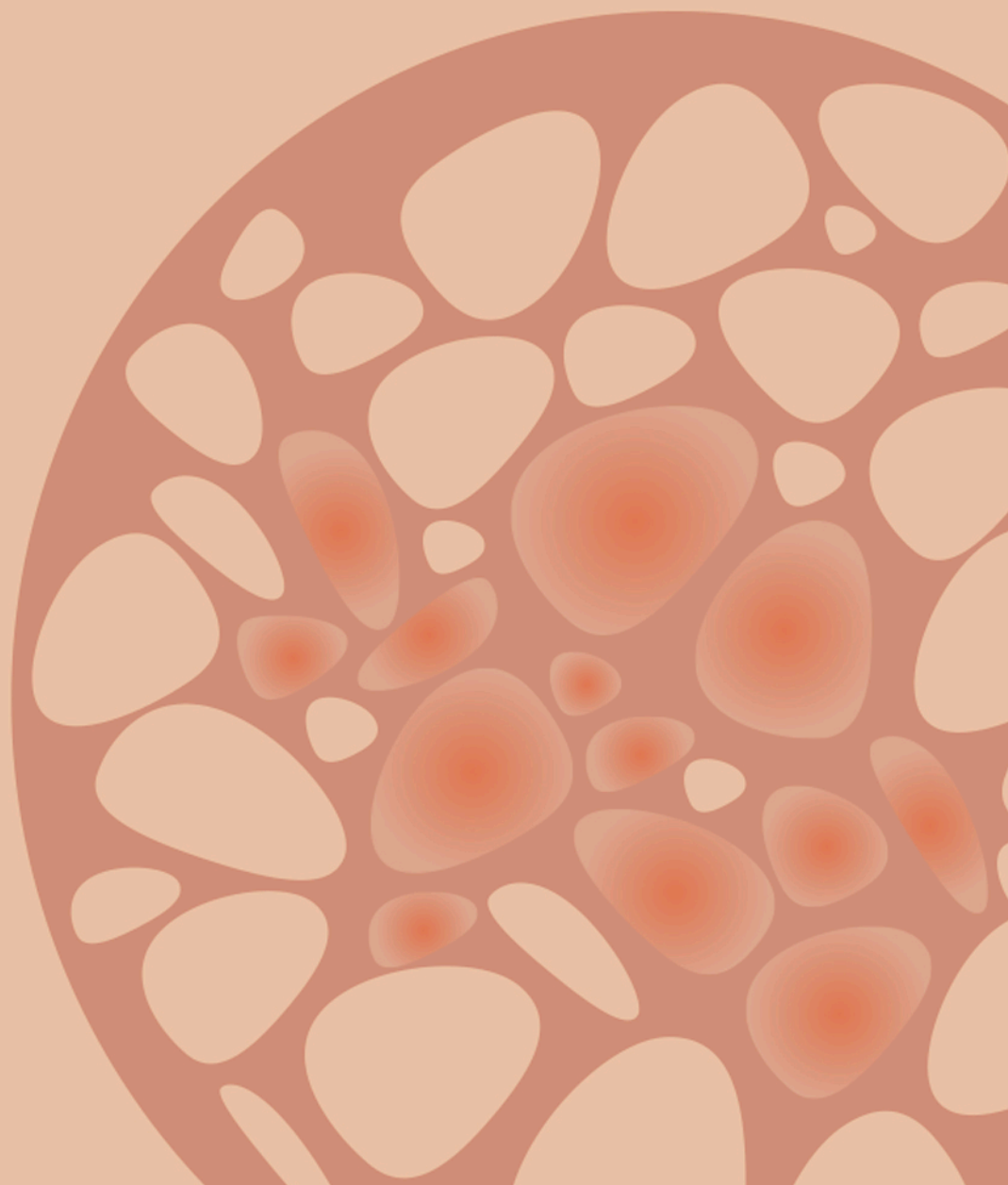


PSORIASIS

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Diagnóstico

VI. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
 - > Tratamiento tópico
 - > Fototerapia
 - > Tratamiento sistémico
 - Fármacos antiinflamatorios
 - Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)
 - Fármacos biológicos
- Terapia no farmacológica

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

En el año 2004, varias asociaciones de pacientes se unieron y formaron el comité organizador del **Día Mundial de la Psoriasis**. Desde entonces, la Federación Internacional de Asociaciones de Psoriasis (IFPA) impulsa su conmemoración cada **29 de octubre**, con el propósito de informar y concienciar a la población sobre los efectos psicológicos y físicos que sufren los pacientes que padecen psoriasis o artritis psoriásica, buscar mejoras en el acceso a los tratamientos y dar voz a la comunidad de afectados. Dicha efeméride se celebra actualmente en 56 países, donde las asociaciones de pacientes y otros organismos organizan encuentros, ruedas de prensa, actividades formativas, etc., habiéndose alcanzado importantes avances en ese objetivo de concienciación internacional, consolidados por la Resolución sobre psoriasis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 o la publicación de su Informe Global sobre Psoriasis en 2016.

Para este año 2020, se ha elegido el lema "*Psoriasis: Be informed*", esto es, "Mantente informado", habida cuenta de que la información – sanitaria – es un elemento crucial para el empoderamiento del paciente, especialmente en los tiempos actuales de pandemia por COVID-19, y que, en última instancia, redundará en mejoras de su calidad de vida.

Considerada por la propia OMS como una patología común, crónica, dolorosa y no transmisible, la psoriasis afecta a más de 125 millones de personas en todo el mundo, y a más de 1,2 millones en España. Se trata de una enfermedad autoinmune primordialmente cutánea pero que no solo afecta a la piel, con una amplia variabilidad interindividual de manifestaciones.

Si bien no se conocen con exactitud sus causas, se asocia indudablemente a un importante impacto emocional, social y económico, además del físico. Sin disponer aún de una cura, el tratamiento de la psoriasis ha progresado notablemente en los últimos años, principalmente con el desarrollo de los denominados *fármacos biológicos*, que permiten un control bastante adecuado de los signos y síntomas de la enfermedad en sus formas más graves.

Desde el convencimiento de que una mejor formación e información de los profesionales sanitarios contribuirá decisivamente al objetivo final de una mejora de la calidad asistencial y, por ende, de la calidad de vida de los pacientes con psoriasis, el Consejo General de Colegios Farmacéuticos se une a la conmemoración de este Día Mundial mediante la publicación del presente Punto Farmacológico. Este informe técnico, que pretende contribuir a visibilizar el impacto global de la enfermedad y promover un abordaje integral y multidisciplinar de la misma, aborda una revisión en profundidad del conocimiento actual sobre la etiopatogenia, la epidemiología, las manifestaciones clínicas y, en especial, del tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica. Centra también el foco sobre el papel asistencial que puede ejercer el profesional farmacéutico para con los pacientes de esta enfermedad, en términos de educación sanitaria orientada a la prevención, de una detección precoz y de la optimización de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una patología que se enmarca dentro del conjunto de **enfermedades autoinmunes**. Estas se pueden definir, de forma general, como *trastornos caracterizados por la producción de anticuerpos o de células efectoras que reaccionan contra los propios tejidos, de uno o de varios órganos*. Es decir, ocurre que el sistema inmunitario ataca a sus propias estructuras celulares sanas a las que paradójicamente tiene como misión proteger de cualquier invasión externa (fundamentalmente microorganismos) e interna (eliminando las células anómalas propias susceptibles de invadir y lesionar órganos, como las tumorales). Para poder calificar una enfermedad como autoinmune, el paciente debe presentar autoanticuerpos reactivos en suero o fijados sobre las células o tejidos diana, e infiltrados inflamatorios en los tejidos lesionados; pero, además, es preciso comprobar empíricamente el efecto patogénico de esos autoanticuerpos y la especificidad de los linfocitos por el antígeno diana, así como la disponibilidad de modelos experimentales de la enfermedad autoinmune. La simple presencia aislada de autoanticuerpos no define por sí sola una enfermedad autoinmune.

A modo de recordatorio, se debe subrayar que, para llevar a cabo su cometido, el sistema inmunitario es capaz de distinguir las células propias sanas de las células anómalas o agentes extraños. Sin embargo, en determinadas ocasiones, algunos linfocitos reaccionan consigo mismos (*autorreactividad*), provocando una reacción autoinmune y activando mecanismos para inducir la apoptosis. Normalmente, la mayoría de estos linfocitos son suprimidos mediante mecanismos que reciben globalmente el nombre de *autotolerancia* y que permiten la destrucción de las células del sistema inmunitario que no cumplan su función esencial: proteger las estructuras orgánicas propias. Esta autotolerancia permite controlar los procesos de autoinmunidad que ocurren, en cierto grado, de forma natural en todas las personas, evitando con ello que lleguen a provocar enfermedades.

La tolerancia a componentes propios del organismo se establece tanto en fases del desarrollo del sistema inmunitario (tolerancia central)

como, posteriormente, en la vida adulta (tolerancia periférica), y actúa eliminando o inactivando funcionalmente las poblaciones de linfocitos autorreactivos (Figura 1). Así, cuando un elemento es reconocido como propio, se desarrollará un mecanismo activo de no respuesta, denominado *tolerancia inmunológica*. En cambio, si es reconocido como elemento extraño, se activará la respuesta inmunológica encaminada a destruir dicho antígeno.

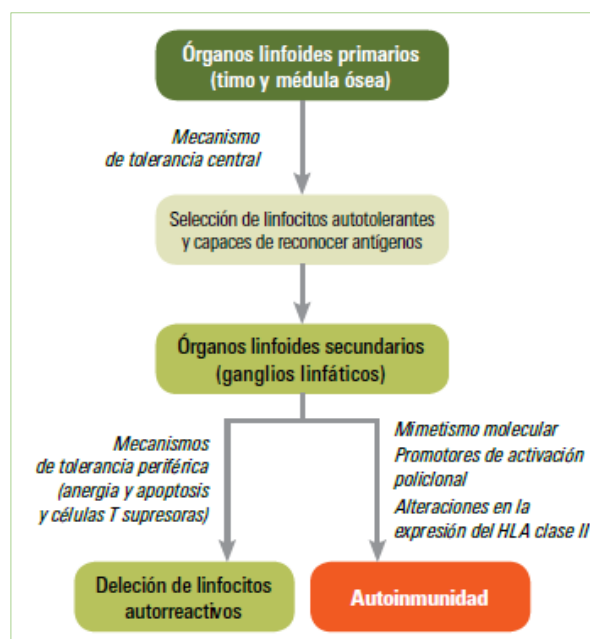


Figura 1. Desarrollo de autotolerancia en el sistema inmunitario y mecanismos relacionados con la ruptura de la tolerancia y el desarrollo de autoinmunidad.

Las enfermedades autoinmunes constituyen un variado grupo de más de un centenar de enfermedades crónicas, de las que todavía hoy se sigue ignorando el desencadenante, si bien se han postulado varios mecanismos que, solos o en combinación, pueden conducir a la **pérdida de la tolerancia** fisiológica a los antígenos propios, desencadenando una respuesta inflamatoria que puede inducir daño estructural o funcional del tejido afectado. Entre ellos, se pueden mencionar:

- > Presencia de algunos tipos de antígenos: ya sean determinantes propios crípticos u ocultos (que no presentan concentraciones o afinidad suficiente como para inducir la

selección negativa de la población linfocitaria reactiva frente a los mismos) o antígenos bacterianos o virales que se mimetizan con los del huésped para pasar desapercibidos (mimetismo molecular), pueden desencadenar una respuesta inmunitaria y favorecer fenómenos de autoinmunidad.

- > Alteraciones en el procesamiento y presentación del antígeno: por amplificación de determinantes antigénicos, expresión impropia del antígeno de histocompatibilidad¹ (HLA) de clase II o alteraciones en su estructura que desencadenen la actividad de los linfocitos T citotóxicos.
- > Alteración de los mecanismos de generación o mantenimiento de la tolerancia.
- > Alteraciones en la regulación de la respuesta inmunitaria: los defectos en la regulación pueden favorecer la autoinmunidad.

Asimismo, cada vez es mayor la acumulación de pruebas que avalan la participación de factores ambientales y, sobre todo, de la propia herencia genética (también considerada como factor predisponente) en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes. La predisposición genética vendría determinada no por un único gen anómalo o mutado, al estilo de lo que se observa en determinadas metabolopatías mono-

génicas, sino por un gran número de genes polimórficos que a título individual tendrían poca influencia, pero cuya acción combinada podría reducir el umbral de respuesta inmunitaria, con mayor o menor selectividad hacia determinadas patologías.

En líneas generales, las patologías autoinmunes suelen cursar clínicamente en brotes, con periodos de recidiva y remisión, atendiendo al equilibrio entre la presencia constata del estímulo y la existencia de mecanismos antiinflamatorios que intentan controlar el proceso. Hasta ahora, las estrategias con que se ha obtenido más éxito en su abordaje terapéutico han sido las que de uno u otro modo producen un bloqueo del sistema inmunitario en general, que por otra parte presentan importantes efectos adversos derivados de la inmunodepresión, como son la posible reactivación de infecciones latentes o el riesgo de desarrollar cáncer ante la falta de respuesta del organismo frente a las células transformadas. Así pues, el desarrollo de tratamientos enfocados a bloquear la respuesta inmune antígeno-específica constituye la meta para el tratamiento de estas enfermedades y se dispone ya, por ejemplo, de anticuerpos monoclonales anti-CD20, CD22, CD19 y CD40, y contra el ligando de CD40 (CD154) en patologías como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (Fernández del Pozo *et al.*, 2018a).

¹ La familia de genes del **complejo principal de histocompatibilidad** (CMH), que codifica para los antígenos HLA, es la más estudiada en relación a las enfermedades autoinmunes; abarca un gran número de genes con un enorme grado de variabilidad estructural o polimorfismos, que condicionan el patrón de la respuesta inmunitaria y se asocian a susceptibilidad de padecer un amplio abanico de enfermedades. Se han postulado varias teorías para explicar esa

predisposición: i) selección de clones autorreactivos en la maduración de los linfocitos T en el timo; ii) presentación eficiente por las moléculas HLA de péptidos antigénicos que escapan a los mecanismos de autorregulación; y iii) mimetismo molecular o semejanza de epítomos polimorfos del HLA a antígenos exógenos (microorganismos), que provocaría una reacción cruzada.

ETIOPATOGENIA

La **psoriasis** es una enfermedad inflamatoria no contagiosa de la piel, de carácter crónico aunque fluctuante, que puede afectar, además de a la piel, a uñas, articulaciones (**artritis psoriásica**) y, menos frecuentemente, a las mucosas. Según se ha avanzado, se desconoce la causa exacta de la psoriasis, pero se considera que es el resultado de la exposición a factores ambientales en individuos genéticamente predispuestos, en cuyo caso se puede desencadenar un brote y empeorar la situación clínica.

La influencia significativa de algunos **factores genéticos** se refleja en la marcada agregación familiar, así como la concordancia en gemelos. Aunque la mayoría de autores la consideran no hereditaria, otros optan por definirla como una patología de herencia poligénica, habiéndose descrito distintas regiones de sensibilidad (PSORS), como algunas asociadas al CMH-II (es más frecuente en presencia del alelo HLA-Cw6, y en pacientes con HLA-B27 debuta más precozmente y la evolución es más grave).

Entre los **factores ambientales** con posible implicación en la aparición de la psoriasis, o en el

desencadenamiento de los brotes, sobresalen los siguientes:

- Infecciones por bacterias, levaduras o virus;
- fármacos, como litio, betabloqueantes, antipléuricos, antiinflamatorios no esteroideos o corticosteroides;
- traumatismos;
- obesidad, tabaco y estrés;
- y clima (mejora en climas cálidos con alta exposición solar y empeora con el frío) y estacionalidad (empeora en invierno y mejora durante el verano y con la exposición solar).

También se ha relacionado con factores metabólicos (hipocalcemia, alcoholismo, diálisis, etc.) y factores endocrinos (mayor incidencia en la pubertad y la menopausia, mejora en el embarazo). No obstante, a pesar de que **no se conocen con exactitud sus causas**, sí se han identificado diversos eventos bioquímicos y celulares que subyacen tras las manifestaciones clínicas de la enfermedad (**Figura 2**).

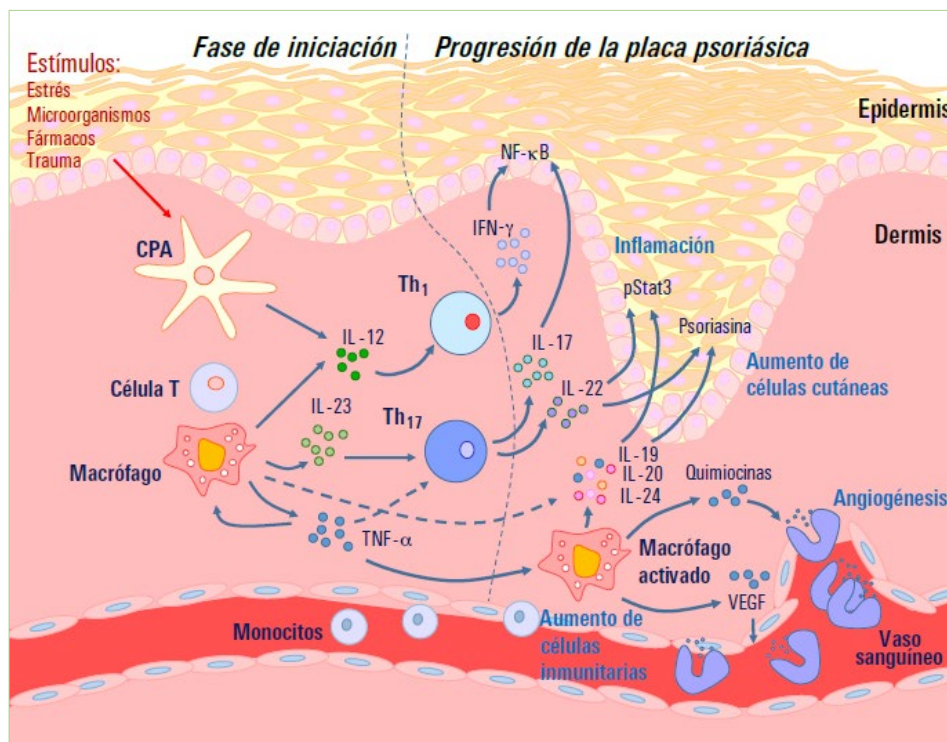


Figura 2. Iniciación y progresión de la lesión psoriásica. CPA: célula presentadora de antígenos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucinas; NF- κ B: factor nuclear κ B; Th: linfocitos T helper (facilitadores); TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

Se sabe que las alteraciones autoinmunes de la psoriasis conducen a una **hiperplasia epidérmica**, esto es, la diferenciación anormal y una maduración incompleta de los queratinocitos – cuyo ciclo vital es mucho más rápido de lo normal (7-10 días, frente a los 50-75 días de un ciclo normal)– con hiperproliferación local de los mismos, que resulta en un engrosamiento de la epidermis y una capa granular reducida o ausente (paraqueratosis), con persistencia de los núcleos celulares de los queratinocitos. Se observa, además, la infiltración local epidérmica y dérmica de células del sistema inmunitario (linfocitos T y células dendríticas CD11+ en la dermis, y células CD8+ y neutrófilos), un aumento de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) e inflamación de la piel; todo ello indicativo de la participación decisiva del sistema inmunitario en un trastorno que antiguamente se consideró como una simple hiperproliferación de queratinocitos que era responsable de las lesiones en la piel. Estas alteraciones de la respuesta inmunitaria pueden ser desencadenadas por los factores ambientales descritos.

