



universidad  
de león



Facultad de

## GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019 - 2020

### TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: OPCIONES DE TRATAMIENTO BIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO DE LA PSORIASIS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

ALUMNO: PABLO IZAGUIRRE CALVO

TUTOR: MARÍA NÉLIDA FERNÁNDEZ

León, 11 de junio de 2020

# ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	4
1. Epidemiología.....	4
2. Tipos de psoriasis .....	4
3. Comorbilidades .....	5
<i>Artritis psoriásica</i> .....	5
<i>Síndrome metabólico</i> .....	6
<i>Osteoporosis</i> .....	7
<i>Riesgo cardiovascular</i> .....	8
<i>Afecciones emocionales</i> .....	8
4. Tratamiento.....	9
OBJETIVOS.....	13
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS .....	14
IL-17.....	15
IL-12/IL-23.....	16
Factor TNF $\alpha$ .....	18
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES .....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS .....	26

## RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel muy prevalente que afecta aproximadamente al 3% de la población mundial. Además, está asociada a diferentes patologías que comprometen severamente la salud de los pacientes. Al ser una enfermedad sin cura y con tantas comorbilidades, el abanico de tratamientos a disposición de los pacientes es muy amplio; incluyendo tratamientos tópicos, con rayos UVA y sistémicos. Dentro de éstos últimos, la terapia biológica e inmunológica es la que más en auge ha estado recientemente debido a los grandes avances en los fármacos inmunomoduladores.

La terapia inmunológica constituida en su mayoría por anticuerpos monoclonales ha supuesto un rayo de luz esperanzador en este ámbito debido a que cada anticuerpo desarrollado inactiva la acción de una sola citoquina implicada en el proceso inflamatorio.

Teniendo en cuenta esta gran especificidad de tratamiento, se puede declarar un fármaco más idóneo para cada situación psoriásica que se presente. En caso de que el paciente se encuentre considerablemente incapacitado por la artritis psoriásica, se debe recurrir a los inhibidores de la interleucina IL-17; si por el contrario se pretende conseguir una remisión a largo plazo, es preferible optar por los inhibidores de la IL12/IL23. Por último, en una situación de mayor urgencia como una psoriasis exacerbada, la mejor opción sería un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF).

# INTRODUCCIÓN.

## 1. Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad crónica, inflamatoria e hiperproliferativa de la piel con base genética. Se caracteriza por lesiones tanto macroscópicas como microscópicas (histológicas) que afectan severamente a la vida del paciente y su estado emocional.<sup>1</sup>

Respecto a la epidemiología, está distribuida de forma universal, afectando con mayor frecuencia a personas de raza blanca. En países de Europa y en Estados Unidos, la prevalencia varía entre 1 y 5%; sin embargo, en algunas zonas como Asia o Sudamérica, el número de casos registrados es considerablemente menor. A parte de la raza, existen otros factores de riesgo que determinarán su desarrollo, como la genética. El 33% de los pacientes con psoriasis cuenta con un familiar directo que padece esta enfermedad; asimismo, un hijo cuyos ambos padres son psoriásicos tiene alrededor de un 70% de posibilidades de desarrollarla en algún momento de su vida. Otros factores de menor incidencia son los traumatismos, las infecciones, el estrés y algunas sustancias como el alcohol, el tabaco, las drogas y los medicamentos.<sup>2,3</sup>

## 2. Tipos de psoriasis

Esta enfermedad tiene muchas formas de manifestarse, por lo que la clasificación se realiza en función del tipo de lesiones que se presentan y la extensión corporal afectada. Siguiendo estos criterios de diferenciación, se conocen los siguientes tipos:

- Vulgar: es la forma más común de psoriasis llegando a afectar a nueve de cada diez pacientes. Las lesiones se manifiestan en placas de eritema que se localizan mayormente en las prominencias óseas como los codos, las rodillas y en el cuero cabelludo.<sup>2</sup>

- Invertida: al contrario que la psoriasis vulgar, que afecta a prominencias corporales, en este tipo se ven afectadas las zonas con pliegues como pueden ser las ingles, las axilas y la zona perigenital. Las lesiones se desencadenan frecuentemente por infecciones fúngicas ya que se ven agravadas por la humedad; medio de cultivo de estos microorganismos. Otro factor importante

para el desarrollo de la enfermedad es el rozamiento y la fricción de la piel con la ropa, por lo que un paciente obeso tiene más posibilidades de sufrir un episodio de psoriasis invertida.<sup>2</sup>

- Psoriasis “guttata” o en gotas: asociada a infecciones amigdalíticas estreptocócicas, este tipo de psoriasis presenta lesiones de menor tamaño y grosor, pero mucho más numerosas y extendidas por toda la superficie corporal. En ocasiones se corresponde con el debut de la psoriasis en pacientes jóvenes (15-35 años), la cual posteriormente dará lugar a una psoriasis en placas.<sup>2</sup>

- Pustulosa: Se divide en dos variantes que se diferencian en la extensión corporal afectada. Por una parte se conoce la psoriasis pustulosa generalizada que afecta a toda la piel, por otra parte puede darse exclusivamente en la zona distal de las extremidades superiores e inferiores. En cuanto al curso de los brotes, comienzan con un enrojecimiento de la piel y transcurridas unas horas, aparecen las pústulas. Además, los pacientes presentan a su vez cuadros de malestar general con fiebre y picores que se asocian a los brotes.<sup>2</sup>

- Eritodérmica: Es el tipo menos frecuente y considerado el más grave debido a los grandes picores que sufren los pacientes. En este caso, la piel del paciente se desprende de manera masiva, proceso que se ve provocado en muchas ocasiones cuando los pacientes se frotan la zona para aliviar el prurito.<sup>2</sup>

