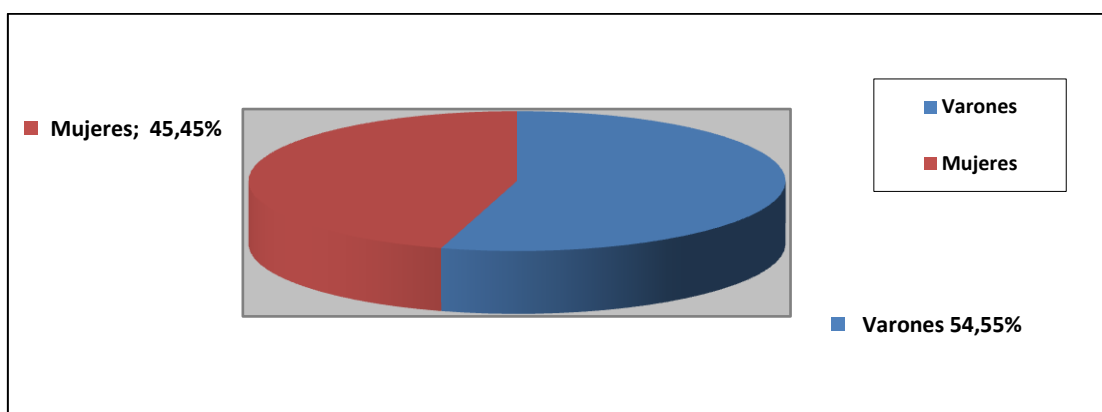
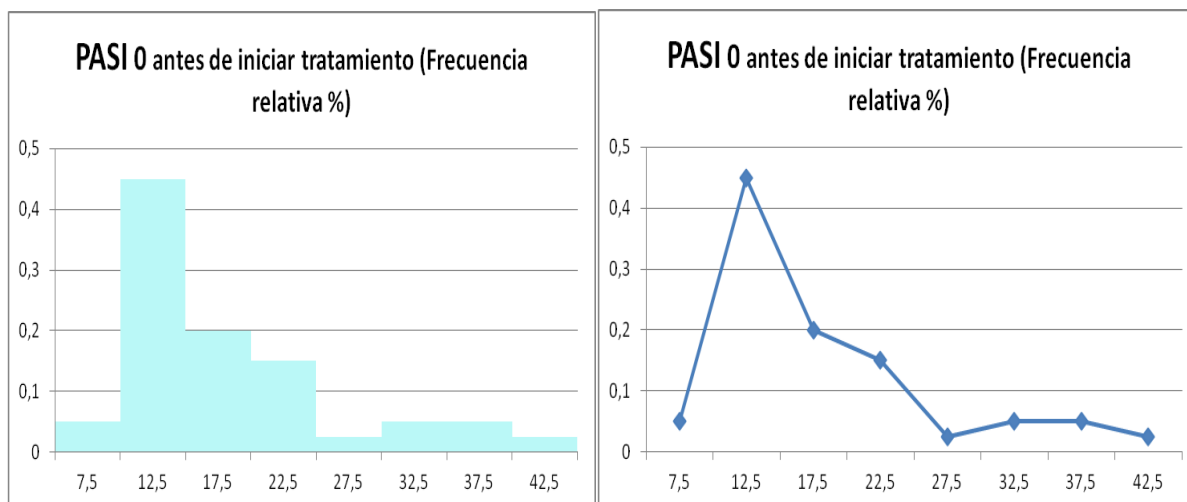


Figura 28. Diagrama que muestra la distribución por sexos de los pacientes con psoriasis moderada-grave.

De los 88 pacientes con psoriasis moderada-grave se seleccionó una muestra aleatoria de **40 pacientes**, y se revisó su **historial dermatológico** completo para analizar las siguientes variables:

- **PASI⁰ inicial, previo a recibir tratamiento:** Se recogió el **primer PASI (PASI⁰)** constatado en la historia clínica de cada uno de los 40 pacientes seleccionados anteriormente. Se obtuvieron los siguientes resultados que se muestran en la Figuras 29 y 30.



Figuras 29 y 30. Se muestran las gráficas histograma y polígono de frecuencias respectivamente de la distribución del valor numérico PASI de los pacientes antes de recibir ningún tratamiento.

El rango de valores más frecuentemente observado en el **primer PASI** reflejado en la historia clínica **entre 10-15 puntos (45% de las observaciones)** , seguido del rango **15-20 puntos (20% de las observaciones)**.

- **PASI^F final o último reflejado en la historia clínica:** del mismo modo se recogieron los valores del PASI que aparecían en las últimas visitas a la consulta en cada paciente (PASI^F).