Por otra parte, se ha postulado que las células presentadoras de antígeno (CPA) –elementos clave del sistema inmunitario, implicadas en la captación, procesamiento y presentación de moléculas de carácter antigénico sobre la membrana– procesan el auto antígeno e interactúan con las células T en la llamada *sinapsis inmunológica*, iniciando la cadena de respuestas antígeno-específicas. Para ello, liberan diversas **citocinas** que van a favorecer la activación, maduración y diferenciación de los linfocitos T en células efectoras específicas (linfocitos T facilitadores o *helper*, particularmente las Th₁, Th₂ y Th₁₇) que secretan a su vez diferentes citocinas, para algunas de las cuales se ha demostrado una participación directa en la hiperproliferación de los queratinocitos en la psoriasis.

Una de estas citocinas es el **factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)**, por sus siglas en inglés), que activa el desarrollo de las lesiones mediante el aumento del número de moléculas que participan en la respuesta inflamatoria. Los queratinocitos activados producen citocinas y

quimiocinas, que atraen a los linfocitos al sitio de la inflamación y que potencian su proliferación. De hecho, no es difícil encontrar subpoblaciones de linfocitos Th₁ y Th₁₇ en las lesiones psoriásicas de la piel, además de queratinocitos, células dendríticas y células de Langerhans y, como consecuencia de todo ello, un aumento de la concentración de TNF- α en las zonas de la piel afectadas. Es más, se ha observado que una disminución del TNF- α , tanto en suero como en las lesiones, se relaciona con una mejora clínica, lo que sugiere un importante rol en la enfermedad.

Asimismo, se ha observado que las interleucinas (IL) **IL-12** e **IL-23** pueden tener también un importante papel patogénico en la psoriasis² y se ha observado mayor eficacia clínica al bloquear la subunidad p40 (ustekinumab) compartida por ambas. La IL-12, producida por las CPA, es capaz de inducir la producción de nuevas poblaciones de linfocitos T e incrementar las respuestas de los linfocitos Th₁, sobre todo en la producción de interferón (IFN); estas células también parecen estimular la inmunidad mediada por células y la síntesis de anticuerpos fijadores del complemento. Por su parte, la IL-23 facilita la adquisición de memoria inmunológica por los linfocitos T, en especial de las subpoblaciones de linfocitos Th₁₇, y parece tener un papel crítico en la patogénesis de la psoriasis: datos procedentes de modelos inflamatorios de la piel sugieren que los linfocitos Th₁₇, que producen a su vez IL-17 e IL-22, podrían ser los inductores principales de la hiperplasia epidérmica, modificando la diferenciación epidérmica en la psoriasis.

También parece que las interacciones entre el antígeno asociado a la función leucocitaria de tipo 1 (**LFA-1**) y las **moléculas de adhesión intercelular** facilitan la patogénia de la psoriasis. En concreto, favorecen la migración de los linfocitos T desde la circulación sistémica a los tejidos de la dermis y de la epidermis, y su consiguiente reactivación. Todo ello conduce a una infiltración de las células T activadas en el tejido y a una proliferación anormal de los queratinocitos. Por su parte, la alta producción de

² Las anomalías en la regulación de IL-12 e IL-23 no solo se asocian a psoriasis, sino también a otras patologías de índole autoinmune,

como la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide y la colitis ulcerosa, entre otras.

factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) en los queratinocitos psoriásicos promueve la angiogénesis, lo que provoca un aumento de la vascularización y la inflamación local. Los neutrófilos se encuentran en grandes cantidades en las lesiones psoriásicas; de hecho, se ha demostrado que algunas citocinas, tales como la IL-8,

causan la acumulación de neutrófilos en la piel. Sin embargo, a pesar de todos los mecanismos bioquímicos mencionados, el origen específico de la enfermedad sigue siendo desconocido (Rendon *et al.*, 2019; Fernández-Moriano, 2020).

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es **la más común de las enfermedades cutáneas crónicas humanas**, con una prevalencia estimada de alrededor del 2% en la población mundial, afectando en torno a 125 millones de personas (Parisi *et al.*, 2013). La OMS habla de una prevalencia global con una tendencia creciente y situada entre el 1,5% y el 5% en la mayoría de países desarrollados (OMS, 2016). Algunos autores apuntan a una prevalencia del 1,5-3% en Europa. En España, la prevalencia de la patología se estima cercana al 2,3% de la población³ (más de 1,2 millones de pacientes), habiendo crecido desde el 1,4% en 1998; del total de pacientes, un 20% presenta psoriasis moderada-grave, y unas 200.000 personas tienen artritis psoriásica (Ferrándiz *et al.*, 2014).

El Atlas Global de la Psoriasis⁴ –una colaboración de la *International Federation of Psoriasis Associations* (IFPA), *International League of Dermatological Societies* (ILDS) y el *International Psoriasis Council* (IPC)– publicó en 2019 los hallazgos de un estudio epidemiológico internacional con datos del 17% de los países, que recoge cifras de prevalencia menores a las reportadas por otras fuentes, según las cuales unos 60 millones de personas padecerían psoriasis en todo el mundo. Indica, por ejemplo, que la prevalencia en niños es menor del 1% en todos los países y que en adultos oscila entre el

0,17% y el 2,5%. En España, la prevalencia global sería del 1,11% (2,03% en adultos y 0,15% en niños).

Por tanto, los datos epidemiológicos sugieren que, a pesar de su distribución universal (Figura 3), la aparición de la psoriasis **varía según la edad y la región geográfica**, siendo en general más prevalente en los países más distantes desde el ecuador (posiblemente debido a un menor nivel de exposición a la radiación ultravioleta procedente del sol), como es el caso de los países nórdicos donde puede llegar hasta 11,4%. Así, la prevalencia oscila, por ejemplo, en niños desde el 0% en Taiwán al 2,1% en Italia, y en los adultos desde el 2,7% de Estados Unidos al 8,5% de Noruega.

La incidencia de nuevos casos varía también, como se observa por la diferencia entre las 78,9/100.000 personas-año en Estados Unidos y las 230/100.000 personas-año en Italia. Pero estos datos no son del todo fiables, ya que el registro de los casos de psoriasis no es obligatorio. En España, se ha estimado una incidencia del 1,4%, esto es, se producen 14 casos nuevos al año por cada 10.000 habitantes; además, se ha observado un incremento notable en los últimos años.

³ Los trabajos epidemiológicos más recientes, centrados en regiones concretas, han mostrado, por ejemplo, en la provincia de Lérida, una tasa de prevalencia media del 1,7%, ligeramente superior en hombres que en mujeres (1,88% vs. 1,56%), y máxima en personas de entre 61-70 años (2,9%, vs. 0,3% en menores de 18 años). El

7,3% del total de pacientes presentaba una psoriasis moderada-severa (Fernández-Armenteros *et al.*, 2019).

⁴ Disponible en: <https://globalpsoriasisatlas.org/statistics/prevalence>.

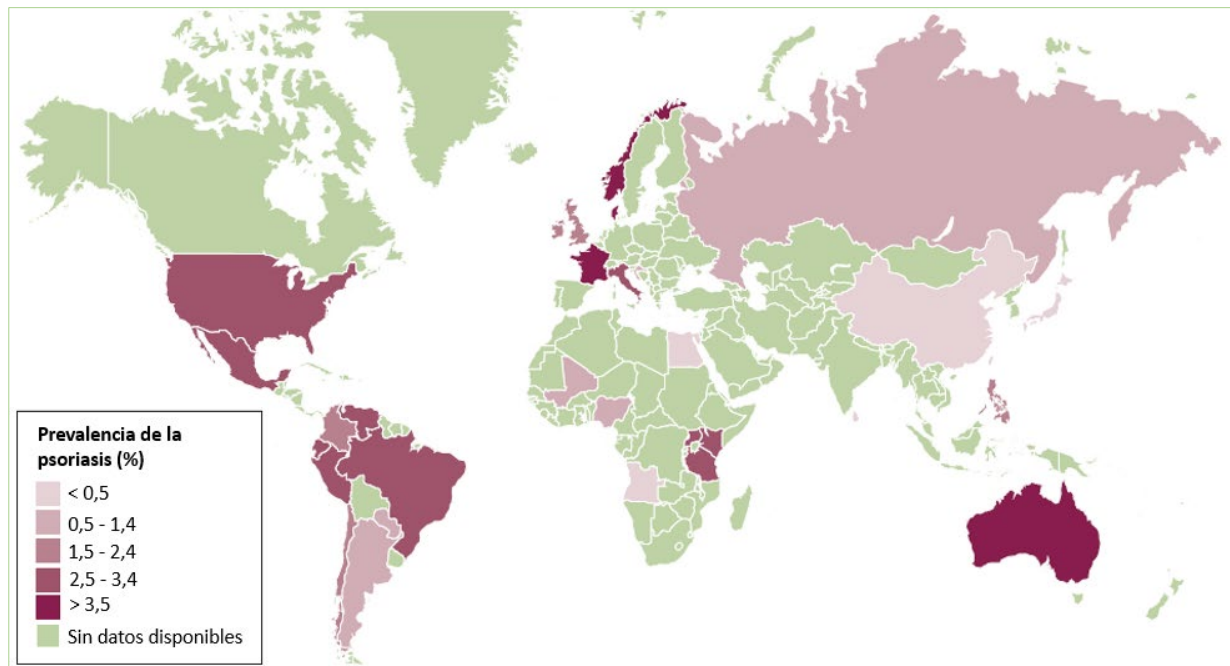


Figura 3. Prevalencia global de la psoriasis. Las tasas de prevalencia más bajas se observaron en las poblaciones indígenas latinoamericanas, los nativos americanos y en países africanos y asiáticos, mientras que las tasas más altas se registraron en Europa. Incluso dentro de Asia, la prevalencia varió desde un 0,3% en Hong Kong y algunas ciudades de China hasta un 2,4% en Filipinas. Adaptada de (Greb *et al.*, 2016).

Si bien algunos estudios han sugerido que es más común en hombres, la psoriasis **puede afectar a ambos sexos en igual proporción y debutar a cualquier edad**, pero es rara en menores de 9-10 años (0,7% de los casos). Presenta dos picos de máxima incidencia: la segunda década (se observa con mayor frecuencia entre los 15 y los 25 años, de origen generalmente familiar) y entre los 55-60 años. Aproximadamente un tercio de los afectados cuenta con familiares directos con psoriasis. La artritis psoriásica, por su parte, se desarrolla típicamente 10 años o más después de la diagnosis del psoriasis, en un 10-30% de los pacientes, y mayoritariamente entre las edades de 30 y 50 años.

En la mayoría de casos (>70%), la psoriasis presenta un curso crónico con actividad inflamatoria que evoluciona con remisiones y recaídas espontáneas, y puede persistir toda la vida o durar solo unos meses. Si bien raramente llega a poner en peligro la vida del paciente, puede ser muy discapacitante, limitando considerablemente la calidad de vida e implicando un **importante impacto socio-económico**. Tal es

así, que el *Global Burden of Disease Study* estimó en 2010 que la carga sociosanitaria de la enfermedad es muy elevada, suponiendo de media más de un millón (1.050.660) de años de vida ajustados a discapacidad (AVAC) a nivel mundial, esto es, años perdidos de vida con buena salud (IHME, 2012), que es el doble del impacto, por ejemplo, de la hepatitis C aguda. Esos AVAC se concentraban de forma mayoritaria (> 30 AVAC por 100.000 habitantes) en los grupos etarios de 50-69 años y > 70 años.

El impacto económico –nada desdeñable– de la psoriasis, tanto para pacientes como para la sociedad (mayor cuanto más severa es la patología), viene motivado tanto por los costes indirectos asociados a los tratamientos médicos como por los costes indirectos derivados de una reducción importante de la productividad laboral de los pacientes. A modo de ejemplo, en el año 2016 en Reino Unido se estimó un coste total asociado al absentismo y a la menor productividad laboral de los pacientes con psoriasis de 1,07 billones de libras; de forma similar, en EE.UU. en 2013, se estimó un coste total de entre 112 y 135 billones de dólares.

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

La aceleración del proceso de recambio celular de la capa más superficial de la piel o epidermis (algunos autores hablan de unos 4 días, frente a los 30 días de duración normal), motivada por el estímulo de las citocinas proinflamatorias, determina la acumulación de células en la capa córnea de la piel. Por ello, las **lesiones cutáneas** características de la psoriasis son placas de tamaño y grosor variable, de color rojo⁵ oscuro (por el mayor flujo sanguíneo debido a la inflamación), recubiertas de escamas –formadas por los queratinocitos epidérmicos acumulados– no adherentes de un peculiar tono blanco-nacaradas y con borde bien delimitado. Estas lesiones pueden picar, doler, agrietarse e incluso sangrar, siendo sus localizaciones más frecuentes las superficies de extensión articular (codos y rodillas), la zona sacra y el cuero cabelludo (**Figura 4**), aunque puede afectar a cualquier otra parte del cuerpo.



Figura 4. Imágenes de pacientes con manifestaciones cutáneas características de la psoriasis en distintas partes del cuerpo.

En todo caso, la psoriasis se manifiesta con una gran **variabilidad clínica** entre distintos pacientes y a lo largo del tiempo para un mismo paciente, pudiendo coexistir en un momento dado

distintas **formas clínicas**, que se definen a continuación (**Figura 5**):

- ✓ La **psoriasis en placas** o **psoriasis vulgar** constituye la forma clínica más frecuente (80-90% de los casos), y su nombre hace referencia precisamente a las citadas formaciones escamosas. Se trata de placas bien delimitadas con una distribución bilateral y simétrica en la mayoría de los casos, aunque pueden confluir y formar figuras policíclicas. El porcentaje del cuerpo afectado por las placas psoriásicas puede variar desde una forma leve (< 3% de la superficie corporal afectada) hasta las formas más graves (> 10%), pasando por la forma moderada (3-10%). La gran mayoría de pacientes suele presentar formas leves, pero los casos moderados-graves pueden llegar a representar hasta uno de cada tres casos totales y pueden provocar un importante deterioro de la calidad de vida, con altos niveles de discapacidad física, psicológica o sociolaboral. Se considera como una enfermedad **crónica** de curso variable, con periodos de **brotes y remisiones alternantes**, y que suele manifestarse por vez primera en dos grupos de edad: 16-22 y 57-60 años.
- ✓ La denominada **psoriasis en gotas** (o **psoriasis guttata**) es un cuadro **agudo** que suele cursar con numerosas lesiones puntiformes y pequeñas (pápulas < 1 cm), sobre todo en el tronco. Es más común en niños y adolescentes, siendo típica su erupción de forma secundaria tras 10-14 días de una infección estreptocócica, habitualmente de garganta, y que desaparece espontáneamente en 2-3 meses, aunque un tercio de los pacientes puede llegar a desarrollar psoriasis en placas.

⁵ Las placas pueden tener tonos oscuros en pacientes de raza negra o con fototipo de piel alto.

- ✓ La **psoriasis pustulosa** es una forma aguda y poco frecuente. Puede ser **generalizada** (tipo *von Zumbusch*), como la forma de comienzo de una psoriasis en placas, o aparecer en el curso de una psoriasis crónica. Cursa con una fiebre elevada y brusca, malestar general, eritema con pequeñas pústulas estériles en pocas horas, piel de color rojo escarlata, seca y no descamativa, inflamada y dolorida. Sin tratamiento, puede ser mortal. Puede desencadenarse tras una infección, pero también por la suspensión brusca de corticoides sistémicos. Un subtipo de ésta es la forma localizada de **psoriasis palmoplantar**, que cursa con brotes repetidos de pequeñas pústulas estériles sobre una base eritematosa en las palmas y las plantas, simétricas, y que suelen secarse, dejando escamas y costras marrones; el 25% de estos pacientes padece además psoriasis en placas.
- ✓ Otra forma minoritaria es la **psoriasis invertida**, en la que las lesiones son de color rojo intenso brillante y sin escamas. Aparecen en los pliegues cutáneos: ingles, axilas, entre las nalgas y en las mujeres debajo de los pechos.
- ✓ Finalmente, la **psoriasis eritrodérmica** consiste en una forma generalizada y grave. Se instaura normalmente sobre cuadros de psoriasis crónica –no bien tratados o tras la suspensión brusca del tratamiento– y se presenta como una eritrodermia exfoliativa seca, que afecta todo el tegumento, incluyendo el pelo y, sobre todo, las uñas.

