

Revisión bibliográfica

Compendio
de artículos
comentados

Tratamiento sistémico de
la psoriasis en placas

© 2019 - Almirall.

Material editado por [Kalispera medical writing S.L.](#) para Almirall.
Reservados todos los derechos.

Se prohíbe la reproducción total o parcial por ningún medio, electrónico o físico.

ÍNDICE

Introducción	05
1. Recomendaciones para iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis	07
2. Documento de consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología	09
3. Guías europeas S3 para el tratamiento sistémico de la psoriasis vulgaris. Actualización 2015. Versión corta.....	11
4. Guías europeas S3 para el tratamiento sistémico de la psoriasis vulgaris. Actualización sobre apremilast y secukinumab.....	13
5. Psoriasis: Asesoramiento y manejo. Guía clínica NICE.	15
6. Uso clínico de dimetilfumarato en la psoriasis en placas moderada-severa: consenso de expertos europeos.....	17
7. Conocimientos actuales y desarrollo farmacológico de medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica.....	19

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica que afecta a la piel y se asocia a otras enfermedades, como cardiopatías o diabetes *mellitus* de tipo 2. Es una enfermedad que repercute negativamente en la calidad de vida y el bienestar físico y psicológico.

El tratamiento sistémico presenta muchos beneficios en las personas con psoriasis moderada a grave y está claramente indicado en ellas. Existen muchas opciones, tanto de medicamentos sistémicos convencionales como de nuevos tratamientos biológicos. A pesar de ello, muchos pacientes no reciben estos medicamentos. Las causas son múltiples y se relacionan tanto con el paciente como con el médico.

El objetivo de esta revisión es mostrar las indicaciones del tratamiento sistémico en la psoriasis en placas, así como las diferentes opciones que hay. Para ello, se resumen siete artículos, incluidas algunas guías y documentos de consenso, que reflejan el abordaje de la psoriasis en placas moderada a grave.

Recomendaciones para iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con psoriasis

Autores: Martin G, Young M, Aldredge L

Puntos clave

- Muchos pacientes con psoriasis moderada a grave no reciben tratamiento o reciben solamente tratamiento tópico.
- Estos pacientes pueden beneficiarse de los tratamientos sistémicos, más eficaces y con mayor número de opciones disponibles.
- En este artículo se revisa la implementación del tratamiento sistémico y la estrategia para seleccionar el adecuado de acuerdo con cada paciente.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica que afecta principalmente a la piel, pero además muchos pacientes sufren comorbilidades asociadas a componentes inflamatorios e inmunológicos. Los tratamientos disponibles son la terapia tópica, la fototerapia, el tratamiento oral y los medicamentos biológicos. A pesar de las múltiples opciones, muchos pacientes no reciben el tratamiento adecuado e informan de efectos secundarios que en ocasiones llevan al abandono del tratamiento. Es importante iniciar la terapia sistémica de manera oportuna, con el fin de detener la progresión de los síntomas cutáneos y posiblemente reducir los sistémicos.

COMENTARIO

La psoriasis afecta a la piel, pero además tiene repercusiones sistémicas. Al menos un tercio de los pacientes tiene afectación articular. La psoriasis se asocia a síndrome metabólico, cardiopatías, nefropatía, diabetes *mellitus* de tipo 2 y depresión. Los tratamientos sistémicos son más efectivos en reducir los síntomas, alcanzar los objetivos terapéuticos y mejorar la calidad de vida. Además, disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular y es posible que también el de otras comorbilidades.

A pesar de ello, los estudios señalan que muchos pacientes con psoriasis moderada no reciben ningún tipo de tratamiento —o, en caso de recibirlo, solo es tópico— y no presentan un adecuado control de los síntomas. Las **barreras para empezar el tratamiento sistémico** son diversas. Entre ellas, la principal es la preocupación por la seguridad de estos fármacos, tanto por parte de los pacientes como de los médicos. Por ejemplo, un estudio dio a conocer que el 76 % de los dermatólogos no prescribían tratamientos sistémicos orales y el 91 % notificó el abandono del tratamiento debido a dudas o aspectos relacionados con la seguridad a largo plazo, la tolerabilidad, la interacción con otros medicamentos, los efectos adversos o el rechazo de los pacientes.

