

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

Flor García A¹, Martínez Valdivieso L¹, Menéndez Ramos F²,
Barreda Hernández D¹, Mejía Recuero M¹, Barreira Hernández D¹.

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. ²Servicio de Dermatología.
Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

La psoriasis es una enfermedad crónica que se caracteriza por un curso clínico con recaídas y remisiones, persiste generalmente durante toda la vida y reduce significativamente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento va a depender de la gravedad, existiendo para las formas leves distintos tratamientos tópicos y para las formas moderadas a graves, tratamientos sistémicos y/o biológicos. La utilización de terapias biológicas en patologías dermatológicas constituye actualmente una opción terapéutica avalada por amplia evidencia científica respecto a su eficacia y seguridad. Su uso se ha incrementado notablemente en los últimos años y suponen un considerable porcentaje del presupuesto total destinado a medicamentos en nuestros hospitales.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que se estima que afecta a un 1,4% de la población española¹. Hoy en día se considera como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Su curso clínico es variable y la historia natural poco conocida. Algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento intermitente, sin embargo en la mayoría de los casos es necesario instaurar un tratamiento de forma permanente. En aproximadamente el 25% de los casos se asocia a enfermedad articular, conocida como artritis psoriásica².

Puede aparecer a cualquier edad, pero existe un pico de incidencia en la segunda y tercera décadas de la vida y otro más moderado entre la quinta y sexta. Su curso clínico se caracteriza por recaídas y remisiones pero suele persistir durante toda la vida³. La presentación más frecuente es la psoriasis en placas, cuya manifestación clínica más habitual es la aparición de lesiones cutáneas de tamaño variable, enrojecidas y recubiertas de escamas de grosor variable. Pueden afectar a cualquier parte del cuerpo, a menudo simétricamente, sobre todo en cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades⁴. Se trata de una enfermedad que reduce significativamente la calidad de vida y tiene repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y económico de los pacientes. El impacto negativo de esta enfermedad sobre la calidad de vida relacionada con la salud se considera comparable al de otras patologías como la enfermedad isquémica cardíaca, diabetes, depresión y cáncer⁵.

ETIOPATOGENIA Y FORMAS CLÍNICAS

La etiología no es del todo conocida, pero se sabe que en el desarrollo de la psoriasis participan factores tanto genéticos como ambientales. La descamación, las placas engrosadas y el eritema pueden atribuirse a una hiperproliferación de queratinocitos epidérmicos y a fallos en la regulación de la relación

epidermis-dermis, microvascularización cutánea y el sistema inmunitario. Las células T y las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas (IL), juegan un importante papel⁶.

Existe una predisposición genética para el desarrollo de psoriasis, observándose una mayor incidencia cuando existen parientes afectados de primer y segundo grado. Aproximadamente el 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares de psoriasis.

Entre los factores ambientales que pueden favorecer la aparición o exacerbación de la psoriasis figuran el estrés, infecciones bacterianas y víricas, consumo de alcohol o tabaco y ciertos fármacos como litio, AINEs (indometacina), antihipertensivos (IECAs, betabloqueantes, calcioantagonistas)⁷.

Las principales formas clínicas de la psoriasis son:

- **Psoriasis vulgar o en placas:** es la más común y representa alrededor del 90% de los casos. Se caracteriza por la presencia de placas escamosas, eritematosas, muy bien delimitadas, que suelen distribuirse de forma simétrica por la superficie corporal, generalmente asintomáticas aunque pueden ser pruriginosas. El cuero cabelludo, los codos, las rodillas y la región sacra son los sitios más afectados. Los genitales pueden estar afectados hasta en un 30% de los casos.

- **Psoriasis gutata o en gotas:** es muy frecuente en niños y adolescentes, aunque representa menos del 2% de las formas clínicas de la psoriasis. Se caracteriza por la aparición de placas de pequeño tamaño (<1 cm), fundamentalmente en tronco y tercio proximal de las extremidades. Es frecuente que el brote aparezca 2-3 semanas después de una infección, sobre todo por estreptococo β -hemolítico o infección viral. Suele ser autolimitada, resolviéndose en 3-4 meses y sólo un tercio desarrollan la enfermedad clásica en placas.

- **Psoriasis eritrodérmica:** se caracteriza por eritema generalizado (>90% de la superficie corporal), de comienzo gradual o agudo. Constituye una forma de psoriasis grave que suele cursar con alteraciones de la temperatura, pérdida de proteínas, alteraciones del metabolismo electrolítico, deshidratación, fallo renal y cardíaco. La sobreinfección secundaria por microorganismos piógenos es una complicación frecuente.

- **Psoriasis pustulosa generalizada:** placas eritematoedematosas sobre las que aparecen lesiones pustulosas. Es una forma inusual pero grave y suele cursar con afectación sistémica, incluyendo hipoalbuminemia, ictericia o fallo renal. La **pustulosis palmo-plantar** se caracteriza por la aparición de placas eritematoescamosas simétricas con pústulas estériles de pocos milímetros en palmas y plantas. Evolucionan desde una coloración amarillenta hacia un color marrónáceo desapareciendo en 8-10 días, y es típica la presencia de pústulas en distintos estadios de evolución. El curso es crónico y además se asocia con lesiones óseas inflamatorias estériles. Hasta el 25% de los pacientes presentan antecedentes personales y/o familiares de psoriasis. En este tipo, el tabaco suele tener una gran influencia, pudiéndose conseguir la resolución completa al eliminar este hábito.