A grandes rasgos, los síntomas relacionados con la psoriasis y que se reportan con mayor frecuencia son: descamación de la piel (92%) –tanto en el cuero cabelludo (62%) como en otras áreas (89%)–, picor (72-87%), eritema (69%), fatiga (27%), inflamación o hinchazón (23%), quemazón en la piel (20%) y hemorragias debidas al rascado (20%) (Boehncke *et al.*, 2015). También se ha reportado una alta prevalencia de dolor en la piel (62%), brotes (49%), artralgias (42%), agrietamiento de la piel (39%) y sequedad cutánea (34%) (Pariser *et al.*, 2016).

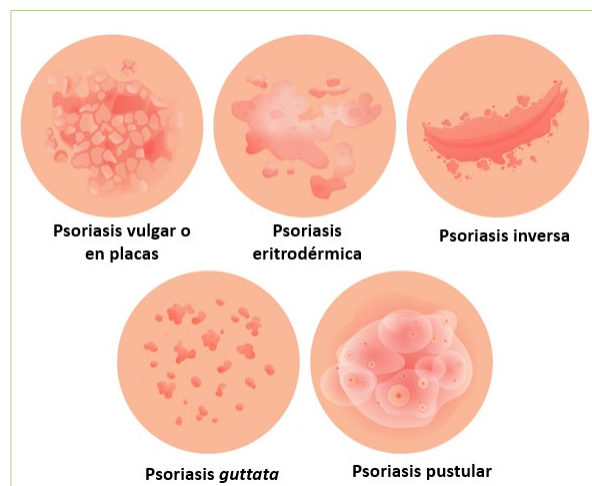


Figura 5. Representación esquemática de las lesiones cutáneas características de las distintas formas clínicas de la psoriasis.

La **afectación ocular** suele implicar especialmente a los párpados, pero también a la conjuntiva y, en menor medida, a la córnea. La formación de placas psoriásicas y edema en los párpados favorecen la aparición de ectropión cicatricial y triquiasis. Es frecuente la hipermia conjuntival y el lagrimeo.

En más del 50% de los pacientes se observa **afectación ungueal**, y en éstos es más frecuente la **artritis psoriásica**, que representa una de las complicaciones más importantes de la psoriasis, apareciendo en torno al 20% de pacientes con psoriasis (raramente ocurre en ausencia de lesiones cutáneas), usualmente entre 7 y 12 años tras el inicio de la enfermedad cutánea, y hasta en un 40% de aquellos con la forma más grave (> 10% de superficie corporal afectada), si bien la gravedad de la artritis no guarda relación con la extensión de la psoriasis en la piel. Por lo general, cursa con inflamación, dolor, rigidez e hinchazón en una o más articulaciones, mayoritariamente las de los dedos de manos y pies, la columna lumbar y sacra, las muñecas y las rodillas; también cursa con espondilitis y entesitis.

Dentro de la afectación articular, la forma más común (50-70%) es la oligoarticular asimétrica

seronegativa⁶, que afecta de forma característica a las articulaciones interfalángicas distales de algunos dedos de las manos, que aparecen inflamados (originando dactilitis o “dedos en salchicha”) (Figura 6). La artritis psoriásica tiene una evolución habitualmente progresiva y un tercio de los pacientes llega a tener un grado importante de dolor crónico, deformación de las articulaciones afectadas y hasta limitación de la movilidad (por ejemplo, de las manos). Las formas poliarticulares y algunas axiales (que cursan, por ejemplo, con dolor inflamatorio en la espalda) son las de peor pronóstico. Aunque la artritis psoriásica no se cura, se puede controlar bien con tratamiento analgésico y antiinflamatorio, y modificador de la progresión del daño en la articulación afectada.

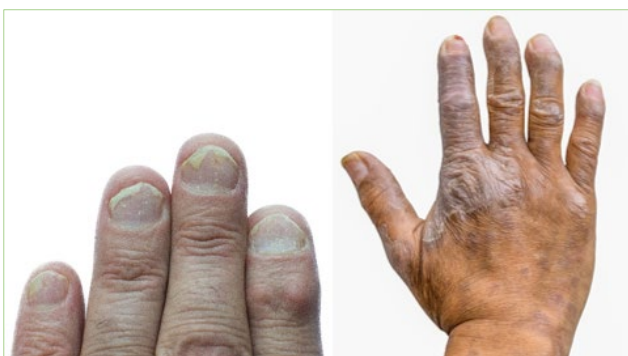


Figura 6. Afectación ungueal de la psoriasis (izquierda) y artritis psoriásica afectando a las articulaciones de los dedos de una mano (dactilitis, imagen derecha).

Por otra parte, la psoriasis puede complicarse con infecciones, favorecidas por el rascado y la farmacoterapia inmunosupresora. E incluso algunos autores la asocian con un aumento del riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, como linfoma y cáncer de piel (razón de probabilidad u *odds ratio* de 2,95) (Gelfand *et al.*, 2003), estando el riesgo de este último también incrementado por algunos de los medicamentos o procedimientos empleados en su tratamiento. En definitiva, si no se trata o se demora el tratamiento, la psoriasis en general, y la artritis psoriásica en particular, puede causar discapacidad funcional importante y tener un **impacto muy negativo en la calidad de vida de los**

pacientes, incluso con una afectación de la superficie corporal relativamente limitada, por lo que es muy importante su diagnóstico precoz (Augustin *et al.*, 2014).

Adicionalmente, debe considerarse, como con otras enfermedades de la piel, el alto **impacto psicosocial** –asociado, sobre todo, al componente estético y al miedo a sufrir estigmatización o rechazo–, que puede afectar a muchas áreas de la vida de una persona, incluyendo su familia, las relaciones sociales, ámbito laboral, ocio, estilo de vida, comportamiento y humor. De hecho, una creciente evidencia respalda la asociación de la psoriasis con una frecuencia mayor de lo normal de depresión (en hasta el 60% de pacientes) y ansiedad; diversos trabajos reportan también una autoestima baja que conduce al aislamiento social, e incluso a disfunción sexual e ideaciones suicidas.

Conviene subrayar, por último, que la complejidad de la etiopatogenia de la psoriasis hace que se relacione con diversas **comorbilidades**, de las que se conoce en detalle su efecto y gravedad, pero no tanto su interconexión con la psoriasis. Entre ellas, destaca el riesgo elevado de padecer diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico (*odds ratio* de 3,58) (Gelfand *et al.*, 2012), y, como ocurre con otras enfermedades autoinmunes, la inflamación a nivel vascular incrementa el riesgo de aterosclerosis y de enfermedad cardiovascular de estos pacientes, que determina mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Por todo ello, se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible.

En vista de todo lo anterior, se ha replanteado la definición de psoriasis (Figura 7), que puede considerarse de forma más precisa como una *dermatosis inflamatoria crónica, recidivante e inmunológicamente mediada, que tiene una participación multiorgánica con afectación del aparato locomotor, un significativo efecto negativo sobre el bienestar físico, emocional y psicológico de los pacientes, y una asociación a diversas patologías concomitantes*.

⁶ Sin presencia de anticuerpos específicos en la sangre; esto incluye la ausencia del factor reumatoide (un anticuerpo que está presente típicamente en la artritis reumatoide).

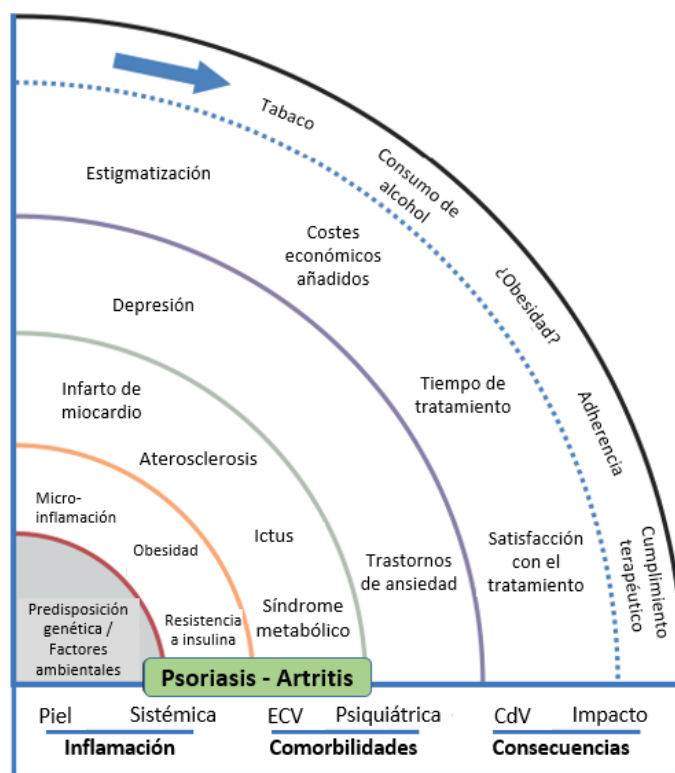


Figura 7. Sinopsis de la psoriasis entendida como una enfermedad autoinmune crónica con una gran asociación con comorbilidades. ECV: enfermedades cardiovasculares; CdV: calidad de vida. Adaptada de (Mrowietz *et al.*, 2014).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis es eminentemente **clínico**, en base a los signos y síntomas previamente comentados, y en muy escasas ocasiones es necesario recurrir a una biopsia para confirmarlo. Suele ser suficiente con una **exploración física** del paciente, de la piel sin ropa, pues a veces las lesiones pueden aparecer en lugares poco visibles como genitales, pliegos axilares, ingles o pliegue interglúteo, plantas de los pies o cuero cabelludo. Además, en caso de que el paciente presente dolores articulares, es necesaria una exploración articular completa por un reumatólogo. No hay ninguna analítica sanguínea que permita el diagnóstico de psoriasis, aunque puede ser útil para comprobar la ausencia de contraindicaciones cuando se plantea un tratamiento sistémico, o para investigar eventos adversos relacionados con el mismo.

El **diagnóstico diferencial** se ha de realizar con otras dermatosis como el eccema numular, dermatofitosis, pitiriasis rosada o rubra, liquen plano, dermatitis atópica o seborreica o de contacto, intérrigo candidiósico, sífilis secundaria, liquen plano, pénfigo benigno familiar, u otras

afecciones de la piel menos comunes (dermatosis pustulosa subcórnea, eccema dishidrótico, lupus eritematoso discoide crónico o linfoma cutáneo de células T). Hay que subrayar también que la artritis psoriásica es una complicación a menudo infradiagnosticada, en hasta un 30% de pacientes con diagnóstico de psoriasis, debiéndose sospechar su presencia en pacientes con factores de riesgo reconocidos, tales como afectación ungueal o en el espacio interglúteo o perianal.

Ante cualquier sospecha, adquiere gran relevancia en el diagnóstico la evaluación de la morfología de las lesiones y de su distribución, que determinarán el tipo (psoriasis en placas, psoriasis *guttata*, psoriasis eritrodérmica, o psoriasis pustulosa) y la gravedad de la enfermedad (Kim *et al.*, 2017). Existen diversas **escalas de valoración** para evaluar –de la forma más objetiva posible– la severidad de la psoriasis, que permitirán tomar decisiones terapéuticas estandarizadas, inicialmente y a lo largo del proceso terapéutico tras la evaluación de la respuesta al tratamiento. Las más empleadas tanto

en ensayos clínicos como en la práctica clínica habitual se resumen en la [Tabla 1](#).

Quizá la combinación de parámetros más empleada en el diagnóstico, por su mayor utilidad (en base a la información que aportan), es la de datos de BSA con el índice PASI. Por ejemplo, si el paciente presenta un BSA del 15% y un PASI < 10, puede decirse que padece una forma extensa de enfermedad con eritema, descamación e infiltración discretos. La valoración del índice PASI ofrece, además de la valoración del paciente en un momento dado, considerar índices

de eficacia de un tratamiento: PASI-50 es el valor PASI que supone una reducción del 50% del valor del PASI basal de un paciente al inicio de un tratamiento concreto; PASI-75 es el valor de PASI que supone una disminución del 75% del PASI basal (ha sido clásicamente considerado como indicativo de adecuada respuesta clínica); y PASI-90 implica que el PASI actual es el 10% del inicial y se considera hoy en día como el paradigma de eficacia en los estudios que evalúan los nuevos fármacos biológicos (Boehncke *et al.*, 2015; Greb *et al.*, 2016).

Tabla 1. Principales escalas de valoración de la gravedad de la psoriasis.

Escala	Descripción	Limitación principal
BSA (<i>Body Surface Area</i>)	Mide la superficie corporal afectada tomando como referencia la superficie de la mano del paciente (incluyendo los dedos), que se considera equivalente al 1% de la superficie corporal. Establece 3 niveles de severidad: leve (< 3% de la superficie afectada), moderada (3-8%) y grave (> 10%)	No permite medir la psoriasis <i>guttata</i> , ni diferencia la importancia del área afectada (visible/no visible)
PGA (<i>Physician's Global Assessment</i>)	Evaluación subjetiva por el médico evaluador atendiendo al aspecto de las lesiones, que determina una puntuación de 0 a 6: blanqueada, casi blanqueada, leve, leve a moderada (infiltración leve, eritema, descamación moderada), moderada, moderada a grave (infiltración, eritema o descamación marcada) y grave. Su versión dinámica permite valorar la evolución de la enfermedad (desde -5 puntos –empeoramiento muy importante–, pasando por 0 –sin cambios respecto a situación basal–, y hasta +5 puntos –mejoría entre el 90 y el 100%–), pero tiene el inconveniente de que el evaluador debe acordarse de la situación basal del paciente.	Subjetividad
IGA modificado (<i>Investigator's Global Assessment</i>)	Escala del 0 al 5 que evalúa la psoriasis como: aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave.	Subjetividad
PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	Combina la valoración de cada lesión de psoriasis de 0 a 4 puntos (0= ninguna, 1= leve, 2= moderada, 3= marcada, y 4= muy marcada) en función de los 3 parámetros: eritema, infiltración y descamación; junto con una evaluación ponderada del área de la piel afectada, dividido el cuerpo en partes, es decir, cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores. Se valora la intensidad atendiendo a intervalos: leve (0-5 o 0-7 puntos), moderada (5-10 o 7-12 puntos) y grave (> 10 o > 12 puntos).	Subjetividad
PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	Integra los datos de gravedad clínica (transforma los valores de PASI en una escala de 0-10) y el impacto psicosocial (mediante una escala analógica visual de 0 a 10 puntos). PASI 0= 0; PASI 0,1-3= 1; PASI 3,1-5= 2; PASI 5,1-8= 3; PASI 8,1-11= 4; PASI 11,1-14= 5; PASI 14,1-18= 6; PASI 18,1-23= 7; PASI 23,1-29= 8; PASI 29,1-36= 9; PASI > 36= 10.	Subjetividad

TRATAMIENTO

La psoriasis ha recibido atención terapéutica especial desde los tiempos de los egipcios, por la visibilidad y cronicidad de sus manifestaciones, y ha sido durante siglos objeto de diversos tipos de curas milagrosas, utilizadas con poco éxito. Fue a partir de la segunda mitad del siglo XX cuando se inició una nueva era, de lenta pero progresiva evolución, desde la aparición y desarrollo de la fototerapia, el metotrexato, los retinoides y la ciclosporina. Esos tratamientos, ya considerados “clásicos” (aunque siguen siendo piedra angular en el manejo de muchos pacientes), permitieron pasar del uso exclusivo de cremas al tratamiento sistémico, asumiendo por primera vez que la psoriasis era algo más que una afección cutánea. Pero ha sido a partir de los primeros años del siglo XXI cuando la investigación farmacológica en psoriasis y artritis psoriásica ha vivido una auténtica revolución, gracias a un progresivo conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes en general, que ha permitido abrir nuevas líneas terapéuticas con fármacos selectivos, los llamados “biológicos”, obtenidos por técnicas de ingeniería genética. Los nuevos tratamientos han superado la eficacia y han reducido en muchos casos la toxicidad que presentaban los tratamientos más clásicos, ofreciendo alternativas en casos que no las tenían.

Grosso modo, dado que **no existe un tratamiento curativo**, el **objetivo** del tratamiento de

1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En líneas generales, la mayoría de fármacos indicados en psoriasis se dirigen a bloquear o suprimir la respuesta (auto)inmunitaria que subyace en la patogénesis de esta enfermedad, lo cual suele traducirse inevitablemente en importantes efectos adversos, incluyendo la reactivación de infecciones latentes, así como una reducción de los mecanismos de inmunovigilancia frente a células tumorales, entre otros.

Hay cierto consenso en la comunidad científica internacional en las **estrategias terapéuticas** a desarrollar ante un caso de psoriasis de nuevo diagnóstico (**Figura 8**), como reflejan las guías

de psoriasis será el de **mantener la piel libre de lesiones durante el máximo tiempo posible o conseguir que remitan**, ejerciendo también un **control sobre la inflamación sistémica**, para prevenir la aparición y progresión de comorbilidades. La selección del mismo dependerá del área afectada, la presencia o ausencia de artritis, el espesor de las placas y escamas y el impacto en la calidad de vida. No será un tratamiento exclusivamente farmacológico de la patología cutánea y/o articular, sino que el abordaje óptimo del paciente debe ser integral y multidisciplinar, incluyendo tratamientos adyuvantes no farmacológicos que minimicen la afectación psicológica y social. La calificación de los resultados terapéuticos depende en buena medida de la aceptación de los pacientes, sus criterios estéticos y su propia personalidad.

Se ha demostrado que, cuanto antes se instaure el tratamiento y se detenga el proceso inflamatorio, más probable es que el pronóstico –y el daño radiológico en artritis psoriásica– a largo plazo mejore, conservando el paciente un mayor grado de funcionalidad. Se describen a continuación los principales tratamientos actualmente disponibles, muchos de los cuales son efectivos no solo para la patología cutánea, sino también para el tratamiento de la artropatía.

de práctica clínica específicas a nivel internacional, siendo una de las más relevantes la del NICE británico (*National Institute for Health and Care Excellence*), revisada por última vez en 2017 (NICE, 2017). Así, la **primera línea** de tratamiento en la psoriasis vulgar serían los **tratamientos tópicos** tradicionales (corticosteroides, vitamina D y análogos, y la brea de hulla o *coaltar*). La **segunda línea** incluye la **fototerapia**, bien a base de luz ultravioleta B de banda ancha o estrecha o de la combinación de luz ultravioleta A con psoralenos (terapia PUVA), y la **administración sistémica de fármacos** “clási-

cos” **no biológicos**, como ciclosporina, metotrexato y retinoides. La **tercera línea**, indicada en psoriasis moderada a grave, incluye el uso de una de las **terapias biológicas** sistémicas disponibles; una minoría de pacientes, con una

pobre o nula respuesta al tratamiento biológico, exigirá la adición de un segundo fármaco biológico.