Otras posibles barreras son la percepción por parte de los profesionales de la psoriasis como una enfermedad de la piel que puede tratarse adecuadamente con tratamiento tópico. Además, es posible que estén más familiarizados con este tipo de tratamiento, que consideran más fácil de prescribir. El miedo de los pacientes a las inyecciones también juega en contra de los medicamentos biológicos. Todas estas barreras suponen un retraso importante en el inicio del tratamiento sistémico, que comienza demasiado tarde en muchas ocasiones.

La decisión de comenzar el tratamiento sistémico y la elección del fármaco adecuado se basa principalmente en la gravedad de la psoriasis, la presencia de enfermedades asociadas y la respuesta y tolerabilidad a tratamientos previos.

Las herramientas actuales para valorar la **gravedad de la psoriasis** —por ejemplo, el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI)— son difíciles de aplicar en la clínica y no suelen recoger el punto de vista del paciente. Por eso, en Estados Unidos, la mayoría de los dermatólogos usan el porcentaje de superficie corporal afectada (*body surface area*, BSA). La palma de la mano del paciente (incluyendo los dedos) equivale al 0,8 % de la superficie corporal y la palma sin los dedos, al 0,5 %. Según el BSA, la Fundación Nacional de Psoriasis (NPF) clasifica la psoriasis en leve (BSA <3 %), moderada (BSA 3-10 %) y grave (BSA >10 %). Por su parte, la Academia Americana de Dermatología clasifica la psoriasis en leve cuando el BSA es <5 %; moderada, cuando el BSA está entre el 5 % y el 9 %; y grave, cuando es ≥10 % o cuando afecta a manos, pies, cara o genitales, con independencia del BSA.

Por otro lado, la NPF concluye que el BSA debe complementarse con una valoración de la calidad de vida y de los síntomas (como el prurito y el dolor) percibidos por el paciente, ya que influyen en la percepción que este tiene de la gravedad de la enfermedad.

Según esto, se debe valorar **empezar el tratamiento sistémico** en los siguientes casos:

- Pacientes con psoriasis extensa (BSA >3 %).
- Pacientes con artritis psoriásica.
- Pacientes cuyas actividades diarias o calidad de vida se ven afectadas negativamente por la psoriasis.
- Pacientes con psoriasis leve (BSA <3 %) que no responden bien a la fototerapia o a las terapias tópicas, cuando los beneficios del tratamiento sistémico superan los posibles riesgos.

En cuanto a los **objetivos del tratamiento**, los nuevos fármacos sistémicos hacen factible el considerar un BSA <1 %.

Actualmente, no hay un algoritmo para determinar el tratamiento sistémico más apropiado, pero tomar en cuenta una serie de factores (presión arterial, enfermedades asociadas, etc.) antes del inicio de la terapia puede ayudar en la selección. Una vez comenzado el tratamiento, debe reevaluarse a los 3 meses y después cada 6 meses. Si en cualquier momento del tratamiento no se consigue una respuesta aceptable (definida por la NPF como un BSA <3 % o una mejoría del BSA de al menos un 75 % respecto al basal), deben valorarse otras opciones de tratamiento. En pacientes que no responden a una terapia sistémica oral, podría considerarse el cambio a un fármaco biológico.

Los autores repasan la mayoría de los fármacos sistémicos de los que se dispone en la actualidad, así como el tratamiento de la psoriasis en situaciones especiales. Concluyen que muchos pacientes —sobre todo, lo que tienen psoriasis moderada— que no reciben tratamiento o solo reciben tratamiento tópico se beneficiarían del cambio al tratamiento sistémico, y que este debería comenzarse antes.