- **Psoriasis invertida:** afecta a zonas intertriginosas o pliegues de flexión (axilas, ingles, pliegue interglúteo y región submamaria) y se caracteriza por placas eritematosas, bien delimitadas, brillantes y con escasa descamación.

- **Artritis psoriásica:** aparece hasta en el 25% de los pacientes con psoriasis. Se presenta bien como una oligoartritis asimétrica, como una poliartritis más o menos simétrica o como una espondiloartropatía. En alrededor del 10% de los casos la afectación articular precede a las manifestaciones cutáneas. Es una forma grave por la discapacidad que puede producir^{7,8}.

La psoriasis parece estar asociada con varias enfermedades sistémicas como la enfermedad de Crohn, diabetes mellitus, síndrome metabólico, depresión y cáncer. Los pacientes con psoriasis moderada a grave tienen un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular casi tres veces superior al de la población general. Es importante la evaluación del riesgo cardiovascular en todos los pacientes con psoriasis, así como informarles de las medidas y estilos de vida saludables que deben adoptar para reducirlo (ejercicio regular, control del peso, consumo de alcohol moderado, cesar el hábito tabáquico)^{7,9,10}.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico, por visualización de las lesiones, y el diagnóstico diferencial incluye distintas enfermedades como eccema, tiña, liquen plano y lupus eritematoso⁴.

Ante un paciente con psoriasis se debe evaluar la gravedad de la enfermedad, el impacto sobre el bienestar físico, psicológico y social, la existencia de artritis psoriásica y la presencia de comorbilidades⁹.

Para evaluar la gravedad de la enfermedad cutánea se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (**Body Surface Area, BSA**) considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie. Según esto se considera psoriasis leve si afecta a menos del 5% del BSA, moderada entre 5-10%, y grave si afecta a más del 10%. La ubicación de la zona corporal afectada puede influir en la calidad de vida y salud psicosocial del paciente independientemente de la extensión de BSA. De hecho, se consideran pacientes con psoriasis grave

aquellos que presentan una afectación significativa de la BSA ($\geq 10\%$) o bien inferior, pero localizada en áreas con alta repercusión funcional o de difícil tratamiento tópico (cara, genitales, manos, pies, uñas, cuero cabelludo o zonas intertriginosas)². El **Physician's Global Assessment (PGA)** es una escala simple que proporciona una evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Se emplea una puntuación comprendida entre 0 (blanqueada) y 6 (grave). Sus principales limitaciones son el carácter subjetivo y el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios, pero es un método que refleja bastante bien la valoración en la práctica clínica diaria⁸.

A nivel de Atención Especializada y en los ensayos clínicos se utilizan otros índices como el **Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**. Valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado en diferentes zonas del cuerpo (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. La puntuación puede variar desde 0 (ausencia de psoriasis) a 72 (grave). La FDA estableció el PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75% del PASI basal) como parámetro de medida de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos.

El **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** es una herramienta validada y muy utilizada para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con psoriasis. Es un método simple y sensible para valorar cambios en la calidad de vida durante el tratamiento. Una puntuación >10 (rango 0-30) se correlaciona con afectación importante en la calidad de vida^{4,8}.

Los criterios de derivación al especialista son⁹:

- Diagnóstico incierto.
- Psoriasis grave o extensa (BSA >10%).
- Falta de control con tratamiento tópico.
- Psoriasis gutata que requiera fototerapia.
- Enfermedad ungueal con alto impacto funcional o estético.
- Cualquier tipo de psoriasis con gran impacto en la calidad de vida.

TRATAMIENTO

Se recomienda en todos los pacientes con psoriasis conservar una buena higiene de la piel para prevenir infecciones secundarias y evitar frotarse de forma áspera, ya que podría irritar la piel y causar nuevos brotes de la enfermedad⁸.

Existen diferentes tratamientos tópicos y sistémicos indicados para la psoriasis. La elección de uno u otro depende de la gravedad, extensión, perfil beneficio-riesgo, preferencias del paciente y de la respuesta al tratamiento. Al tratarse de una patología de carácter recurrente, es frecuente que se requieran múltiples periodos de tratamientos para mantener el control de la enfermedad.

