

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación de la seguridad y efecto terapéutico del Itolizumab en pacientes de Camagüey con psoriasis severa

Evaluation of the safety and therapeutic effect of Itolizumab in Camagüey patients with severe psoriasis

Dra. Yaneisy Marrero Chávez*, Dra. Beatriz Mantecón Fernández**, Dra. Indira López Gutiérrez***, Lic. Yuneixi Gómez Martínez****, Lic. Llosvany Cardoso Ramírez*****

*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Dermatología. Máster en Urgencias Médicas. Profesora Instructora. **Especialista de Segundo Grado en Dermatología. Máster en Enfermedades Tropicales. Profesora Asistente. ***Especialista de Primer Grado en Farmacología. Profesora Asistente. ****Licenciada en Enfermería. *****Licenciado en Enfermería. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
Correspondencia a: Dra. Indira López Gutiérrez, correo electrónico: indigutierrez@finlay.cmw.sld.cu.

Recibido: 17 de julio de 2015

Aprobado: 10 de septiembre de 2015

RESUMEN

Fundamento: la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Objetivo: evaluar la seguridad y efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal Itolizumab en pacientes con psoriasis severa, atendidos en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", de Camagüey, durante el período comprendido entre septiembre de 2012 y diciembre de 2013.

Métodos: se realizó un ensayo clínico fase II, abierto, no controlado, no aleatorizado, del tipo Programa de Uso Clínico Expandido (PUCE), como parte del ensayo "Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal Itolizumab (T1h), para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa", en pacientes con este diagnóstico atendidos en la referida institución y período de tiempo. La muestra de estudio estuvo constituida por diez pacientes. Los datos fueron extraídos de las historias clínicas y la variable principal de efecto fue el índice clínico definido por el PASI (índice de área y severidad de la psoriasis). El PASI fue evaluado en diferentes momentos mediante un calculador gráfico (PASI-3D).

Resultados: la variante clínica en placas predominó en los pacientes estudiados. La respuesta clínica de blanqueamiento se alcanzó en más de las dos terceras partes de los pacientes al final de la fase de mantenimiento, que se mantuvo en el período de observación, con escasos eventos adversos.

Conclusiones: se evidenció que el Itolizumab es un medicamento seguro y efectivo en el tratamiento de la psoriasis severa.

Palabras clave: ITOLIZUMAB; ANTICUERPO MONOCLONAL; PSORIASIS SEVERA; ÍNDICE DE ÁREA Y SEVERIDAD DE LAPSORIASIS.

Descriptores: ITOLIZUMAB; ANTICUERPO MONOCLONAL; PSORIASIS SEVERA.

ABSTRACT

Background: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that affects the quality of life of the patients who suffer from it.

Objective: To evaluate the safety and therapeutic effect of the monoclonal antibody Itolizumab in patients with severe psoriasis treated at "Manuel Ascunce Domenech" University Hospital of Camaguey, from September, 2012 to December, 2013.

Citar como: Marrero Chávez Y, Mantecón Fernández B, López Gutiérrez I, Gómez Martínez Y, Cardoso Ramírez L. Evaluación de la seguridad y efecto terapéutico del Itolizumab en pacientes de Camagüey con psoriasis severa. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015; 40(10). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/334>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

Methods: A phase II, open, uncontrolled, nonrandomized clinical trial of the type Program of Expanded Clinical Use was conducted, as part of the study "Evaluation of the safety and therapeutic effect of the monoclonal antibody Itolizumab (T1h) for the treatment of patients with severe psoriasis", in patients with this diagnosis seen at the herein mentioned institution and during the said period. The study sample was made up of 10 patients. The data were taken from the medical histories and the main effect variable was the clinical index defined by the psoriasis area and severity index (PASI). The PASI was evaluated at different times by means of a computing graphic (PASI-3D).

Results: The clinical variant in plaques prevailed in the studied patients. The clinical response of whitening was achieved in more than two-thirds of the patients at the end of the maintenance phase, which was kept during the observation period, with few adverse events.