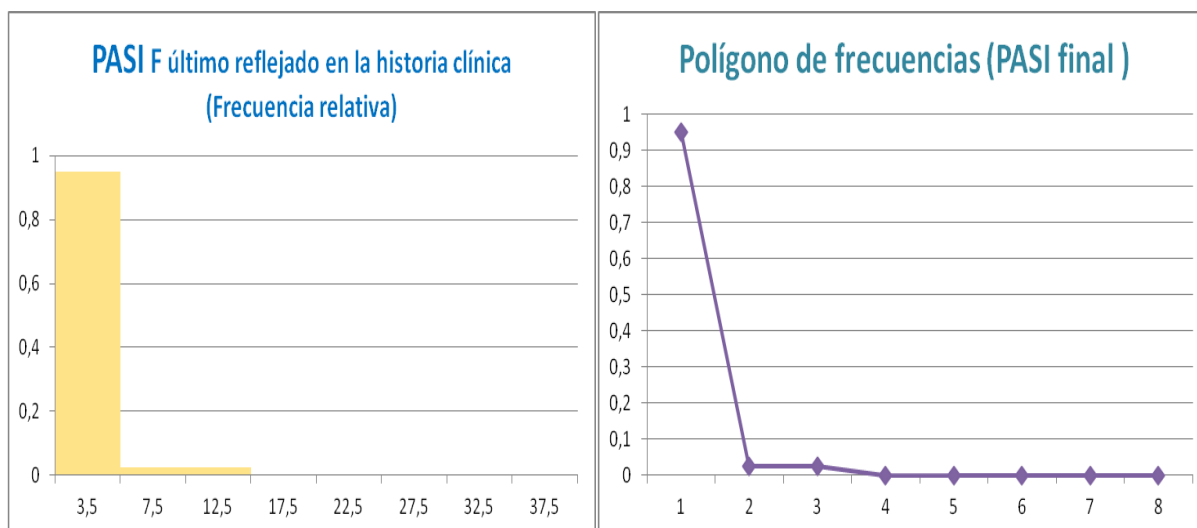


Figura 31 y 32. Se muestran las gráficas el histograma y el polígono de frecuencias respectivamente de la distribución del valor numérico del último PASI reflejado en la historia clínica de los pacientes

Los datos recogidos y analizados del PASI^F, fueron muy ilustrativos, ya que el **95%** de los 40 pacientes seleccionados y analizados estaba en la franja **PASI entre 0-5 puntos**, un **2,5%** entre **5-10 puntos**, y un **2,5%** entre **10-15 puntos**.

- **Distribución de los tratamientos prescritos previamente en cada paciente con mayor frecuencia reflejados en su historial clínico**

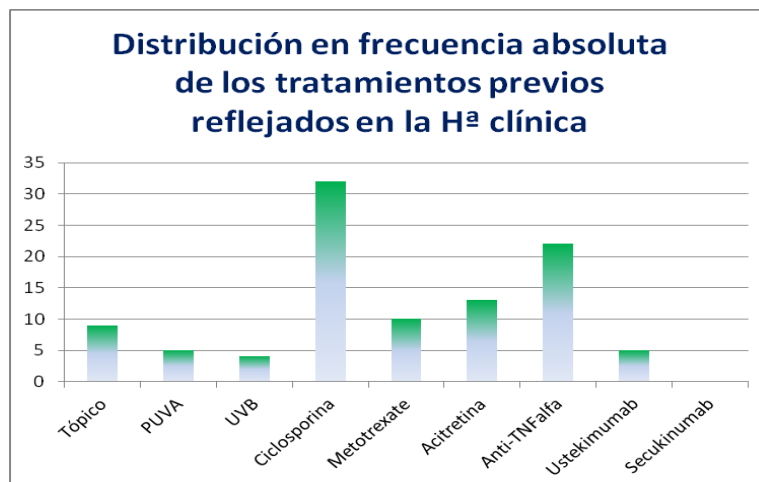


Figura 33. Se muestra el diagrama de barras con los tratamientos más frecuentemente encontrados en el historial clínico revisado de estos pacientes, ordenados en función del orden más frecuente de prescripción, desde la terapia tópica en las formas leves hasta los últimos fármacos biológicos en las formas moderadas-graves de psoriasis

Como hallazgo destacable en este diagrama de barras, de **todos los datos de los tratamientos reflejados en el historial clínico por los 40 pacientes analizados con psoriasis moderada-grave** (sumaron 100 tratamientos en total), resultó ser la **Ciclosporina con un (32%)**, los fármacos **anti-TNF alfa con (22%)** y la **Acitretina (13%)** los tratamientos que más frecuentemente constaban en las historias clínicas revisadas de estos pacientes.