### 3. Comorbilidades

#### ***Artritis psoriásica***

La artritis psoriásica es una enfermedad crónica y sistémica de curso progresivo que afecta al 30% de los pacientes psoriásicos. Por lo general se desarrolla en los primeros 10 años de transcurso de la enfermedad y se puede dar de forma inflamatoria o no inflamatoria. Ambas tienen en común la presencia de dolor y rigidez articular, pero se diferencian en que la artritis inflamatoria se caracteriza por el aumento de la rigidez por inmovilidad prolongada y por la hinchazón e hipersensibilidad digitálicas y articulares; mientras que la no inflamatoria se relaciona con crepitaciones óseas y asimetría en el crecimiento articular e interfalángico. Son estas diferencias las

que determinarán el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, el dato determinante para diferenciar las artritis es la presencia de marcadores inflamatorios en sangre. Estos marcadores están considerablemente aumentados en todos los pacientes con artritis psoriásica inflamatoria y solo en un 50% de los casos de artritis no inflamatoria.<sup>4</sup>

Dentro de esta clasificación dicotómica existen diversas modalidades. Entre ellas la artritis periférica, la dactilitis, la entesitis, la enfermedad ungular y la enfermedad axial. La inflamación y el dolor se percibirán en función de la artritis que se sufra: las zonas que se pueden ver afectadas por la artritis son las articulaciones, las uñas, la zona de la espalda, los dedos y los puntos de inserción de los ligamentos y tendones.

La relación entre la psoriasis y la artritis también está determinada por la genética, de manera que se puede realizar un cribado para detectar la artritis psoriásica de forma precoz antes de que se presente mediante la localización del antígeno leucocitario HLA-B\*27 que se haya en el 25% de los pacientes. A su vez, se ha demostrado la asociación de cada variante de artritis mencionada anteriormente con un antígeno distinto, lo cual podría prever si la artritis atacará a las uñas, a los dedos o a otra zona distinta. Por consiguiente, teniendo en cuenta la eficacia a la hora de detectar la artritis mucho antes de que se desarrolle, se debería hacer mayor hincapié en la prevención de ésta, promoviendo la actividad física y evitando el sedentarismo de los pacientes psoriásicos con el fin de retrasar lo máximo posible el agarrotamiento y la rigidez propios de la artritis.<sup>4</sup>

### ***Síndrome metabólico***

El síndrome metabólico es un desorden fisiológico múltiple que cursa simultáneamente con hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, intolerancia glucídica y predisposición a la inflamación y a la formación de trombos. Los parámetros que se estudian en el diagnóstico de este síndrome son el aumento de triglicéridos, tensión arterial, glucemia y perímetro de la cintura; y el descenso del HDL. El diagnóstico será positivo en caso de que 3 o más de estos criterios se cumplan. Un estudio realizado sobre la relación de la psoriasis con la prevalencia de síndrome metabólico describió una asociación

del 36% de los casos y reveló que ambas patologías se dan simultáneamente cuando comparten la misma ruta proinflamatoria; es decir, la mediada por la elevación del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el cual activa a la quinasa amino terminal, una encima reguladora de la inflamación. El TNF provoca resistencia a la insulina de manera que crea la cadena de afecciones que caracterizan al síndrome metabólico: el aumento de la glucemia, que promueve la obesidad, la dislipemia y la hipertensión. A pesar de tener una prevalencia de uno de cada tres pacientes con psoriasis, las revisiones que se les realiza a los pacientes no incluyen la toma de la tensión arterial, ni el control glucémico y la obesidad, lo cual demuestra que aún no se es totalmente consciente a día de hoy de la estrecha relación de ambas patologías.<sup>5</sup>

### ***Osteoporosis.***

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto que conlleva una baja densidad ósea y una microarquitectura alterada que incrementa la fragilidad de los huesos y su vulnerabilidad respecto a fracturas. Existe una clara relación basada en evidencia científica entre la osteoporosis y muchas enfermedades de carácter inflamatorio como la psoriasis con una prevalencia de osteoporosis de hasta 4,72 veces mayor. Las causas de la osteoporosis en este caso son el efecto de ciertas citoquinas y moléculas proinflamatorias, así como el tratamiento sistémico antiinflamatorio con corticoides a largo plazo.<sup>6</sup>

En condiciones normales, la actividad de formación y reabsorción ósea se encuentra en equilibrio, pero en un estado inflamatorio la actividad osteoclástica (reabsorción del hueso) se ve potenciada por el descontrol de las interleucinas IL-1, IL-17 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Con la sobreproducción de estas moléculas se activan los precursores osteoclásticos y los osteoclastos maduros que se encargan de transportar el calcio desde los huesos a la sangre. A consecuencia de ello, el tratamiento enfocado en la inhibición de estas tres moléculas no solo tiene como objetivo la reducción de la respuesta inflamatoria a nivel cutáneo de la psoriasis; sino que también es fundamental para el control del proceso de formación/destrucción del hueso y la prevención de la osteoporosis.<sup>6</sup>

### ***Riesgo cardiovascular.***

Como consecuencia de una predisposición a la hipertensión y a la arteriosclerosis, los pacientes con psoriasis presentan a menudo un mayor riesgo de padecer un ACV o un infarto. La determinación de este riesgo se realiza mediante el test de “Framingham Score” y el grosor íntima-media carotideo; un proceso automatizado que trabaja mediante ultrasonidos (radiofrecuencia). La diferencia en la utilidad de ambos métodos reside en la recogida de información. El test de Framingham proporciona datos sobre el riesgo a largo plazo (10 años) y se basa en factores de riesgo como la edad, el sexo, los datos de colesterol HDL y LDL, la presión arterial, la presencia de diabetes y el hábito tabáquico. Por su parte, la radiofrecuencia es una prueba científica y es capaz de detectar el riesgo cardiovascular subclínico.<sup>17</sup>

Según un estudio de 2017 en el que se seleccionaron 50 pacientes de psoriasis con tratamiento activo, el riesgo de enfermedad cardiovascular varía considerablemente en función del método diagnóstico empleado. Todos los pacientes fueron sometidos al test de Framingham y a la determinación del grosor íntima-media carotideo; y los resultados obtenidos distaron mucho de lo esperado. El test de Framingham desveló que el 25% de los pacientes estaban en alto riesgo cardiovascular y más del 60% se encontraba en bajo riesgo. Sin embargo, en el análisis carotideo por ultrasonidos, el 64% de los pacientes presentó un grosor mayor que el límite superior recomendado para su edad. Por consiguiente, para la determinación del riesgo cardiovascular en pacientes de psoriasis no se debe de reparar en los factores de riesgo convencionales ya que se podría pasar por alto un problema cardiovascular subclínico.<sup>7</sup>

