

Actualización de la terapia biológica en dermatología

Laida Elberdin Pazos

Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria

Servicio de Farmacia. Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España

E-mail: Laida.Elberdin.Pazos@sergas.es

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica inflamatoria y recidivante que afecta a un 1,4% de la población española. Afecta por igual a ambos sexos, siendo más frecuente en personas de raza blanca. La media de edad de aparición de la enfermedad son los 27 años, aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida. Clínicamente se caracteriza por pápulas y placas redondeadas, eritematosas, bien delimitadas, cubiertas por una descamación micácea plateada. Las lesiones suelen aparecer preferentemente en codos, rodillas y cuero cabelludo, y tienen la posibilidad de afectar a uñas y articulaciones. Es frecuente la afectación en zonas que han sufrido un traumatismo, aunque también existen otros factores externos que pueden exacerbar la patolo-

gía, como las infecciones, el estrés y algunos medicamentos. Las lesiones pueden mostrar prurito variable.

En los últimos años se ha reconocido la asociación de la psoriasis con una serie de comorbilidades, lo que ha llevado a considerarla como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas, que determinan una significativa reducción de la calidad de vida con repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y laboral-económico de los pacientes. Entre estas comorbilidades destaca la artritis psoriásica, una artropatía inflamatoria frecuentemente incapacitante. Suele aparecer tras 10 años del diagnóstico de psoriasis, y su prevalencia puede variar entre un 6 y un 26%, dependiendo de la población estudiada.

Se trata de una espondiloartropatía seronegativa (factor reumatoide negativo), con afectación axial, dactilitis y entesitis. Es una patología crónica, de evolución progresiva, que se caracteriza por la presencia de inflamación, deformidad y destrucción articular. Al igual que la psoriasis, presenta un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Agentes biológicos disponibles en Dermatología

En pacientes con psoriasis y artritis psoriásica la terapia biológica suele reservarse a aquellos que presenten psoriasis moderada a grave que no han respondido, presentan contraindicación o intolerancia de tratamientos sistémicos clásicos (metotrexato, ciclosporina o fototerapia en psoriasis, y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad-FAME- en artritis psoriásica).

La elección del tratamiento biológico debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta diferentes factores como enfermedades concomitantes, artropatía psoriásica, edad, peso, riesgo de posibles efectos adversos, tratamientos previos, grado de psoriasis en el momento de la prescripción y preferencias del paciente (en cuanto a posología y per-

fil de eficacia/seguridad).

Actualmente existen dos tipos de agentes biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis moderada/grave: los inhibidores del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) (infliximab, adalimumab y etanercept) y los inhibidores de interleucinas (ustekinumab y secukinumab). En artritis psoriásica están aprobados además otros dos anti-TNF, certolizumab y golimumab. En la tabla 1 se recogen las características de cada uno de estos fármacos.

Fármacos inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral α

La contribución del TNF- α en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes ha conducido al uso y desarrollo clínico de agentes biológicos con función inhibidora de TNF- α . Esta sustancia es un mediador del sistema inmune frente a las infecciones y un potente inductor de la inflamación en enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn o psoriasis. Los agentes anti-TNF- α utilizados en psoriasis y artritis psoriásica presentan características diferentes en cuanto la farmacodinámica, mecanismo de acción, estabilidad... Sin embargo, muchos de los posibles efectos adversos de

Actualización de la terapia biológica en dermatología

FÁRMACO	Psoriasis	Artritis psoriásica	MECANISMO ACCIÓN	POSOLÓGIA	VÍA ADMINISTRACIÓN	VALORACIÓN EFICACIA	REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES
INFLIXIMAB	X	X	Anti-TNF	5 mg/Kg las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas	IV	Semana 14	Reacción de infusión / Infecciones
ADALIMUMAB	X	X	Anti-TNF	Psoriasis 80 mg semana 0 40 mg semana 1 40 mg/ 2 semanas	SC	Semana 16	Reacción en punto de administración Infecciones Cefalea Dolor músculo-esquelético
				Artritis psoriásica 40 mg/2 semanas		Semana 12	
ETANERCEPT	X	X	Anti-TNF	25 mg dos veces/ semana ó 50 mg/semana	SC	Semana 12	Reacción en punto de administración / Infecciones Picor. Fiebre
CERTOLIZUMAB		X	Anti-TNF	400 mg semanas 0, 2 y 4 Dosis mantenimiento 200 mg/2 semanas	SC	Semana 12	Reacción en punto de administración / Infecciones
GOLIMUMAB		X	Anti-TNF	50 mg mensual	SC	Semana 12	Reacción en punto de administración / Infecciones
USTEKINUMAB	X	X	Anti IL-12/23	45 mg semana 0 45 mg semana 4 Dosis mantenimiento 45 mg/12 semanas *Si peso>100 Kg dosis de 90 mg	SC	Semana 28	Infecciones Cefalea
SECUKINUMAB	X	X	Anti IL-17A	300mg semanas 0, 1, 2 y 3. Dosis mantenimiento 300 mg/mensual a partir de semana 4	SC	Semana 16	Infecciones Diarrea

Tabla 1. Características de los fármacos biológicos aprobados para psoriasis y artritis psoriásica.

estos fármacos relacionados con su mecanismo de acción se consideran como un efecto de clase, por lo que las consideraciones de seguridad son similares en muchos casos. Todos presentan como contraindicaciones la hipersensibilidad al fármaco, tuberculosis activa, sepsis u otras infecciones graves, inmunodeficiencia, antecedentes de neoplasia, insuficiencia cardíaca grado III/IV de la NYHA y enfermedades desmielinizantes.