- **Distribución de la última terapia con la que había sido tratado cada paciente constatada en su historia clínica:** Del mismo modo se recogió el último fármaco sistémico/biológico registrado en la historia clínica de cada paciente, responsable del estado actual y del eventual blanqueamiento de las lesiones

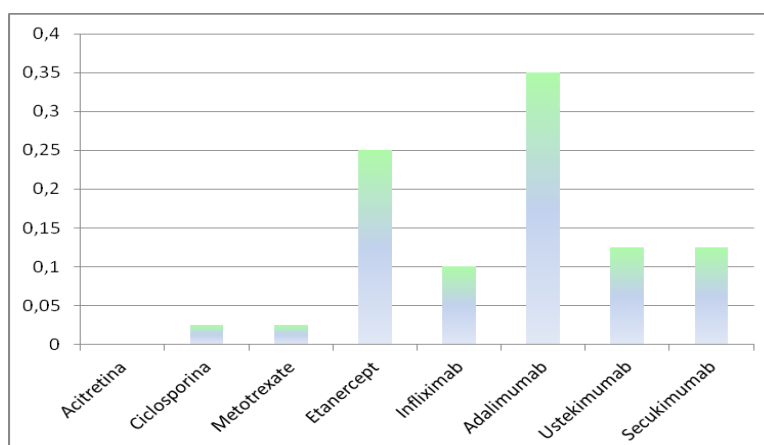


Figura 34. Se muestra el diagrama de barras que refleja la proporción relativa del último fármacos constatado en el historial clínico del paciente

Resulta interesante observar y analizar el diagrama de barras de la distribución de la terapia última llevada por cada paciente ya que **35%** de los pacientes llevaba como último fármaco **el Adalimumab**, un **25%** llevaba el **Etanercept**, un **12,5%** llevaba **Ustekimumab**.

Tratamiento	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia acumulada
Acitretina	0	0	0
Ciclosporina	1	0,025	1
Metotrexate	1	0,025	2
Etanercept	10	0,25	12
Infliximab	4	0,1	16
Adalimumab	14	0,35	30
Ustekimumab	5	0,125	35
Secukimumab	5	0,125	40

Tabla 5. Se muestra la frecuencia absoluta y frecuencia relativa para cada terapia en función de los hallazgos observados en la historia clínica de cada paciente

Comunicación de reacciones paradójicas observadas

De los 140 pacientes analizados y revisados en consulta, se documentaron **7 reacciones paradójicas** acaecidas durante el curso de algunos de los fármacos biológicos: **4 reacciones paradójicas con Infliximab**, **1 para Etanercept**, **1 con Secukimumab** y **1 con Adalimumab**.

4. DISCUSIÓN

Aunque la prevalencia de la psoriasis en el mundo se cifra en torno al 2%, las cifras varían ampliamente entre diferentes países y zonas geográficas². En cuanto a la distribución según el sexo, los resultados de nuestro estudio son similares a lo encontrado en la mayoría de estudios poblacionales que incluyen sujetos sin límite de edad. Sin embargo, esta diferencia entre sexos no ha llegado a alcanzar, aunque estuvo muy cerca, la significación estadística. Son pocos los estudios que han mostrado diferencias significativas en un sentido u otro. Así, en nuestro trabajo, del total de los 140 pacientes revisados, el 57,86% de ellos eran varones y un 42,14% mujeres, lo que coincide con lo encontrado por otros autores, como en el estudio realizado por el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, que en su estudio de prevalencia de base poblacional tomando como fuente primaria de información el individuo a través de una muestra estrictamente aleatoria, estratificada y representativa de la población española, cifró la distribución por sexos con unos hallazgos bastante similares a los de nuestro estudio: el 57,5% eran varones y el 42,5% mujeres.³⁴

En cuanto a la prevalencia por grupos de edad y agrupando a los pacientes por décadas en nuestro estudio se ha encontrado que aunque la psoriasis no afecta a la esperanza de vida, sí se ha observado una distribución etaria característica: el número de pacientes comienza a aumentar a partir de los 20 años para alcanzar su pico máximo en la década de los 40-50 años, y a partir de aquí disminuir en el resto de décadas.

Una distribución por edades similar fue descrita por el estudio comentado anteriormente, llevado a cabo por la Universidad Autónoma de Barcelona, el cual halló un ascenso continuo de la incidencia de la enfermedad a partir de los 16 años, con cifras constantes por encima del 2,5% a partir de los 30 años hasta la década de los 60-69 años para disminuir a partir de esa franja de edad. La distribución bimodal en la edad de inicio de la enfermedad y el incremento de la psoriasis de aparición tardía señalada por *Ferrándiz et al.*³⁴ puede contribuir a este incremento de la prevalencia en edades avanzadas. En nuestro estudio la muestra fue obtenida de una consulta monográfica de psoriasis y en el estudio de la Universidad de Barcelona la muestra era de base poblacional, esto explicaría que pudiera abarcar franjas de edad más avanzadas, y que por ello, ese estudio alcanzara el pico de más prevalencia etaria a partir de los 55 años, siendo la franja para ellos más prevalente entre los 60-69 años. La distribución encontrada para los distintos grupos de edad alcanzó una cierta estabilidad entre los 40 y 69 años, aunque la diferencia no sea estadísticamente significativas.³⁶ Esta diferencia en la distribución etaria de los pacientes podría ser explicada por una menor demanda de consulta de dermatología, posiblemente por un menor acceso de los pacientes de mayor edad a la consulta de dermatológica unido a ello un mayor comorbilidad de estos pacientes.³⁵