### ***Afecciones emocionales.***

La faceta emocional de los pacientes con psoriasis se ha descrito tanto como un potencial desencadenante de la enfermedad (el estrés, por ejemplo), como como una de las consecuencias más impactantes dentro de la vida del paciente. Los trastornos depresivos originados por afecciones de la piel pueden llegar a ser realmente graves si el paciente no es capaz de canalizar



correctamente la frustración que le provoca, pudiendo ocasionar ansiedad en casi la mitad de los casos y depresión en un cuarto de los mismos.<sup>8</sup>

En la evaluación del estado emocional que se realiza se deben recabar datos del temperamento y el carácter de la persona. Las características temperamentales que se estudian son la impulsividad, la elusión del daño emocional, la dependencia respecto a los refuerzos positivos y la persistencia. Por otro lado, en lo que se refiere al carácter, se repara a menudo en la autodirección, la cooperatividad y la auto trascendencia; conceptos referentes a la seguridad en uno mismo y al lugar que ocupa la persona en la sociedad.<sup>9</sup>

Concretamente en el caso de la psoriasis, los pacientes presentan un incremento en la elusión del daño y una disminución en la autodirección, es decir, tienden a evitar las situaciones de cambio y a acomodarse en lo conocido para así protegerse de un posible daño emocional. Además, la disminución en su autodirección implica que confíen menos en sus capacidades y recursos para poder alcanzar sus metas personales.<sup>9</sup>

De forma general la psoriasis influye emocionalmente de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes hasta en un 80% de los casos, cuya consecuencia más grave reside en los cambios en el estilo de vida de los pacientes deprimidos que se ven incapaces de seguir con su vida, hacer ejercicio, llevar una alimentación equilibrada y no buscar consuelo en las drogas y el alcohol.<sup>9</sup>

#### **4. Tratamiento**

El tratamiento de la psoriasis está conducido a controlar la enfermedad y su manifestación lo máximo posible, lo cual contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente y de su piel. Una piel que no se encuentra en buen estado no puede realizar sus funciones correctamente por lo que su alteración fisiológica debe ser corregida de forma eficaz y duradera.<sup>10</sup>

Los tratamientos que se aplican se dividen en tres grandes grupos según su vía de administración: los tópicos, los sistémicos y la exposición a rayos ultravioleta. A su vez, se determinará el tratamiento idóneo en cada caso en función del porcentaje de la superficie corporal afectada y del índice del área y la severidad de la psoriasis (PASI); una escala cuantitativa de entre 0 y 72

donde se valora la rojez, la infiltración, la distribución y la evolución. Esta escala clasifica la gravedad de la psoriasis en 4 subgrupos (0-4) de menor a mayor gravedad, definiendo de esta manera los índices de efectividad que a menudo se establecen como objetivos de eficacia de los tratamientos. Por ejemplo, un PASI50 significa que a raíz de un tratamiento específico se ha reducido la severidad de la psoriasis en el 50% desde su estado inicial. Sumado a estos datos se tendrán en cuenta factores como la efectividad de tratamientos anteriores, la duración del estado de no enfermedad, la respuesta a largo plazo y la tolerancia.<sup>10</sup>

#### Grupo 1: Tratamientos tópicos.

- Emolientes: son preparaciones en forma de cremas, lociones, geles o sprays compuestos por un principio activo añadido a una emulsión que debe adaptarse al tipo de piel que se trata, a la zona afectada y a la época del año en la que se aplique, con el fin de optimizar la absorción del compuesto. Se utilizan tanto emulsiones acuosas como oleosas y según el porcentaje de fármaco absorbido el tratamiento será más o menos exitoso.<sup>10</sup>

- Humectantes: Se utilizan compuestos como el glicerol y la urea para la recuperación y el mantenimiento de la hidratación cutánea y pueden provocar irritación como efecto adverso.<sup>10</sup>

- Queratolíticos: frenan la hiperproliferación de los queratocitos y eliminan el exceso de piel acumulada de tal manera que propician la penetración del resto de fármacos en la piel. Un ejemplo de este grupo es el ácido salicílico.<sup>10</sup>

- Corticoesteroides tópicos: siendo los antiinflamatorios más efectivos utilizados hasta la fecha, su mecanismo de acción interviene en los receptores intracelulares esteroideos alterando la producción de citoquinas y mediadores lipídicos. A pesar de su gran eficacia, su prescripción está muy controlada debido a los diversos efectos adversos que producen sobretodo en tratamientos a largo plazo, por lo que se pautan como máximo durante 8 semanas. En cuanto a su clasificación, se diferencian en 4 tipos dependiendo de su potencia; la cual se reduce mediante la esterificación e incremento de solubilidad en medio lipídico. Gracias a este proceso los efectos adversos que originan son menos graves.<sup>10</sup>

- Análogos de vitamina D: regulan la hiperproliferación y diferenciación de los queratocitos y son capaces de interrumpir procesos inflamatorios actuando directamente sobre ciertos genes. Su actividad se ve potenciada en sinergia con la terapia con rayos UVA, pero tiene ciertas limitaciones como la extensión corporal en la que se aplica (máximo 1/3 de la superficie) y la prolongación de su uso (no más de 2 meses). Si se aplica fuera de estos límites aumenta los niveles de calcio en sangre y orina.<sup>10</sup>

- Análogos de vitamina A: conocidos como retinoides, actúan sobre sus receptores de tipo Beta y Gamma reduciendo la proliferación y diferenciación celular de la piel. A menudo causan irritación desde el comienzo del tratamiento por lo que no se prescriben en casos cuya superficie corporal afectada supera el 20%.<sup>10</sup>