Por otro lado, también son características de clase las reacciones locales en el sitio de inyección, infecciones graves (como tuberculosis), neoplasias, lupus eritematoso, citopenia, enfermedades desmielinizantes e insuficiencia cardíaca congestiva. Debe tenerse en cuenta que no pueden administrarse vacunas de agentes vivos mientras se esté a tratamiento con cualquiera de estos agentes. A continuación se describen las indicaciones y posologías en pacientes adultos de los fármacos autorizados para psoriasis y artritis psoriásica.

A. Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea el TNF- α . En el año 1999 la EMA aprobó su utilización en artritis psoriásica y psoriasis en aquellos pacientes no res-

pondedores a terapia sistémica previa. Infliximab es el primer agente anti-TNF del que se han comercializado biosimilares, disponibles en el mercado desde el año 2015.

La posología en psoriasis y artritis psoriásica contempla una dosis de inducción de 5 mg/Kg las semanas 0, 2 y 6, continuando con una dosis de mantenimiento de 5 mg/Kg cada 8 semanas. El inicio del efecto clínico se espera después de 1-2 semanas del inicio del tratamiento. En el caso de psoriasis, deberá valorarse la respuesta clínica a la semana 14 de tratamiento, y suspenderse si no el paciente no responde adecuadamente.

El infliximab se administra en infusión intravenosa durante 2 horas. Las reacciones en el punto de infusión son más frecuentes en el caso de pacientes que desarrollen anticuerpos anti-infliximab. La cuantificación de la concentración plasmática de infliximab y anticuerpos anti-infliximab permite detectar aquellos pacientes susceptibles de generación de anticuerpos y, por tanto, de pérdida de eficacia y aparición de efectos adversos.

B. Adalimumab

El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal anti-TNF- α de naturaleza totalmente

humana. Fue aprobado en el año 2003 por la EMA. En el año 2016 se ha actualizado su indicación para psoriasis a aquellos pacientes adultos con enfermedad moderada a grave que sean candidatos para una terapia sistémica. La indicación en artritis psoriásica se reserva para pacientes no respondedores a FAMEs. En el caso de psoriasis, adalimumab debe iniciarse con una dosis de inducción de 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas, comenzando la semana siguiente tras la dosis inicial. A la semana 16 de tratamiento debe considerarse la suspensión del tratamiento en pacientes que no hayan presentado respuesta.

En el caso de artritis psoriásica la pauta posológica es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas, sin ciclo de inducción. Se valora la continuación del tratamiento a la semana 12.

El inicio del efecto clínico se produce a las 2-4 semanas del inicio del tratamiento. Debido a la rapidez del efecto clínico con adalimumab se recomienda su uso cuando se desee conseguir un control rápido de la enfermedad. Adalimumab se administra por vía subcutánea.

Recientemente este fármaco también ha sido aprobado para el tratamiento hidradenitis su-

purativa activa (acné inverso) de moderada a grave en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica de hidradenitis supurativa.

C. Etanercept

El etanercept es una proteína de fusión humana dimérica aprobado por la EMA en el año 2004. Como se ha comentado anteriormente, está indicado para psoriasis y artritis psoriásica en aquellos pacientes en que no respondan o presenten intolerancia a terapias sistémicas. La posología recomendada de etanercept es de 25 mg dos veces por semana ó 50 mg por semana por vía subcutánea. En psoriasis, puede realizarse un ciclo de inducción en el que se administre 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas.

El inicio del efecto clínico con etanercept se produce en las primeras 4-8 semanas tras el inicio del tratamiento, pudiendo alcanzarse antes si se utilizan dosis iniciales elevadas. El tratamiento debe suspenderse en pacientes en los que no se observe respuesta tras 12 semanas.

D. Certolizumab

Certolizumab pegol es un fragmento de un

anticuerpo humanizado recombinante contra TNF- α aprobado en el año 2009 por la EMA. Está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica en adultos, con respuesta previa inadecuada al tratamiento con FAMES. Debe mantenerse tratamiento concomitante con metotrexato cuando sea apropiado.

La dosis inicial de certolizumab para es de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) en las semanas 0, 2 y 4 vía subcutánea, continuando con una dosis de mantenimiento de 200 mg cada 2 semanas. Una vez se confirma la respuesta clínica, se puede valorar una dosis alternativa de mantenimiento de 400 mg cada 4 semanas. Se valora la continuación del tratamiento a las 12 semanas.

E. Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-TNF. Al igual que certolizumab, golimumab fue aprobado en el año 2009 por la EMA para aquellos pacientes con artritis psoriásica con respuesta inadecuada a FAMES, solo o en combinación con metotrexato.