Artículo original: Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(4):13-26.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6508485/>

Documento de consenso sobre la evaluación y tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología

Autores: Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM

Puntos clave

- Muchos de los problemas derivados de la psoriasis no están bien definidos por la medicina basada en la evidencia, por lo que su manejo es muy variado.
- Las guías de uso y manejo de la psoriasis tienen ciertas limitaciones. Los documentos de consenso pueden ayudar a los profesionales sanitarios a optimizar el manejo de estos problemas.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad de alta prevalencia y gran impacto en la calidad de vida. Con el objetivo de actualizar la guía de 2009, el Grupo Español de Psoriasis publicó este documento con recomendaciones para los dermatólogos. Con ellas, se pretende mejorar el abordaje de los pacientes con psoriasis moderada a grave, además de identificar las áreas donde se necesitan más estudios.

COMENTARIO

Para llegar al consenso, 46 expertos analizaron múltiples variables relacionadas con la psoriasis. Para ello, usaron el método Delphi de 3 rondas, cuya principal función es proporcionar una forma efectiva de explorar problemas complejos a través de una comunicación grupal estructurada. A continuación, resumimos los principales puntos de consenso.

Gravedad de la psoriasis y establecimiento de los objetivos terapéuticos. Se acordó que la enfermedad puede clasificarse en dos categorías: leve y moderada-grave. La gravedad de la psoriasis se define mediante el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI), el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI). Un PASI >10 o un BSA >10 o un DLQI >10 son criterios de enfermedad moderada-grave. Estos índices sirven también para establecer los objetivos del tratamiento y para definir su eficacia.

Indicaciones de tratamiento sistémico. El panel de expertos consensuó que el tratamiento sistémico debe iniciarse en los siguientes casos: PASI >10, psoriasis extensa (BSA <5-10 %), psoriasis no controlada con tratamiento tópico, limitaciones funcionales (afectación palmoplantar o genital), percepción subjetiva de gravedad (DLQI >10), psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa extensa y artritis psoriásica. Cualquiera de estas situaciones se considera psoriasis moderada-grave.

Indicaciones de tratamiento biológico. Si el tratamiento sistémico no da resultado, los autores recomiendan cambiar a un medicamento biológico. Las indicaciones son las siguientes: falta de control con terapia sistémica sola o combinada; recaída del paciente dentro de los 3 meses después de finalizar un tratamiento; necesidad de altas dosis de medicamento sistémico, con riesgo de efectos secundarios; contraindicaciones, intolerancia o alto riesgo de toxicidad de la terapia sistémica.

Además, los medicamentos biológicos son también una opción de primera línea, al mismo nivel que los tratamientos sistémicos y la fototerapia.

Inducción y mantenimiento. El periodo de inducción se define como el transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que el PASI 75 alcanza la estabilidad (16-24 semanas, según el medicamento que se use). Le sigue la fase de mantenimiento, que puede durar desde semanas hasta toda la vida del paciente, en función de sus necesidades. Durante esta fase, el seguimiento debería ser cada 8-12 semanas, aunque si el paciente está bien controlado, este intervalo puede alargarse.

Terapia intermitente o continua. Es preferible que los tratamientos sistémicos clásicos sean intermitentes o rotativos, para evitar los efectos adversos específicos de cada órgano¹. Por su parte, la terapia biológica no tiene toxicidad contra un órgano específico, por lo que es apta para el tratamiento continuo. De hecho, el tratamiento con biológicos a largo plazo se asocia a mejores resultados que el tratamiento a corto plazo, por lo que no se recomienda interrumpirlo.

Resultados del tratamiento. En función de los resultados al final de la fase de inducción, se pueden dar tres tipos de actuación:

- Mejoría ≥ 75 % del PASI en relación con la situación basal: continuar el tratamiento..
- Mejoría ≥ 50 % pero < 75 % del PASI: modificar el tratamiento si el DLQI es > 5 , y seguir si es ≤ 5 .
- Mejoría < 50 % del PASI: cambiar el tratamiento.

A pesar de que apenas hay pruebas científicas que lo avalen, en la práctica es frecuente reducir la dosis o alargar el intervalo de administración de los medicamentos cuando se consigue la remisión completa y duradera de las placas de psoriasis.