- Inhibidores de calcineurina: reducen la actividad catalítica de la enzima calcineurina a nivel intracelular disminuyendo así la producción de ciertos mediadores de la inflamación como el interferón gamma y las citoquinas IL-2 y IL-4. Están indicadas en pacientes con psoriasis en placas e inversa; y aunque a largo plazo provoquen sensación de quemazón y prurito, se consideran una alternativa a los corticoides aplicable en zonas más sensibles como la cara y los pliegues cutáneos.<sup>10</sup>

### Grupo 2: Tratamiento con luz ultravioleta.

La terapia ultravioleta (UV) consiste en la exposición reiterada de la piel a una radiación electromagnética emitida por lámparas o filtros artificiales que se debe producir con una frecuencia de entre 3 y 5 sesiones por semana y con una duración aproximada de 30 minutos por sesión. Los rayos UV penetran en las diferentes capas de la piel y modulan inmunológicamente la actividad de los queratinocitos, las células endoteliales y los fibroblastos. Esta modalidad de tratamiento consta de dos variantes dependiendo de la longitud de onda de los rayos ultravioletas emitidos. La primera es la terapia con rayos UVB de banda estrecha (311nm), considerada la mejor opción debido a que es la menos agresiva para la piel. En segundo lugar se encuentran los rayos UVA, con menor poder antiinflamatorio que los UVB y mayor propensión a acelerar el envejecimiento cutáneo y a producir mutaciones en el genoma celular. Su uso

no estaría indicado en ningún caso de no ser por la existencia de compuestos como el psoraleno; que en sinergia con la exposición a rayos UVA aumentan la eficacia de este tratamiento.<sup>10</sup>

### Grupo 3: Tratamientos sistémicos.

- Corticoesteroides sistémicos: a pesar de tener una acción inmediata y eficaz, la gran mayoría de expertos desestima su aplicación en afecciones cutáneas debido a los graves efectos adversos que supone su consumo. A día de hoy solo se utilizan en exacerbaciones de artritis psoriásica y psoriasis pustulosa, dos de las situaciones más discapacitantes para la vida del paciente y que requieren por tanto una solución rápida. Una vez solventado el brote se deben sustituir por otra alternativa lo antes posible.<sup>10</sup>
- Metrotexato: Es un antagonista del ácido fólico ya que compite con él evitando que participe en la formación de células pertenecientes al sistema inmunitario innato (linfocitos T y fagocitos). Además, también es un agente antiinflamatorio gracias a la inhibición de la formación de poliamidas que intervienen en este tipo de procesos. Debido a su tolerabilidad, se considera una de las mejores opciones para los pacientes pediátricos, pero no se contempla para los brotes agudos de carácter urgente ya que sus beneficios terapéuticos no son apreciables hasta pasados 3 meses de tratamiento.<sup>10</sup>
- Ciclosporina: pertenece a la familia de los inhibidores de calcineurina mencionada en los tratamientos tópicos, por lo que administrados oralmente, reducen la producción de citoquinas a nivel de células T. No obstante, al ser un tratamiento sistémico los posibles efectos adversos a largo plazo resultan ser de mucha mayor gravedad, siendo altamente nefrotóxico y elevando la presión arterial. El control del tratamiento se realiza por tanto analizando periódicamente los niveles de algunos marcadores de la función renal como la creatinina y los electrolitos en sangre.<sup>10</sup>

- Fumaratos: el dimetilfumarato y su metabolito el monometilfumarato tienen una acción tanto inmunomoduladora como antiinflamatoria interviniendo en el metabolismo intracelular del glutatión y su papel en la diferenciación de los linfocitos B. Los efectos sobre los linfocitos T son el incremento de la predisposición a la apoptosis y la disminución de las citoquinas. Los efectos adversos frecuentes son gastrointestinales y enrojecimiento de la piel con poca trascendencia, pero se ha asociado recientemente con la generación de neoplasias secundarias a las alteraciones en células inmunológicas (linfopenia y eosinofilia).<sup>10,11</sup>
- Retinoides: los compuestos sintéticos derivados de la vitamina A farmacológicamente activos son la acitretina y la isotretinoína. Ayudan a frenar la hiperproliferación y ejercen una acción exfoliativa en la piel que a menudo desencadena un estado de debilidad y sequedad cutánea. No se conocen efectos adversos significativos a parte de su teratogenicidad; la cual puede mantenerse hasta 3 años después del final del tratamiento con retinoides.<sup>10</sup>

## **OBJETIVOS**

### General

Desarrollar las ventajas e inconvenientes de los distintos grupos de fármacos biológicos a disposición del paciente en términos de eficacia y seguridad.

### Específicos

- Determinar el mejor tratamiento inmunológico de la psoriasis en situaciones excepcionales como casos de pacientes pedrátricos o en infección activa.
- Evaluar el rendimiento a largo plazo de cada anticuerpo monoclonal en el tratamiento de la psoriasis.

## **METODOLOGÍA**

La búsqueda bibliográfica se realizó en dos bases de datos: PubMed y Web of Science. En ambas se buscaron las mismas palabras clave (“psoriasis” AND “treatment”) en un principio con el fin de orientar el trabajo. Se filtraron los artículos siguiendo los siguientes criterios de inclusión; solo se tuvieron en cuenta artículos escritos en español o inglés publicados en los últimos 5 años, adquiriendo 5986 artículos en PubMed y 7395 en Web Of Science. No obstante, se ha utilizado información de publicaciones más antiguas debido a su importancia clínica. La mayoría de los artículos utilizados están publicados en inglés y solo un pequeño porcentaje han sido consultados en español. Posteriormente, se realizaron búsquedas de cada fármaco analizado junto con la palabra psoriasis (por ejemplo “ustekinumab” AND “psoriasis”) con el fin de obtener la información de forma rápida y concreta y evitar malinterpretaciones.

Por lo tanto, las palabras clave utilizadas fueron: Psoriasis, Treatment, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Adalimumab, Infliximab y Etanercept.