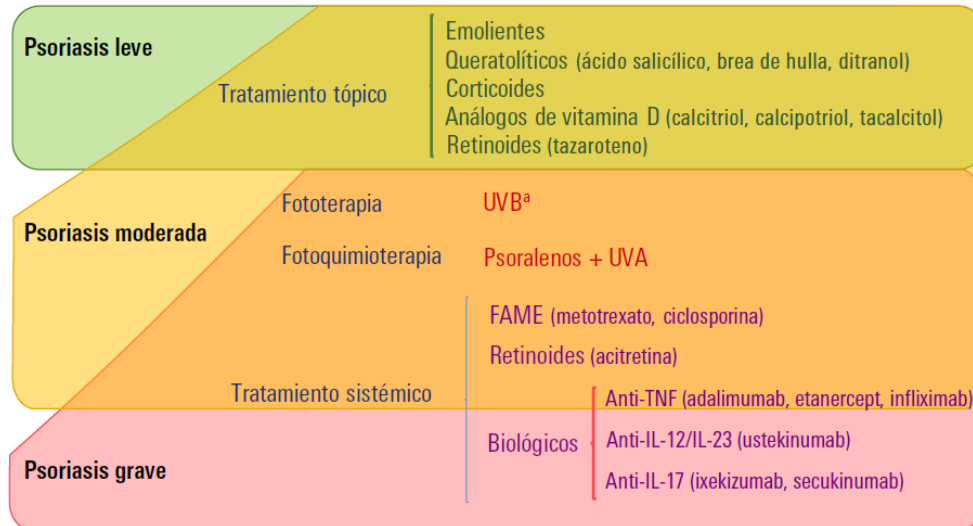


Figura 8. Algoritmo general de tratamiento en la psoriasis en placas.

^a Puede sensibilizarse previamente con brea de hulla. FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral; UVA: luz ultravioleta A; UVB: luz ultravioleta B.

1.1. Tratamiento tópico

La farmacoterapia por vía tópica se indica en los casos de **psoriasis en placas leve a moderada** y como **tratamiento adyuvante en situaciones más graves**. Por sí sola puede no conseguir el control de la enfermedad (especialmente en casos extensos) y tiene el inconveniente de que la adherencia al mismo es muy baja. En su selección deben tenerse en cuenta las preferencias del paciente, la aceptabilidad cosmética y el lugar y la extensión a tratar: en áreas extensas se aplicarán cremas, lociones o geles; en el cráneo y zonas pilosas, lociones, soluciones o geles; y ungüentos en zonas con escamas muy adherentes. El tratamiento tópico debe continuarse hasta alcanzar los resultados deseados o durante el tiempo máximo en que pueda aplicarse (si se usan corticosteroides). Tras un tratamiento inicial que se muestra eficaz, se puede retomar el tratamiento siempre que sea necesario, a sabiendas de que las recaídas son frecuentes al suspenderlo.

Se valoran las siguientes opciones de tratamiento tópico:

- > Los **agentes queratolíticos** reducen el espesor de las placas y facilitan el acceso de otros fármacos a la piel, empleándose como adyuvantes a otros tratamientos, a fin de hidratar, evitar la aparición de fisuras y eliminar las escamas (sobre todo a nivel de cuero cabelludo; no deben aplicarse en pliegues). Entre ellos, el **ácido salicílico** no es demasiado eficaz, pero es barato y bien aceptado por los pacientes; se dispone, por ejemplo, de asociaciones de corticosteroides con ácido salicílico (Diprosalic®, Elocom PLUS®, Ionil champu®) que persiguen una mayor eficacia y mejorar la adherencia al tratamiento corticoideo.

La **brea de hulla** o **coaltar** es una mezcla compleja de hidrocarburos, con propiedades queratoplásticas (estimula la renovación celular epidérmica), astringentes, vasoconstrictoras, antipruriginosas y antisépticas. Con una mayor potencia que el anterior, reduce el número y el tamaño de las células epidérmicas: si bien sus efectos queratolíticos son lentos,

produce remisiones generalmente prolongadas en los pacientes sensibles al tratamiento. Su mecanismo de acción exacto se desconoce, pero se ha sugerido que algunas de las sustancias polifenólicas que la integran –como el ditranol (o antralina)– puedan reaccionar con los grupos sulfhidrilo de los queratinocitos produciendo un efecto similar a la luz solar; otras sustancias captan el oxígeno favoreciendo un efecto antimitótico. Se emplea tanto en la psoriasis como en otras condiciones descamativas (por ejemplo, dermatitis seborreica o caspa), aunque presenta el inconveniente de su olor desagradable; además, puede provocar eventualmente irritación, alergia de contacto y foliculitis. Por su carácter fotosensibilizante, se administra por la noche y debe lavarse por la mañana para evitar la exposición solar; por ese mismo motivo, no debe administrarse con otros medicamentos fotosensibilizantes. Está disponible en solución para pulverización (Alfitar®) y en champú (Piroxgel®, Tarmed®), formulaciones con mayor aceptabilidad –pero menor eficacia– que la breva de hulla pura.

> **Corticosteroides tópicos:** están fundamentalmente indicados en la psoriasis en placas, y su selección dependerá de la localización y la gravedad de las lesiones y de la edad del paciente (Tabla 2). Producen efectos rápidos y potentes, pero la duración de las remisiones es más bien corta, debiendo ser administrados en ciclos de corta duración de forma intermitente. El empleo de corticoides muy potentes (por ejemplo, clobetasol dipropionato) debe evitarse en niños y jóvenes, así como en casos de lesiones faciales o intertriginosas, y en adultos deben reservarse para el tratamiento de placas crónicas resistentes: se pueden considerar de **primera elección en la psoriasis leve que no responde a otros tratamientos tópicos y en determinadas localizaciones** como la cara, el cuero cabelludo, los pliegues o los genitales (localizaciones que no toleran otros tratamientos tópicos). Cuando se empleen fármacos potentes o muy potentes se recomienda interrumpir la administración durante 4 semanas sustituyéndolos por un análogo de vitamina D o breva de hulla. Todos los fármacos de este grupo presentan el inconveniente de que, tras la suspensión del tratamiento, la enfermedad puede reactivarse.

> Entre los **análogos hormonales de la vitamina D**, se dispone –en formas de pomadas, espumas o geles cutáneos– de **calcitriol** (Silkis®), **calcipotriol** (Daivonex®) y **tacalcitol** (Bonalfa®), que ejercen un efecto modulador de la respuesta inmunitaria. Estas sustancias se emplean en la mayor parte de los tipos de psoriasis (en psoriasis vulgar solo si es leve-moderada con < 35% de BSA) y son la **opción preferida como tratamiento de mantenimiento**, por su capacidad de inducir la diferenciación de los queratinocitos e inhibir su proliferación. Su eficacia es similar a la de los corticoides (con mayor incidencia de eventos adversos locales) e incluso inducen periodos de remisión algo más largos que aquellos; también suelen producir mejores resultados que la breva de hulla. Su absorción sistémica es de aproximadamente un 10% de la dosis administrada para el calcitriol, un 1-5% para el calcipotriol y del 0,5% para el tacalcitol, motivo por el cual estos dos últimos son los más empleados. Calcipotriol puede producir irritación local, por lo que no debe aplicarse sobre la cara, las flexuras o el área genital; en estas será preferible tacalcitol, que es menos irritante. En la formulación de estos medicamentos se emplean excipientes grasos que aportan también un efecto beneficioso, aunque pueden reducir su aceptabilidad por algunos pacientes.

> Cabe destacar que, en pacientes con psoriasis en el cuerpo y el cuero cabelludo, la **terapia combinada con análogos de vitamina D y corticosteroides** funciona mejor que cualquiera de estos solos, y actualmente es la **opción preferente de tratamiento**. Así, existen formulaciones que asocian calcipotriol y corticoides como betametasona (Daivobet®, Enstilar®, Prenamid®), permitiendo reducir discretamente los efectos adversos cutáneos de los corticoides; son los medicamentos más prescritos de este grupo.

Tabla 2. Corticosteroides tópicos indicados en psoriasis. Tomada de (Fernández del Pozo *et al*, 2018b).

Fármaco	Medicamento*	Presentación	Indicación
Potencia muy alta			
Hidrocortisona aceponato	Suniderma	1,27 mg/g crema 30, 60 g* 1,27 mg/g pomada 30, 60 g*	Dermatosis que respondan a tratamiento con corticosteroides, tales como eccemas de diversos tipos: dermatitis de contacto alérgica e irritativa, dermatitis atópica, dermatitis seborreica. Neurodermatitis, psoriasis.
Clobetasol propionato	Clarelux Clobex Clobisdin Clovate Decloban	0,5 mg/g aerosol tópico espuma 100 g 0,5 mg/g champú medicinal 125 ml 500 mg/ml sol tópica 0,5 mg/g crema 30 g 0,5 mg/g crema 15, 30 g	Tratamiento tópico a corto plazo de dermatosis, entre ellas la psoriasis (excluyendo la psoriasis en placa generalizada).
Potencia alta			
Beclometasona dipropionato	Menaderm simple	0,25 mg/g crema 30, 60 g 0,25 mg/g ungüento 60 g 0,25 mg/g emulsión cutánea 60 ml	Formas agudas de dermatitis de contacto (alérgica, irritativa), eccema dishidrótico y eccema vulgar. Dermatitis atópica, neurodermatitis y eccema seborreico. Coadyuvante en el tratamiento de la psoriasis. La crema y la emulsión cutánea están indicadas, sobre todo, en las formas exudativas; el ungüento está indicado con preferencia en las formas secas.
Betametasona valerato	Betnovate	1 mg/g sol. capilar 30, 60 g	Tratamiento de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides, tales como: dermatitis atópica, neurodermatitis (liquen simple), dermatitis de contacto alérgica o irritativa, dermatitis numular (eccema discoide), psoriasis (excluyendo psoriasis en placa generalizada), dermatitis seborreica, eccema dishidrótico, liquen plano, lupus eritematoso discoide.
	Celecrem	0,5, 1 mg/g crema 30, 60 g	
Betametasona dipropionato	Diproderm	0,5 mg/g crema 30, 50 g 0,5 mg/g pomada 30 g 0,5 mg/g solución tópica 60 ml*	
Diflurasona diacetato	Murode	0,5 mg/g gel tópico 30 g	Eczemas, dermatosis, psoriasis en placas, radiodermatitis, prurito.
Diflucortolona valerato	Claral	1 mg/g crema 1 tubo 30, 60 g	Eccema exógeno agudo leve o moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema numular, eccema dishidrótico, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico con inflamación grave. Psoriasis. Liquen plano.
Fluticasona propionato	Cútivate Flunutrac	0,5 mg/g crema 30 g	Tratamiento sintomático de dermatosis inflamatorias no infecciosas y que responden a corticoides como: eccema, incluyendo eccemas atópicos y discoides: psoriasis (excluyendo psoriasis en placa generalizada); liquen plano; liquen; reacciones de sensibilidad por contacto; lupus eritematoso discoide; adyuvante al tratamiento sistémico con esteroideos en eritrodermia generalizada.
	Fluticrem	0,5 mg/g crema 30, 60 g	
Hidrocortisona buteptrato	Nutrasona	5 mg/g crema 30 g	Eccema agudo exógeno de leve a moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema dishidrótico, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico. Coadyuvante en el tratamiento de la psoriasis.
Potencia baja			
Hidrocortisona base	Lactisona	10, 25 mg/ml emulsión tópica 60 ml	Tratamiento local de manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides, tales como: dermatitis de contacto alérgica e irritativa, dermatitis atópica, neurodermatitis, dermatitis seborreica, psoriasis.
Hidrocortisona acetato	Demosa hidrocortisona	20 mg/g pomada 30 g	Tratamiento local de las manifestaciones inflamatorias y pruriginosas de las dermatosis que responden a los corticosteroides, tales como: eccema agudo exógeno de leve a moderado (dermatitis de contacto alérgica, dermatitis de contacto irritativa, eccema vulgar) y eccema endógeno (dermatitis atópica, neurodermatitis), eccema seborreico. Coadyuvante en el tratamiento de la psoriasis.

> Una última opción de tratamiento tópico serían los **retinoides**, análogos estructurales de carácter aromático de la vitamina A o ácido retinoico, que actúan –a través de la activación de receptores nucleares específicos del ácido retinoico (RAR)– sobre diversas actividades biológicas en la piel, entre ellas, la proliferación y diferenciación celular, la función inmunológica, la

inflamación y la producción de sebo. Administrados por vía tópica, tienen una eficacia similar a los corticosteroides tópicos en pacientes con psoriasis vulgar, en lo que se refiere a la elevación de las placas psoriásicas (revierten los cambios hiperqueratósicos), pero su efecto es algo menor en cuanto a la reducción del eritema. Actualmente se dispone únicamente de **tazaroteno** formulado

en gel (Zorac®), que se indicado en psoriasis leve a moderada que no afecte a más de un 10% de la superficie corporal. Por su potencial teratógico, su uso debe ser estrictamente vigilado en mujeres en edad fértil, estando contraindicado en embarazo o en su planificación. La combinación de tazaroteno y corticosteroides produce mejores resultados que el tazaroteno solo.

En resumen, la **Figura 9** recoge el algoritmo de tratamiento tópico de la psoriasis en adultos propuesto en la *Guía clínica sobre valoración y manejo de la psoriasis* del NICE británico (NICE, 2017). La **Figura 10** muestra las estructuras químicas de los principales fármacos usados por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis.

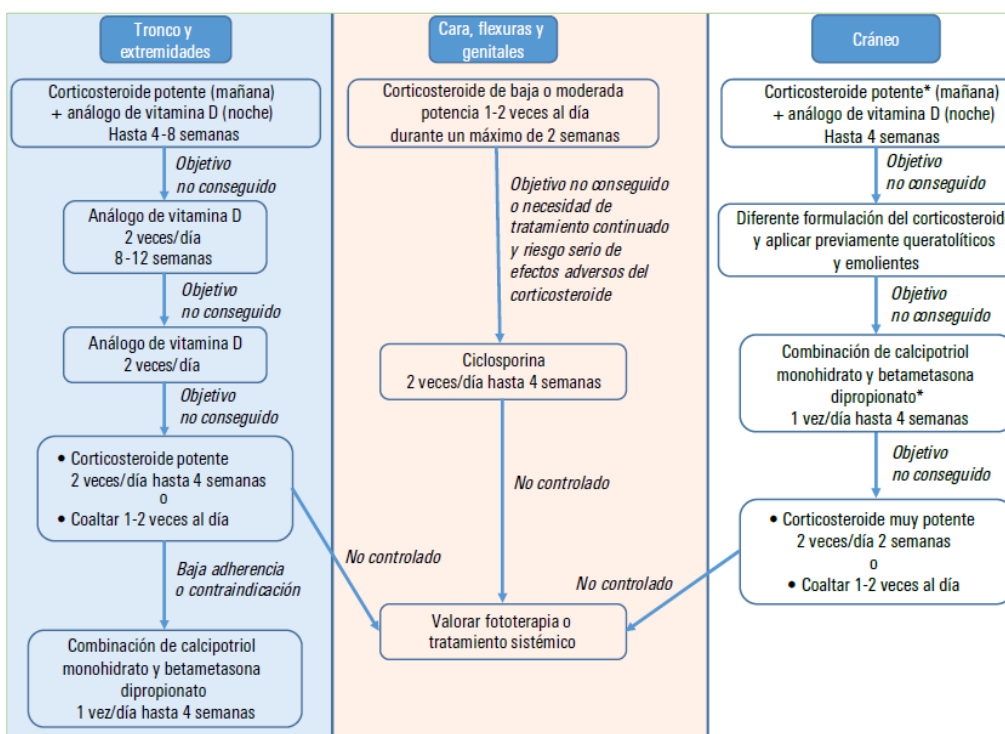


Figura 9. Algoritmo para el tratamiento tópico de la psoriasis. Modificada de (NICE, 2017).
* En casos leves o moderados que no toleran corticoides, puede administrarse un análogo de vitamina D (1 vez/día).

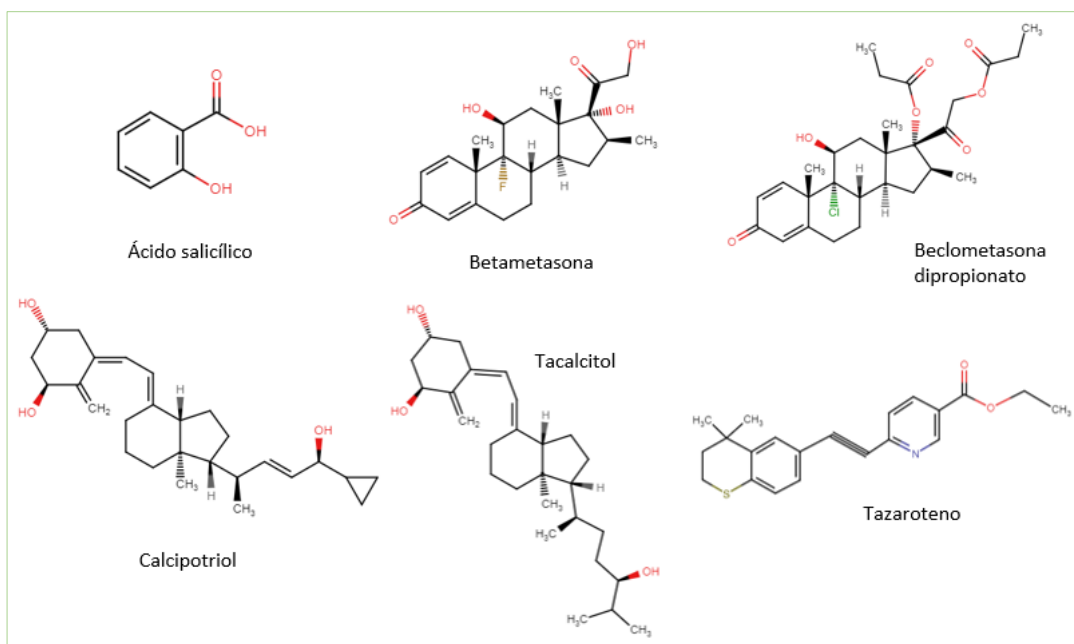


Figura 10. Estructuras químicas de los fármacos más ampliamente usados en el tratamiento tópico de las formas leves-moderadas de la psoriasis.