Combinación de medicamentos. Existe muy poca literatura científica sobre el tema, por lo que, en general, no se recomienda combinar medicamentos. No obstante, el panel de expertos consideró que esta práctica puede ser beneficiosa de forma transitoria para mejorar y mantener la respuesta terapéutica, prevenir rebrotes después de la retirada de un medicamento sistémico y acelerar la respuesta inicial.

Cambio de medicamentos. En el caso de que haya una transición entre tratamientos, los autores establecen que debe haber una razón muy clara para realizarlo. Cuando se trata de un cambio ocasionado por la falta de respuesta, a diferencia de otras situaciones, no es necesario un tiempo de lavado, sino que puede administrarse el nuevo tratamiento a la dosis recomendada directamente. En otros casos, es preferible que ambos medicamentos se solapen un tiempo.

Otras variables que el artículo analiza en profundidad son los conceptos de fracaso terapéutico, falta de respuesta, recaída y rebote; evaluación previa al tratamiento; adherencia del paciente al tratamiento; y manejo de las enfermedades concomitantes. Todos los aspectos del consenso están disponibles en el artículo y sus anexos

Artículo original: Daudén, E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo J, Hernanz-Hermosa J; Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30:1-18.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: suscripción

Enlace de acceso online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13542>

Conflicto de intereses: Uno de los autores ha trabajado como consultor y ponente para Almirall, S.A, entre otras compañías. El estudio fue financiado por Abbvie.

¹ Cuando se publicó esta guía (2016), todavía no estaban disponibles ni el dimetifumarato ni el apremilast, que no tienen toxicidad específica de órgano.

Guías europeas S3 para el tratamiento sistémico de la psoriasis vulgaris. Actualización 2015. Versión corta

Autores: Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Arenberger P, Bachelez H, Barker J, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jacobs ., Jobling R, Kemény L, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Paul C, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Yawalkar N

Puntos clave

- Resumen de las recomendaciones sobre el tratamiento sistémico de la psoriasis, donde se analizan todos los tratamientos disponibles, su eficacia y seguridad, y las posibles combinaciones.
- La evidencia disponible se analizó con la metodología GRADE. Se indica qué partes de la guía se basan en la literatura científica y cuáles en el consenso de expertos.

RESUMEN

En esta guía se lleva a cabo un análisis completo de los tratamientos para la psoriasis con medicamentos sistémicos clásicos y con medicamentos biológicos. Se incluyen las instrucciones antes, durante y después del tratamiento, las dosis recomendadas y las pruebas de laboratorio necesarias. A continuación, se explica mediante tablas la recomendaciones terapéuticas de cada medicamento y sus posibles combinaciones, indicando el grado de consenso.

COMENTARIO

Los tratamientos sistémicos analizados en la guía son acitretina, ciclosporina, ésteres de ácido fumárico y metotrexato. Respecto a los tratamientos biológicos, los medicamentos analizados son adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab.

En cuanto a los **tratamientos sistémicos convencionales**, destacamos lo más importante de cada uno:

- **Acitretina.** No hay evidencias ni a favor ni en contra de usar la acitretina como monoterapia. La combinación con etanercept podría incrementar su eficacia con un buen perfil de seguridad.
- **Ciclosporina.** La ciclosporina está recomendada para el tratamiento a corto plazo, y no se recomienda su uso combinado con otros medicamentos.
- **Ésteres de ácido fumárico.** Están indicados para el tratamiento tanto de inducción como a largo plazo. Se recomienda pautarlos de forma gradual al inicio. No hay evidencias a favor ni en contra de combinarlos con el resto de los medicamentos, excepto con metotrexato e infliximab (no recomendado, debido al posible riesgo de inmunosupresión).
- **Metotrexato.** Es adecuado como tratamiento de inducción y a largo plazo. No se recomienda combinarlo con acitretina, ciclosporina ni ésteres de ácido fumárico.

Sobre los tratamientos biológicos, los datos más destacables son:

- **Adalimumab y etanercept.** Están indicados en segunda línea, si la fototerapia y los medicamentos sistémicos convencionales están contraindicados o no son eficaces. No se deben combinar con ciclosporina ni con ustekinumab. No existe evidencia a favor ni en contra de combinarlos con ésteres de ácido fumárico.