## **RESULTADOS.**

Al ser una enfermedad genética, la respuesta a los tratamientos a disposición del paciente varía mucho. Los tratamientos exitosos para algunas personas; que les ayudan a controlar las manifestaciones de la enfermedad de por vida, pueden resultar inservibles para otras, o pueden perder su efectividad sin ninguna explicación tras haber sido utilizados durante un periodo de tiempo en el que sí funcionaban.<sup>12</sup>

De esta manera, se genera una escala para determinar el orden de selección de tratamientos cuyo primer escalón es el tratamiento tópico, seguido de la fototerapia y que concluye con los tratamientos sistémicos. Dentro de los tratamientos sistémicos se encuentra la terapia biológica que actúa sobre el

sistema inmune y es de última elección; cuando el resto de opciones han fracasado.<sup>12</sup>

Los tratamientos biológicos han sido introducidos en las últimas décadas consecuencia de la indagación en los procesos de la patología psoriásica a nivel molecular. Así se han determinado ciertas moléculas diana que son el objetivo de la terapia, como por ejemplo las interleucinas IL-17, IL-23, IL-36 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ); todos ellos implicados en la hiperproliferación de los queratocitos y la activación de las células inmunológicas Th1 y TH17. En el anexo nº3 se muestra dónde actúa cada fármaco a nivel celular y tisular, y qué efecto ejerce en la respuesta inmune y en la cascada inflamatoria.<sup>13</sup>

### **IL-17**

Esta interleucina induce la reabsorción ósea y la hiperplasia epidérmica implicadas en la psoriasis y en la artritis psoriásica. Actualmente existen 2 anticuerpos en el mercado que la inhiben: el secukinumab y el ixekizumab.<sup>14</sup>

- 1- Secukinumab: es un anticuerpo monoclonal de IgG1k humano puro con alta afinidad para su unión con la interleucina IL-17. Un estudio realizado indica una recuperación en el desempeño general y en la movilidad de la mitad de pacientes con artritis psoriásica gracias a la disminución de la inflamación articular de hasta el 20% evaluada mediante el criterio de la “American College of Rheumatology (ACR20)”. Dicha mejoría se registró a los 6 meses del comienzo del tratamiento, asegurando así que este anticuerpo mantiene los beneficios a largo plazo. Por otro lado, el estudio “FUTURE1” analizó la respuesta de un total de 600 pacientes a 2 dosis distintas de secukinumab (75 y 150mg) y al tratamiento placebo. En el anexo nº1 se muestran los resultados obtenidos.<sup>14,15</sup>

Como se observa en los gráficos, la diferencia entre dosis administrada no varió demasiado los beneficios obtenidos, por lo que claramente con la dosis de 75mg es suficiente. Lo más importante del tratamiento es la estabilidad en el control de la enfermedad, dato que se ve reflejado en que en la semana 104 de tratamiento alrededor del 70% de los

pacientes no solo habían alcanzado el 20% de mejoría (ACR20), sino que superaban el 50% (ACR50). Esto significa que los beneficios conseguidos durante las primeras semanas de tratamiento se mantienen en el tiempo.<sup>15</sup>

- 2- Ixekizumab: al contrario que el secukinumab, es un anticuerpo monoclonal IgG4k recombinante (producido artificialmente mediante ingeniería genética) utilizado en el tratamiento de la artritis psoriásica, la dactilitis y la entesitis, cuya eficacia se ha demostrado mediante diferentes estudios con una remisión de los casos de dactilitis y entesitis del 80 y 40% respectivamente.<sup>14</sup>

Más concretamente, el seguimiento realizado a 417 pacientes de psoriasis en placas que cursaban con artritis simultáneamente determinó una remisión completa de las lesiones de psoriasis (PASI100) en prácticamente la mitad de los casos y una respuesta ACR20 del 60% en la semana 24 de tratamiento. Posteriormente, en la semana 52, se percibió un incremento en la proporción de pacientes que alcanzaron el PASI100 y la respuesta ACR20; así como una efectividad contra la entesitis que no se había advertido hasta ese momento.<sup>15</sup>

Por último, los efectos adversos que se observaron tras la administración de secukinumab fueron infecciones por *Candida albicans*, nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior; así como una posible asociación con enfermedades cardiovasculares como ictus e infartos. Por el contrario, el ixekizumab solo registró casos de nasofaringitis y reacciones cutáneas derivadas de la vía de administración del fármaco, aunque al ser un principio activo de origen sintético tiene más posibilidades de generar reacciones de rechazo.<sup>15</sup>

### **IL-12/IL-23**

La interleucina IL-23 está directamente involucrada en la patogénesis de la psoriasis y su composición se divide en 2 subunidades que constituyen la diana de los tratamientos que se han desarrollado hasta día de hoy; estas subunidades son la p40 y la p19. Además de formar parte de la IL-23, la subunidad p40 es un componente de la interleucina IL-12.<sup>16</sup>



1. Tratamientos contra la subunidad p40: el anticuerpo monoclonal humano “ustekinumab” actúa sobre la subunidad p40 inhabilitando la acción proinflamatoria de las IL-23 y IL-12, siendo de utilidad para tratar la psoriasis entre moderada y grave. Un estudio realizado a 79 pacientes de psoriasis constató una puntuación de PASI<3 (enfermedad mínima) a los 6 meses del inicio de tratamiento con ustekinumab 90mg en 2 de cada 3 pacientes (63%). En referencia al mantenimiento de la eficacia del tratamiento a largo plazo, otro estudio con 141 casos en el que se revisaron los avances 1 año después del comienzo confirmó su efectividad ya que el 72% de los pacientes obtuvieron un PASI<1.<sup>16,17</sup>
2. Tratamientos contra la subunidad p19: en este caso el fármaco de estudio es el guselkumab, que es el que mejores resultados a obtenido de entre los componentes de este grupo.<sup>16</sup>

El guselkumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de IgG1 $\lambda$  que destaca sobre el resto por su baja incidencia de efectos adversos con respecto a los inhibidores de la interleucina IL-17 y otros inhibidores de IL-23p19. En cuanto a su eficacia, el ensayo clínico en fase III (representado en el anexo nº2) conocido por el nombre “VOYAGE” determinó una reducción del índice de severidad de la psoriasis del 90% en una gran proporción de pacientes (4 de cada 5); dato que se recogió en dos ocasiones, a las 100 semanas y a las 156 semanas, obteniendo el mismo resultado y demostrando la efectividad del tratamiento hasta pasados los 3 años. A su vez, en la mitad de los pacientes se logró el despeje total de la superficie cutánea (PASI100), manteniéndose hasta la semana 156. Los efectos adversos posiblemente asociados con anterioridad a este anticuerpo como por ejemplo infecciones graves, formación de células malignas y problemas cardiovasculares tuvieron una proporción decreciente durante todo el periodo de tratamiento.<sup>18</sup>

## **Factor TNF $\alpha$**

El factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), es una citoquina que activa la cascada inflamatoria característica de la psoriasis en primer lugar facilitando la diferenciación de las células mieloides dendríticas y posteriormente provocando la liberación de las células ayudantes Th1 y Th17. Los inhibidores del TNF son los fármacos más estudiados dentro de la terapia inmunológica de la psoriasis ya que son los que primero se descubrieron. Entre ellos, los más utilizados son el adalimumab (anticuerpo monoclonal completamente humano de IgG1), el infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico humano) y el etanercept (porción proteica de IgG1 que se une al receptor celular del TNF- $\alpha$ ).<sup>19</sup>

1. Adalimumab: este anticuerpo monoclonal de origen humano de IgG1 analizado en un estudio randomizado registró un índice de eficacia del 75% (PASI75) en el 71% de los pacientes dentro de las primeras 16 semanas de tratamiento con una dosis de 80mg para inducir la respuesta y 40mg cada 2 semanas para su mantenimiento. Respecto a las condiciones de seguridad para su uso, comparte los mismos efectos adversos que el resto de anticuerpos (nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el lugar de punción), y provoca más infecciones graves que los inhibidores de la interleucina IL-12/23. Además, está contraindicado en pacientes con enfermedades desmielinizantes, hepatitis B o tratamiento anti-tuberculosis (por riesgo de reactivación).<sup>19</sup>
2. Infliximab: Al igual que el adalimumab, es un anticuerpo de IgG1, pero de origen quimérico. Se administran 5mg/kg por vía intravenosa durante las 6 primeras semanas a modo de inducción y posteriormente solo es necesaria una administración cada 2 meses. Este tratamiento obtiene resultados a muy corto plazo para ser una terapia biológica; a las 10 semanas, el 80% de los pacientes estudiados habían alcanzado un PASI75. Sin embargo, a las 50 semanas esta proporción había descendido al 55% de los pacientes.<sup>29</sup>

3. Etanercept: Es una proteína dimérica que consta de 2 fracciones. Una de ellas actúa como reconocedora de receptores de TNF, a los que se une para evitar la acción de esta citoquina. La otra fracción es idéntica a la porción proteica de la IgG1. Es cuanto a su posología, se administran 50mg a la semana para los adultos y 0,8mg/kg para la población pediátrica. Los datos obtenidos reflejan una dudosa eficacia en comparación con el resto de biológicos, ya que a las 12 semanas solo se ha logrado un PASI75 en el 49% de los adultos y el 57% de los niños.<sup>19</sup>

## DISCUSIÓN

En el primer grupo de fármacos estudiado, los inhibidores de la interleucina IL-17, se ha observado que tanto el secukinumab como el ixekinumab son especialmente eficaces en el tratamiento de la artritis psoriásica y que en ambos casos se mantienen los beneficios de la terapia a largo plazo (porque la proporción de tratamiento exitoso aumenta con el paso del tiempo), no obstante se han percibido varias diferencias que determinan su utilidad. Una de ellas es que la eficacia de secukinumab para tratar la psoriasis no se encuentra demostrada debido a que no supera los objetivos del tratamiento; por el contrario en el caso del infliximab sí que ha quedado demostrada. Por otra parte, el infliximab tiene una clara eficacia para paliar la dactilitis y la entesitis asociadas a la artritis, eficacia que el secukinumab no parece tener. Además, las reacciones adversas observadas en secukinumab son más relevantes y dejan más secuelas (p.e. ictus), aunque el hecho de que infliximab no sea un anticuerpo humano podría acarrear mayores problemas de origen inmunológico.

A continuación se encuentran los inhibidores de la línea IL-12/IL23. De entrada, el ustekinumab parece ser la mejor opción de este grupo de fármacos ya que es el único que ejerce una modulación inmunológica sobre 2 interleucinas simultáneamente. Su tasa de reducción de la extensión de enfermedad resultó ser mayor que la del guselkumab (72% frente al 50%); no obstante, en el caso

del ustekinumab no se observó una remisión completa de la enfermedad en ningún caso (no se consiguió el PASI100), hecho que con el guselkinumab sí que se pudo lograr. Además, a pesar de esperar efectos adversos más graves por parte de ustekinumab puesto que tiene doble acción inmunomoduladora, se dieron efectos adversos más graves en los paciente tratados con guselkumab (por ejemplo infecciones graves, formación de células malignas y problemas cardiovasculares asociados).

Por último se encuentran los inhibidores del factor TNF- $\alpha$ , entre los que se tuvieron en cuenta 3 opciones: el adalimumab, el infliximab y el etanercept.

