

Terapia biológica para la psoriasis moderada a severa

Biological therapy for moderate to severe psoriasis

Gabriela Mishel Bravo Freire
Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional. Veris S.A,
gabychibravo@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-8678-8913>, Guayaquil, Ecuador

Johanna Daniela Moya Proaño
Médico general. Centro de Salud San Rafael, johanna_1137@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0002-5995-6942>, Guayaquil, Ecuador

Carlos Joel Cueto Barrera
Médico general. Hospital Luis Vernaza, carcueto@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-3926-521X>, Guayaquil, Ecuador

Ana Martha Segovia Orozco
Especialista en Salud y Seguridad Ocupacional. Coordinación provincial de riesgos del trabajo Guayas, aniel83@hotmail.com,
<https://orcid.org/0000-0003-0261-7963>, Guayaquil, Ecuador

<http://www.jah-journal.com/index.php/jah>
Journal of American health
Julio - Diciembre vol. 3, Num. 2 – 2020
Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 18 DE ENERO 2019
ACEPTADO: 19 DE AGOSTO 2019
PUBLICADO: 2 DE JULIO 2020



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica que afecta a la piel, articulaciones, suele estar asociada a comorbilidades de aspectos inflamatorios e inmunológicos; presentamos una actualización sobre los fármacos biológicos que han demostrado eficacia en esta entidad en fases moderadas a severas mediante revisión de documentos secundarios donde destacan los biológicos con mayor evidencia científica. Los tratamientos sistemáticos pueden reducir la gravedad de los síntomas y evitar daños adicionales por lo que se debe iniciar terapia oportuna, con el fin de detener la progresión de los síntomas cutáneos y posiblemente reducir los sistémicos.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, tratamiento, biológicos, moderada, severa

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic and systemic inflammatory disease that affects the skin, joints, and is usually associated with comorbidities of inflammatory and immunological aspects; We an update on the biological drugs that have shown efficacy in this entity in moderate to severe phases by means of a review of secondary documents where the biological ones with the most scientific evidence stand out. Systematic treatments can reduce the severity of symptoms and avoid further damage, so timely therapy should be started in order to stop the progression of skin symptoms and possibly reduce systemic ones.

KEYWORDS: psoriasis, treatment, biological, moderate, severe

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica, caracterizada por un eritema papuloescamoso, con una distribución epidemiológica que varía entre un 0,5% y un 5% de la población mundial, causa problemas emocionales ya que afecta las actividades de la vida diaria al afectar a zonas como las articulaciones interfalángicas y sacroilíacas, favoreciendo así la incapacidad de estas regiones (1).

Se clasifica según la gravedad en leve moderada y severa. La escala *Psoriasis Area Severity Index* (PASI), *Physician Global Assessment of Severity* (PGA) DLQI y el área de superficie corporal (BSA) son, en orden de prioridad, los parámetros a emplear en la práctica clínica para la clasificación de la psoriasis leve, moderada y grave de la psoriasis (2), donde leve: PASI < 7 y DLQI < 7; b) moderada: PASI 7-15 y DLQI 5-15 y c) grave: PASI > 15, independientemente de la puntuación DLQI, se considera una buena evolución clínica el alcance en el PASI del 75%.

Entre los tratamientos a los que ha estado supeditada la psoriasis tenemos desde los tratamientos tópicos con cremas emolientes, corticoides tópicos, breas, puvaterapia y tratamientos sistémicos (Metrotexate, ciclosporina) (1), sin embargo ocasiona un costo elevado debido a la creciente utilización de los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales) donde las células diana son las T y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (ejemplo: Etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab) que neutralizan selectivamente la actividad de TNF- α . (3), (4). En este sentido los tratamientos tópicos como la fototerapia puede ser más eficiente, además han demostrado ser un tratamiento seguro y coste-efectivo. Otro problema es que los pacientes suelen abandonar el tratamiento de hecho se notificó un 91 % de abandono debido a dudas o aspectos relacionados con la seguridad a largo plazo, y retrasando aún más el inicio del tratamiento sistémico. (3) (5).