- **Infliximab.** También se recomienda como tratamiento de segunda línea. No se debe combinar con ciclosporina, ésteres de ácido fumárico ni ustekinumab.
- **Ustekinumab.** Tratamiento de segunda línea. No es adecuado combinarlo con adalimumab, ciclosporina, etanercept ni infliximab.

Artículo original: Nast A, Gisondi P, Ormerod A, Saiag P, Smith C, Spuls P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29:2277-2294.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: suscripción

Enlace de acceso online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jdv.13354>

Guías europeas S3 para el tratamiento sistémico de la psoriasis vulgaris. Actualización sobre apremilast y secukinumab

Autores: Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, Saiag P, Smith CH, Dauden E, de Jong EM, Feist E, Jobling R, Maccarone M, Mrowietz U, Papp KA, Reich K, Rosumeck S, Talme T, Thio HB, van de Kerkhof P, Werner RN, Dressler C

Puntos clave

- Actualización de la guía europea para incorporar dos medicamentos recientes: apremilast y secukinumab.

RESUMEN

Con el objetivo de incorporar a la guía europea dos nuevos medicamentos (apremilast y secukinumab), en 2017 se actualizó el documento.

COMENTARIO

Los puntos destacables son:

- **Apremilast.** Puede usarse como tratamiento de segunda línea para la inducción o a largo plazo. No hay suficiente evidencia para usarlo en terapia combinada.
- **Secukinumab.** Se recomienda como tratamiento de inducción o a largo plazo y, dependiendo de circunstancias locales y factores individuales, puede usarse como primera o segunda línea. En cuanto a la combinación, hay consenso en no utilizarlo con adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab, y sí con metotrexato.

Además de estos parámetros, en la guía se hace un análisis más completo sobre contraindicaciones, efectos adversos, dosis incorrectas y poblaciones especiales, que puede consultarse en la versión extendida de la guía, en vigor hasta 2019 (incluido).

Artículo original: Nast A, Spuls P, Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod, A, et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:1951-1963.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14454>

Psoriasis: evaluación y tratamiento. Guía clínica NICE.

Autores: National Institute for Health and Care Excellence

Puntos clave

- Guía desarrollada para asesorar en el abordaje de la psoriasis en adultos, jóvenes y niños, con el objetivo de mejorar el control a largo plazo. Enfocada tanto a profesionales de la salud como a pacientes y familiares.
- Se describen los principales tratamientos de primera, segunda, tercera y cuarta línea, además del abordaje en los diferentes niveles de atención.

RESUMEN

La guía se ha diseñado para pacientes con cualquier tipo de psoriasis. Al diagnosticar la psoriasis, se debe evaluar la gravedad utilizando los indicadores adecuados para cada paciente. Además, hay que tener en cuenta la posible aparición de artritis psoriásica y otras comorbilidades. Con estas consideraciones, el tratamiento puede ser tópico, fototerapia o sistémico; en este último caso, se puede optar por medicamentos convencionales o por biológicos.

COMENTARIO

La gravedad de la psoriasis del paciente debe determinarse en la primera visita. De este modo, podrá determinarse el tratamiento adecuado y su eficacia, así como el impacto de la psoriasis en la calidad de vida. Los indicadores de gravedad más importantes son el *Physician's Global Assessment* (PGA), el índice de gravedad y área de la psoriasis (PASI), el porcentaje de superficie corporal afectada (BSA), el índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) y el DLQI en niños (CDLQI).

Se considera psoriasis grave cuando más del 10 % de la superficie corporal está afectada por las placas o el PASI es >10, así como cuando afecta significativamente a la calidad de vida (por ejemplo, por la localización). En casos graves, la terapia recomendada es la sistémica. Su prescripción es responsabilidad del especialista, que debe tener en cuenta:

- Edad del paciente, actividad y tratamiento previo.
- Comorbilidades y punto de vista del paciente.
- Planes de embarazo.