En el estudio de *Ruiz Gutiérrez et al.*³⁷ sobre su experiencia en el uso de la terapia biológica, acorde con el estudio observacional retrospectivo llevado a cabo por el servicio de Dermatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro, que describe los hallazgos encontrados en 59 pacientes con psoriasis moderada-grave en los que se pautó dicha terapia, se observó que los tres fármacos más prescritos fueron: Retinoides sistémicos: Acitretina y Etratinato con un 36,7%; seguido de la Ciclosporina con un 32,7% y el Metrotexate con un 18,4%. A 20 de los pacientes (33,2%) se le prescribió algún tratamiento tópico concomitante durante el tratamiento con el biológico, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en función del biológico utilizado. En el seguimiento de esos pacientes se observó que un 42,4% de ellos continuaban al final del periodo de estudio con el mismo fármaco, siendo los que más frecuentemente se emplearon: Ustekimumab (69,2%) seguido de Infliximab (38,9%) y de Adalimumab 32,1%, con un $p=0,026$, alcanzando la significación estadística.

Estos resultados presentan algunas similitudes con los de nuestro estudio. El último fármaco empleado en el grupo de nuestros 40 pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave, y que además era el que se seguía utilizando, y por tanto responsable del estado clínico era por este orden: Adalimumab (35%), Etanercept (25%), Secukimumab (12,5%) y Ustekimumab (12,5%).³⁷

En el estudio de *Ruiz Gutiérrez et al.*³⁷ llevado a cabo por el hospital universitario Puerta de Hierro, 19 pacientes requirieron cambio en su tratamiento: un 52,6% estaban siendo tratados con Adalimumab, un 42,10% por el Infliximab, y un 5,2% para Ustekinumab. El estudio concluye que Ustekinumab mostró una tasa de persistencia significativamente mayor que Adalimumab ($p=0,026$), además, los cambios de tratamiento fueron significativamente más frecuentes con Infliximab que con Ustekinumab ($p=0,045$) siendo la diferencia significativamente estadística. La principal debilidad de este estudio si se compara con el nuestro es que no se incluyó ningún paciente con Etanercept, ya que ninguno cumplió los criterios de inclusión para su prescripción. En nuestro estudio, que si se incluyeron pacientes que cumplían lo criterios de inclusión para la prescripción de Etanercept, este fue la segunda terapia en frecuencia constatada en los 40 pacientes que se encontraban con terapia biológica en la actualidad.

El empleo de la terapia biológica está aumentando en la actualidad no solo para el manejo de la psoriasis, sino de otras enfermedades inflamatorias crónicas inmunomediadas como la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la enfermedad inflamatoria intestinal. En la actualidad, los más utilizados son aquellos fármacos que bloquean el TNF- α (Infliximab, Etanercept y Adalimumab). No obstante, se han publicado algunos efectos adversos durante su uso, como infecciones, reactivación de la tuberculosis latente, enfermedades desmielinizantes o insuficiencia cardíaca congestiva.³⁸⁻⁴⁰

Se han descrito casos de inducción o empeoramiento de una psoriasis durante el tratamiento con los agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF α). Se ha postulado que la alteración del equilibrio entre el TNF- α y el interferón α estaría implicada en su etiopatogenia. Clínicamente se distinguen varios patrones de reacciones psoriasisiformes paradójicas: la psoriasis *de novo* en pacientes que no han presentado anteriormente esta enfermedad y que reciben este tratamiento por otra enfermedad inflamatoria, que es la más frecuente y la mejor descrita, y la exacerbación de una psoriasis preexistente durante la terapia anti-TNF- α , que puede presentarse con o sin un cambio de morfología.³³

A propósito de las reacciones paradójicas durante el curso del tratamiento con terapia biológica. La mayoría de los casos publicados corresponden a la *psoriasis de novo*, especialmente pacientes con enfermedades reumatológicas que desarrollaron una psoriasis *de novo*. Basados en los estudios publicados se describe que la prevalencia de psoriasis durante la terapia anti-TNF- α supone entre un 0,6 a 5,3%^{41,42} dependiendo de las variaciones de las distintas poblaciones estudiadas y tratadas. En una reciente publicación de casos de psoriasis inducida durante el tratamiento con agentes anti-TNF- α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal describen una prevalencia del 1,62%⁴³.

De todos los casos revisados en el estudio realizado por *Navarro R et al.*³³ el fármaco más frecuentemente implicado en las reacciones paradójicas notificadas fue Infliximab, lo que supone un 55,1-59%. En la revisión de *Ko et al.*⁴⁴ identificaron 127 casos publicados hasta septiembre de 2007, señalando que el segundo fármaco más frecuente era Etanercept (27,6%) y por último Adalimumab (17,3%). Sin embargo,

en la serie más reciente de *Collamer et al*⁴⁵ el 22% del total de los casos estaba en tratamiento con Adalimumab y el 17% con Etanercept.