Conclusions: The study demonstrated that Itolizumab is a safe and effective medication in the treatment of severe psoriasis.

Key words: ITOLIZUMAB; MONOCLONAL ANTIBODY; SEVERE PSORIASIS; PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX.

Descriptors: ITOLIZUMAB; MONOCLONAL ANTIBODY; SEVERE PSORIASIS.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel, común, recurrente y caracterizada por placas eritematosas, descamativas, secas, redondas y circunscritas de varios tamaños, cubiertas por escamas imbricadas, laminares, de coloración blanco grisáceo o plateado. (1) Si bien puede aparecer en cualquier edad, suele hacerlo con una presentación bimodal, una entre los 15 y 20 años y otra entre los 50 y 60 años de edad. Afecta por igual a ambos sexos, aunque es más precoz en personas con antecedentes familiares. (2-5)

Se estima que hasta un tres por ciento de la población mundial sufre de psoriasis, con una considerable variabilidad en su prevalencia entre distintas regiones y poblaciones del mundo. En los Estados Unidos de América en el año 2009 se encontró una prevalencia de 1,3 % por cada 2443 habitantes y en ese mismo año en el Reino Unido la tasa fue de 1,5 por cada 7 533 475 habitantes. (5) En otros grupos étnicos es variable, siendo excepcional entre los indígenas del continente americano. (6) En Cuba, aunque no se dispone de estudios epidemiológicos y a pesar de tener un clima cálido, se considera que presenta una incidencia similar a los países desarrollados, localizados en latitudes geográficas muy diferentes y que su tasa de prevalencia es de alrededor del dos por ciento. (7)

Se ha confirmado el importante papel del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad. Es por ello que se considera una enfermedad autoinmune con un origen multifactorial, donde intervienen factores genéticos y ambientales en su predisposición. (8)

Ninguna de las terapias actuales disponibles, ni la combinación de ellas, ofrecen una cura para la psoriasis, por lo que el tratamiento está dirigido a reducir la carga de la enfermedad e incidir sobre los signos y síntomas en función de mejorar la calidad de vida, más que lograr el control etiológico de la enfermedad. (2, 6)

Por otra parte, la mayoría de estos agentes sistémicos convencionales se acompañan de importantes eventos adversos (EA). (9) Es por ello que se impone la necesidad de nuevos agentes y métodos terapéuticos más efectivos y seguros, con bajo riesgo de toxicidad sistémica, malignidad e infecciones, así como de buena tolerancia y bajo costo.

La psoriasis severa es una de las enfermedades que más afecta la calidad de vida de los pacientes que la padecen. El uso de anticuerpos monoclonales (AcM) ha cobrado auge a nivel internacional, pues actúan en pasos específicos de la patogénesis de esta identidad, por lo que actualmente constituyen medicamentos de primera línea. (10) Su principal inconveniente es el elevado costo, que los hace prácticamente inaccesibles a Cuba. El Itolizumab (T1h) es un AcM que se fabrica en Cuba y que podría producir avances importantes en el control de la psoriasis severa. En este sentido se evalúa su seguridad y efecto terapéutico mediante el ensayo "Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal Itolizumab (T1h) para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa". En el presente trabajo se realiza la referida evaluación en pacientes atendidos en el Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech" de Camagüey, Cuba.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico, fase II, abierto, no controlado y no aleatorizado, del tipo Programa de Uso Clínico Expandido (PUCE), con el objetivo de evaluar la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal Itolizumab en pacientes con psoriasis severa, atendidos en el hospital "Manuel Ascunce Domenech", durante el período comprendido entre septiembre de 2012 y diciembre de 2013. Trabajo realizado como parte del ensayo "Evaluación de la seguridad y el efecto terapéutico del anticuerpo monoclonal itolizumab (T1h) para el tratamiento de pacientes con psoriasis severa", registrado con el código: RPCEC00000132.

La muestra de estudio estuvo compuesta por diez pacientes con diagnóstico de psoriasis severa, que acudieron a la consulta creada al efecto en la institución.