Además, se debe ofrecer tratamiento tópico como terapia adyuvante con el objetivo de optimizar los resultados.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, se recomiendan cuando la terapia tópica es insuficiente, hay gran afectación de la calidad de vida y, o bien la psoriasis es extensa (BSA >10 % o PASI >10), o bien la fototerapia no ha sido eficaz, o bien las zonas afectadas suponen un gran empeoramiento de la calidad de vida.

Los **tratamientos sistémicos estándar** disponibles son los siguientes:

- **Metotrexato.** Primera opción si el paciente cumple los requisitos ya comentados, teniendo en cuenta el riesgo de fibrosis hepática a largo plazo.

- **Ciclosporina.** Recomendado cuando se necesita un control rápido de la psoriasis, hay pustulosis palmoplantar o el paciente (hombre o mujer) está considerando la paternidad o maternidad.
- **Acitrecina.** Considerar este tratamiento si el metotrexato y la ciclosporina no dan resultado o en las formas pustulosas de la psoriasis.

Existen también otros dos medicamentos sistémicos convencionales más recientes que disponen de guías NICE específicas: son el dimetilfumarato¹ y el apremilast².

En cuanto a los **tratamientos biológicos**, en general se cumplen las mismas condiciones para iniciar un tratamiento sistémico que con los tradicionales, cuando estos no han sido efectivos, están contraindicados o no se toleran. Por tanto, en el algoritmo de tratamiento del NICE³, se sitúan en el escalón posterior a los tratamientos sistémicos no biológicos.

Los medicamentos biológicos disponibles⁴ son etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, certolizumab, secukinumab y golimumab. Cada uno de ellos tiene su propia guía NICE. En caso de que disminuya la respuesta a un medicamento o que aparezcan contraindicaciones, puede cambiarse a un biológico alternativo.

Artículo original: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline [CG153]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2012 [actualizado en 2017].

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta475>

² National Institute for Health and Care Excellence. Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis. 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta419>

³ National Institute for Health and Care Excellence. Psoriasis overview [algoritmo]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis/psoriasis-overview#content=view-index&path=view%3A/pathways/psoriasis/psoriasis-overview.xml>

⁴ Tener en cuenta que la guía se publicó en 2012 y se actualizó en 2017, antes de que el tildrakizumab estuviera comercializado. Actualmente, este fármaco tiene su propia guía NICE, disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA575>

Uso clínico de dimetilfumarato en la psoriasis en placas moderada-grave: consenso de expertos europeos

Autores: Mrowietz U, Barker J, Boehncke WH, Iversen L, Kirby B, Naldi L, Reich K, Tanew A, van de Kerkhof PCM, Warren RB

Puntos clave

- Los ésteres de ácido fumárico (EAF) se han investigado como tratamiento de la psoriasis desde hace mucho tiempo. El primer medicamento derivado de ellos se aprobó en 1994 en Alemania.
- Un panel de expertos analizó el papel de los EAF, en concreto del dimetilfumarato, en el tratamiento de la psoriasis en placas.
- El perfil de seguridad favorable de los EAF, junto a su eficacia a largo plazo, los convierten en una opción terapéutica de primera línea para los pacientes con psoriasis en placas moderada-grave, cuando la enfermedad no se controla con tratamiento tópico y fototerapia.

RESUMEN

Los ésteres de ácido fumárico (EAF) se han utilizado para tratar la psoriasis principalmente en Alemania, y recientemente se han exportado a otros países. El dimetilfumarato (DMF) es el principal componente activo y en 2017 la Agencia Europea del Medicamento aprobó una nueva forma oral, Skilarence®. Teniendo en cuenta esta aprobación y la inclusión de los EAF en las guías S3 para el tratamiento de la psoriasis, un panel de expertos realizó un análisis para establecer un consenso sobre el uso clínico del DMF.

COMENTARIO

El panel de expertos se formó con 10 dermatólogos de toda Europa, con amplia experiencia tratando pacientes con psoriasis moderada y grave y usando EAF en la práctica clínica. El objetivo principal era consensuar las indicaciones del DMF, la dosis y el manejo de los efectos secundarios.