En nuestro estudio, de los 140 pacientes estudiados en la consulta se notificaron 7 reacciones paradójicas: 57,4% (4) debidas a Infliximab, 14,28% (1) con Etanercept, 14,28% (1) con Secukimumab, y un 14,28% (1) con Adalimumab.

*Cullen et al*⁴⁶ revisando 120 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal encontraron 30 casos de reacciones paradójicas acaecidas durante el empleo de la terapia biológica. Teniendo en cuenta que el uso de Etanercept no está aprobado en estas enfermedades, sus resultados mostraron que el 79% de las reacciones paradójicas fue debido Infliximab, el 17% a Adalimumab y el 4% de los casos el nuevo fármaco, Certolizumab.

En los pacientes que experimentaron una reacción paradójica *psoriasis de novo* se constató un predominio del sexo femenino (2 mujeres: 1 hombre), en el conjunto de los pacientes con artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal tratados con terapia biológica⁴⁵. En la serie de pacientes diagnosticados solo de artritis reumatoide las diferencias por sexos fueron aún mayores: hasta de 5,3 mujeres: 1 hombre⁴⁷. Incluyendo todos los casos los pacientes con ambas patologías (artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal, la edad media de aparición es de 44,9 años (13-78 años)⁴⁵; sin embargo, los pacientes con el diagnóstico exclusivo de enfermedad digestiva presentan una edad media menor (30 años).

En nuestro estudio, del total de 7 reacciones paradójicas comunicadas durante el seguimiento en pacientes con terapia biológica, la media de edad de aparición en los pacientes fue de 43,71 años, siendo la media de 40 años de aparición en los hombres y de 45,2 años en las mujeres. En la distribución por sexos se observó un predominio femenino ya que 5 pacientes mujeres y 2 varones.

En el estudio de *Collamer et al*⁴⁵ concluye que el agravamiento de una psoriasis previa, con o sin cambio de morfología solamente supone el 15% de los casos incluidos en una revisión de 207 pacientes estudiados. Por consiguiente, es difícil establecer las características de este tipo de reacción. En el análisis de estos pacientes, a diferencia de los casos de psoriasis *de novo*, no existe una diferencia significativa por sexos y el agente más frecuentemente implicado es Etanercept (62%), seguido de los anticuerpos monoclonales, Infliximab y Adalimumab, en el 23 y 15% de los casos respectivamente. Son necesarios más estudios que aclaren si esta diferencia es significativa o se debe a que Etanercept es el agente más empleado en Dermatología. *Collamer et al.* defienden que los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tienden a desarrollar lesiones de un tipo diferente a su psoriasis previa, el patrón más frecuente más frecuente descrito es la psoriasis en gotas. En el 38% de estos pacientes se resolvieron las lesiones tras suspender el agente implicado y en un 53% se alcanzó una remisión total o parcial manteniéndolo y añadiendo otros tratamientos antipsoriásicos.⁴⁵

Se ha descrito también la posibilidad de reaparición de las lesiones cutáneas en pacientes con una psoriasis latente durante el tratamiento con terapia anti-TNF- α para el control de la artritis reumatoide. *Kary et al*⁴⁸ aportaron 3 casos al respecto, 2

casos presentaron un brote de psoriasis pustulosa y otro de psoriasis en placas. Para estos autores la mejoría tras la suspensión del fármaco o disminución de su dosis refuerza la relación con el fármaco.

En nuestro trabajo, del total de reacciones paradójicas notificadas, 6 de ellas (85,71%), supusieron una exacerbación de la psoriasis previa que padecían los pacientes, y solo una de ellas (14,2% del total) se trató de un rebrote o exacerbación de psoriasis latente debido a un foco séptico faríngeo en una paciente de 36 años.

Los datos de la literatura en relación con la exacerbación de la psoriasis con un cambio en su morfología durante el tratamiento con agentes biológicos son escasos. *Mössner et al*⁴⁹ publicaron una serie de 5 pacientes revisados (3 varones y 2 mujeres) que desarrollaron pustulosis palmoplantar durante o después del tratamiento con Infliximab para una psoriasis en placas. En uno de los casos las lesiones se acompañaban de lesiones pustulosas de manera generalizada. En 3 de los casos las lesiones en placas empeoraron concomitantemente. Ninguno de ellos había presentado previamente psoriasis pustulosa generalizada o palmoplantar. El periodo de latencia varió de 3 a 40 semanas. En cuanto a los factores de riesgo uno de los pacientes sufrió una infección previa, y en otro de los casos se había suspendido de manera súbita el Infliximab. Solamente en uno de los 5 casos el control de las lesiones se obtuvo mediante la adición de corticoides tópicos sin la retirada de Infliximab.