El Itolizumab se administró con una frecuencia quincenal, durante ocho semanas (fase de inducción, cinco administraciones) a razón de 0,4 mg por Kg de peso y luego cada cuatro semanas (fase de mantenimiento, 11 administraciones), hasta recibir un total de 16 administraciones, a razón de 1,6 mg por Kg de peso.

La variable principal de efecto fue el índice clínico definido por el PASI (índice de área y severidad de la psoriasis). Esta escala combina la evaluación de la severidad de las lesiones (eritema, induración y descamación) y el área afectada en una sola puntuación, que abarca un rango de 0 (no enfermedad) a 72 (máxima severidad). El PASI se evaluó mediante el uso de un calculador gráfico PASI 3D-versión en español (LEO pharma Américas Inc.), en los siguientes momentos: evaluación inicial, una semana después de concluir la fase de inducción (novena semana), cuatro semanas después de concluir la fase de inducción y antes de recibir la sexta administración (duodécima semana), cada cuatro semanas, antes de recibir la administración correspondiente (semanas 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52), al finalizar el período de observación (semana 56).

La respuesta al tratamiento se estratificó de acuerdo a los cambios en el PASI, al completar los tiempos de evaluación designados, estableciéndose las siguientes categorías: blanqueamiento (≥ 90 % de mejoría en el PASI, con respecto al inicial); respondedor (≥ 50 % y < 90 % de mejoría en el PASI, con respecto al inicial); no respondedor (< 50 % de mejoría en el PASI y un incremento < 50 %, con respecto al inicial); empeoramiento (≥ 50 % de incremento del PASI, con respecto al inicial).

Se determinó el porcentaje de pacientes con una reducción igual o mayor del 50 % de su valor de PASI inicial (PASI 50), igual o mayor del 75 % (PASI 75), igual o mayor del 90 % (PASI 90) en la semana nueve y luego cada cuatro semanas, hasta completar las 16 administraciones. Se calculó el porcentaje de reducción del PASI de la siguiente manera:

$$\% \text{ de reducción de PASI} = \frac{\text{PASI inicial} - \text{PASI actual}}{\text{PASI inicial}} \times 100$$

El protocolo de esta investigación fue aprobado antes de su ejecución por el Comité de Ética para la Investigación Clínica de la institución. Se informó a los pacientes y sus familiares de forma oral y escrita acerca de los objetivos, beneficios, tratamientos de referencia, riesgos e inconvenientes. La voluntariedad del paciente quedó registrada de forma apropiada, con su firma en un acta de consentimiento informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos primarios de los

pacientes, aun cuando estos fueron revisados por los monitores que auditaron el estudio.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

A continuación se describen los resultados obtenidos de la evaluación de la seguridad y efecto terapéutico del Itolizumab en pacientes con psoriasis severa en Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech", septiembre de 2012 - diciembre de 2013.

TABLA 1. Distribución de pacientes según variantes clínicas de psoriasis

Variantes clínicas	Nº	%
En placas	8	80
Artropática	1	10
Ungueal	7	70
Eritrodérmica	1	10,0

Fuente: historias clínicas n=10

Existió un predominio de la variante clínica en placas con ocho pacientes, lo cual representa el 80 %, seguido de la ungueal con el 70 %. Es importante señalar que coincidieron estas variantes en más de un paciente.

La preponderancia de la psoriasis en placas, encontrada en esta investigación, coincide con lo reportado en la literatura, donde se plantea que la misma se presenta en aproximadamente el 90 % de los pacientes. (2, 6)

Resultados similares reportan investigadores de otras latitudes. Ferrándiz Forastera C et al, (11) encontraron en su investigación, en Barcelona, España, que el 80 % de los pacientes presentaban psoriasis en placas, así mismo, Hoon Kwon H et al (12) en su estudio, en Corea, determinaron que la mayoría de los pacientes presentaron esta variante con el 82,1 %.