Sin embargo teóricamente la psoriasis moderada a severa se define aquella que requiere tratamiento sistémico incluyendo fármacos convencionales, agentes biológicos o fotoquimioterapia.

En este contexto presentamos una actualización sobre la terapia de la psoriasis moderada a severa mediante revisión de documentos secundarios donde destacan y detalla los esquemas de tratamiento Biológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, documental cuyos datos fueron recolectados a través de fuentes secundarios en revistas indexadas, libros, base de datos publicados en los últimos 5 años 2015 al 2020 salvo los de relevancia científica de años previos, a través de un grupo de médicos con interés y experiencia en tratar psoriasis, se planteó la revisión crítica de la literatura para conocer cuáles son fármacos biológicos que han demostrado eficacia en esta entidad en fases

avanzadas; se usó las palabras claves “tratamiento”, “psoriasis “moderada” “severa” “biológicos”, “terapéutica” Se escogió entre los idiomas el inglés y español descartándose otros; seleccionado 15 artículos relevantes para alcanzar el objetivo de esta investigación. Los criterios de inclusión fueron artículos cuyo tema central abarcó la terapéutica de la psoriasis moderada a grave.

RESULTADOS

El tratamiento de la psoriasis ha experimentado una revolución con el advenimiento de las terapias biológicas, que incluyen infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab y alefacept. Estos medicamentos están diseñados para atacar componentes específicos del sistema inmune y son un avance tecnológico importante sobre los medicamentos inmunosupresores tradicionales (1). Estos, generalmente bien tolerados, se encuentran útiles en un número creciente de enfermedades inmunomediadas, siendo la psoriasis solo un ejemplo. El biológico ustekinumab, está dirigido contra la subunidad p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Ha proporcionado una nueva vía de terapia para una variedad de enfermedades mediadas por células T. Los productos biológicos son generalmente seguros; Sin embargo, ha habido preocupación sobre el riesgo de linfoma con el uso de estos agentes (3,4).

La terapia biológica es el uso de agentes que pueden dirigirse específicamente a un mediador inmune o genético de un proceso fisiopatológico. La introducción de terapias biológicas ha mejorado enormemente el tratamiento de la psoriasis. Varias terapias biológicas han surgido en la última década para la psoriasis sola. Los agentes anteriores interrumpieron la activación y la migración de las células T y estos incluyen alefacept y efalizumab. Agentes posteriores se han dirigido al TNF- α y estos incluyen infliximab, etanercept y adalimumab. Recientemente, se han desarrollado agentes que se dirigen a la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23 y estos incluyen ustekinumab y ABT-874 (5).

Los términos terapia biológica/producto biológico/biofarmacéutico/biológico/biológico se usan al azar, pero en realidad comprenden una variedad de productos de origen natural, por ejemplo, vacunas, componentes sanguíneos y sanguíneos, terapia génica y fuentes de proteínas recombinantes. Sin embargo, el objetivo actual con mayor frecuencia es referirse al subgrupo de moléculas grandes y complejas que representan la terapia dirigida, incluidos los anticuerpos monoclonales y las proteínas de fusión del receptor (6).

En comparación con las moléculas pequeñas, los productos biológicos son proteínas de gran peso molecular que deben inyectarse, ya que se degradarían en el tracto gastrointestinal si se administran por vía oral. Las moléculas pequeñas tienen un peso molecular pequeño (<1000 Da), se administran por vía oral o tópica y su objetivo es menos específico en comparación con los productos biológicos (3,7). Mientras que los fármacos moleculares pequeños pueden

atravesar la membrana celular, los productos biológicos actúan fuera o en la superficie de las células. Además, los productos biológicos requieren ingeniería de células vivas especializadas, mientras que las moléculas pequeñas son más simples y sintetizadas químicamente.