1.2. Fototerapia

A medio camino hacia el tratamiento sistémico, la fototerapia es el **tratamiento de elección en aquellos casos diseminados o refractarios al tratamiento tópico**, pero que no se consideran lo suficientemente graves para el uso de terapia sistémica. La fototerapia con el uso de lámparas de radiación ultravioleta (UV) constituye, pues, otro de los puntales del manejo de la **psoriasis en placas**, siendo ineficaz en el resto de formas clínicas.

Según la longitud de onda, se distinguen dos tipos básicos de radiación que pueden usarse con tal fin. La de longitud de onda más larga (UV-A) tiene una menor capacidad de penetración en la piel, por lo cual requiere la administración previa de sustancias que sensibilicen la piel, generalmente psoralenos; esta forma de tratamiento es lo que se conoce como **terapia PUVA** (psoralenos + UVA) o *fotoquimioterapia*. Es el tratamiento más eficaz disponible para la

psoriasis en placas: su acción es lenta, pero produce periodos prolongados de remisión. No obstante, por considerarse un factor de riesgo para determinados tipos de cáncer, debe evitarse en pacientes con fototipos claros y en aquellos que tengan otros factores de riesgo de desarrollo de cáncer. Dado que dicho riesgo se incrementa con el número de exposiciones⁷, tampoco es recomendable en niños o jóvenes: en la práctica, la terapia PUVA se restringe a casos graves refractarios en pacientes de edad media. Por otro lado, también se puede emplear la radiación de longitud de onda más corta (rayos UV-B, preferiblemente de banda estrecha), que tiene una mayor capacidad de penetración y no requiere ninguna sustancia sensibilizante, si bien se suele emplear breca de hulla de forma previa; este método es conocido como *fototerapia*.

1.3. Tratamiento sistémico

A base de fármacos con efectos antiproliferativos, va a ser la **última opción de tratamiento**, aunque relativamente frecuente en casos de **psoriasis vulgar moderada-grave y extensa que no responde a otros tratamientos, formas eritrodérmicas y pustulosas y formas incapacitantes (artritis psoriásica)**. La elección del medicamento debe individualizarse en cada paciente teniendo en cuenta su edad, el fenotipo de la enfermedad y su patrón de actividad, comorbilidades y posibles planes de concepción, así como los tratamientos previos.

a) Fármacos antiinflamatorios

En pacientes que padecen artropatía psoriásica es conveniente coordinar el tratamiento con el reumatólogo. El objetivo terapéutico será controlar el dolor, reducir la inflamación articular y detener la evolución de la enfermedad. La far-

macoterapia de la artritis psoriásica suele iniciarse –en los casos más leves– con **antiinflamatorios no esteroideos** (AINE), que suelen mejorar la inflamación articular, pero podrían empeorar la psoriasis a nivel cutáneo. En caso de no mejorar, puede entonces recurrirse a pequeñas dosis de **corticoides sistémicos**, especialmente en aquellas artritis leves-moderadas que afectan a las articulaciones de las manos. En muchos casos, es preferible la aplicación de los mismos en forma de infiltraciones intraarticulares, sobre todo cuando una articulación o la vaina de un tendón están muy inflamadas.

Los corticosteroides por vía sistémica constituyen igualmente una opción para el tratamiento de la psoriasis pustulosa en el embarazo (generalmente ocurre en el 1^{er} trimestre) y en situaciones agudas, mientras hacen efecto otros medicamentos, o si éstos están contraindicados. Su uso sistémico debe hacerse con precaución

⁷ Es conveniente llevar un registro de las sesiones de fotoquimioterapia PUVA a las que se expone el paciente, para vigilar más estrechamente el cáncer de piel en las personas con más de 150 sesiones o que hayan desarrollado cáncer.

para evitar sus efectos adversos sobre la piel (atrofia dérmica, estrías, etc.) y sobre el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Se emplean, por vía oral o intravenosa, los siguientes fármacos: **deflazacort** (Dezacor®, Zamen® y EFG), **dexametasona** (EFG), **hidrocortisona** (Hidroalterona®), **metilprednisolona** (Solu-moderin®, Urbason® y EFG), **prednisona** (varios medicamentos), **prednisolona** (Estilsona®) y **triamcinolona acetónido** (Trigon Depot®).

b) Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME)

Si la artritis psoriásica no es controlada con antiinflamatorios se recurre a los llamados FAME, con los que un porcentaje significativo de pacientes presenta una importante mejoría de la enfermedad, reduciéndose también las lesiones cutáneas. Son potentes inmunosupresores clásicos ampliamente utilizados como **primera opción en el tratamiento de las formas activas moderadas o graves de psoriasis**. Es importante resaltar que estos fármacos actúan lentamente y, en ocasiones, su eficacia no es evidente hasta 3-4 meses después de iniciado el tratamiento, siendo habitual su administración conjunta con antiinflamatorios.

El más el más utilizado es, sin duda, el **metotrexato** (Bertanel®, Imeth®, Metoject®, Metoject Pen®, Metotrexato Wyeth®, Nordimet®, Quinux® y EFG), un antagonista del ácido fólico perteneciente a la clase de fármacos citotóxicos conocidos como antimetabolitos, que actúa por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolato reductasa, bloqueando así la síntesis normal del ADN. Aunque no se ha esclarecido por completo si su eficacia en esta patología se debe a su efecto dual antiproliferativo y antiinflamatorio, se considera como una **primera elección en las formas graves de psoriasis en placas refractarias a las terapias tópicas, la psoriasis pustulosa y la psoriasis eritrodérmica**, y se administra con ácido fólico para prevenir su hepatotoxicidad. Produce una mejoría en 7-14 días y su respuesta es máxima en 4-8 semanas. Se administra –por vía oral o parenteral– de forma incremental hasta un máximo de 25 mg/semana, ajustando así la mínima dosis terapéutica para mantener la remisión. La **leflunomida** (Arava® y EFG) supone una alternativa a metotrexato en la artritis psoriásica.

Si la respuesta al tratamiento no es la adecuada, se puede recurrir a la **ciclosporina** (Sandimmun®, Sandimmun Neoral® y EFG), un agente inmunosupresor que actúa mediante la inhibición de la calcineurina en las células T, bloqueando especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras (Th), aunque también inhibe la producción y liberación de citocinas (sobre todo, de IL-2). Tiene una eficacia clínica similar –aunque una respuesta terapéutica algo más lenta– a la del metotrexato en la psoriasis en placas y en la psoriasis pustulosa, pero algo menor en la psoriasis eritrodérmica y en la artritis psoriásica. Pese a que se utiliza en dosis muy inferiores a las empleadas en la prevención del rechazo en el trasplante de órganos, su nefrotoxicidad constituye uno de los factores limitantes para su empleo.

En general, el metotrexato, la ciclosporina, los UV-B y los PUVA se consideran las formas más eficaces de tratamiento sistémico de los casos graves o moderadamente graves de psoriasis, facilitando la desaparición prácticamente completa de las manifestaciones clínicas en gran parte de los pacientes. Una vez alcanzado este objetivo, el tratamiento puede ser reducido o incluso suspendido, al menos hasta que se produzca una eventual recidiva.

Dentro de este grupo de fármacos sistémicos no biológicos (**Figura 11**), pero no considerados FAMEs como tal, también se dispone del retinoide **acitretina** (Neotigason® y EFG). Está indicada en psoriasis extensa grave que no responde a otros tratamientos y psoriasis palmoplantar pustular, además de la ictiosis. Constituye una alternativa en pacientes inmunodeprimidos que no pueden ser tratados con otros inmunosupresores potentes. Debe advertirse su contraindicación, por su efecto teratógeno, si la paciente planea un embarazo o está ya embarazada, debiéndose contemplar una anticoncepción eficaz hasta 2 años después del tratamiento. Tanto acitretina como ciclosporina y metotrexato se asocian a toxicidad significativa sobre diversos órganos y tienen limitaciones en los tratamientos a largo plazo de formas crónicas de psoriasis.

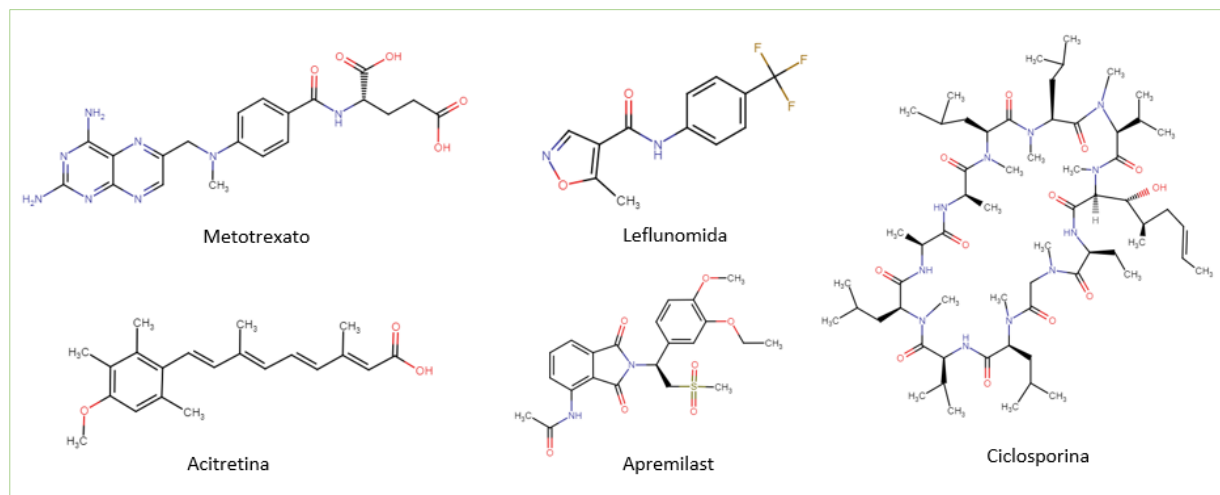


Figura 11. Estructuras químicas de los fármacos no biológicos usados en el tratamiento sistémico de la psoriasis.

Por su parte, **apremilast** (Otezla®) es un inhibidor oral selectivo de la fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4) indicado, solo o en combinación con otros FAME, en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos refractarios o intolerantes al tratamiento previo con un FAME, y en el tratamiento de la psoriasis en placas crónica moderada-grave en adultos que no han respondido, tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o terapia PUVA. Al inhibir a la enzima PDE4, implicada en el metabolismo de AMPc, incrementa los niveles intracelulares de éste y facilita la reducción de la expresión de citocinas proinflamatorias, fundamentalmente TNF- α e IL-12; asimismo, parece modular los niveles de otras citocinas, en este caso de carácter antiinflamatorio, como la IL-10.

También tienen indicación en el tratamiento sistémico de la enfermedad, aunque se emplean en menor medida, los siguientes fármacos:

- > **Dimetilfumarato** (Skilarence®, comprimidos): junto a su metabolito monometilfumarato, ejerce efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores que, aunque no se han esclarecido completamente, se ha postulado que se deben principalmente a la interacción con el glutatión reducido intracelular de las células implicadas directamente en la patogenia de la psoriasis; dicha interacción provoca la inhibición de la translocación al núcleo y de la actividad transcripcional del *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de los lin-*

focitos B activados (NF- κ B). Se cree que la actividad inmunomoduladora del fármaco provoca una conversión de los linfocitos T colaboradores del perfil Th₁ y Th₁₇ a un fenotipo Th₂, de manera que se reduce la producción de citocinas inflamatorias con inducción de eventos proapoptóticos, inhibición de la proliferación de queratinocitos, expresión reducida de moléculas de adhesión y disminución de los infiltrados inflamatorios en las placas psoriásicas. Se recomienda iniciar el tratamiento de formas moderadas-graves de psoriasis con dosis bajas (30 mg/día) para ir aumentando semanalmente, hasta un máximo permitido de 720 mg/día. Con una toxicidad principalmente a nivel gastrointestinal, está contraindicado en pacientes con trastornos gastrointestinales graves, insuficiencia renal o hepática grave, y embarazadas o lactantes.

- > **Tofacitinib** (Xeljanz®, comprimidos): se indica, en combinación con metotrexato y a la dosis de 5 mg/2 veces al día, para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa refractarios o intolerantes a un FAME previo. Se trata de un inhibidor potente y selectivo de enzimas cinasas de la familia de las JAK: inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citocinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y/o a JAK1, con mayor selectividad que aquellos que actúan a través de JAK2. De esa forma, atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, modulando así la respuesta inmunitaria e inflamatoria.

c) Fármacos biológicos

En los últimos 10-15 años se han incorporado al arsenal terapéutico diversos agentes biológicos obtenidos mediante tecnología de ADN recombinante que actúan sobre distintas dianas terapéuticas implicadas en la patogénesis de la psoriasis (TNF- α , interleucinas, etc.) y otras muchas enfermedades autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide o espondilitis anquilosante), por lo que comparten diversas indicaciones. En general, se recurrirá a este tipo de tratamientos cuando el paciente requiera tratamiento sistémico y no responda o tolere otros medicamentos y su enfermedad tenga un impacto negativo sobre su estado funcional y psicosocial.

El tratamiento con estos fármacos debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista, consensuando con el paciente su administración y el seguimiento que se haga del tratamiento, y de acuerdo con otros especialistas cuando la situación del paciente exija un abordaje multidisciplinar (en caso de comorbilidades importantes). Hay que recordar que, al cambiar de un FAME a un medicamento biológico, con la excepción del metotrexato, o si la enfermedad es inestable, el biológico debe iniciarse pasado 1 mes tras la última dosis del inmunosupresor. De igual modo, en el cambio de un fármaco biológico a otro debe plantearse una estrategia de transición, teniendo en cuenta la farmacología de los principios activos

en cuestión, la situación del paciente y su perspectiva de los beneficios y riesgos de este cambio.

Teniendo en consideración la relevancia del TNF- α en el desarrollo de la inflamación asociada a la psoriasis, la **terapia biológica anti-TNF- α** fue la primera en incorporarse al tratamiento de **formas graves de psoriasis vulgar, refractarias** a los tratamientos previamente citados. Fue desarrollada precisamente para bloquear esta citocina e impedir o limitar su actividad y, en consecuencia, reducir las interacciones entre las células inmunitarias y los queratinocitos. La neutralización del TNF- α impide su interacción con sus receptores (TNFR1) y, con ello, la subsiguiente cascada bioquímica que, entre otros efectos, desembocaría en la activación del NF- κ B, un complejo proteico presente en la mayoría de tipos de células animales e implicado en la respuesta celular frente a estímulos como el estrés, las citocinas, la radiación UV y antígenos diversos; NF- κ B juega un papel clave en la regulación de la respuesta inmunitaria, dado que las cadenas ligeras *kappa* son componentes básicos de las inmunoglobulinas. Otras consecuencias del bloqueo del TNF- α son el cambio en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1) y la disminución de los niveles de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación tisular (Figura 12).

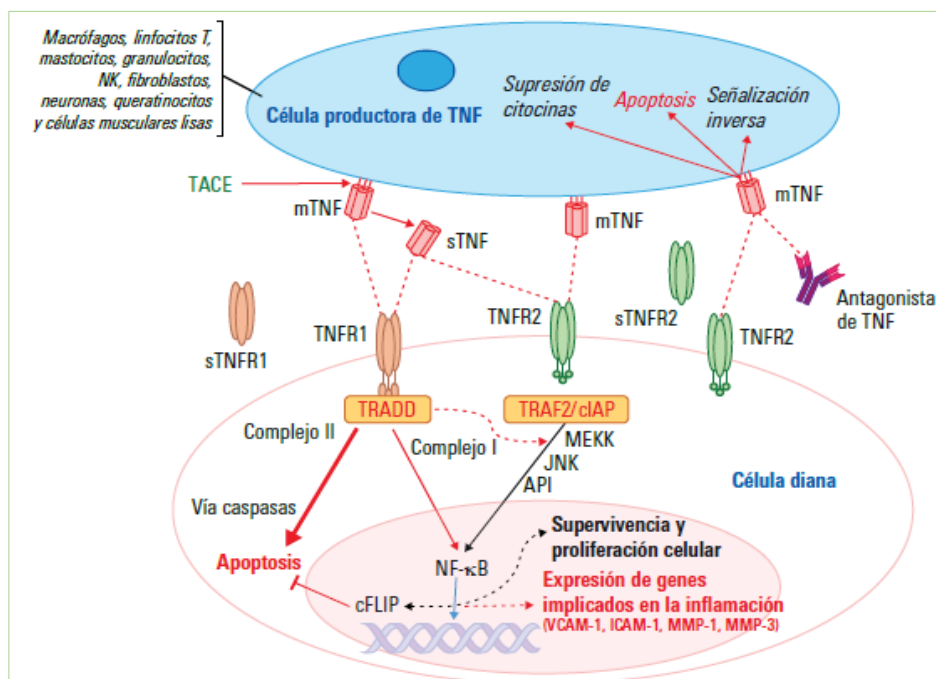


Figura 12. Vías de señalización de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF) 1 y 2 y sus consecuencias. Tomada de (Fernández del Pozo et al., 2018a). cFLIP: inhibidor celular proteico de FLICE; cIAP: proteína inhibidora de la apoptosis celular; FLICE: enzima convertidora de IL-1 β análoga a FADD; mTNF: TNF de membrana; sTNF: TNF soluble; TNFR1: receptor de TNF tipo 1; sTNFR1: receptor soluble de TNF tipo 1; TNFR2: receptor de TNF tipo 2; sTNFR2: receptor soluble de TNF tipo 2; TACE: enzima convertidora del TNF- α ; TRADD: dominio de muerte asociado a TNFR1; TRAF: factor asociado al receptor de TNF.