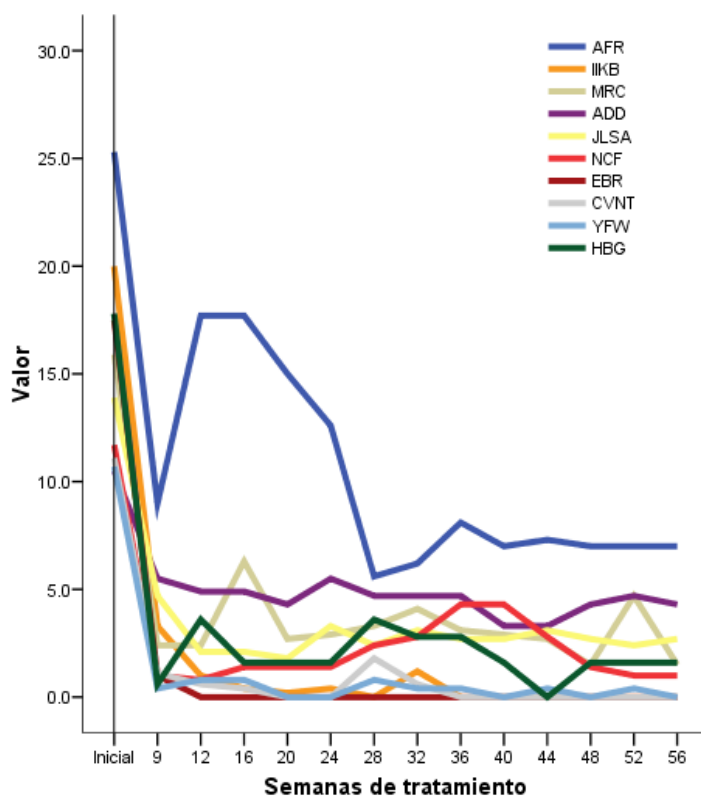
En una investigación realizada en un hospital militar de La Habana, Cuba, sus investigadores reportaron un predominio de la psoriasis vulgar o en placas, con el 48 % de los pacientes. (13)

En el grupo de estudio la puntuación media del PASI disminuyó de forma global, de un valor basal de 15,4 (rango de 10 a 25,3) a 1,8 (rango entre 0 a 7), tras la administración continua del producto. En el **gráfico 1** se observa que la reducción más significativa se obtuvo al finalizar la semana nueve, que se corresponde con el final de la fase de inducción, donde la media del valor del PASI fue de 2,9. En la fase de mantenimiento solo tres pacientes presentaron brotes autolimitados de la enfermedad, justificado en dos de ellos, por espaciar la administración del producto y en el otro asociado a otros factores desencadenantes descritos en la

psoriasis, además de presentar la variante eritrodérmica; no obstante, esto no produjo un efecto significativo en la respuesta al tratamiento,

pues se logró reducir la media del PASI a 2,1 y posteriormente en la fase de observación el valor disminuyó a 1,8.

GRÁFICO 1. Evolución global del PASI



Fuente: historias clínicas Media del PASI inicial: 15,4 Media del PASI final: 1,8

Son nulos los estudios de este tipo realizados en el país. Resultados similares a los encontrados en esta investigación reportan autores internacionales, con otros agentes biológicos, Zaragoza V et al, (14) al evaluar la seguridad y eficacia de Etanercept a largo plazo en el tratamiento de la psoriasis, observaron que en el grupo de estudio la puntuación media del PASI disminuyó de forma global de un valor basal de 22,5 (rango de 7 a 42) a 4,3 (rango de 0 a 32); destacan, sin embargo, un incremento notable del PASI en la semana 96, resultado este que discrepa con los obtenidos con el Itolizumab, donde la media del PASI mantuvo una disminución en las tres etapas de la investigación, lo cual hace más eficaz el producto.