La nomenclatura para las proteínas de fusión del receptor y los anticuerpos monoclonales siguen las reglas establecidas por los nombres internacionales no propietarios seleccionados por la Organización Mundial de la Salud. "-Cept" se usa como el tallo para identificar el medicamento como una molécula receptora, y "-mab" se usa como el tallo para los anticuerpos monoclonales. El origen del anticuerpo se indica mediante la introducción de un "-u-" para el origen completamente humano (Secukinumab). Los anticuerpos que se originan tanto en humanos como en ratones son humanizados, "-zu-" (Ixekizumab o quimérico, "-xi-" (Infliximab) (8).

Ninguna definición de productos biológicos para la psoriasis los clasifica en terapias antiguas y nuevas. Sin embargo, el grupo más antiguo de productos biológicos abarca moléculas que se dirigen a la activación y migración de las células T, alefacept y efalizumab. Por lo tanto, se desarrollaron productos biológicos dirigidos al TNF- α , y a menudo se los conoce como productos biológicos de primera generación: etanercept, infliximab y adalimumab. Los productos biológicos de segunda generación surgieron a partir de 2009 con anticuerpos dirigidos a la vía IL-23/Th17, Ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab y guselkumab han recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y más están en desarrollo clínico tardío para la psoriasis: tildrakizumab y risankizumab (tabla 1) (5,8,9).

Tabla 1. Productos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis

Droga biológica	Objetivo	Administración	Algoritmo de tratamiento	Etapas de desarrollo	Aprobado para la artritis psoriasis	Retirado
Alefacept	LFA ¹ -3	Intramuscular	15 mg una vez por semana durante 12 semanas	Aprobado 2003		2011
Efalizumab	CD ² 11a	Subcutáneo	0,7 mg / kg dosis inicial, luego 1 mg / kg (máx. 200 mg) una vez por semana	Aprobado 2003		2009

Etanercept	TNF ³ -α	Subcutáneo	50 mg dos veces por semana durante 12 semanas, luego 50 mg una vez por semana	Aprobado 2004	+	
Infliximab	TNF-α	Intravenoso	5 mg / kg en la semana 0, 2 y 6, luego cada 8 semanas	Aprobado 2006	+	
Adalimumab	TNF-α	Subcutáneo	Dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg cada 2 semanas, comenzando una semana después de la dosis inicial	Aprobado 2008	+	
Ustekinumab	IL-12 / IL-23 p40	Subcutáneo	45 mg (≤100 kg) o 90 mg (> 100 kg) en la semana 0 y 4, luego cada 12 semanas	Aprobado 2009	+	
Secukinumab	IL-17A	Subcutáneo	300 mg en la semana 0, 1, 2, 3 y 4 seguidos de 300 mg cada 4 semanas	Aprobado 2015	+	
Ixekizumab	IL-17A	Subcutáneo	160 mg semana 0, luego 80 mg semana 2, 4, 6, 8, 10, 12, luego 80 mg cada 4 semanas	Aprobado 2016		
Brodalumab	Receptor de IL-17A	Subcutáneo	210 mg en la semana 0, 1 y 2, luego	Aprobado 2017		

			cada 2 semanas			
--	--	--	-------------------	--	--	--

DISCUSIÓN

Se describen los fármacos biológicos y su utilidad en fases moderadas a severas de la psoriasis que generalmente es muy discapacitante (difusa, eritrodérmica, pustulosa, artropática) que no responde a ninguno de los tratamientos.

Es sabido que proteínas del sistema inmunológico o citoquinas, son las responsables de la patogéna de la psoriasis, los biológicos inhiben diferentes tipos de citoquinas. Algunos de los primeros productos biológicos como adalimumab, etanercept y infliximab inhiben la necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés), una proteína ampliamente implicada en la inflamación. Se ha demostrado que el uso del anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral (TNF) como el -a adalimumab mejora de la función endotelial y rigidez arterial después de la terapia anti-TNF- α . Estos hallazgos son de relevancia potencial debido al mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis severa. (6).