Cabe destacar que lo más característico de este grupo de fármacos es la capacidad de respuesta a corto plazo respecto al resto de inmunomoduladores analizados. Mientras que las otras terapias biológicas alcanzaban sus objetivos como mínimo a las 52 semanas del inicio, los inhibidores del TNF ya conseguían resultados reseñables a las 10 o 12 semanas, por lo que se puede deducir que son fármacos que ejercen un efecto más radical en la inmunología del organismo. En cuanto a su eficacia, los dos anticuerpos monoclonales (adalimumab e infliximab) tienen la misma eficacia para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave con un 70-80% de éxito, pero en ningún momento se habla de una remisión completa de las lesiones (PASI100); sino de índices de eficacia del 75%. A su vez, al comparar estas dos opciones con el etanercept, éste último se queda atrás ya que presenta menor tasa de éxito para tratar la psoriasis, pero se muestra como una posible opción para tratar a la población pediátrica que no responda a otros tratamientos no biológicos debido a que al no ser un anticuerpo monoclonal, no constituye una vulnerabilidad para el sistema inmune de los niños. Por otro lado, existe una gran diferencia en la posología de estos 3 fármacos. El adalimumab se administra con más frecuencia que el infliximab (cada 2 semanas frente a cada 2 meses) por lo que pierde comodidad para el paciente pero resulta menos peligroso porque su dosis es menor ya que se administran siempre unos miligramos concretos, mientras que el infliximab se administra en función del peso (mg/kg) y esto puede acarrear fluctuaciones en la dosis que son contraproducentes.

## CONCLUSIONES

La terapia biológica es hoy en día una salida para las enfermedades inflamatorias de origen inmunológico en pacientes en los que los tratamientos convencionales no son efectivos o ya han causado una serie de efectos adversos de tal gravedad que podrían suponer un riesgo para la vida de la persona. Entre sus ventajas se encuentra la reducción de la posibilidad de desarrollar efectos adversos de manera crónica respecto al resto de tratamientos tópicos y sistémicos. Los corticoides, por ejemplo, son fármacos que administrados durante años provocan problemas que perduran de forma crónica en el organismo del paciente; como los son la redistribución de la grasa que predispone a las enfermedades cardiovasculares, o la desmineralización de los huesos que induce fracturas. Gracias a estos tratamientos innovadores esos riesgos pueden ser eludidos. Sin embargo, a pesar de reducir los efectos adversos crónicos, una de las desventajas de los anticuerpos monoclonales es que disminuyen las defensas frente a agentes biológicos externos aumentando así el riesgo de infecciones. Es por esto que no se deben utilizar en ciertas situaciones de inmunosupresión como trasplantados, en casos con infecciones activas de VIH, tuberculosis y hepatitis B.

Respecto al fármaco más eficaz, no hay ninguna opción que haga desaparecer las lesiones de la psoriasis definitivamente, así que existirá una mejor opción para cada una de las situaciones que se presenten. Si lo que se busca es un tratamiento que incluya una reducción de la psoriasis y la desinflamación articular para frenar la incapacidad y mejorar la calidad de vida, se debe optar por los inhibidores de la IL-17: secukinumab e ixekizumab. Si por el contrario el paciente se encuentra en un estado de enfermedad leve y su prioridad es el mantenimiento de éste, es mejor recurrir a una opción que asegure resultados a largo plazo aunque en un periodo temprano no tenga grandes beneficios, es decir, se debería prescribir un inhibidor de las interleucinas IL-12 y IL-23, en las que se ha demostrado una eficacia que tarda en ser evidente pero que perdura en el tiempo más que en los otros casos.

En una situación de exacerbación de la enfermedad que no responda a tratamientos convencionales, no obstante, se requiere la pronta disminución de la inflamación para que el paciente pueda recuperar su vida cotidiana lo antes posible. En esta ocasión, por tanto, la mejor opción sería un inhibidor del factor TNF- $\alpha$ ; como el adalimumab o el infliximab, con una respuesta a corto plazo que resuelva esa situación. Por último, el ertanecept no se considera una opción viable debido a su baja eficacia; pero al no ser un anticuerpo monoclonal, resulta menos peligroso para el sistema inmunológico humano, por lo que es aplicable en una terapia de un paciente pediátrico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sabat R., Philipp S., Höflich C., Kreutzer S., Wallace E., Asadullah K., Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *EXD* 2007; 16:779-798.
2. Martínez M., Levrero P., Carusso R., Morales C., Arretche V., Nicola A. et al. Psoriasis Vulgar moderada y severa: opciones terapéuticas (tratamientos convencionales). *Arch. Med* 2013; 35:93-100.
3. Fernández-Armenteros, J. M., Gómez-Arbonés, X., Buti-Solé, M., Betriu-Bars, A., Sanmartin-Novell, V., Ortega-Bravo, JM et al. Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2019; 110:385-392.
4. Gottlieb, A., Merola, J. F. Psoriatic arthritis for dermatologists. *Journal of Dermatological Treatment* 2019; 30:1-18.
5. Carbo Amoroso E., Leban V., Federico D., Williner ME., Díaz MG., Guardati MV., et al. Psoriasis y síndrome metabólico Estudio retrospectivo sobre 22 casos. *Rev. argent. dermatol.* 2010; 91.
6. Muñoz-Torres M., Aguado P., Daudén E., Carrascosa JM., Rivera, R. Osteoporosis and Psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2019; 110:642-652.
7. Abrahão-Machado ECF., Mendonça JA., Arruda ACBB., Nucci LB., Soares dos Santos MA. Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2020;95:150-157.
8. González-Parra S., Daudén E. Psoriasis and Depression: The Role of Inflammation. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2019;110:12-19.
9. Grine, L., Tochtermann, G., Lapeere, H., Maes, N., Hofbauer, G. F. L., Vervaet, M., & Lambert, J. (2020). Comparison of Personality Traits among Patients with Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Stress: A Pilot Study. *Dermatology* [internet] 2020 [acceso 12 marzo de 2020] Disponible en <https://doi.org/10.1159/000505543>.