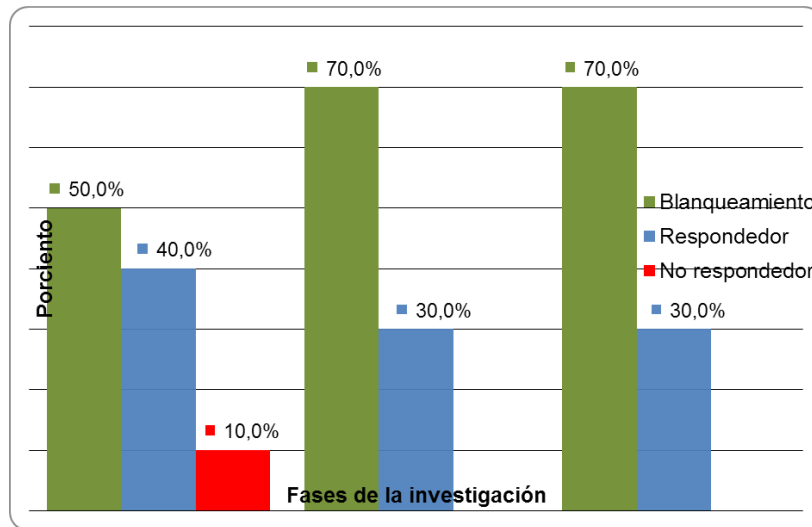
En otra investigación, acerca de la eficacia y seguridad de Ustekinumab en pacientes chinos con psoriasis de moderada a severa, también existió una disminución global del PASI, con una máxima respuesta en la semana 24, que se mantuvo hasta la semana 28. (15)

Noda S et al, (16) en su estudio acerca del tratamiento con Adalimumab e Infliximab, en pacientes japoneses con psoriasis, reportaron una disminución significativa de los valores del PASI para ambos productos y se alcanzó la máxima respuesta, considerada cuando los pacientes alcanzaron un PASI 75, en la semana 16.

Existió un predominio de pacientes que lograron blanqueamiento en las tres fases de la investigación. Este resultado fue más significativo en las fases de mantenimiento y observación, con el 70 % de los pacientes para ambas (**gráfico 2**).

Kristian Reich, MD et al, (10) al comparar el uso del anticuerpo monoclonal Briakinumab con el Metotrexate, en pacientes con psoriasis de moderada a severa, reportaron que en la semana 12 el 50 % de los pacientes alcanzaron la respuesta de blanqueamiento, no obstante, al finalizar la semana 52 solo el 60 % de los pacientes se encontraban en este grupo, con lo que se demuestra que la eficacia de este producto no fue duradera.

GRÁFICO 2. Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento

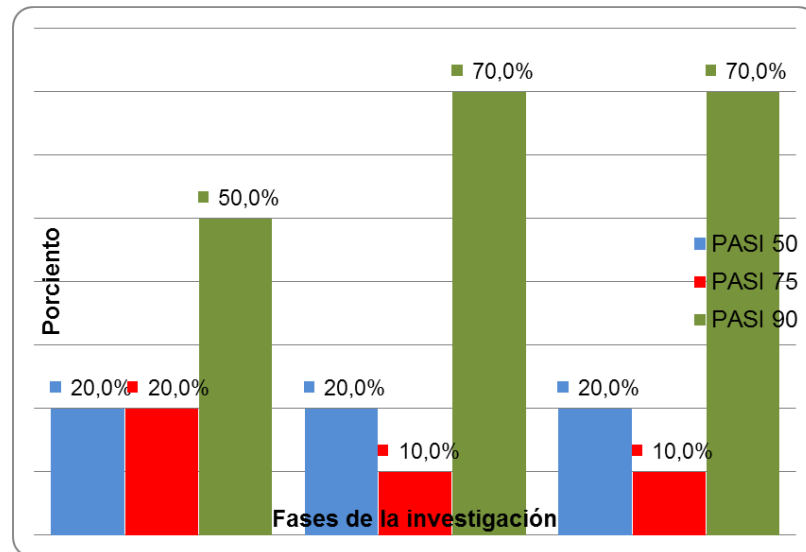


Fuente: historias clínicas

Aún no está clara la eficacia a largo plazo de los agentes biológicos. Todos ellos pueden brindar un control de la enfermedad, luego de interrumpir su administración, sin embargo, es de esperar la pérdida de cierto grado de eficacia, sobre todo con el Infliximab y el Etanercept. Entre los agentes biológicos aprobados, el Alefacept produce los

beneficios clínicos postratamientos más duraderos (de 7 a 8,6 meses después de un ciclo de 12 semanas). (17) La eficacia del tratamiento con Itolizumab se mantuvo 11 meses después de la semana 12, lo cual ubica este producto en un nivel superior, comparado con el resto de los agentes biológicos.