En nuestro estudio de las 7 reacciones paradójicas documentadas, un 71,42%, (5 de ellas) se trató de una exacerbación de psoriasis sin cambio morfológico de presentación es decir, psoriasis en placas; un 14,28% (1) fue una exacerbación de psoriasis pero desarrolló la forma clínica psoriasis *gutatta*, y un 14,28% (1) del total fue un exacerbación de una psoriasis previa hacia una eritrodermia, esta última el agente biológico responsable fue el Infliximab.

5. CONCLUSIONES

- La escala PASI, resulta un método práctico, útil y objetivo para evaluar la gravedad de las lesiones psoriásicas en la práctica clínica habitual, resultando de utilidad cuantificarlo desde la primera evaluación clínica, y en las sucesivas visitas que realice el paciente para ver su evolución.
- El manejo de la psoriasis moderada-grave resulta ser una terapia multimodal, ya que su abordaje no consiste en el empleo de un solo fármaco, sino en una larga trayectoria de terapias, cambios y sustituciones de fármacos; estos en función de la respuesta clínica obtenida, de las peculiaridades médicas y constitucionales de cada paciente y de las reacciones adversas observadas.
- La terapia biológica ha representado un avance muy importante en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, al tratarse de una generación de fármacos más selectivos y con mejor perfil de seguridad a corto y medio plazo. Existen datos sólidos a favor de la eficacia de cada uno de estos fármacos, así como de su seguridad.
- La labor del clínico es analizar críticamente todos los tratamientos antes de prescribirlos al paciente y notificar las reacciones paradójicas observadas con el objetivo de realizar un tratamiento individualizado para cada paciente.

6. ICONOGRAFÍA Y AGRADECIMIENTOS

La autora de este trabajo declara no tener conflicto de intereses en relación con la exposición de los resultados obtenidos.

Los datos proporcionados para la realización este estudio; historias clínicas de pacientes revisados, imágenes extraídas de casos clínicos reales han sido obtenidos de la consulta monográfica de psoriasis de Dermatología y Venereología de la Dra. Estrella Simal Gil, codirectora de este trabajo, del Centro de Especialidades Médicas Ramón y Cajal de Zaragoza. Asimismo, se agradece la dedicación en la dirección de este trabajo a la Dra. María Teresa Gracia Cazorro.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Ferrándiz Foraster C. Procesos dermatológicos frecuentes. Dermatitis papuloescamosas. Psoriasis. En: Medicina Interna Farreras-Rozman 17ª Edición
- 2- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes Biológicos. Actas dermosifiliográficas 2013
- 3- Puig L, Juliá A, Marsal S. Psoriasis: bases genéticas y patogenéticas. Actas dermosifiliográficas 2012
- 4- Batista M, Marlenys Pérez. Elementos más importantes en la patogenia de la psoriasis. Medisan 2009; 13 (3)

- 5- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370: 263-71.
- 6- Cedeño I, Ríos JM. Psoriasis: conceptos actuales. *Actas dermosifiliográficas* 2012
- 7- Puig-Sanz L^a, La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliográficas* 2007; 98:396-402 - Vol. 98 Núm.6
- 8- Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19:225—30.
- 9- Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:614-21.
- 10- Javitz HS, Ward MM, Farber E, Nail L, Vallow SG. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:850—60
- 11- Picardi A, Mazzotti E, Pasquini P. Prevalence and correlates of suicidal ideation among patients with skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:420—6.
- 12- Cuesta- Montero L, Belinchón I, Conectivopatías y Psoriasis. *Actas dermosifiliográficas* 2011; 102: 487-97 - Vol. 102 Núm.7
- 13- C. Ferrándiz, X. Bordas, V. García-Patos, S. Puig, R. Pujol, A. Smandía Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: Phase I) *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 15 (2001), pp. 20-23
- 14- Ferrer R. Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2014; 21: 223-7 - Vol. 21 Núm.04
- 15- Lane S; Lozano-Ortega G; Wilson B; Chambenoit O; Barbeau M; Gagné Henly A; Barankin B; Gregory V. Assessing Severity in Psoriasis: Correlation of Different Measures (PASI, BSA and IGA) in a Canadian Real World Setting, Vancouver, BC, Canada; Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.
- 16- de Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004; 9:140—7.
- 17- Jones-Caballero M, F Peñas, P Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología *Actas Dermosifiliográficas* 2002; 93:481-9 - Vol. 93 Núm.8
- 18- Finlay AY, Kelly SE. Psoriasis—an index of disability. *Clin Exp Dermatol*. 1987; 12:8—11.
- 19- Robert S. Stern. Epidemiology of psoriasis. *Dermatol Clin* 1995; 13(4):717-21.
- 20- Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, López-Estebarez JL, Moreno JC, Sanchez-Carazo JL et al. Documento de consenso sobre la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada-grave del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliográficas*. 2009; 100: 277-86
- 21- Ferrán Farrés M, Carrascosa Carrillo JM, Criterios de elección del fármaco sistémico, Manejo práctico del paciente con psoriasis-GPs. 2016, Vol. 1;1-15
- 22- Ribera M, Boada A, Acitretino. En: Vanaclochas Sebastian F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo español de psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1^a Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p33-44
- 23- Ribera M, Boada A, Acitretino. En: Vanaclochas Sebastian F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1^a Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p33-44