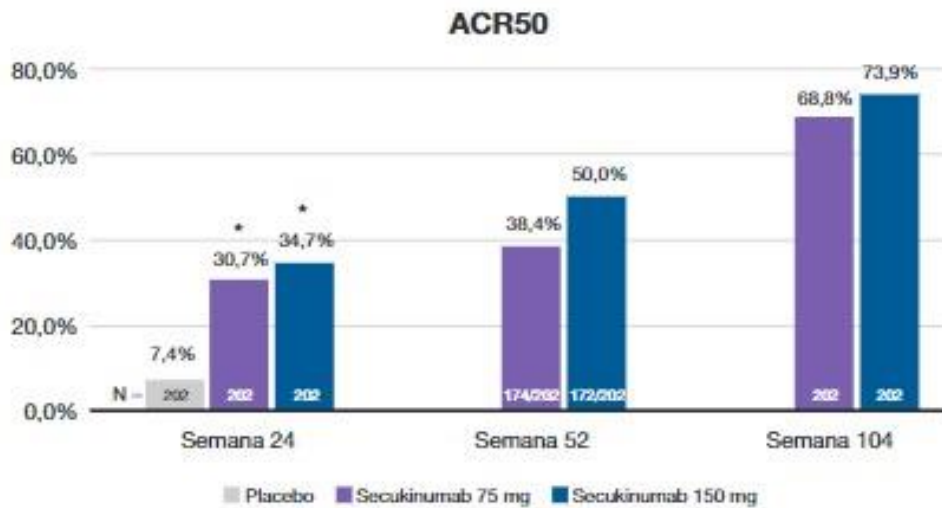
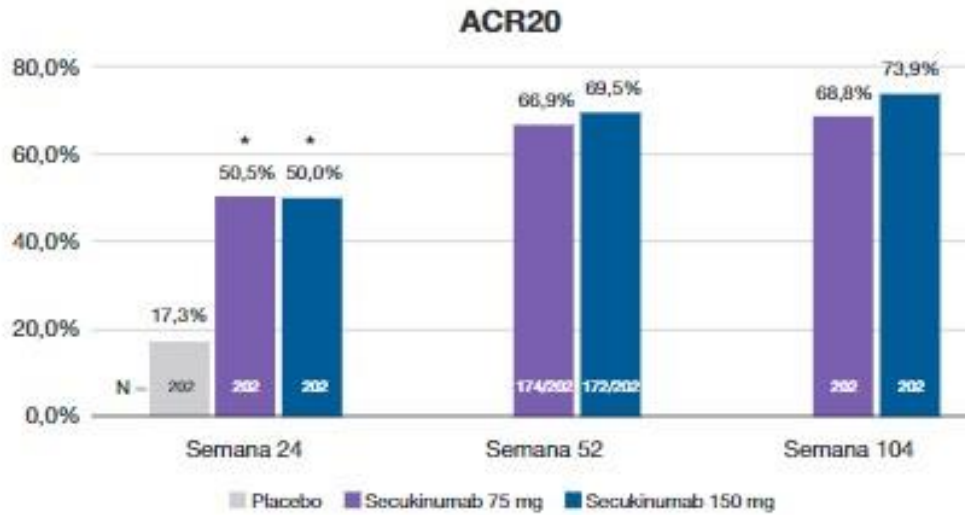
10. Sticherling, M. Dermatology Part 2: Ichthyoses and Psoriasis. En: Springer. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Berlin: Heidelberg 2019. 1-23.
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dimetilfumarato (Skilarence®) en el tratamiento de psoriasis [internet]. 2018 [acceso 25 de marzo de 2020] Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dimetilfumarato-Skilarence-psoriasis.pdf?x17133>
12. Lansang P., Bergman J N., Fiorillo L., Joseph M., Lara-Corrales I., Marcoux D., et al. Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2020;82: 213-221.
13. Ruiz-Gutierrez J., Alonso-Castro V., Catena-Rallo P., Roustán-Guillón G. Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. *O.F.I.L.* 2015;25:223-230.
14. Bellinato F., Gisondi P., Girolomoni G. (2020). A dermatologist perspective in the pharmacological treatment of patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2020, 1-11.
15. Pinto Tasende, JA. Eficacia y seguridad de los fármacos inhibidores de la interleucina-17 en la artritis psoriásica. *Reumatología clínica suplementos.*, 2018; 14:2-27.
16. Xu S., Zhang X., Pan M., Shuai Z., Xu S., Pan F. Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology* 2019;75:105841.
17. Llamas-Velasco M., Baniandrés O., Rivera R., Reymundo Jimenez A., García Zamora E., González-Cantero A, et al. A retrospective, observational multicenter study of 141 patients treated with Ustekinumab 90 mg. *Dermatologic Therapy*, 2020; 1-11.



- 18.** Reich K., Griffiths CEM., Gordon KB., Papp KA., Song M., Randazzo B, et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. *JAAD*. 2020;82:936-945.
- 19.** Armstrong AW., Read C Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. *JAMA*, 2020;323:1945-1960.

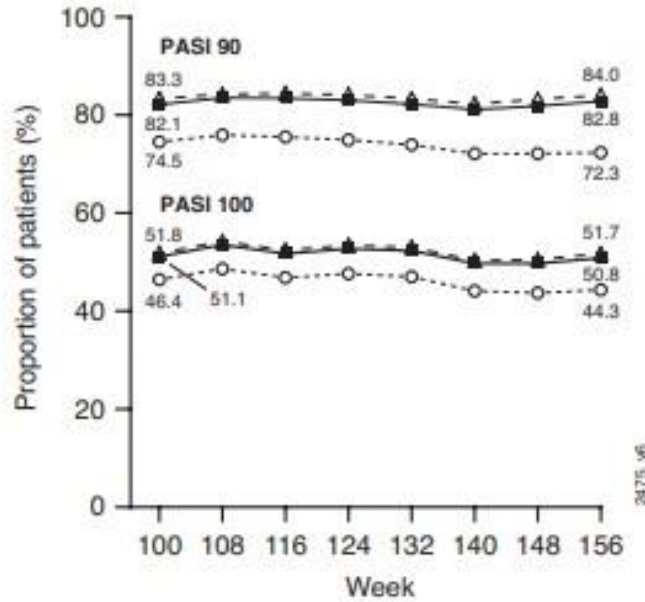
## ANEXOS

1. eficacia de secukinumab 75mg y 150mg en la artritis psoriásica a lo largo del tiempo expresada en porcentaje (PASI).



2. Eficacia de guselkumab en el ensayo clínico “VOYAGE 1” representada a lo largo de 3 años.

(a) PASI response in VOYAGE 1



3. Efecto de cada fármaco en la respuesta inflamatoria de la psoriasis.