GRÁFICO 3. Eficacia global del producto



Fuente: historias clínicas

El gráfico 3 muestra la eficacia global del producto, donde se observa que al final de la fase de inducción el 70 % de los pacientes alcanzaron un PASI 75 y de ellos el 50 % correspondieron a PASI 90, lo que se corresponde con la categoría de blanqueamiento. Posteriormente, en la fase de mantenimiento continuó el incremento, aunque menos significativo,

de los pacientes con PASI 90, con el 70 %, que se mantuvo en la fase de observación. Sólo tres pacientes no presentaron blanqueamiento, dos de ellos (20 %) alcanzaron PASI 50 en la fase de inducción y mantuvieron esta respuesta hasta el final de la fase de observación, lo que demuestra que su eficacia es duradera.

Uno de los aspectos centrales del tratamiento con agentes biológicos concierne a su eficacia, a pesar de que no existen otros estudios realizados con estos medicamentos en Cuba; en Camagüey, Ríos Hidalgo M E, (18) en su investigación encontró que de un total de 28 pacientes que presentaron psoriasis severa ninguno alcanzó la categoría de blanqueamiento y solo el 35,7 % resultaron ser respondedores, luego de finalizado el tratamiento combinado de crema de aloe con técnicas de relajación.

A nivel internacional se reportan varios estudios que mostraron resultados similares a éste, como es el caso de Kristian Reich, MD et al, (19) al comparar el uso del anticuerpo monoclonal Briakinumab con el Metotrexate, en pacientes con psoriasis de moderada a severa, reportaron que en la semana 12 el 76,6 % de los pacientes que recibieron tratamiento con Briakinumab lograron un PASI 75, y solo el 50 % de los pacientes presentaban un PASI 90; sin embargo, este resultado se mantuvo con fluctuaciones mínimas hasta la semana 52, donde sólo el 60 % de los pacientes alcanzaron un PASI 90.

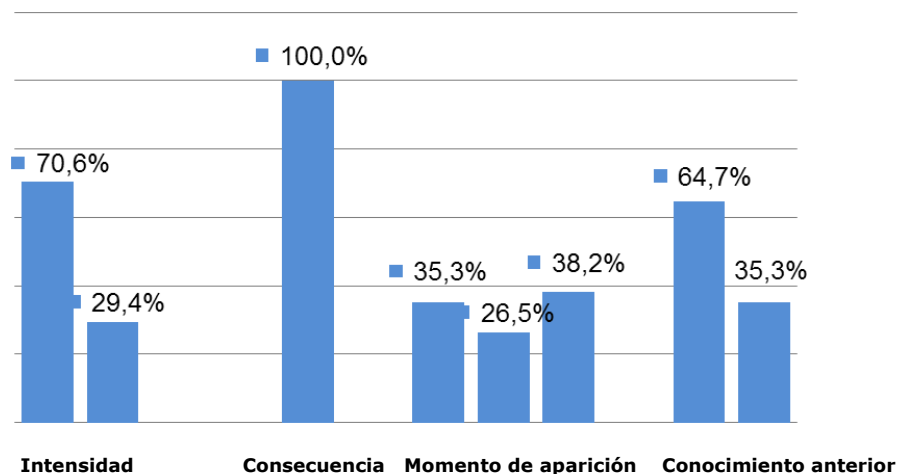
Otros por el contrario, han demostrado mejores resultados, como el realizado por Yang H Z et al, (20) acerca del uso de Infliximab, en pacientes chinos con psoriasis de moderada a severa, donde reportaron que en la semana 10 el 81 % de los pacientes alcanzaron PASI 75.