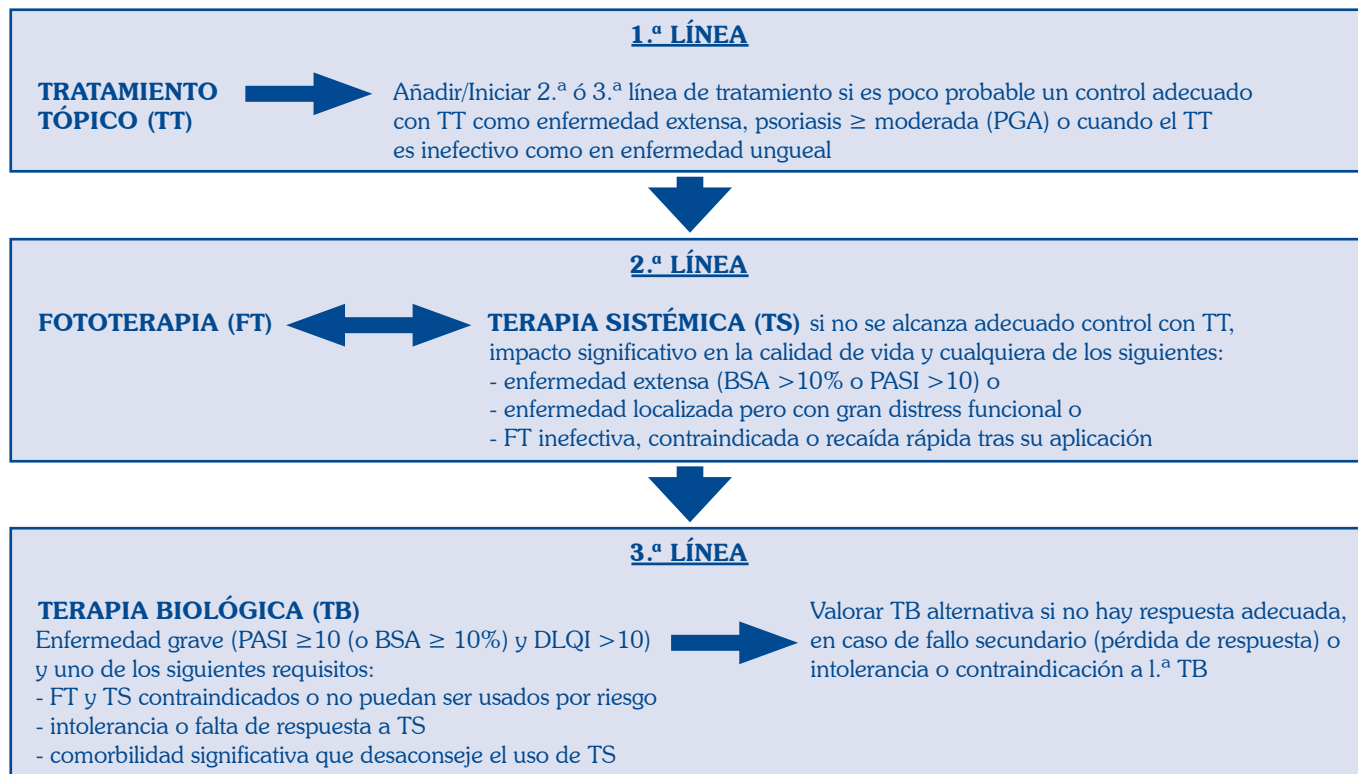
Para la mayoría de los pacientes la decisión inicial es elegir entre tratamiento tópico o sistémico. Habitualmente, la psoriasis leve a moderada o de extensión limitada se maneja con tratamiento tópico, mientras que la moderada a severa suele requerir tratamiento sistémico. La presencia de artritis psoriásica o la afectación de manos, pies y cara pueden requerir también un tratamiento más agresivo. Por otro lado, los pacientes con tratamiento sistémico generalmente también requieren la continuación de algunos tratamientos tópicos para el alivio de síntomas o para minimizar la dosis de fármacos sistémicos^{11,12}. La figura 1

contiene un esquema resumido del tratamiento de la psoriasis.

Se considera respuesta adecuada al tratamiento la reducción del 75% de PASI comparada con PASI inicial (PASI 75) o bien una reducción $\geq 50\%$ de PASI (PASI 50) (o % BSA donde PASI no es aplicable) y una mejora ≥ 5 puntos en DLQI¹³. La **pérdida de respuesta** consiste en dejar de cumplir el objetivo del tratamiento de forma mantenida y tras eliminar factores desencadenantes, sobre la base de parámetros objetivos o según criterio conjunto del médico y el paciente. La **recaída** (después

de suspender un tratamiento eficaz) es la pérdida del 50% de la mejoría obtenida (por ejemplo, si el PASI basal al inicio del tratamiento era 14 y al suspenderlo era 2, un PASI de 8 o superior constituye criterio de recaída). El tiempo transcurrido desde la interrupción del tratamiento hasta que se produce la recaída se denomina **período de remisión o duración del efecto terapéutico**. Se considera que se produce **rebote** cuando se produce un empeoramiento (hasta 3 meses después de suspender el tratamiento) superior o igual al 125% del PASI basal, o un cambio de morfología (psoriasis eritrodérmica o pustulosa generalizada).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento en psoriasis



Adaptado del NICE clinical guideline⁹.

1. TRATAMIENTO TÓPICO

Las terapias tópicas son la piedra angular del tratamiento en la psoriasis leve. Se utilizan en monoterapia o también en combinación con fototerapia, agentes sistémicos tradicionales o agentes biológicos en la enfermedad de moderada a grave¹⁴. Los agentes tópicos tienen la ventaja de abordar directamente las lesiones de la piel y ser generalmente efectivos, seguros y bien tolerados. Entre los inconvenientes destacan el tiempo necesario para su aplicación, que es un tratamiento a largo plazo y que raramente consiguen la resolución completa de las lesiones, lo que hace difícil conseguir una adecuada adherencia a estos tratamientos¹¹.

La selección del vehículo puede alterar significativamente el uso y la penetración de los fármacos y, por tanto, su eficacia. Existen numerosos tipos y su selección dependerá del sitio corporal y de las preferencias del paciente. Habitualmente se recomienda utilizar soluciones y espumas para zonas pilosas, cremas y emulsiones para áreas extensas y pomadas y ungüentos para zonas más secas (codos, rodillas, palmas y plantas)^{9,14}.

Uno de los principales inconvenientes de los tratamientos tópicos es el mal cumplimiento. Hasta un 40% de los pacientes refieren una falta de adherencia a las pautas de medicación

tópica debido a su frustración respecto a la eficacia, incomodidad, falta de tiempo, falta de entendimiento y temor a los efectos secundarios. La educación sanitaria del paciente puede facilitar en gran manera la adherencia a la terapia tópica y mejorar sus resultados. Es importante concienciar de las limitaciones del tratamiento tópico para evitar crear unas expectativas poco realistas¹¹. En la tabla 1 se comparan las características de los tratamientos tópicos.