En un metaanálisis realizada por (Sbidian E, et al) en enero 2020 se revisaron 140 estudios reclutaron a 51.749 pacientes (especialmente hospitalarios) sobre fármacos sistémicos (orales o inyectables) para la psoriasis donde resultó en comparación a placebo, que todos los tratamientos evaluados (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 y anti-FNT alfa); tratamientos con moléculas pequeñas; y agentes sistémicos convencionales fueron significativamente más efectivos para tratar la psoriasis moderada a severa (7).

Además Federico Latas en el 2016 concluye en su revisión sobre los fármacos biológicos y reafirma la indicación de estas sustancias en pacientes con psoriasis moderada - severa en los que previamente han fracasado al menos dos tratamientos sistémicos. (1).

Así mismo André Esteves de Carvalho en Brasil en su trabajo publicado en el 2016 detalla la evidencia científica de la influencia de los tratamientos inmunobiológicos para la psoriasis disponibles en Brasil (infliximab, adalimumab, etanercept y ustekinumab), describe que los tratamientos sistémicos, ya sean inmunobiológicos o clásicos, pueden desempeñar un papel fundamental para controlar eficazmente la carga inflamatoria en pacientes psoriasicos. (8)

Es evidente la eficiencia de los medicamentos biológicos en la psoriasis en placas moderada a severa, en orden de eficiencia, de más a menos eficiente, en el caso de una respuesta PASI 75 fue ixekizumab> ustekinumab 45mg> ustekinumab 90mg> secukinumab> infliximab> etanercept> adalimumab; Ixekizumab tuvo el costo más bajo por NNT para todas las puntuaciones de respuesta PASI (75, 90 y 100) durante el primer año de tratamiento según un estudio (9).

Otro estudio observacional publicado en el 2018, con 113 pacientes con falla terapéutica documentada con el uso de tratamientos tópicos, sistémicos o fototerapia, y que hubieran

utilizado terapia biológica por un mínimo de seis meses, concluye que los medicamentos biológicos son fármacos de elección para el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a severa refractaria a los tratamientos convencionales o para quienes presentan contraindicaciones para los mismos (María Salomé Cajas García, 2018)

Por otro lado George Martin en el 2019 recomienda iniciar la terapia sistémica en pacientes con psoriasis y concluye que con psoriasis moderada, en particular, podrían beneficiarse de un inicio más oportuno de la terapia sistémica para detener la progresión de los síntomas cutáneos y potencialmente disminuir las manifestaciones sistémicas de la enfermedad psoriásica (3).

Además recientemente la Academia Americana de Dermatología (AAD) publicó un documento titulado “Pautas conjuntas de atención ADD-NPF para el tratamiento de la psoriasis con procesos biológicos” donde se analizó 354 artículos con el objetivo de analizar el uso de agentes biológicos en el tratamiento de la psoriasis en adultos, concluyen que aunque los agentes biológicos han demostrado una tremenda eficacia y seguridad en los ensayos clínicos, la farmacovigilancia es fundamental y los dermatólogos desempeñan un papel clave en la posible prevención y detección de eventos adversos a lo largo del tiempo. La repetición de conceptos clave durante las visitas de seguimiento refuerza el conocimiento del paciente con el tiempo (Academia Americana de Dermatología (AAD), 2019), (12).

Actualmente se dispone de los fármacos biológicos para el tratamiento de los pacientes con psoriasis, sin embargo, existen situaciones concretas, como la cirugía, en las que pueden surgir dudas sobre su manejo. Aunque las guías de tratamiento aconsejan su suspensión programada previamente a los procedimientos de cirugía mayor, no existe evidencia de cuál es la actitud habitual en la práctica clínica y su asociación a complicaciones (13).