Además, se ha comprobado que si bien todos los agentes biológicos producen reducción del PASI inicial con mejoría clínica evidente y por mecanismos inmunológicos diferentes, la gran mayoría lo logran con un plazo mayor de tratamiento que el Itolizumab, como aparece en el estudio realizado por Zaragoza V et al, (14) al evaluar la seguridad y eficacia de Etanercept a largo plazo en el tratamiento de la psoriasis, donde se observó que en la semana 24 el 81,4 % (36 pacientes) alcanzaron el PASI 50 y de ellos 26 habían alcanzado el PASI 75; así como Igarashi A et al. (21) en su investigación acerca de la eficacia y seguridad del Ustekinumab en pacientes japoneses, reportaron que el 67 % de los pacientes alcanzaron PASI 75 entre las semanas 20 y 24, con una duración de la eficacia, una vez finalizado el tratamiento de 15 semanas.

En un ensayo fase III, donde se evaluó la eficacia y seguridad de Efalizumab, sus autores reportaron que al finalizar la semana 12 el 45,4 % y el 24,5 % de los pacientes alcanzaron PASI 75 y PASI 50, respectivamente, con una duración de la respuesta terapéutica de entre 54 a 84 días. (22)

Este estudio demuestra que el tratamiento prolongado con Itolizumab permite incrementar la mejoría alcanzada durante las primeras nueve semanas, que se corresponden con la fase de inducción, así como mantener estos resultados luego de la suspensión del producto, durante la fase de observación.

GRÁFICO 4. Caracterización de los eventos adversos



Los eventos adversos esperados, de intensidad ligera, aparición tardía, fueron los que predominaron con el 70,6 %, 38,2 % y 64,7 %, respectivamente (**gráfico 4**). El 100 % de estos eventos adversos fueron clasificados como no serios.

Estos resultados ubican al producto por encima de otros agentes biológicos, en lo que a seguridad se refiere, pues después de la administración de algunos de ellos se han encontrado eventos adversos

serios, que en ocasiones han obligado a interrumpir el tratamiento.

Kristian Reich, MD et al, (19) al comparar el uso del anticuerpo monoclonal Briakinumab con el Metotrexate, en pacientes con psoriasis de moderada a severa, reportaron un total de 19 (12,9 %) eventos adversos serios, que obligaron a los pacientes a interrumpir el tratamiento.

Igarashi A et al, (21) en su investigación acerca de la eficacia y seguridad de Ustekinumab en pacientes japoneses reportaron un total de 13 eventos adversos serios, en pacientes que completaron 72 semanas de tratamiento.

Zaragoza V et al, (14) en su investigación acerca de la eficacia y seguridad del Etanercept a largo plazo en pacientes con psoriasis, reportaron un caso que presentó un evento cardiovascular serio, que llevó a la suspensión del producto tras ocho meses de tratamiento continuo.

En un ensayo clínico fase III, acerca de la eficacia y seguridad del Ustekinumab en pacientes con psoriasis de moderada a severa, se reportó que los eventos adversos fueron por lo general de intensidad leve y existió un predominio de las infecciones del

tracto respiratorio superior, en el 11,7 % de los pacientes. (23)

Es importante señalar que la exposición prolongada al fármaco no incrementó la tasa de eventos adversos.