Los principales grupos de tratamientos tópicos son los siguientes:

Corticosteroides tópicos: constituyen el tratamiento de primera línea para la psoriasis limitada. Tienen efectos antiinflamatorios, antiproliferativos, inmunosupresores y vasoconstrictores. Están disponibles en diferentes formulaciones y se clasifican según su potencia (tabla 2).

La selección del corticosteroide y su vehículo dependerán de la severidad de la enfermedad, la zona a tratar, las preferencias del paciente y su edad. Los de baja potencia se suelen utilizar durante periodos limitados de tiempo en zonas delicadas (cara, pliegues y zonas intertriginosas) y en niños, mientras que los de potencia más alta son útiles para el cuero cabelludo, zonas con placas más gruesas, manos y pies.

Tabla 1. Características diferenciales de los tratamientos tópicos.

Tratamiento	Eficacia	Adecuado para inducir remisión	Adecuados como tratamiento de mantenimiento	Aceptación por el paciente
Corticosteroides *	✓✓✓	✓✓	✓	✓✓
Análogos de vitamina D	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓	✓✓
Tazaroteno	✓✓	✓✓	✓✓	✓✓
Ditranol	✓✓	✓✓	-	-
Brea de hulla	✓	✓	-	-

*potentes o muy potentes, asociados o no con análogos de vitamina D

Adaptado del SIGN guidance⁴.

Tabla 2. Clasificación de los corticosteroides tópicos según su potencia.

Clase IV: Potencia muy alta
Propionato de clobetasol al 0,05% (Clovate®, Decloban®, Clarelux®, Clobex®) Diflorasona 0,05% (Murode®)
Clase III: Potencia alta
Betametasona al 0,05-0,1% (Betnovate®, Celestoderm V®, Diproderm®) Beclometasona 0,025% (Menaderm Simple®) Diflucortolona 0,1-0,3% (Claral®) Prednicarbato 0,25% (Peitel®, Batmen®) Fluclorolona 0,2% (Cutanit Ultra®) Fluocinonida 0,05% (Klariderm®, Novoter®) Fluocortolona 0,2% (Ultralan M®) Fluticason 0,05% (Cutivate®, Flunutrac®, Fluticrem®) Mometasona 0,1% (Elica®, Elocom®, Konex®, EFG) Aceponato de hidrocortisona 0,127% (Suniderma®) Aceponato de metilprednisolona 0,1% (Adventan®, Lexxema®)
Clase II: Potencia intermedia
Clobetasona 0,05% (Emovate®) Diclorisona 0,25% (Dermaren®) Fluocinolona 0,025-0,2% (Co Fluocin Fuerte®, Fluocid Forte®, Flodermo Fuerte®, Synalar®, Gelidina®) Buteptrato de hidrocortisona 0,1% (Ceneo®, Nutrasona®)
Clase I: Potencia baja
Hidrocortisona base 1-2,5% (Lactisona®, Dermosa Hidrocortisona®) Fluocortina 0,75% (Vasplit®)

Entre las limitaciones de los corticosteroides tópicos destacan los efectos adversos, más frecuentemente a nivel local e incluyen atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, acné, foliculitis y púrpura. También pueden exacerbar dermatosis preexistentes o coexistentes y pueden producir rebotes de la enfermedad, habitualmente cuando se suspenden bruscamente. Los efectos sistémicos, aunque infrecuentes, pueden ocurrir si se absorben y pasan a circulación sistémica, provocando supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal. El mayor riesgo para ello lo constituyen los corticosteroides de potencia muy alta aplicados sobre grandes superficies durante periodos prolongados o aplicados bajo oclusión. Por ello, el uso continuado de corticosteroides de

clase IV suele estar limitado a 2 aplicaciones diarias durante no más de 2-4 semanas y la dosis total no debe superar los 50 g/semana. La población pediátrica tiene mayor riesgo de desarrollar efectos adversos locales y sistémicos, incluyendo retraso en el crecimiento^{9,14}.

Por todo esto, se recomienda utilizar los corticosteroides potentes los primeros días para luego continuar con los de potencia más baja, incluso a días alternos y en combinación con otras terapias.

- **Análogos de la vitamina D:** calcipotriol, calcitriol y tacalcitol constituyen también agentes tópicos de primera línea. La unión al receptor de la vitamina D inhibe la proliferación epidérmica e induce una diferenciación normal del queratinocito, además de presentar cierta actividad antiinflamatoria¹⁵. Tienen un inicio de acción más lento que los corticosteroides tópicos, pero tienden a producir periodos de remisión más prolongados. Su mejor perfil de seguridad los hace muy útiles para el tratamiento a largo plazo¹¹.

La combinación de un análogo de vitamina D con un corticosteroide tópico es más eficaz que cualquiera de ellos en monoterapia^{4,16}.

Se recomiendan ciclos cortos de la combinación de corticosteroide tópico con el análogo de la vitamina D aplicados dos veces al día para un alivio rápido de los síntomas. Para el tratamiento de mantenimiento, se recomienda utilizar un análogo de la vitamina D de forma continua y, si es necesario, aplicar el corticosteroide durante el fin de semana^{11,14}.

Uno de los mayores inconvenientes de los análogos de vitamina D es que son bastante irritantes de la piel lesional y perilesional. Calcitriol es menos irritante que otros análogos y se tolera mejor en las áreas de piel sensibles, como cara y pliegues. No se recomienda administrar más de 100 g de análogos de vitamina D por semana para evitar la hipercalcemia¹¹. Debe evitarse la exposición solar tras su aplicación, ya que son fotosensibilizantes.