- 24- Vanaclocha F, Metotrexate. En: Vanaclocha Sebastian F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p21-31
- 25- Palencia S, Valaclocha F, Ciclosporina. En: Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p9-20
- 26- Gamo R, López-Estebanz JL Terapia biológica y psoriasis Actas Dermosifiliográficas 2006;97:1-17 - Vol. 97 Núm.1
- 27- Puig L, López JL. Infliximab. En: Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p81-94
- 28- Daudén E. Etanercept. En: Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p71-79
- 29- Bordas X, Daudén E, Ferrándiz C, Hernanz JM, Puig L, Ribera M, Vanaclocha F. Adalimumab. Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p95-101
- 30- Eficacia de Ustekinumab en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave Actas Dermosifiliográficas 2012;103 Suplemento 2:16-24 - Vol. 103
- 31- Chiricozzi A Papel patógeno de la IL-17 en la psoriasis y en la artritis psoriásica. Actas Dermosifiliogr 2014; 105 Supl 1:9-20 - Vol. 105
- 32- Daudén E, Parámetros a valorar en la monitorización del paciente en tratamiento con Terapia biológica, Tratamiento sistémico de la psoriasis. Grupo Español de Psoriasis, Academia Española de Dermatología y Venereología. 1ª Edición Madrid. Farmalia Comunicación S.L. p76-77
- 33- Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico Actas Dermosifiliográficas 2014;105:752-61 - Vol. 105 Núm.8
- 34- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España Actas Dermosifiliograficas. Actas Dermosifiliogr 2014;105: 504-9 - Vol. 105 Núm.5
- 35- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence J Invest Dermatol, 133 (2013), pp. 377-385
- 36- Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol, 26 (2001), pp. 314-320
- 37- Ruiz-Gutiérrez J, Alonso-Castro V, Catena-Rallo P, Roustán-Gullón G Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Ibero Latin American Journal of Health System Pharmacy NºISSN 1699-714X
- 38- Leombruno JP, Einarson TR Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: Meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events Ann Rheum Dis, 68 (2009), pp. 1136-1145
- 39- Ribera, M, Leal L, Luelmo J Etanercept and infections. Actas Dermosifiliográficas, 101 (2010), pp. 70-7

- 40- Rongioletti F, Burlando M, Parodi A. Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 11 (2010), pp. 35-37
- 41- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:1318---27
- 42- Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL, et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:209---15
- 43- Guerra I, Algaba A, Perez-Calle JL, Chaparro, M Marin-Jimenez. I Garcia-Castellanos R Induction of psoriasis with anti-TNF agents in patients with inflammatory bowel disease: A report of 21 cases *J Crohns Colitis*, 6 (2012), pp. 518-523
- 44- Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: A review and analysis of 127 cases *J Dermatolog Treat*, 20 (2009), pp. 100-108
- 45- Collamer AN, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: Clinical features and possible immunopathogenesis *Semin Arthritis Rheum*, 40 (2010), pp. 233-240
- 46- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz A.S, Korzenik J.R. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: A new series and a review of 120 cases from the literatura *Aliment Pharmacol Ther*, 34 (2011), pp. 1318-1327
- 47- Harrison MJ, Dixon WG, Watson K, King DY, Groves R., Hyrich K.L. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register *Ann Rheum Dis*, 68 (2009), pp. 209-215
- 48- Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor alpha antagonists. *Ann Rheum Dis*, 65 (2006), pp. 405-407
- 49- Mossner R, Thaci D, Mohr J, Patzold S, Bertsch HP, Kruger U. Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: Report on five cases. *Arch Dermatol Res*, 300 (2008), pp. 101-105

ANEXOS

ANEXO I

Escala Psoriasis Area Severity Index (PASI)

Paciente	Superficie Corporal	X	Eritema (0-4)	+ Descamación (0-4)	+ Induración (0-4)) X	Superficie Afectada (0-6)	=	Indice
	0,1	X	() X		0
Cabeza	0,1	X	() X		0
Brazos	0,2	X	() X		0
Tronco	0,3	X	() X		0
Piernas	0,4	X	() X		0
									=
P A S I									