CONCLUSIONES

La variante clínica predominante fue la psoriasis en placas. La respuesta clínica de blanqueamiento se alcanzó en más de las dos terceras partes de los pacientes al final de la fase de mantenimiento que se mantuvo en el período de observación, con escasos eventos adversos. El anticuerpo monoclonal Itolizumab resultó ser un medicamento seguro y efectivo en el tratamiento de la psoriasis severa, en la muestra objeto de estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Andrews GC. Tratado de dermatología. La Habana: Científico-Técnica; 1984.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 7ma ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p. 169-93.
3. Griffi CE, Barker JN. Psoriasis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editor. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Chicago: Blackwell Publishing; 2010. p.20.1- 20.60.
4. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 4ta ed. México: McGraw-Hill, Interamericana; 2009.
5. Brache Sánchez R, Martínez López J, Castro Coto A. Consenso de México, Centroamérica y el Caribe para el tratamiento tópico de la psoriasis. México: Editorial Océano de México; 2010.
6. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso nacional de psoriasis. Guías de tratamiento. [en línea]. Argentina: Sociedad Argentina de Dermatología; 2010 [citado 14 de septiembre 2015]. Disponible en: http://www.sad.org.ar/file_download/17/psoriasis2010.pdf&sa=U&ei=m1bNU8X_KLHnsATlzICABA&ved=0CBIOQFjAA&usq=AFOjCNG2XaJBPXcdt-OyKv7GC_FfFuUAvQ.
7. OMS. Informe Sobre Salud en el Mundo 2008. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008.
8. Gottlieb AB. Psoriasis. Immunopathology and immunomodulation. Dermatol Clin [revista en internet]. 2001 [citado 14 de septiembre 2015]; 19(4). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11705352.
9. High WA, Fitzpatrick JE. Agentes citotóxicos y antimetabólicos. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 7ma.ed. Madrid: Médica Panamericana; 2008. p.2163-4.
10. Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. Am J Clin Dermatol [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 13(6). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22967166.
11. Ferrándiz Foraster C, García-Díez A, Lizán Tudela L, Bermúdez-Rey L, Badia Llach X. [Impact of psoriasis on health-related quality of life]. Medicina Clínica [revista en internet]. 2007, Mar [citado 14 de septiembre 2015]; 128(9): 325-329. Disponible en: [MEDLINE Complete](#).
12. Kwon HH, Kwon IH, Youn JI. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? Int J Dermatol [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2014]; 51(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22182378>.
13. Pérez Rodríguez ZM, Falcón Lincheta L, Rodríguez Hernández E. Magnetoterapia en pacientes con psoriasis. Rev Cub Med Mil [revista en internet]. 2011, Dic [citado 14 de septiembre 2014]; 40(3-4): 278-284. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-6557201100030010&lng=es.
14. Zaragoza V. Seguridad y eficacia de etanercept a largo plazo en el tratamiento de la psoriasis. Actas Dermosifiliogr [revista en internet]. 2010 [citado 14 de septiembre 2015]; 101(1): 47-53. Disponible

- en: <http://www.actasdermo.org/es/seguridad-eficacia-etanercept-largo-plazo/articulo/S0001731009000027>.
15. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol* [revista en internet]. 2013 [citado 14 de septiembre 2015]; 12(2). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23377389.
 16. Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: results in a single community-based hospital. *J Dermatol* [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 39(3). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22126280.
 17. Villareal Martínez A, Gómez Florez M, Ocampo Candiani J. Agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis. *Dermatología CMQ* [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 10(3): 198-204. Disponible en: http://dcmq.com.mx/images/ediciones/DCMQ_2012_V10-N3.pdf.
 18. Ríos Hidalgo MI. Efectividad del tratamiento combinado aloe crema 25% y técnicas de relajación-visualización en psoriasis vulgar. [Tesis]. Camagüey: Hospital universitario clínico quirúrgico Manuel Ascunse Domenech; 2010.
 19. Reich K, Langley RG, Papp KA, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, et al. A 52-week trial comparing briakinumab with methotrexate in patients with psoriasis. *N Engl J Med* [[revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 365(17). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22029980.
 20. Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)* [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 125(11). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22884040.
 21. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol* [revista en internet]. 2012 [citado 14 de septiembre 2015]; 39(3): Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21955098.
 22. Queiro R, Alonso S, Ballina J. Terapias biológicas distintas de la terapia anti-TNFα en la psoriasis y la artritis psoriásica. *Reumatol Clin* [revista en internet]. 2010 [citado 14 de septiembre 2015]; 6(S1): 41-6. Disponible en: <http://www.reumatologiainclinica.org/es/terapias-biologicas-distintas-terapia-anti-tnf/articulo/S1699258X10000240/>.
 23. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* [revista en internet]. 2011 [citado 14 de septiembre 2015]; 63(3). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21741220.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional, los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.