Tabla 3. Preparados que contienen análogos de vitamina D.

	Posología	Dosis máxima	Duración máxima
Calcitriol (Silkis® pda)	Cada 12 h	30 g/día	6 semanas
Calcipotriol (Daivonex® crema y sol)	Cada 12 h (cada 24 h una vez disminuya la gravedad)	100 g/sem	--
Tacalcitol (Bonalfa® pda)	Cada 24 h	5 g/día	12 semanas/año
Calcipotriol + hetametasona (Daivobe® pda y Xamiol® gel)	Cada 24 h	15 g/día y 100 g/sem	4 semanas

- **Retinoides tópicos:** el tazaroteno es el único retinoide tópico disponible para el tratamiento de la psoriasis. Al actuar sobre los receptores retinoides reduce la proliferación epidérmica y facilita la diferenciación de los queratinocitos¹⁵. Se administra una vez al día y resulta menos eficaz que los análogos de la vitamina D y los corticosteroides. Su principal limitación es la irritación que produce, que puede reducirse aplicándolo en poca cantidad en la lesión, evitando las áreas perilesionales y/o usándolo

en combinación con un corticosteroide tópico, administrado de manera simultánea (uno por la mañana y otro por la noche) o de manera alternante (un día uno y otro día otro)¹⁴.

Se recomienda empezar con el gel de concentración más baja (0,05%), de manera que se pueda evaluar la respuesta de la piel y la tolerancia, y continuar con una concentración mayor (0,1%) en caso necesario. La zona de aplicación no debe ser superior al 10% de la superficie corporal (equivalente a la superficie de un brazo). Se administrará una vez al día (por la noche), solamente en las partes afectadas de la piel, evitando la aplicación en piel sana o pliegues de la misma. Se puede utilizar un emoliente graso sin ingredientes activos si existe una excesiva irritación o sequedad¹⁷. Tazaroteno es teratogénico, por lo que debe evitarse el embarazo durante el tratamiento¹⁴.

Otros preparados tópicos:

- Inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus y pimecrolimus): aunque están autorizados únicamente en dermatitis atópica, parecen ser útiles en psoriasis que afecta a áreas de piel más fina como cara y pliegues. Su tolerancia es buena y a diferencia de los corticosteroides no inducen atrofia cutánea. Sin embargo existen alertas relativas a la seguridad a largo plazo en cuanto al posible desarrollo de neoplasias, por lo que debe evaluarse cuidadosamente el balance beneficio-riesgo antes de su uso¹⁴.

- Alquitrán (brea de hulla), ditranol y ácido salicílico, han pasado a ocupar un papel más secundario. Los dos primeros son difíciles de utilizar porque manchan la piel y la ropa. Los emolientes y pomadas ejercen su efecto beneficioso por su capacidad de restablecer la hidratación normal y la función de barrera acuosa de la capa epidérmica de la placa de psoriasis, y constituyen una parte importante del cuidado habitual de la piel en los pacientes con psoriasis¹¹. Los agentes queratolíticos como el ácido salicílico actúan suavizando y eliminando las placas escamosas, favoreciendo la renovación del tejido y potenciando la eficacia de los medicamentos asociados al facilitar su absorción. A concentraciones del 2-10% puede ser muy útil en psoriasis palmo-plantar y de cuero cabelludo. No debe utilizarse junto con otros salicilatos orales ni en niños. Aunque la absorción sistémica es rara puede ocurrir si se aplica a más del 20% de la superficie corporal o en pacientes con alteración renal o hepática¹⁴.

2. FOTOTERAPIA

La terapia con luz ultravioleta (UV) continúa siendo una opción terapéutica importante en los pacientes con enfermedad de moderada a grave. Es eficaz en la mayoría de pacientes, coste-efectiva y carece de efectos tóxicos sistémicos y propiedades inmunosupresoras. Interfiere en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos reduciendo la proliferación de queratinocitos epidérmicos¹⁸.

El uso de UVB de banda ancha (BB) ha sido reemplazado en gran parte por el empleo de UVB de banda estrecha (NB) por sus mayores tasas de respuesta y rapidez de acción. La fototerapia o PUVA consiste en la exposición a la radiación UVA dos horas después de la administración oral o tópica de un psoraleno que actúa como fotosensibilizante.

La radiación UVB-NB tiene menor riesgo fotocancerígeno a corto plazo respecto al PUVA, además no requiere el empleo de medicación oral antes de cada sesión o el uso de gafas fotoprotectoras y es seguro en el embarazo. Sin embargo, la remisión que se consigue es menor que con PUVA. Se debe administrar

2-3 veces por semana y si tras 20-30 tratamientos no se obtiene respuesta adecuada, se debe valorar el cambio a PUVA o a tratamientos sistémicos o biológicos. En pacientes de piel más oscura o con lesiones más gruesas, la fotoquimioterapia puede resultar más eficaz por la mejor penetración de los UVA respecto a los UVB^{11,18}.

El PUVA causa un aumento dosis-dependiente del riesgo de cáncer de piel, así como aceleración del fotoenvejecimiento, por lo que actualmente su uso es esporádico.

La fototerapia se puede administrar de forma concomitante con otros tratamientos tópicos o sistémicos. La combinación de metotrexato o acitretino con fototerapia produce un efecto sinérgico que permite aumentar la eficacia, reducir la duración del tratamiento y alcanzar unas dosis acumulativas de exposición a UV inferiores¹⁸.