Por orden de antigüedad en su comercialización en España, los fármacos anti-TNF- α aprobados para tratar la psoriasis y actualmente disponibles son infliximab (1999), adalimumab (2003), etanercept (2006) y certolizumab pegol (2009). Todos ellos tienen autorización adicional, bien en monoterapia o en combinación con FAMEs, para su uso en el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos, cuando la respuesta previa al tratamiento con FAMEs haya sido inadecuada. Otro agente anti-TNF α disponible en nuestro país, el golimumab (2009), que no se usa para tratar la psoriasis en placas, está indicado en artritis psoriásica, artritis reumatoide, colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante.

- > **Infliximab**: es un anticuerpo monoclonal quimérico humano de origen murino (ratón) que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- α , pero no a la linfoxina α (TNF β). El medicamento original es Remicade®, aunque se han comercializado en España 3 biosimilares: Flixabi®, Inflectra® y Remsima®; todos ellos son de administración intravenosa. Los eventos adversos más frecuentemente descritos (> 10%) con infliximab son infecciones del tracto respiratorio superior (gripe, sinusitis, etc.), herpes, cefalea, dolor abdominal, náuseas y dolor y otras reacciones locales en el punto de inyección. Entre las más graves, sobresale la reactivación de infecciones producidas por virus de la hepatitis B (VHB), insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis, reacciones de hipersensibilidad retardada, reacciones hematológicas, síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, y el riesgo de aparición de neoplasias malignas (linfomas, leucemia, melanoma, etc.).
- > **Adalimumab**: es un anticuerpo monoclonal que, a diferencia de infliximab, es completamente humanizado, si bien los efectos farmacodinámicos principales son superponibles. El medicamento original es Humira®, y se han comercializado en España 5 biosimilares: Amgevita®, Hulio®, Hyrimoz®, Idacio® e Imraldi®. De administración subcutánea, se usa en artritis psoriásica a la dosis de 40 mg/2 semanas, con una dosis inicial de 80 mg. Los eventos adversos más frecuentemente descritos (> 10%) con adalimumab son infecciones del tracto respiratorio inferior y superior (neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus), leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis) y anemia, hiperlipemia, cefalea, trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas y vómitos), aumento los niveles de enzimas hepáticas, erupciones exantemáticas y exfoliativas, dolor musculoesquelético y reacciones – dolor y exantema– en el punto de inyección. Se han notificado reacciones adversas graves que afectan al sistema inmunitario, susceptibles de reducir la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer: infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores.
- > **Etanercept** (Enbrel® es el original; Benepali® y Erelzi®, los biosimilares): es una proteína de fusión formada por dos moléculas de receptor p75 soluble (sTNFR2), ligadas entre sí por una fracción Fc de IgG₁ humana. Actúa inhibiendo de forma competitiva la unión del TNF a los receptores de membrana, impidiendo las respuestas celulares e inactivando biológicamente al TNF. Así, modula las respuestas biológicas inducidas por el TNF, entre las que cabe incluir a las moléculas de adhesión, otras citocinas séricas y las metaloproteinasas matriciales. Los receptores solubles de tipo dímero, como es el caso del etanercept, tienen una mayor afinidad hacia el TNF que los receptores monoméricos, y una potencia notablemente mayor de inhibición competitiva de la unión del TNF a los receptores de membrana. Además, la utilización de la fracción Fc como elemento de fusión del dímero en etanercept permite una mayor semivida de eliminación y, con ello, un efecto bloqueante más prolongado. Su posología por vía subcutánea es de 25 mg 2 veces por semana o de 50 mg 1 vez por semana. Los eventos adversos más frecuentemente descritos (> 10%) con etanercept son infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas) y reacciones en la zona de inyección (hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor e hinchazón). Se han notificado también reacciones adversas graves que afectan al sistema inmunitario, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer, como otros agentes anti-TNF. En concreto, si bien las infecciones graves afectan a < 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept, se han notificado casos de infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias –incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma)–, reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves –incluyendo casos raros de pancitopenia y muy raros de anemia aplásica, casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica–, y algunas notificaciones de enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.
- > **Certolizumab pegol** (Cimzia®): es un fragmento de anticuerpo monoclonal anti-TNF- α que forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF- α , la soluble (circulante) y la transmem-

branal, impidiendo su unión a sus receptores fisiológicos y, con ello, la inflamación y el resto de manifestaciones ligadas a la liberación de TNF- α . Certolizumab está unido a una cadena polimérica de poletilenglicol (pegol) con el fin de prolongar su presencia en el organismo: esta combinación disminuye el aclaramiento renal de la molécula, la proteólisis y la inmunogenicidad, prolongando la semivida de eliminación plasmática hasta valores equiparables (~14 días) con el del propio anticuerpo monoclonal completo, del que certolizumab es una fracción. Se recomienda una dosis inicial en adultos de 400 mg en 2 inyecciones subcutáneas de 200 mg en las semanas 0, 2 y 4; la dosis de mantenimiento es de 200 mg/2 semanas o 400 mg/mes. En cuanto a los aspectos toxicológicos, la incidencia de eventos adversos en los ensayos controlados con placebo en combinación con metotrexato fue de aproximadamente 67-68% (vs. 62% con placebo), con tasas de suspensión del tratamiento del 5% (vs. 2,5% con placebo). El evento adverso más común fueron las infecciones (15,5% vs. 7,6% con placebo); otros eventos adversos frecuentes (1-10%) fueron eosinofilia, leucopenia, cefalea, parestesia, hipertensión, aumento de los valores de enzimas hepáticas, exantema, fiebre, astenia, prurito y reacciones locales (dolor y/o induración) en el punto de inyección.

- > **Golimumab** (Simponi®): es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF- α que también forma complejos estables con las dos formas bioactivas del TNF- α , con un grado de afinidad frente a ambas formas 2,4 veces mayor que el infliximab y 1,8 mayor que adalimumab, pero 2,7 veces menos que etanercept. Sin autorización en psoriasis en placas, se administra para el tratamiento de la artritis psoriásica en forma de inyecciones subcutáneas de 50 mg/mes (dosis máxima de 100 mg/mes en pacientes de > 100 kg de peso). Los datos clínicos indican, respecto a su toxicidad, que se asocia con frecuencia a eventos adversos con un perfil similar al de otros agentes anti-TNF- α . La reacción adversa más frecuentemente notificada en los ensayos controlados fue la infección del tracto respiratorio superior –nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis– (12,6% vs. 11,0% en el grupo control). Con una frecuencia del 1-10% se notificaron: celulitis, gripe, anemia, broncoespasmo, reacciones de hipersensibilidad, urticaria, depresión, insomnio, mareo, parestesias, cefalea, hipertensión, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, incremento de los valores de transaminasas, alopecia, dermatitis, prurito, fiebre, astenia y dolor/induración en la zona de inyección. Las reacciones adversas más graves relacionadas con el fármaco son infecciones graves (como sepsis, neumonía, tuberculosis, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportu-

tunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.

Con un mecanismo de acción diferente al de todos los fármacos anteriores, se dispone en España de **abatacept** (Orencia®), un agente biológico autorizado exclusivamente para el tratamiento de la artritis psoriásica activa, solo o en combinación con metotrexato, en adultos refractarios a un tratamiento previo con FAMES (incluyendo metotrexato), y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas. Se trata de una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico humano (CTLA-4) unido a un fragmento modificado Fc de la IgG₁. Abatacept modula selectivamente una señal coestimuladora clave que es necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28, la cual requiere dos señales proporcionadas por las CPAs: el reconocimiento de un antígeno específico por un receptor del linfocito T y una segunda señal coestimuladora. Una vía de coestimulación mayor implica la unión de las moléculas CD80 y CD86 sobre la superficie de la CPA al receptor de CD28 en los linfocitos T. Abatacept se une específicamente a CD80 y CD86 e inhibe selectivamente esta vía de coestimulación. Diversos estudios muestran que abatacept modula las respuestas a anticuerpos dependientes de linfocitos T y la inflamación, afectando más a las respuestas de los linfocitos T vírgenes que a las respuestas de los linfocitos T de memoria; además, reduce la producción de TNF- α específico de antígeno, IFN- γ e IL-2 por los linfocitos T.

El otro gran grupo de fármacos biológicos anti-psoriásicos lo constituyen los **fármacos activos sobre interleucinas**, mediadoras bioquímicas esenciales en la comunicación intercelular para la respuesta inflamatoria.

Entre los agentes **neutralizantes de la interleucina 17A**⁸ sobresalen **secukinumab** e **ixekizumab**, que son dos anticuerpos que se unen y neutralizan a la IL-17A, considerada como uno de los principales inductores de la hiperplasia y diferenciación epidérmica observada en la psoriasis, a través de la formación de NF-κB. Un tanto innovador es el mecanismo del **brodalumab**, que se une al receptor de la IL-17A (IL-17AR), bloqueando la actividad de la IL-17A, pero también de la IL-17F y del heterodímero IL-17A/F. Estos tres fármacos han sido autorizados para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamientos sistémicos.

- > **Secukinumab** (Consetyx®, comercializado en 2015): es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG₁/κ frente a IL-17A, cuyas cadenas pesadas se encuentran glucosiladas, con restos glucídicos de tipo oligosacárido ligados a la posición Asn307 y constituidos por estructuras complejas sin galactosa o con uno o dos residuos de ésta. Está autorizado también, solo o en asociación con metotrexato, para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos refractarios a tratamientos previos con FAME. Se recomienda su administración por vía subcutánea a la dosis de 300 mg/1 vez por semana durante las primeras 4 semanas, seguido de 300 mg/1 vez al mes. Entre sus reacciones adversas, la más frecuentemente notificada en los ensayos clínicos controlados fue la infección del tracto respiratorio superior –nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis– (29% vs. 19% con placebo). Con una frecuencia del 1-10% también se notificaron herpes oral, rinorrea y diarrea.
- > **Ixekizumab** (Taltz®, comercializado en 2016): es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₄ frente a IL-17A formado por dos cadenas peptídicas ligeras (L) tipo κ idénticas entre sí y otras dos pesadas (H), igualmente idénticas entre sí. Las cadenas H presentan una sustitución en la posición 227 de serina a prolina (S227P), que reduce la capacidad del ixekizumab para inducir la formación de auto-anticuerpos u otras combinaciones de anticuerpos heterólogos, que en ocasiones se observa con las moléculas de IgG₄. Asimismo, las cadenas pesadas carecen del

aminoácido terminal (eliminación de la lisina de la posición 447). Igual que secukinumab, está autorizado para el tratamiento, solo o en asociación con metotrexato, de la artritis psoriásica activa en adultos refractarios a tratamientos previos con FAME. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas a dosis de 160 mg/2 semanas durante las primeras 12 semanas, seguido de 80 mg/1 vez al mes. Desde el punto de vista de la seguridad, ixekizumab presenta un perfil toxicológico relativamente benigno, equiparable al del secukinumab, destacando las infecciones de tracto respiratorio superior (13-14% vs. 13% con placebo) y las reacciones locales en el punto de inyección (13-17% vs. 3%). Con menor frecuencia, se describieron náuseas, infección dérmica por tiña y dolor orofaríngeo. Los porcentajes de pacientes que suspendieron el tratamiento por este motivo fueron similares –o muy ligeramente superiores– a los observados con placebo. Entre un 9% y un 17% de los pacientes tratados con ixekizumab desarrollaron anticuerpos frente a éste, aunque solo en un 1% se asociaron a niveles bajos del fármaco y una pobre respuesta terapéutica.

- > **Brodalumab** (Kyntheum®, comercializado en 2018): es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG₂ que se une con elevada afinidad al receptor A de la interleucina 17 (IL-17RA), y bloquea las actividades biológicas de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F e IL-17A/F; ello se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis. A pesar de que su mecanismo de acción podría sugerir una eficacia superior, los datos clínicos indican que, en comparación con secukinumab e ixekizumab, logra resultados similares de aclaramiento de la piel a las 12 semanas de tratamiento (si bien no se dispone de estudios directamente comparativos y esas conclusiones derivadas de comparaciones indirectas deben valorarse con prudencia). El perfil toxicológico del brodalumab es benigno, siendo los eventos adversos más comunes registrados: nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y artralgia; la mayoría fueron leves o moderados en gravedad. Menos del 2% de los pacientes experimentó neutropenia o infección –leve a moderada– por *Candida*⁹, siendo la neutropenia transitoria y no asociada a infecciones. No se aprecian diferencias sustanciales en el

⁸ La interleucina 17A es una citocina proinflamatoria soluble que, como parte de la familia de las IL-17, juega un importante papel en la patogenia de diversas enfermedades autoinmunes. Es producida por los linfocitos Th₁₇, los cuales están implicados en la respuesta inmunitaria adaptativa; también es producida por linfocitos T CD8+ y linfocitos γδ, así como por algunas subpoblaciones de linfocitos T citotóxicos (*Natural Killer*, NK). En ciertas condiciones patológicas,

otros tipos de células del sistema inmunitario humano –macrófagos, astrocitos, mastocitos y neutrófilos– también pueden producir IL-17A.

⁹ Cabe indicar que los fármacos anti-IL-17, como secukinumab, ixekizumab o el propio brodalumab, presentan el riesgo teórico de aumentar la incidencia de infección por candidiasis mucocutánea, en base a estudios genéticos de pacientes que carecen de inmunidad IL-17.

perfil de seguridad en comparación con secukinumab e ixekizumab (Cuéllar, 2018).

Por su parte, **ustekinumab** (Stelara®, comercializado en 2009) es un anticuerpo monoclonal humano con estructura IgG₁κ frente a IL-12 e IL-23¹⁰, autorizado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada o grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo metotrexato, ciclosporina o PUVA. La IL-12 y la IL-23 contribuyen a la activación de los linfocitos *natural killer* (NK) y a la activación y diferenciación de los linfocitos CD4+, y su regulación parece estar alterada en pacientes con psoriasis y otras patologías autoinmunes. De ahí se comprende que la formación del complejo de ustekinumab con dichas interleucinas, a través de su unión específica a la subunidad proteica p40 que comparten ambas, impida la activación del receptor celular de éstas (IL-12Rβ1), tanto solo como formando parte de receptores complejos duales (IL-12Rβ1/β2 e IL-12Rβ1/23R); en consecuencia, el fármaco interrumpe la señalización bioquímica mediada por dichos receptores, que desembocaría en la secreción de citocinas inflamatorias pro-psoriásicas por parte de determinadas poblaciones de linfocitos. No obstante, ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12R en la superficie de células inmunitarias, por lo que no parece que contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos (Fernández del Pozo, 2018a).

La dosificación de ustekinumab en psoriasis y artritis psoriásica es de 45 mg por vía subcutánea en las semanas 1 y 4 y, posteriormente, 45 mg/12 semanas; en pacientes de > 100 kg de peso, la dosis debe doblarse (90 mg), mientras que en niños es de 0,75 mg/kg. Las reacciones adversas descritas con una

frecuencia del 1-10% son infecciones de las vías respiratorias, nasofaringitis, mareo, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de espalda, mialgia, artralgia, reacción en el punto de inyección y astenia. Se han notificado, en raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes), casos de dermatitis exfoliativa en pacientes con psoriasis que habían sido tratados con ustekinumab; en algunos de estos casos, el cuadro se produjo pocos días después de que los pacientes hubieran recibido el tratamiento, lo que sugiere una posible relación con ustekinumab; algunos casos fueron graves y requirieron hospitalización. También se han notificado casos poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) de exfoliación de la piel sin otros síntomas de dermatitis exfoliativa.

Por otra parte, los más recientes **guselkumab** (Tremfya®) y **tildrakizumab** (Ilumetri®), comercializados ambos en 2019, son dos anticuerpos monoclonales (guselkumab de tipo IgG₁λ y tildrakizumab, IgG₁κ) de administración subcutánea que **se unen** con elevada afinidad y especificidad **a la subunidad p19 de la proteína IL-23**¹¹, sin afectar a la IL-12 (lo que los diferencia de ustekinumab). Bloquean, por tanto, la interacción de la IL-23 con su receptor específico en la superficie celular (IL-23R) y contrarrestan sus efectos proinflamatorios: inhiben la diferenciación de linfocitos Th₁₇ y la secreción de la IL-17 y otras citocinas efectoras (como IL-22), minimizando la respuesta inmunitaria responsable de las manifestaciones de la psoriasis.

Comparten la indicación con ustekinumab en psoriasis en placas moderada-grave pero no están autorizados a día de hoy para su uso en artritis psoriásica. Brodalumab se recomienda a una dosis de 210 mg en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg/2 semanas, mientras que la pauta recomendada de tildrakizumab es de 100 mg en las semanas 0 y 4 y, en adelante, cada

¹⁰ Las interleucinas IL-12 e IL-23 son producidas fundamentalmente por macrófagos. La interleucina IL-12 induce la liberación de *interferón gamma* (IFN-γ) por poblaciones de linfocitos Th₁, mientras que la IL-23 actúa induciendo la diferenciación y expansión sobre poblaciones de linfocitos Th₁₇, que producen IL-17A e IL-22; tanto la IL-17A como el IFN-γ promueven la formación del factor NFκB, implicado directamente en los procesos hiperproliferativos de la epidermis en la progresión de la placa psoriásica.

¹¹ La IL-23 es una citocina heterodimérica reguladora, principalmente producida y liberada por macrófagos, que afecta a la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T (por ejemplo, células Th₁₇ y células T_{H17}) y subgrupos de células inmuni-

tarias innatas, células Tγδ y células NK, las cuales representan fuentes de citocinas efectoras como IL-17A, IL-17F e IL-22 (que, a su vez, inducen la inflamación y destrucción tisular, así como una aberrante reparación del daño). Una creciente evidencia confirma que la vía de las IL-23/IL-17 contribuye significativamente a la fisiopatología de muchas enfermedades inmunomediadas, entre ellas la psoriasis en placas, eritrodérmica y pustular (en cuyas lesiones dérmicas se ha demostrado la sobre-expresión de las subunidades p19 y p40 de IL-23 y la acumulación de células Th₁₇ y citocinas relacionadas). La susceptibilidad a la psoriasis ha sido asociada, incluso, con polimorfismos genéticos en IL-23 y su receptor específico (IL-23R) (Puig, 2017).