Grading Redness (Erythema)	Grading Thickness (Induration)	Grading Scales
 <p>ERYTHEMA = 0 No Redness</p>	 <p>INDURATION = 0 No Thickness</p>	 <p>SCALING = 0 No Scale</p>
 <p>ERYTHEMA = 1 Light Red</p>	 <p>INDURATION = 1 0.25 mm MILD</p>	 <p>SCALING = 1 Mainly fine scale, some of lesion covered</p>
 <p>ERYTHEMA = 2 Red, but not Deep Red</p>	 <p>INDURATION = 2 0.5 mm MODERATE</p>	 <p>SCALING = 2 Coarser, thin scale, most of lesion covered</p>
 <p>ERYTHEMA = 3 Very Red</p>	 <p>INDURATION = 3 1 mm SEVERE</p>	 <p>SCALING = 3 Coarser, thick scale, most of lesion covered, rough</p>
 <p>ERYTHEMA = 4 Extremely Red</p>	 <p>INDURATION = 4 1.25 mm VERY SEVERE</p>	 <p>SCALING = 4 Very thick scale, all of lesion covered, very rough</p>

ANEXO II

Cuestionario Dermatology Quality of Life Index (DLQI)

Actividades diarias

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha interferido su psoriasis en las tareas de la casa o del jardín?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto ha tenido que llevar ropa de distintos tipos o colores a causa de su psoriasis?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto ha tenido que cambiarse de ropa o lavarla con más frecuencia de lo habitual?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su psoriasis ha sido un problema cuando ha ido a la peluquería o al barbero?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
5. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto ha tenido que bañarse o ducharse con más frecuencia a causa de su psoriasis?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto

Hay dos versiones diferentes de las preguntas 6, 7 y 8:

- Si trabaja o estudia habitualmente, por favor conteste a las preguntas 6-8.

- Si no trabaja ni estudia habitualmente, por favor conteste a las preguntas 9-11.

Si trabaja o estudia

6. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto no ha podido ir al trabajo o a la escuela a causa de su psoriasis?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
7. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su psoriasis le ha impedido hacer algunas cosas en el trabajo o en la escuela?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
8. Durante las últimas 4 semanas, ¿su vida profesional se ha visto afectada por su psoriasis? Por ejemplo: ascensos rechazados, ha perdido un trabajo, le han pedido que cambie de trabajo.
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto

Si no trabaja ni estudia

9. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su psoriasis le ha impedido realizar sus actividades diarias habituales?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
10. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su psoriasis ha alterado la forma en que realiza sus actividades diarias habituales?
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto
11. Durante las últimas 4 semanas, ¿su vida profesional se ha visto afectada por su psoriasis? Por ejemplo: ascensos rechazados, ha perdido un trabajo, le han pedido que cambie de trabajo.
 Muchísimo Un poco
 Mucho En absoluto

(Continúa)

Relaciones personales

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido dificultades en su vida sexual a causa de la psoriasis?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿su psoriasis le ha provocado algún problema con su pareja o con alguno de sus mejores amigos o con sus familiares?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |

Tiempo libre

14. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su psoriasis le ha impedido salir y asistir a actos sociales?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿su psoriasis le ha dificultado la práctica de algún deporte?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |
16. Durante las últimas 4 semanas, ¿no ha podido usted usar baños o vestuarios públicos, o ha sido criticado o le han impedido hacerlo?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |
17. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha fumado usted más o ha bebido más alcohol de lo habitual a causa de su psoriasis?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |

Tratamiento

18. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su casa ha estado desordenada o sucia a causa de su psoriasis o de su tratamiento?
- | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Muchísimo | <input type="checkbox"/> Un poco |
| <input type="checkbox"/> Mucho | <input type="checkbox"/> En absoluto |

Por favor, compruebe que ha contestado todas las preguntas.

Gracias por su ayuda.

Este cuestionario no puede ser reproducido ni utilizado sin la autorización del autor original (Dr. AY Finlay)

ANEXO III. Confidencialidad en prácticas sanitarias

Protocolo

Compromiso de confidencialidad destinado a alumnos

D.
con DNI/NIF/NIE tiene la condición de personal en formación en régimen de
alumnado en el Centro Sanitario como:

• Alumno universitario de Grado:

- | | | | |
|--|---|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Medicina | <input type="checkbox"/> Farmacia | <input type="checkbox"/> Odontología | <input type="checkbox"/> Enfermería |
| <input type="checkbox"/> Fisioterapia | <input type="checkbox"/> Terapia Ocupacional | <input type="checkbox"/> Logopedia | <input type="checkbox"/> Podología |
| <input type="checkbox"/> Óptica-optometría | <input type="checkbox"/> Dietista-nutricionista | <input type="checkbox"/> Otros titulados universitarios | |

• Estudiantes universitarios de post-grado/investigadores:

- | | | | |
|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Master | <input type="checkbox"/> Doctorado | <input type="checkbox"/> Título propio | <input type="checkbox"/> Investigador |
|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|

• Estudiantes de formación profesional de la familia sanitaria:

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> Técnico de grado medio en: |
| <input type="checkbox"/> Técnico de grado superior en: |

Declaro que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se comprometo a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En, a de de

Fdo.:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Ejemplar interesado | <input type="checkbox"/> Ejemplar Centro Sanitario |
|--|--|