La posología de golimumab es de 50 mg mensual vía subcutánea. La respuesta clínica se valora a la semana 12-14. En aquellos pacientes con peso corporal >100 Kg y que no alcancen

respuesta clínica a esas semanas se puede valorar aumentar la dosis de golimumab a 100 mg mensuales, valorando la respuesta clínica tras la administración de 3-4 dosis.

Fármacos anti-interleucina

A. Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa sobre una diana terapéutica diferente, las interleucinas 12 y 23. Fue aprobado en el año 2009 por la EMA. Ustekinumab está indicado para pacientes con psoriasis y artritis psoriásica sin respuesta o intolerantes a terapia sistémica previa.

En cuanto a la posología, debe comenzarse con una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después, para continuar posteriormente con 45 mg cada 12 semanas. En pacientes de peso corporal >100 Kg la dosis aprobada es de 90 mg. Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento. El inicio de la respuesta se observa en un plazo de 2 semanas tras la administración de la primera dosis. Además, debido a la baja frecuencia de administración, se

ha demostrado una mayor adherencia al tratamiento con ustekinumab que con el resto de los fármacos biológicos.

Los efectos adversos más frecuentes son nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, artralgia, dolor de espalda, gripe y sinusitis. No se apreció aumento alguno de la frecuencia de acontecimientos adversos o acontecimientos adversos graves, incluidas las infecciones graves, los tumores malignos o los episodios cardiovasculares durante el periodo de tratamiento de mantenimiento siendo su presencia similar a la que se aprecia en la población de psoriasis. Por otro lado, ustekinumab no produce alteraciones hematológicas, a diferencia de los fármacos anti-TNF- α , ni está contraindicado en insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave (NYHA III/IV) ni en enfermedad desmielinizante.

B. Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano contra la IL-17A, citoquina proinflamatoria a la que se concede un papel principal en la patogenia de las enfermedades inflamatorias sistémicas como la psoriasis. Fue aprobado por la EMA en el año 2015 para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave

en adultos candidatos a tratamiento sistémico y para el tratamiento de la artritis psoriásica, sólo o en combinación con metotrexato, en pacientes no respondedores a FAMEs. La indicación para psoriasis de secukinumab es más amplia que la autorizada actualmente para cualquiera de los otros fármacos biológicos, a excepción de adalimumab. Sin embargo, el informe de posicionamiento terapéutico de la AEMPS posiciona a secukinumab como alternativa terapéutica a otros biológicos en segunda línea de tratamiento, reservándolo como tratamiento de primera línea solamente para aquellos pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio.

La dosis recomendada es de 300 mg por vía subcutánea (dos inyecciones de 150 mg) en las semanas 0, 1, 2 y 3, seguido de dosis de mantenimiento mensuales, empezando por la semana 4. El tratamiento debe suspenderse en caso de ausencia clínica a la semana 16 de tratamiento.

Los efectos adversos de secukinumab son los típicos de otros tratamientos biológicos utilizados en psoriasis y artritis psoriásica. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías

respiratorias altas (sobretudo rinofaringitis y rinitis), siendo la mayoría leves o moderadas. Se ha observado también un aumento de la incidencia de infecciones mucocutáneas por *Candida*, infecciones del oído medio, así como infecciones por herpes simple, en todos los casos leves y manejables con los tratamientos habituales, sin necesidad de discontinuar secukinumab. También se ha observado un aumento en la incidencia de conjuntivitis y síntomas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea. La incidencia de eritema local es infrecuente.

Por otro lado, se han recogido casos de neutropenia y reacciones de hipersensibilidad, aunque son poco frecuentes y leves. No se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones micobacterianas o infecciones oportunistas graves, ni nuevos problemas de seguridad no previamente descritos con estos tratamientos. Sin embargo, debe considerarse que, al tratarse del primer fármaco perteneciente a este nuevo grupo terapéutico, sus datos de seguridad a largo plazo son limitados.

Conclusiones

La aparición de los agentes biológicos, debido a su elevada eficacia, ha supuesto una re-

volución en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias como la psoriasis o la artritis psoriásica. La utilización de terapias biológicas en patologías dermatológicas constituye una opción terapéutica avalada por la evidencia científica, tanto por su eficacia como por su seguridad. Sin embargo, su elevado coste hace que se reserven para aquellos pacientes que presenten patologías graves y que no respondan o toleren terapias sistémicas.

Más información en:

Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Parte I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:694-709.

Fonseca E. Terapias biológicas para la psoriasis. 3ª ed. A Coruña: Fundación Profesor Novoa Santos; 2013

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Informe posicionamiento terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) [actualizado 11 de Noviembre de 2015; acceso 20 de Noviembre de 2016].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Informe posicionamiento terapéutico de secukinumab (Cosentyx®) en artritis psoriásica. [actualizado 29 de Abril de 2016; acceso 20 de Noviembre de 2016].

L. Elberdín ha recibido honorarios por conferencias o financiación para asistir a actividades de formación con el patrocinio de Abbvie (antes Abbott), Janssen, MSD, Pfizer y/o Novartis.