12 semanas, por lo que este último tiene un régimen posológico, en principio, de más fácil cumplimiento para los pacientes. En términos de seguridad, la incidencia de eventos adversos –en su mayoría leves o moderados– relacionados con ambos fármacos es baja (en torno al 15%) y comparable a placebo. Así, si bien su perfil toxicológico parece relativamente benigno y favorable a corto y medio plazo, la ausencia de datos sobre su uso a largo plazo (> 1-2 años) impide evaluar por el momento el efecto de este tipo de terapias inmunológicas sobre la incidencia de reacciones de hipersensibilidad generalizadas o tumores malignos (Fernández-Moriano, 2019a; Fernández-Moriano, 2019b).

El último fármaco biológico en incorporarse al tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico ha sido **risankizumab** (Skyrizi®, comercializado en 2020), otro anticuerpo monoclonal de tipo IgG₁ que comparte mecanismo de acción con los dos fármacos anteriores: al unirse con elevada afinidad y especificidad a la subunidad p19 de la proteína interleucina 23 (IL-23), bloquea las acciones biológicas mediadas por la interacción de esta citocina proinflamatoria con su receptor específico en la superficie celular (por ejemplo, la cascada de señalización que implica la fosforilación de la proteína STAT3 o la liberación de más citocinas proinflamatorias), lo que se traduce en la inhibición de la inflamación y de los síntomas clínicos de la psoriasis.

Con una pauta posológica similar a tildrakizumab (150 mg en inyección subcutánea en la semana 0 y 4 y, a partir de entonces, cada 12 semanas), el perfil toxicológico de risankizumab parece bien definido y está dentro de lo esperable a la vista de la seguridad de otros agentes anti-interleucinas usados en psoriasis, con una adecuada tolerabilidad a corto y medio plazo. La incidencia de eventos adversos relacionados con el nuevo fármaco –leves en su práctica totalidad– fue baja (12%), ligeramente superior a placebo (10%) e inferior a ustekinumab (15%) y adalimumab (20%), manteniéndose consistente en plazos de hasta 1 año; por ello, la tasa de interrupción del tratamiento fue aceptable (< 2%). Las reacciones adversas más frecuentes asociadas al tratamiento fueron las

infecciones del tracto respiratorio (13%, incluidas infecciones víricas), la artralgia y la cefalea, si bien presentó menor riesgo de eventos en el lugar de administración que los comparadores. Entre los eventos adversos graves destacan la insuficiencia cardíaca congestiva, eventos isquémicos, hepatotoxicidad, carcinomas, sepsis, celulitis y neumonía. Como otras proteínas terapéuticas, risankizumab tiene cierto potencial de inmunogenicidad, pero parece que los anticuerpos anti-fármaco (desarrollados en hasta el 24% de pacientes tras 1 año) no afectarían a su perfil beneficio-riesgo (Fernández-Moriano, 2020).

Debido a que por el momento no se dispone de estudios comparativos directos entre todas las opciones de tratamiento biológico de la psoriasis grave-moderada, diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis han tratado recientemente de realizar comparaciones indirectas de los datos clínicos –derivados mayoritariamente de estudios pivotaes– entre los diversos fármacos, teniendo éstas siempre una robustez limitada por las diferencias en las poblaciones de pacientes incluidas en los ensayos, en las variables analizadas, etc. Además, no aportan resultados claramente concluyentes.

Uno de los más recientes, y quizá el más amplio, fue el realizado por Sawyer y colaboradores (Sawyer *et al.*, 2019a), quienes sugirieron, mediante una comparativa indirecta de la eficacia a corto plazo con datos clínicos de 77 estudios y casi 35.000 pacientes, que los inhibidores de IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab), guselkumab y risankizumab son más eficaces que tildrakizumab, ustekinumab, los anti-TNF- α y otros tratamientos sistémicos no biológicos en todos los niveles de respuesta PASI; en concreto, brodalumab, ixekizumab, risankizumab y guselkumab mostraron los niveles más altos de eficacia a corto plazo. Otro meta-análisis de 13 ensayos clínicos (Xu *et al.*, 2019) comparó indirectamente la eficacia y seguridad de los tres inhibidores de la subunidad p29 de IL-23 (guselkumab, tildrakizumab y risankizumab) en psoriasis: además de confirmar su superior eficacia y similar perfil toxicológico respecto a placebo, concluye que son más eficaces que adalimumab o ustekinumab y, de entre ellos, guselkumab es el fármaco más potente y risankizumab el mejor tolerado. En un meta-

análisis de 28 ensayos clínicos, Bai y colaboradores (Bai *et al.*, 2020) apuntaron también a esa mejor tolerabilidad de risankizumab, si bien determinaron que, a pesar de un perfil toxicológico más pobre, los anti-IL-17 (secukinumab, ixekizumab o brodalumab) mostrarían una eficacia superior a corto plazo (12-16 semanas de tratamiento).

En cuanto a la eficacia a largo plazo (52 semanas), un meta-análisis de 4 estudios controlados sugirió que brodalumab era significativamente más eficaz que secukinumab, ustekinumab y etanercept, asociándose, en ese orden, con una mayor probabilidad de una respuesta PASI sostenida, incluyendo el aclaramiento completo de la piel. Etanercept y apremilast mostraron las menores expectativas de eficacia a largo plazo (Sawyer *et al.*, 2019b). No obstante, los autores de este último trabajo aluden a la necesidad de disponer de un mayor número de estudios controlados con comparador activo para esclarecer la eficacia comparativa a largo plazo de cualquiera de estos fármacos antipsoriásicos, teniendo en cuenta de que se trata de una patología crónica que en muchos casos requiere tratamientos muy prolongados. Así pues, en base a la evidencia actualmente disponible, se consideran todos los biológicos previamente citados como alternativas de tratamiento en primera línea de pacientes que no respondan bien o tengan contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina, acitretina) o PUVA.

Las principales guías clínicas recomiendan que la elección de un determinado fármaco biológico para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada-grave candidatos a dicho tratamiento se haga de forma individualizada, considerando los objetivos terapéuticos, el perfil beneficio-riesgo de los fármacos, el fenotipo y el patrón de actividad de la enfermedad, su gravedad e impacto en la funcionalidad del sujeto, la presencia de artritis, el resultado de tratamientos previos, la edad del paciente, las comorbilidades, el peso, los planes de concepción y las preferencias del paciente en cuanto a vía de administración y adherencia.

Recientemente, la Asociación Británica de Dermatólogos ha aceptado el uso posible de cualquiera de los fármacos aprobados en primera

línea (según los criterios recogidos en la [Tabla 3](#)), pudiendo cambiar a cualquier otro fármaco de entre ellos cuando la enfermedad no responda a una primera elección. Subraya, no obstante, que se debe considerar etanercept para su uso en pacientes candidatos a tratamiento con anti-TNF- α en los que los fármacos de otros grupos estén contraindicados o hayan fracasado, o si especialmente se busca una vida media corta del fármaco. Recomienda, además, reservar infliximab para pacientes con enfermedad muy grave, para los que no hay otra alternativa disponible o en aquellos donde la dosificación en función del peso es una prioridad (Smith *et al.*, 2020). Por su parte, la Academia Americana de Dermatología y la Fundación Nacional de Psoriasis de EE.UU. indican conjuntamente en su guía clínica que etanercept y ustekinumab deberían ser, por su eficacia y seguridad, los fármacos de elección en la primera línea de tratamiento sistémico de psoriasis moderada-severa en pacientes pediátricos y adolescentes (Aslam *et al.*, 2020).

Por último, hay que mencionar que los datos publicados de varios ensayos clínicos que han evaluado la [adición de terapias tópicas a los fármacos biológicos](#) con la intención de mantener las respuestas iniciales, aunque limitados, sugieren que tal combinación es una estrategia eficaz y bien tolerada para controlar la psoriasis y mejorar la calidad de vida de los pacientes (permitiendo rotar entre ellos para evitar periodos de tratamiento largos que impliquen toxicidad acumulativa). De igual modo, una publicación reciente revisó la evidencia disponible sobre la [combinación de fármacos biológicos y de fototerapia](#) para la psoriasis moderada a grave y concluyó que 9 de cada 10 estudios publicados demostraban eficacia y seguridad favorables para la combinación de ambos tratamientos (EMA, 2019).

En resumen, las guías de práctica clínica vigentes recomiendan –en base a aspectos clínicos y farmacoeconómicos– el uso de fármacos biológicos solo como segunda línea dentro del tratamiento sistémico, es decir, en pacientes que no tengan una respuesta adecuada (o ésta se reduzca con el tiempo), no toleren o cumplan alguna contraindicación a una primera línea de tratamiento sistémico convencional, incluyendo PUVA. Esto está justificado por el hecho de que en la mayoría de pacientes la psoriasis

es una enfermedad relativamente benigna y el retraso en la implementación de un tratamiento efectivo, generalmente, no conlleva consecuencias graves para el paciente. En la práctica, suele ser una pequeña proporción de pacientes los que finalmente requieren terapia biológica. No obstante, entre pacientes con casos moderados-graves, incluso con un tratamiento acorde a las recomendaciones e incluyendo las novedades terapéuticas, una mayoría

no alcanza un control suficiente para un completo aclaramiento de la piel: sigue existiendo una necesidad de nuevos fármacos y mecanismos que aporten mejores resultados clínicos, teniendo siempre en consideración que la psoriasis es una enfermedad crónica en la que una apropiada adherencia al tratamiento es crucial y suele representar uno de los principales problemas terapéuticos.

Tabla 3. Consideraciones de la Asociación Británica de Dermatólogos para la elección de un fármaco biológico en un paciente concreto. No deben nunca reemplazar a las informaciones recogidas en Ficha Técnica de los medicamentos. Adaptada de (Smith *et al*, 2020).

Fármaco	Pauta de administración de mantenimiento	Proporción de pacientes que alcanzan PASI 90 tras 3-4 meses de tratamiento	Probabilidades de continuar tratamiento tras 1 año* indeseados	Proporción de pacientes que interrumpe el tratamiento en 3-4 meses por eventos indeseados	Proporción de pacientes que sufre una infección grave en 3-4 meses	Otras patologías que implican contraindicación o uso precautorio	Recomendado en pacientes con artritis psoriásica
Anti-TNF-α							
Adalimumab	1 inyección subcutánea semanal	41%	77-81%	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Certolizumab pegol	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 2 semanas	41-48%	Desconocido por ahora	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Etanercept	1 o 2 inyecciones subcutáneas a la semana	23%	67-73%	2%	< 1%	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Infliximab	1 inyección intravenosa cada 8 semanas	53%	54-74%	5%	Desconocido por ahora	Insuficiencia cardíaca moderada-grave, esclerosis múltiple (u otra neuropatía)	Sí
Anti-IL-12/23							
Ustekinumab	1 inyección subcutánea cada 12 semanas	46%	86-92%	1%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Solo cuando han fracasado los anti-TNF- α
Anti-IL-17							
Brodalumab	1 inyección subcutánea cada 2 semanas	73%	Desconocido por ahora	2%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	No autorizado
Ixekizumab	1 inyección subcutánea cada 4 semanas	72%	Desconocido por ahora	3%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	Sí
Secukinumab	2 inyecciones subcutáneas cada mes	60%	Desconocido por ahora	2%	< 1%	Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn o colitis ulcerosa), infección candidiásica recurrente	Sí
Anti-IL-23							
Brodalumab	1 inyección subcutánea cada 8 semanas	68%	Desconocido por ahora	2%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	No autorizado
Tildrakizumab	1 o 2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	39%	Desconocido por ahora	2%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Sí
Risankizumab	2 inyecciones subcutáneas cada 12 semanas	74%	Desconocido por ahora	1%	< 1%	Ninguna enfermedad en concreto	Sí

* Evidencia derivada del mundo real, en pacientes sin tratamiento previo.

2. TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

De forma general, en el tratamiento de la psoriasis, y con especial relevancia en casos graves, es conveniente que un dermatólogo y un psicólogo participen conjuntamente en el abordaje del paciente, para tratar no solo los aspectos físicos de la patología, sino mitigar el impacto psicológico y afectivo mediante una adecuada **terapia psicológica**. En este sentido, habida cuenta de que el estrés es un importante factor de riesgo de la psoriasis y sus brotes, las **técnicas de control de estrés** contribuyen a minimizar su impacto.

Otras medidas no farmacológicas incluyen las **intervenciones quirúrgicas**, que pueden hacerse necesarias en algunos casos de afectaciones oculares (triquiasis, ectropión cicatricial y alteraciones corneales). En la artritis psoriásica debe también contemplarse, como en otros tipos de artritis, el **tratamiento rehabilitador**: la fisioterapia y la recuperación funcional serán imprescindibles para lograr la mejoría clínica del paciente. En aquellos casos de artritis psoriásica que no mejoran por otros medios, puede optarse también por el tratamiento quirúrgico, reemplazando la articulación afectada. Las articulaciones que habitualmente se recambian son la cadera y la rodilla, menos frecuentemente las de los dedos de las manos y los hombros, y, en alguna ocasión extraordinaria, la de los tobillos.

Además, hay una serie de **medidas higiénicas y de estilo de vida** que pueden contribuir al eficaz tratamiento de la psoriasis y a la prevención secundaria de brotes. Entre ellas, se recomienda lo siguiente:

- > La **exposición solar** y los baños en agua de mar mejoran la sintomatología, en algunos casos de forma significativa.
- > También resulta eficaz el **mantenimiento de una buena hidratación** con el uso de emolientes libres de parabenos, cremas o baños

de avena; tienen el inconveniente de que su efecto es pasajero y deben aplicarse frecuentemente.

- > Resulta conveniente suprimir el alcohol y el tabaco y evitar otros factores desencadenantes y favorecedores conocidos: infecciones, golpes o estrés.
- > Realizar una adecuada limpieza de la piel usando geles, jabones o champús que no agreden la piel. El agua de la ducha o baño debe estar preferiblemente templada (20°C), pudiéndose añadir aceite o avena.
- > Usar ropa holgada y de tejidos de algodón o lino, evitando la lana y los tejidos sintéticos.
- > Evitar ambientes cálidos.
- > Para combatir el picor, aplicar frío (compresas empapadas en infusión de manzanilla fría, o crema hidratante mantenida en nevera). El gel de *Aloe vera*¹² también ayuda a calmar el picor y reduce la inflamación. Las cremas anestésicas pueden ser útiles para el alivio puntual.
- > Llevar las uñas cortas y limpias, evitando el rascado con ellas; ante un prurito intenso, se recomienda frotar la piel suavemente con los dedos o la palma de la mano para no empeorar las manifestaciones cutáneas.
- > La dieta, en líneas generales, no influye mucho en la evolución de la psoriasis, pero sí la obesidad, que puede contribuir al desarrollo de comorbilidades cardiovasculares que empeoren el estado de salud. Por ello, siempre será conveniente seguir una dieta variada y saludable que permita mantener un peso adecuado.

¹² El gel de aloe, el aceite de almendras, el de oliva y algunos aceites esenciales con propiedades hidratantes, antisépticas y regeneradoras de la piel han mostrado un beneficio clínico –moderado– sobre

la psoriasis, al igual que extractos de especies vegetales como la calaguala (*P. leucotomos*) o el índigo (*I. tinctoria*), *Lithospermum erythrorhizon*, la uva de Oregon (*Mahonia aquifolium*), la raíz de rubia (*Rubia cordifolia*) o *Sophora flavescens*.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, pueden contribuir al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y pacientes con psoriasis. Teniendo en cuenta las particularidades de la enfermedad comentadas en la presente revisión, se puede asumir que la práctica totalidad de pacientes van a estar en tratamiento crónico ambulatorio, si bien requerirán visitas periódicas al dermatólogo para evaluar la progresión de la enfermedad, la gravedad de posibles brotes y los resultados del tratamiento instaurado. Recibirán, por tanto, uno o más medicamentos de dispensación a nivel de oficina de farmacia¹³, donde la figura del farmacéutico comunitario cobra especial relevancia en la consecución de los objetivos del proceso terapéutico y en la educación sanitaria de la población.

Atendiendo al hecho de que cada día más de 2,3 millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el enorme potencial divulgador del farmacéutico como profesional sanitario, así como su incuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La oficina de farmacia constituye, pues, un establecimiento sanitario accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa) y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa, de ofrecer un servicio proactivo de máximas garantías sanitarias con la debida confidencialidad, y de promover un mejor uso de los medicamentos a fin de prevenir los problemas relacionados con los mismos. Facilita, además, la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica (así como

de las principales comorbilidades asociadas a éstas), con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud.

No obstante, en la nueva *era de los biológicos* iniciada en el tratamiento de la psoriasis, el farmacéutico hospitalario es también una figura fundamental para optimizar los regímenes terapéuticos que se instauren con estos fármacos en pacientes con psoriasis grave, ya que la mayoría de los nuevos medicamentos biológicos se financian en su dispensación por los servicios de farmacia hospitalaria. Así pues, con la integración efectiva del farmacéutico en los equipos multidisciplinares de atención primaria y hospitalaria, se pueden identificar varias **vías de actuación** para con los pacientes con psoriasis a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales.

I. Educación sanitaria orientada a la prevención

Indudablemente, una de las medidas globales más eficaz y eficiente desde la perspectiva de salud pública en el ámbito de cualquier enfermedad dermatológica es la educación sanitaria de la población, dirigida a minimizar el impacto de factores externos agresivos sobre la piel y a instaurar adecuados hábitos higiénico-sanitarios que aseguren el bienestar cutáneo. Como se ha indicado previamente, la psoriasis es una enfermedad de la que no se conocen con exactitud las causas, en muchos casos con un componente genético relevante. Por tanto, al no poder ejercer una prevención primaria que sí es eficaz en otras patologías, la educación proporcionada a los pacientes se orienta a una **prevención secundaria**, con el propósito de evitar el desencadenamiento de brotes y mantener el mejor estado posible de la piel.