La fototerapia puede crear dificultades laborales y afectar negativamente a la calidad de vida por la importante dedicación de tiempo que requiere (2-3 veces/semana).

3. TRATAMIENTO SISTÉMICO

Metotrexato es el fármaco sistémico más utilizado para el tratamiento de la psoriasis, por su mejor relación coste-efectividad y buen perfil de seguridad a largo plazo. Es muy útil también en la artritis psoriásica. La dosis recomendada es de 7,5-25 mg semanales, administrados en una única toma semanal. Entre los efectos adversos destacan la hepatotoxicidad, supresión de la médula ósea, neumonitis aguda, fibrosis pulmonar y efectos gastrointestinales. La administración conjunta de ácido fólico parece reducir los efectos secundarios hematológicos y hepáticos. Se debe valorar realizar biopsia hepática o cambiar de tratamiento al alcanzar dosis acumulativas de 3,5-4 g en pacientes sin factores de riesgo para toxicidad hepática (obesidad, diabetes, hiperlipemia, antecedentes o presencia de consumo de alcohol). Si existe alguno, se recomienda evitar su administración y si esto no es posible, realizar una vigilancia más estrecha¹⁹. Debe evitarse el embarazo hasta 3 meses después de terminar el tratamiento con metotrexato, tanto en mujeres como en hombres cuyas parejas deseen quedarse embarazadas.

La **ciclosporina** es un fármaco muy útil en el tratamiento de las exacerbaciones de la psoriasis y como tratamiento puente durante la inducción con otros agentes de mantenimiento debido a su rápido inicio de acción. Su eficacia es dosis dependiente, sin embargo dosis superiores a 5 mg/kg/día provocan toxicidad que contrarresta el aumento de eficacia. Se recomienda comenzar con dosis iniciales bajas de 2,5 mg/kg/día, que se puede aumentar gradualmente hasta 5 mg/kg/día si tras 4 semanas no se obtiene una respuesta adecuada. También pueden emplearse dosis máximas de inicio si se requiere una mejoría rápida. Se recomienda suspender el tratamiento si después de 3 meses a dosis máxima no se obtiene una respuesta suficiente. Si se alcanza una respuesta adecuada, se puede reducir la dosis a intervalos de 0,5-1 mg/kg/día cada 2 semanas hasta la mínima dosis que mantenga controlada la enfermedad. Se recomiendan pautas intermitentes de tratamiento a corto plazo (12-16 semanas), suspendiéndolo tras alcanzar una mejoría significativa y volviendo a introducir cuando se produzca una recaída, a la dosis efectiva previamente establecida. Otra opción de tratamiento es mantenerlo durante un periodo de hasta 1 año. Entre los efectos adversos de la ciclosporina destacan la nefrotoxicidad, hipertensión, dislipemia y elevaciones leves de enzimas hepáticas. Es metabolizada por el sistema del citocromo P450 3A4, lo que hay que tener en cuenta por el potencial de interacciones farmacológicas¹⁹.

Acitretina es el único retinoide oral disponible autorizado para el tratamiento de la psoriasis. Utilizado en monoterapia es un tratamiento menos eficaz que otros agentes sistémicos tradicionales. Su principal inconveniente es su potencial teratogénico, se debe evitar el embarazo hasta 3 años después de la suspensión del fármaco, por lo que no es adecuado en mujeres con potencial fértil¹⁹. Isotretinoína tiene una semivida mucho más corta y se considera seguro y relativamente eficaz en esta población, sin embargo está autorizado únicamente en el tratamiento del acné. Los retinoides también producen elevaciones de los niveles séricos de transaminasas y triglicéridos. Acitretina es útil en la psoriasis pustulosa generalizada y en la enfermedad palmo-plantar (incluida la hiperqueratosis). La asociación con fototerapia incrementa la eficacia. No produce inmunosupresión por lo que puede ser de utilidad en pacientes con infección conocida, enfermedad maligna activa o VIH.

Tabla 4. Características de las terapias sistémicas disponibles.

	Posología	Vía	Efectos adversos
Ciclosporina (Sandimmun®)	2,5 mg/kg/día inicial repartidos en 2 tomas diarias e ir aumentando cada 2 semanas si es necesario hasta dosis máx. 5 mg/kg/día	Oral	Nefrotoxicidad hipertensión
Metotrexato (Metotrexato EFG, Metaject®)	Dosis inicial 7,5 mg/sem aumentando en 2,5 mg cada 4-6 sem. Dosis máx. 25 mg/sem.	Oral SC IM	Hepatotoxicidad, tox. hematológica, fibrosis pulmonar. Teratogenia
Acitretina (Neotigason®, Acitretina IFC)	Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 sem. Dosis de mantenimiento ajustada a la mínima dosis eficaz. Dosis máx. 75 mg/día durante máx. 6 meses	Oral	Alteración de los niveles de transaminasas, colesterol y TG. Teratogenia

4. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las terapias biológicas actúan bloqueando pasos específicos de la patogénesis de la enfermedad. Actualmente en España están disponibles 4 medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis: **etanercept**, **adalimumab** e **infliximab** son inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), el primero es una proteína dimérica que se une al TNF impidiendo que éste actúe con su receptor y los dos últimos son anticuerpos monoclonales. **Ustekinumab** es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa uniéndose a las citoquinas IL-12 e IL-23, impidiendo que éstas se unan a su receptor, con lo que se inhibe la respuesta inmune mediada por ellas. Todos ellos están autorizados para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo ciclosporina, metotrexato y fototerapia. **Etanercept** también está indicado en el tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias. Las dosis y características de estas terapias se especifican en la tabla 5.