Indicaciones. El DMF está indicado en adultos con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico. El panel consideró que debería posicionarse en la primera línea de tratamiento sistémico, al mismo nivel que el metotrexato, la ciclosporina y la acitetrina. De hecho, así ocurre actualmente en Alemania, mientras que en otros países el medicamento más utilizado en primera línea es el metotrexato. También puede usarse en pacientes que ya han usado otros medicamentos sistémicos.

En cuanto a las contraindicaciones, no se recomienda el uso de DMF en mujeres embarazadas, lactantes o que estén buscando activamente el embarazo, ya que se dispone de datos limitados en esta población. También está contraindicado en pacientes con la función renal o hepática gravemente alterada, o trastornos gastrointestinales graves.

Dosis. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas e ir aumentándose gradualmente durante las nueve primeras semanas, debido a que los efectos adversos suelen presentarse al inicio del tratamiento y desaparecen con el tiempo. Debe advertirse al paciente de ello, así como que los resultados pueden tardar semanas en mostrarse por completo.

El DMF tiene un espectro de dosificación amplio y flexible, personalizable para cada paciente. Es un medicamento eficaz y seguro a largo plazo, con una alta tasa de permanencia: un 60 % de los pacientes siguen con el tratamiento a los 4 años. Las dosis disponibles son de 30 mg y 120 mg, y la máxima dosis diaria es de 720 mg.

Control de los efectos adversos. Los efectos secundarios más frecuentes de los EAF son las alteraciones gastrointestinales (diarrea, distensión y dolor abdominal, náuseas), rubor, leucopenia y linfopenia. Cada caso debe ser evaluado individualmente y los autores hacen recomendaciones específicas para cada una de estas situaciones. Es preciso tener en cuenta que la mayoría ocurren durante las primeras semanas de tratamiento.

En general, los EAF tienen un largo historial de uso y son el tratamiento sistémico más habitual en Alemania. Su uso se está incrementando en otros países, como Italia, Reino Unido, Países Bajos o Austria. Además, las guías europeas los recomiendan como tratamiento de inducción y de largo plazo. Varios estudios demuestran una reducción del PASI entre un 42 % y un 65 %, y un estudio en concreto (BRIDGE) ha demostrado la no inferioridad de Skilarence® frente al tratamiento estándar en Alemania (Fumaderm®).

En cuanto a la combinación de terapias, el consenso recomienda el uso conjunto de Skilarence® con medicamentos tópicos o fototerapia, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento, para aumentar la eficacia inicial. Por otro lado, hay pruebas científicas de que los EAF pueden combinarse con algunos de los tratamientos biológicos disponibles.

En conclusión, la eficacia y seguridad demostrada por el DMF como tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave lo convierte en una opción de primera línea para los pacientes donde la fototerapia o el tratamiento tópico no den buenos resultados. El panel de expertos ha elaborado una tabla de preguntas frecuentes que puede consultarse en el artículo principal.

Artículo original: Mrowietz U, Barker J, Boehncke W, Iversen L, Kirby B, Naldi L, et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:3-14.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: libre

Enlace de acceso online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.15218>

Conflicto de intereses: Estudio realizado con fondos de Almirall.

Conocimientos actuales y desarrollo farmacológico de medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica

Autores: Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G

Puntos clave

- La investigación de la psoriasis en los últimos años ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas, entre las que se encuentran los medicamentos biológicos. Estos han supuesto un gran avance en el tratamiento de la psoriasis.
- Entre los más importantes están los inhibidores del factor de necrosis tumoral, los inhibidores de la interleucina 12/23, los inhibidores de la interleucina 17 y los inhibidores de la interleucina 23.

RESUMEN

En este artículo se analizan los medicamentos biológicos para tratar la psoriasis, incluida la eficacia y el perfil de seguridad. Actualmente están disponibles los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF- α), los inhibidores de la interleucina 12/23 (IL-12/23), los inhibidores de la interleucina 17 (IL-17) y los inhibidores de la interleucina 23 (IL-23). Debido a que todos los biológicos tienen diferentes mecanismos de acción, eficacia y perfil de seguridad, escoger el adecuado para el paciente teniendo en cuenta su perfil y las posibles comorbilidades es un reto para el tratamiento de la psoriasis.