¹³ En sentido estricto, de las más de 430 presentaciones de medicamentos comercializadas en España que tienen autorizada la indicación en psoriasis o artritis psoriásica, unas 310 presentaciones son sujetas a "Receta Médica" normal y dispensables en farmacia comunitaria. Otras 111 presentaciones son calificadas como de "Diagnóstico Hospitalario" por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y, por ello, también dispensables en farmacia comunitaria. No obstante, de entre estas últimas, para 88 presentaciones (incluyendo todos los medicamentos biológicos desarrolla-

dos en las últimas dos décadas), el Ministerio de Sanidad ha establecido reservas singulares para su dispensación con cargo al Sistema Nacional de Salud a nivel de los servicios de farmacia hospitalaria, limitando en la práctica la dispensación por farmacéuticos hospitalarios, a pesar de que el uso de estos medicamentos es extrahospitalario (mayoritariamente por vía subcutánea y no requiere medidas especiales de monitorización durante o después de su administración). Por último, otras 14 presentaciones de medicamentos son calificadas como de "Uso Hospitalario" por la AEMPS, por tratarse de medicamentos de administración intravenosa.

A este respecto, el farmacéutico comunitario está en una posición privilegiada para transmitir a pacientes y ciudadanos una información veraz –con rigor científico, pero en un lenguaje adaptado al nivel sociocultural del receptor– sobre la naturaleza de la patología psoriásica, y consejos sobre las distintas medidas profilácticas y modificaciones favorables de los hábitos higiénicos y de estilo de vida. Entre ellas, cabe destacar y recordar las recogidas en la infografía publicada por el Consejo General de Farmacéuticos con motivo de la celebración del Día Mundial de la Psoriasis en 2017 (Figura 13). Es crucial explicar el porqué de cada medida de ayuda para que los pacientes la acepten y la apliquen racionalmente.

Conviene dejar claro –con una sensibilidad adecuada, pero en todos los casos– que se trata de

una enfermedad no contagiosa de carácter crónico, de forma que las expectativas del tratamiento sean realistas: la enfermedad no se cura, pero si se asegura una estrecha adherencia al tratamiento, vital en esta patología, se podrá llegar a un buen control de la misma, con un blanqueamiento completo o casi completo de las lesiones, y a una calidad de vida adecuada. Además, se deben combatir algunos tópicos. Por ejemplo, muchas personas pueden creer erróneamente que la psoriasis se limita a la apariencia externa, al problema cutáneo, cuando se trata, en realidad, de una patología autoinmune con un importante componente inflamatorio y afectación multisistémica, que aumenta el riesgo de desarrollar otras enfermedades, como depresión, enfermedad de Crohn y diabetes, entre otras.



Figura 13. Recomendaciones higiénico-sanitarias para pacientes con psoriasis.

El farmacéutico puede y debe aportar a los pacientes información relevante sobre: a) los medicamentos usados en el tratamiento anti-psoriásico (antiinflamatorios, inmunosupresores tipo FAME o biológicos) y en el control de posibles comorbilidades: especial hincapié sobre su objetivo y mecanismo, las peculiaridades de conservación (si las hubiera), el momento óptimo de administración, la posibilidad e importancia de interacciones con otros medicamentos (incluidos los de automedicación), etc.; y b) su pauta de administración: se puede aconsejar la adaptación de la toma o inyección coincidiendo con eventos cotidianos, o aportar diagramas que ayuden a relacionar la medicación con hábitos de vida. Esta información es de enorme interés en mujeres embarazadas o que planean estarlo, incidiendo en la necesidad de que lo adviertan a su médico, quien adecuará su tratamiento con fármacos seguros en el embarazo (fórmulas emolientes y corticosteroides).

Además, conviene transmitir a los pacientes otros aspectos importantes relacionados con su patología, de vertiente más social. Se les puede animar a que se enrolen en asociaciones de pacientes a nivel nacional, como es el caso de Acción Psoriasis (<https://www.accionpsoriasis.org/>) o Psoriasis en Red (<http://psoriasis-enred.org/>), donde podrán acceder a recursos informativos y orientación sobre tratamientos, y recibirán apoyo sociopsicológico dirigido a mejorar el bienestar de los pacientes.

La adecuada información y educación sanitaria de los pacientes cobra, si cabe, mayor relevancia en la situación actual de pandemia por COVID-19. En este sentido, según informa la Federación Internacional de Asociaciones de Psoriasis¹⁴, no hay evidencia de que los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica tengan un mayor –ni menor– riesgo de contagiarse por el SARS-CoV-2 ni de desarrollar formas más severas de la infección, siendo perfectamente aplicables a esta población las recomendaciones generales de prevención del contagio. Los pacientes deberán consultar al dermatólogo solo cuando sea necesario (brotes, problemas de control de la enfermedad o con el tratamiento, etc.), priorizando los medios de telemedicina

cuando estos sean factibles. No obstante, algunos organismos y asociaciones enfocadas a la psoriasis sí reconocen que los pacientes de más de 60 años y que padecen comorbilidades crónicas asociadas (obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares o respiratorias, hepatitis B, patología renal o cáncer) presentan una mayor probabilidad de complicaciones. Por tanto, sobre todo en esos pacientes, el cumplimiento de las medidas profilácticas frente a la COVID-19 es crucial.

II. Detección precoz

Según se ha sugerido previamente, la demora en el tratamiento de la psoriasis, y de la artritis psoriásica en particular, puede causar discapacidad funcional importante y limitar la calidad de vida de los pacientes, incluso a pesar de una afectación cutánea relativamente reducida, por lo que es muy importante su diagnóstico temprano. El farmacéutico comunitario se encuentra en una posición privilegiada para actuar como primera barrera de la atención primaria y derivar a la ruta asistencial especializada a pacientes que puedan mostrar signos o síntomas de psoriasis o artritis psoriásica.

Las manifestaciones cutáneas suelen ser más sencillas de identificar y hacen que los pacientes consulten con mayor premura a su médico (por el componente estético). Por ello, especialmente ante pacientes que en los últimos meses hayan experimentado manifestaciones de rigidez, inflamación o dolor en una o más articulaciones, o incluso rubefacción o hipertermia en las zonas afectadas, sugerentes todas ellas de artritis, se debe subrayar la conveniencia de ser evaluados por un reumatólogo a la mayor brevedad posible. De igual modo, la psoriasis ungueal debe ser un signo de alerta, por considerarse una señal temprana de la artritis psoriásica.

III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez establecido el diagnóstico de psoriasis o artritis psoriásica y el tratamiento pertinente

¹⁴ Disponible en: <https://ifpa-pso.com/covid-19/>

por el dermatólogo y/o reumatólogo, el farmacéutico, como profesional sanitario experto en la materia, debe velar por el uso seguro y eficaz de los medicamentos para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Esto es aplicable tanto en el entorno hospitalario, donde se dispensarán mayoritariamente los fármacos biológicos, como, con igual o mayor relevancia, en el ámbito comunitario para pacientes con formas leves-moderadas de la enfermedad, que recibirán tratamientos tópicos o FAMEs sistémicos. Hay que recordar que el farmacéutico comunitario conoce toda la medicación que utiliza un paciente ambulatorio, no solo la medicación prescrita frente a la psoriasis, sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc.

En el momento de la **dispensación** de cualquier medicamento, el farmacéutico comprobará que el paciente cuente con toda la información necesaria para que el uso del mismo sea efectivo y seguro. Se debe averiguar si existe algún criterio que impida la dispensación, tal como: alergia a algún componente del medicamento, una contraindicación absoluta, interacciones con otros medicamentos (o alimentos), una duplicidad o una situación fisiológica especial (por ejemplo, embarazo o lactancia). Si es la primera vez que el paciente va a utilizar un medicamento, la labor del farmacéutico será asegurar que la persona sale de la farmacia conociendo para qué es ese medicamento y cuál es su correcto proceso de uso. Si se trata de una dispensación de continuación, el farmacéutico evaluará si dicho medicamento está siendo eficaz y seguro, verificando si ha habido cambios en el tratamiento (dosis, pauta posológica, duración, adición de nuevos medicamentos, etc.) y si el paciente ha experimentado algún problema de seguridad que pudiera hacer sospechar de una reacción adversa, interacción, contraindicación, etc. Además de los medicamentos prescritos, en muchas ocasiones el propio paciente solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo.

En este punto, se debe tener presente que existen diversos **fármacos que pueden agravar la psoriasis** o la artritis psoriásica en mayor o menor grado, o desencadenar un brote¹⁵, por lo que, siempre que sea posible, deben evitarse. Entre ellos, se encuentran fármacos tan comunes como: ácido acetilsalicílico y otros AINE (ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, etc.), antihipertensivos (bisoprolol, metoprolol, propranolol, captopril, diltiazem, etc.), antipsicóticos (risperidona o sales de litio), antibióticos (claritromicina, amoxicilina, cotrimoxazol, doxiciclina, etc.), antipalúdicos (cloroquina, mefloquina, primaquina, etc.) o antidepresivos (fluoxetina, trazodona, etc.). En caso de que el paciente esté en tratamiento con alguno de ellos, o les sean prescritos durante el curso de la psoriasis, es imprescindible consultar al médico.

Como en tantas enfermedades que requieren tratamiento crónico, la adherencia terapéutica ha sido descrita como uno de los factores de mayor influencia sobre los resultados de la farmacoterapia de la psoriasis, y uno de los principales problemas para el éxito terapéutico, sobre todo en el tratamiento tópico de formas leves¹⁶. Así, por ejemplo, se han descrito tasas de adherencia muy bajas, que en periodos de seguimiento de 1 año son próximas al 40% incluso con el tratamiento con fármacos biológicos (Doshi *et al.*, 2016), los cuales suelen asociarse a un mayor cumplimiento terapéutico (en las formas moderadas-graves de la patología los pacientes están más concienciados sobre la severidad de su enfermedad y la importancia de la adherencia).

Es por ello que la **promoción de la adherencia** a los tratamientos antipsoriásicos de base es uno de los principales campos de actuación del farmacéutico. Hay evidencia de que intervenciones basadas en una adecuada educación sanitaria pueden incrementar notablemente la proporción de pacientes adherentes (hasta niveles superiores al 80%) en comparación con la no intervención (Wang *et al.*, 2019). Por ello, parece necesario que se desarrollen estrategias para asegurar que el paciente se involucra voluntariamente en su tratamiento; estas deben

¹⁵ Se puede acceder a un listado completo en: <https://www.tratamientospsoriasis.org/medicamentos-que-empeoran-la-psoriasis/>.

¹⁶ Antes de buscar alternativas al tratamiento tópico, pueden considerarse cambios de formulación.

definirse de forma personalizada, con el paciente y la familia, valorando las causas de la no adherencia (dificultad de aplicación, aceptabilidad cosmética, tolerabilidad, etc.) y fomentando su confianza en los fármacos administrados. Pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarse que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de complicaciones, hasta la aparición de efectos secundarios o comorbilidades. Todo ello, además, puede suponer ingresos hospitalarios adicionales y otras intervenciones sanitarias que impliquen ineficiencia del gasto farmacéutico y sanitario.

Por otra parte, especialmente en los tratamientos prolongados, un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico** (ofrecido por el farmacéutico de forma rutinaria, sistematizada y registrada/documentada, con reuniones periódicas con el paciente) permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la medicación. La farmacovigilancia ante posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones de los tratamientos antiinflamatorios e inmunosupresores revertirá en una mejor calidad de vida de los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica. Además, una actitud vigilante desde farmacia comunitaria, enfocada a la detección precoz de los signos y síntomas sugerentes de una posible refractariedad a una línea de tratamiento (empeoramiento de lesiones cutáneas, mayor extensión de piel afectada, dolor articular, etc.) también puede contribuir a activar la ruta asistencial que asegure un cambio de tratamiento temprano.

Para todo ello, además de lo especificado en este artículo y de la recomendación de consultar las fichas técnicas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la **base de datos BOT PLUS**, que

permite, entre otras funcionalidades, la detección de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos comerciales y/o principios activos, para su evaluación a la hora de optimizar los tratamientos.

Un apropiado seguimiento farmacoterapéutico requiere tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de los tratamientos más comúnmente empleados en psoriasis, entre los que podemos destacar los siguientes:

- > El uso de corticoides de forma continuada incrementa el riesgo de efectos adversos, que pueden llegar a ser sistémicos si las zonas con lesiones a tratar son extensas. En cuanto a los efectos locales, pueden producir atrofia cutánea irreversible, hacer inestable la patología (con exacerbaciones de intensidad variable si se interrumpen de forma brusca), o inducir la aparición de estrías, telangiectasias o foliculitis. Se debe recomendar una revisión al menos anual del tratamiento corticoideo.
- > Los análogos de vitamina D y el retinoide tazaroteno se asocian con irritación cutánea en la zona lesionada y su periferia, pudiendo también los primeros provocar fotosensibilidad.
- > Los FAMEs metotrexato y calcineurina tienen riesgo de toxicidad órgano-específica: metotrexato se relaciona con hepatotoxicidad, toxicidad hematológica y efectos gastrointestinales, mientras que la calcineurina puede dar lugar a nefrotoxicidad e hipertensión arterial.
- > El conjunto de fármacos biológicos se asocia a un riesgo incrementado de infecciones, fundamentalmente leves; la mayoría de estas suelen afectar al tracto respiratorio superior (sobre todo, nasofaringitis). Además, son comunes las reacciones -dolor, irritación o prurito- en el punto de inyección, dada su administración por vía subcutánea (salvo infliximab, de administración intravenosa), así como otras reacciones adversas inespecíficas (cefalea, náuseas o rash cutáneo).
- > En línea con lo anterior, los fármacos anti-TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab) están contraindicados en pacientes con infecciones graves.

De hecho, aumentan significativamente el riesgo de padecer tuberculosis.

- > Igualmente, es bien conocido el riesgo de reactivación de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) asociada a la administración de terapia inmunosupresora, debido a un aumento de la replicación del virus en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Aunque puede ocurrir al inicio y en cualquier momento del tratamiento, es frecuente que suceda al final de

éste, por el fenómeno de reconstitución inmunológica. Puede cursar desde una forma asintomática hasta una hepatitis fulminante, por lo que se deben extremar las precauciones en pacientes con antecedentes. Este riesgo es compartido por todos los agentes anti-TNF y otros monoclonales anti-interleucinas con efectos inmunosupresores, y también por corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

- Aslam N, Saleem H, Murtazaliev S, Quazi SJ, Khan S. FDA Approved Biologics: Can Etanercept and Ustekinumab be Considered a First-Line Systemic Therapy for Pediatric/Adolescents in Moderate to Severe Psoriasis? A Systematic Review. *Cureus*. 2020; 12(8): e9812. DOI: 10.7759/cureus.9812.
- Augustin M, Radtke MA. Quality of life in psoriasis patients. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014; 14(4): 559-68.
- Bai F, Li GG, Liu Q, Niu X, Li R, Ma H. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019; 2019: 2546161. DOI: 10.1155/2019/2546161.
- Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386(9997): 983-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
- Cuéllar Rodríguez S. Brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis. *Panorama Actual Med*. 2018; 42(416): 759-69.
- Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P *et al*. Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and re-starting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(6): 1057-65.e4. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.01.048.
- European Medicines Agency (EMA). Skyrizi®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMA/191996/2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/skyrizi-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Fernández del Pozo de Salamanca MB, Cuéllar Rodríguez S. Fármacos empleados en enfermedades autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018a. p. 133-189.
- Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM. Farmacoterapia de las patologías autoinmunes. En: *Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018b. p. 287-334.
- Fernández Moriano C. Guselkumab (Tremfya®) en psoriasis en placas. *Panorama Actual Med*. 2019a; 43(421): 207-16.
- Fernández Moriano C. Rizankizumab (Skyrizi®) en psoriasis en placas. *Panorama Actual Med*. 2020; 44(433): 504-17.
- Fernández Moriano C. Tildrakizumab (Ilumetri®) en psoriasis en placas. *Panorama Actual Med*. 2019b; 43(427): 1095-104.
- Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Solé M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V *et al*. Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study. Características epidemiológicas de la psoriasis. Un estudio poblacional. *Actas Dermosifiliogr*. 2019; 110(5): 385-92. DOI: 10.1016/j.ad.2018.10.015.
- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 504-9.
- Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003; 139(11): 1425-9.
- Gelfand JM, Yeung H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J Rheumatol Suppl*. 2012; 89: 24-8.
- Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ *et al*. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16082. DOI: 10.1038/nrdp.2016.82.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012. Disponible en: https://www.who.int/pmnch/media/news/2012/who_burdenofdisease/en/.
- Kim WB, Jerome D, Yeung J. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician*. 2017; 63(4): 278-85.
- Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care*. 2016; 22(8 Suppl): s216-24.
- Mrowietz U, Steinz K, Gerdes S. Psoriasis: To treat or to manage? *Exp Dermatol*. 2014; 23(10): 705-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: assessment and management. Clinical guideline. 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Global Report on Psoriasis. Ginebra. 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.
- Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2016; 27(1): 19-26. DOI: 10.3109/09546634.2015.1044492.
- Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2): 377-85.
- Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(6): 525-34. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1292137.
- Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6): 1475. DOI: 10.3390/ijms20061475.
- Ribera Pibernat M, Gratacós Masmittjá J. Guía de tratamientos. Psoriasis y artritis psoriásica. *Acción Psoriasis*. Ed. Euromedicine Vivactis. Badalona (España). 2019. Disponible en: <https://www.tratamientospsoriasis.org/>.
- Sawyer LM, Cornic L, Levin LÅ, Gibbons C, Møller AH, Jemec GB. Long-term efficacy of novel therapies in moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019b; 33(2): 355-66. DOI: 10.1111/jdv.15277.
- Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Soht A *et al*. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate to severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS ONE*. 2019a; 14(8): e0220868.
- Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W *et al*. British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol*. 2020. DOI: 10.1111/bjd.19039.
- Wang W, Qiu Y, Zhao F, Zhang F. Poor medication adherence in patients with psoriasis and a successful intervention. *J Dermatolog Treat*. 2019; 30(6): 525-28. DOI: 10.1080/09546634.2018.1476652.
- 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. *Int Immunopharmacol*. 2019; 75: 105841. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105841.