Infliximab es de administración intravenosa en el ámbito hospitalario, lo que conlleva menor comodidad para el paciente y un gasto de preparación (recomendable en cabina de flujo laminar horizontal) y de administración que hay que considerar. Los tres restantes son fármacos subcutáneos que permiten la autoadministración. **Etanercept** precisa administración semanal;

adalimumab, quincenal; y **ustekinumab** es el más cómodo, con una pauta trimestral de mantenimiento. Todos ellos son de dispensación en Farmacia Hospitalaria y requieren prescripción por un médico especialista.

La eficacia de las terapias biológicas se ha evaluado en múltiples ensayos clínicos comparados frente a placebo, demostrando buenos resultados en cuanto a respuestas PASI 75 (variable principal). Únicamente existe un estudio que compara ustekinumab y etanercept, de 12 semanas de duración. Ustekinumab muestra mayor eficacia, si bien la duración del estudio supone una limitación ya que los ensayos pivotaes de etanercept frente a placebo muestran una respuesta superior a las 24 semanas²⁰.

Ante la ausencia de estudios directos comparativos a largo plazo entre las diferentes terapias biológicas autorizadas para el tratamiento de la psoriasis, y teniendo en cuenta las recomendaciones establecidas por diferentes sociedades científicas de referencia y guías de práctica clínica, pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes^{2,11,12,13,20}.

Respecto al perfil de seguridad, en general, es similar. Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan las infecciones del tracto respiratorio superior, alteraciones hematológicas y visuales (anti-TNF), prurito, erupción cutánea, reacción en el punto de inyección. Las terapias biológicas están contraindicadas en caso de infecciones activas clínicamente importantes.

El cambio de una terapia sistémica estándar a una biológica requiere, si es posible, la suspensión de la terapia sistémica 4 semanas antes de iniciar el biológico, para minimizar el riesgo de infección y establecer el grado de severidad basal de la enfermedad. Si esto no es posible por enfermedad severa o inestable, se puede introducir la terapia biológica de forma concomitante y suspender la terapia sistémica cuando se haya alcanzado la eficacia terapéutica.

Se debe evaluar la respuesta inicial al tratamiento y posteriormente de forma continuada. En caso de falta o pérdida de respuesta se valorará el cambio a otra terapia biológica. La pérdida de respuesta puede representar un empeoramiento transitorio susceptible de control ajustando la posología (dosis, frecuencia de administración) o mediante tratamiento combinado (añadiendo tratamiento tóxico, UVB, acitretino, metotrexato, ciclosporina), especialmente en el caso de los agentes biológicos¹³. El fracaso terapéutico constituye indicación de sustitución del tratamiento o tratamiento combinado.

En caso de **remisión**, no hay bibliografía que aclare cuándo hay que suspender el tratamiento. La tendencia a la recidiva de este proceso y la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas individuales impiden dar una pauta concreta. La experiencia del médico de acuerdo con el paciente son los que determinarán los pasos a seguir para su suspensión. Parece un objetivo razonable intentarlo en los pacientes que llevan un año en remisión clínica. La remisión clínica vendrá dada por la ausencia de síntomas y signos de la enfermedad en cualquier localización y suele ser un 40-50% de las formas precoces y un 20-30% de las tardías².

Precauciones a tener en cuenta durante el tratamiento con terapias biológicas:

- **Intervenciones quirúrgicas:** en caso de cirugía mayor se recomienda la suspensión del anti-TNF al menos 4 semividas

antes de la intervención (2 semanas para etanercept, 6-8 semanas para adalimumab, 4-6 semanas para infliximab). Para ustekinumab, aunque no hay evidencia disponible, se recomienda suspender 12 semanas antes de la cirugía. Posteriormente se pueden volver a introducir siempre que no exista evidencia de infección y la cicatrización de la herida sea satisfactoria¹³.

- **Infecciones:** no existe suficiente evidencia que avale el uso de terapias biológicas en pacientes con infección viral crónica conocida. Especialmente se deben evitar en portadores de hepatitis B por el riesgo de reactivación viral¹³.

- **Vacunas:** no se deben administrar vacunas vivas o atenuadas en las 2 semanas antes, durante y hasta 6 semanas después del uso de terapias biológicas. El uso de vacunas inactivadas es seguro, pero se recomienda su administración 2 semanas antes de iniciar el tratamiento para asegurar una óptima respuesta inmunitaria¹³.

- **Tuberculosis:** antes del tratamiento se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux. Si la prueba resulta negativa, se repite a los 7-15 días (*booster*). La práctica del *booster* es especialmente importante en pacientes con posible anergia: mayores de 65 años o pacientes que están recibiendo tratamiento con metotrexato, ciclosporina u otros inmunosupresores. La prueba de Mantoux se considera positiva cuando la

induración a las 72 h es igual o superior a 5 mm. En estos pacientes, aunque no presenten alteraciones radiológicas, será necesario administrar quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg/día hasta completar 9 meses. Aunque generalmente se recomienda iniciar la quimioprofilaxis un mes antes de iniciar el tratamiento con agentes anti-TNF, se desconoce el intervalo mínimo necesario, y probablemente sea suficiente un intervalo menor o incluso iniciar ambos tratamientos simultáneamente².