COMENTARIO

Los primeros medicamentos biológicos usados para tratar la psoriasis fueron los inhibidores del **TNF- α** , entre los que se incluyen el etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab. Estos medicamentos comparten indicación para otras enfermedades inmunológicas, como la artritis psoriásica, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o las enfermedades inflamatorias intestinales.

Los principales efectos secundarios de los inhibidores del TNF- α son las infecciones. La reactivación de una infección de tuberculosis latente es una preocupación bien asentada, y la búsqueda de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento es obligatoria. Además, es posible que los inhibidores del TNF- α aumenten el riesgo de linfoma y otros tipos de cáncer.

El ustekinumab es el único **inhibidor de la IL-12/23** actualmente comercializado. Es un anticuerpo humano monoclonal que actúa sobre p40, una subunidad compartida por la IL-12 y la IL-23, con lo cual impide la interacción de estas interleucinas con sus receptores. Además de para tratar la psoriasis en mayores de 12 años, también es eficaz en la artritis psoriásica. Se ha aprobado para tratar la enfermedad de Crohn (por lo que es útil en los pacientes con psoriasis y esta enfermedad).

En cuanto a la seguridad, un estudio multicéntrico (PSOLAR) con más de 12 000 pacientes mostró un perfil favorable, sin aumento del riesgo de malignidad ni de infecciones graves.

Acerca de los **inhibidores de la IL-17** (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab, netakimab y M1095), su perfil de seguridad es tranquilizador, pese a los pocos datos disponibles en cuanto a sus efectos a largo plazo. Los principales efectos adversos son candidiasis mucocutánea y neutropenia leve. También pueden exacerbar la enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que están contraindicados en pacientes que ya presenten esta enfermedad. Los aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) son el secukinumab, el ixekizumab y el brodalumab; el bimekizumab y el netakimab están en la fase III de los ensayos clínicos, y el M1095, en fase II.

Los **inhibidores de la IL-23** son una nueva clase dentro de los biológicos, que se unen a la subunidad p19 para evitar la activación del receptor de la IL-23. A diferencia del ustekinumab, al no interferir en la ruta de la IL-12 y sí en la ruta de la IL-23 (ruta clave en la patogénesis de la psoriasis), el tratamiento podría mejorar y puede haber menor riesgo de infecciones.

Los **inhibidores de la IL-23** son guselkumab, tildrakizumab, risankizumab y mirikizumab (los tres primeros están aprobados). El guselkumab ha demostrado ser superior a placebo y a adalimumab, así como eficacia en pacientes que no respondían a ustekinumab. El tildrakizumab —aprobado por la FDA en 2018— ha demostrado ser superior a etanercept y a placebo. El risankizumab ha mostrado superioridad frente al ustekinumab y se está estudiando frente a otros medicamentos. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado su aprobación recientemente. El mirikizumab está en la fase III de los ensayos clínicos.

Sobre la seguridad de los inhibidores de IL-23p19, los efectos adversos más destacados son nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y dolor de cabeza. Los resultados tras dos años parecen tranquilizadores y no hay signos preocupantes de infecciones, malignidad, tendencias suicidas o acontecimientos adversos cardiovasculares mayores.

Desde la aparición del primer biológico para la psoriasis (etanercept), han surgido muchas otras opciones, no solo la nueva clase de inhibidores de la IL-23, sino otros inhibidores del TNF- α o de la IL-17. Este enfoque ha permitido una aproximación más ajustada a cada paciente y sus comorbilidades, dado que la falta de respuesta a un biológico no significa que otro no dé resultado.

Artículo original: Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Op in Pharmacology*. 2019;46:90-99.

Idioma original: inglés

Tipo de acceso: suscripción

Enlace de acceso online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489219300189?via%3Dihub>

¹ La Agencia Europea del Medicamento (EMA) también aprobó el tildrakizumab en 2018, y recientemente se ha comercializado en España (<https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1181323001>)