Sin embargo se debe evaluar el costo, la accesibilidad, y tener en cuenta los efectos adversos como casos de inducción o empeoramiento de psoriasis en pacientes tratados con fármacos biológicos por ejemplo la psoriasis paradójica que es un efecto adverso reversible que se puede observar en pacientes expuestos a fármacos biológicos, principalmente a anti-TNF α (14)

CONCLUSIONES

Se necesitan ensayos aleatorizados que comparen directamente agentes activos una vez que se establezca evidencia de alta calidad de los efectos beneficiosos, es importante disponer de protocolos actualizados que garanticen la actuación individual, para conseguir unos buenos resultados clínicos y que sean accesible para los pacientes ya que en su mayoría suelen ser prolongados y conlleva numerosos efectos adversos, por lo que deben ser supervisados por un dermatólogo que valore individualmente la relación beneficio/riesgo individual.

REFERENCIAS

1. Llatas FP, Begoña Fornes Pujalte CS. Protocolo de infusión de anticuerpos monoclonales en el tratamiento biológico de la psoriasis. *Enfermería Dermatológica*. 2015; 9(24).
2. Llamas-Velasco ea. Psoriasis moderada. Propuesta de definición. *Actas Dermosifiliográficas*. 2017 Noviembre; 118(10).
3. George Martin MMY,MACyLA. Recomendaciones para iniciar la terapia sistémica en pacientes con psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 abr; 12 (4): 13–26. 2019 Abril 12; 12 (4).
4. Vaño- Galván ea. nalysis of the Cost Effectiveness of Home-Based Phototherapy With Narrow-Band UV-B Radiation Compared With Biological Drugs For the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *Actas de Dermatologia*. 2012; 103(2).
5. Salut Pd. Tratamientos biológicos para la psoriasis. 2020..
6. Peña Trinitaria ea. La terapia alfa con factor de necrosis antitumoral mejora la función endotelial y la rigidez arterial en pacientes con psoriasis moderada a severa: un estudio prospectivo de 6 meses. *J Dermatolo*. 2016 Nov; 43(11).
7. (Sbidian E eae2. Cochrane. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 8. Available from: https://www.cochrane.org/es/CD011535/SKIN_farmacos-sistemicos-orales-o-inyectables-para-la-psoriasis.
8. André Vicente Esteves de Carvalho RR,CdSS,RSP,LdMM,yLPM. Comorbilidades de psoriasis: complicaciones y beneficios del tratamiento inmunobiológico. *U Dermato Brasil*. 2016 Noviembre ; 91(6).
9. M Núñez ea. Un costo por número necesario para tratar el análisis que evalúa la eficiencia de los medicamentos biológicos en la psoriasis en placas moderada a severa. *Actas Dermosifiliogr*. 2019 Sep; 110 (7).
10. María Salomé Cajas García *GSN. Terapia biológica en psoriasis. *Medline*. 2018; 46(3).
11. Academia Ameicana de Dermatologia (AAD). ADD. [Online].; 2019 [cited 2020 Junio 4. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)33001-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33001-9/fulltext).
12. Ruiz-Gutiérrez J ACVCRPRGG. Experiencia de utilización de agentes biológicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. [Online].; 2020 [cited 2020 abril 4. Available from: <https://www.revistadelaofil.org/experiencia-de-utilizacion-de-agentes-biologicos-para-el-tratamiento-de-la-psoriasis-moderada-grave/>.
13. Mejías SG. Manejo de la terapia biológica en la psoriasis moderada a severa en pacientes quirúrgicos: datos del registro español de biobadaderm. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Febrero; 108(1).
14. Montolio Chiva Lea. Psoriasis inducida por terapia biológica. 2019 Diciembre; s/d.

15. Tratamiento biológico como primera línea en pacientes con psoriasis: una población no estudiada
Terapia biológica como tratamiento de primera línea en pacientes con psoriasis: una población no estudiada. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2018 Septiembre ; 109(7): p. 579.