- **Enfermedades desmielinizantes:** el uso de anti-TNF se ha relacionado en raras ocasiones con aparición o exacerbación de síntomas clínicos compatibles con enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Por esta razón, se recomienda valorar la relación beneficio/riesgo de forma individualizada. Además, si aparecen durante el tratamiento, se recomienda suspender. Sin embargo, con ustekinumab no se ha descrito la aparición de estos síntomas.

Recientemente se ha publicado en la página web del SESCAM un informe técnico²⁰ elaborado y validado por profesionales del SESCAM que evalúa las distintas terapias biológicas disponibles y las posiciona con el objetivo de conseguir un uso más eficiente. Dicho informe se enmarca dentro de las estrategias de contención de costes llevadas a cabo para la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

Tabla 5. Características de las terapias biológicas^{21,22,23,24}.

		MEDICAMENTO			
		ADALIMUMAB Humira® 40 mg jeringas y plumas precargadas	ETANERCEPT Enbrel® 25 mg 50 mg jeringas y plumas precargadas	INFLIXIMAB Remicade® 100 mg vial	USTEKINUMAB Stelara® 45 mg/0,5 ml jeringa
PAUTA POSOLÓGICA	Inicial	Semana 0: 80 mg Semana 1: 40 mg	Si requiere <u>inducción</u> : 50 mg 2 veces/sem. x 12 semanas	5 mg/kg semanas 0, 2 y 6	- Peso ≤100 kg: 45 mg - Peso >100 kg: 90 mg semanas 0 y 4
	Mantenimiento	A partir de semana 3 40 mg/2 semanas	25 mg 2 veces/sem. ó 50 mg/sem. <u>Niños (≥ 6 años)</u> : 0,8 mg/kg/sem. (Máx. 50 mg/sem.)	5 mg/kg/8 semanas	- Peso ≤100 kg: 45 mg - Peso >100 kg: 90 mg cada 12 semanas
VÍA DE ADMINISTRACIÓN		Subcutánea Permite auto-administración	Subcutánea Permite auto-administración	Perfusión intravenosa (2 h). Debe ser administrado en hospital por personal especializado	Subcutánea Permite auto-administración
MECANISMO DE ACCIÓN		Diana terapéutica TNF α	Diana terapéutica TNF α	Diana terapéutica TNF α	Diana terapéutica IL-12/L-23
CONSERVACIÓN		2-8° C protegido de la luz	2-8° C protegido de la luz	2-8° C	2-8° C protegido de la luz
PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES		- Insuficiencia cardíaca. - Infecciones activas (tuberculosis).	- Granulomatosis de Wegener. - Infecciones activas (tuberculosis).	- Insuficiencia cardíaca. - Infecciones activas (tuberculosis).	- Infecciones activas (tuberculosis).
OBSERVACIONES		Reconsiderar la continuación de la terapia si no respuesta tras 16 semanas de tratamiento.	- Discontinuar el tratamiento si no respuesta tras 12-24 semanas de terapia. - Posibilidad de tratamiento intermitente. - Anticuerpos no neutralizantes generalmente transitorios.	Si no respuesta tras 14 semanas: suspender tratamiento.	- No se han descrito síntomas compatibles con enfermedades desmielinizantes. - Considerar la suspensión de la terapia si no respuesta tras 28 semanas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15(1): 20-23.
2. Puig L CJ, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, García-Bustinduy M, Bordas X, Moreno JC, Hernanz JM, Laguarda S y García-Patos V. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100: 386-413.
3. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370 (9583): 272-284.
4. Burden AD, Hilton Boon M, Leman J, Wilson H, Richmond R, Ormerod AD. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. *BMJ*. 2010; 341: c5623.
5. Rapp SR FS, Exum ML, Fleischer AB, Jr., Reboussin DM. . Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3): 401-407.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009; 361(5): 496-509.
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007; 370(9583): 263-271.
8. Sociedad Española de Reumatología. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con espondiloartritis. Espoguía 2009. http://www.ser.es/practicaClinica/espoguia/manifestaciones_extraarticulares_5/psoriasis.php#consideraciones_generales_epidemiologia.
9. National Clinical Guideline Centre. Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. NICE clinical guideline 153. October 2012. Disponible en: <http://publications.nice.org.uk/psoriasis-cg153>.
10. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(6): 1031-1042.
11. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(1): 137-174.
12. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, et al. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012; 148(1): 95-102.
13. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*. 2009; 161(5): 987-1019.
14. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(4): 643-659.
15. Valverde R, Rubio C, López-Barrantes O, Díaz R. Actualización del tratamiento de la psoriasis. *JANO*. 2009 (1739): 21-26.
16. Bailey EE, Ference EH, Alikhan A, Hession MT, Armstrong AW. Combination treatments for psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (4): 511-522.
17. Ficha técnica de tazaroteno. Zorac®. Laboratorio Pierre Fabre Ibérica, S.A. Agosto 2007. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61861&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>.
18. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(1): 114-135.
19. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(3): 451-485.
20. Flor A, Martínez L, Ortiz M. Informe técnico de terapias biológicas en dermatología: artritis psoriásica y psoriasis. SESCOAM. Mayo 2012. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich_descarga_InfTecTerBioDer.pdf.
21. Ficha técnica de adalimumab. Humira®. Laboratorio Abbott Laboratories Ltd. Septiembre 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
22. Ficha técnica de etanercept. Enbrel®. Laboratorio Pfizer Limited. Febrero 2010. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
23. Ficha técnica de ustekinumab. Stelara®. Laboratorio Janssen-Cilag International NV. Enero 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
24. Ficha técnica de infliximab. Remicade®. Laboratorio Janssen Biologics B.V. Julio 2009. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCOAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012