El Farmacéutico Hospitales. 2019; 214: 4-7

Tratamiento de la psoriasis moderada-grave: nuevos horizontes

P. de la Cueva Dobao[1], C. Rubio Flores[2]

[1]Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. [2]Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta a la calidad de vida de los pacientes y tiene una repercusión sistémica al asociarse a diversas comorbilidades. Para su tratamiento disponemos de un amplio arsenal terapéutico: fármacos tópicos, fototerapia, fármacos sistémicos clásicos y tratamientos biológicos emergentes. En función de la gravedad y otros factores asociados al paciente, se indicará uno u otro tratamiento. Los fármacos biológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, con altas tasas de eficacia y seguridad para el paciente, y la mejora de su calidad de vida. Tildrakizumab es un nuevo agente biológico aprobado recientemente por la EMA, que forma parte de un grupo de fármacos con un mecanismo de acción basado en la inhibición de la interleuquina 23.

Palabras clave: Psoriasis, biológicos, tildrakizumab.

ABSTRACT

Treatment of moderate to severe psoriasis: New horizons

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects quality of life and has systemic repercussions as it is associated with several comorbidities, for which reason we have an extensive range of therapeutic resources, including topical agents, phototherapy, classic systemic drugs and emerging biological treatments. One or another treatment will be indicated depending on severity and other factors associated with the patient and the illness. Biological agents have revolutionised the treatment of moderate to severe psoriasis, offering high rates of effectiveness and safety for patients, so improving their quality of life. Tildrakizumab is a new approved by the EMA biological agent, part of a group of drugs with a mechanism of action based on the inhibition of interleukin-23.

Keywords: Psoriasis, biological, tildrakizumab.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, con expresión clínica predominante cutánea, desfigurante e incapacitante (según el Informe Global de la Psoriasis de la Organización Mundial de la Salud). Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas eritematoso-descamativas de extensión variable y, desde los últimos años, se le atribuye una repercusión sistémica al asociarse con diversas comorbilidades, como el síndrome metabólico (obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia), la artritis psoriásica, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad y depresión) y el hígado graso, entre otras. En Europa, la psoriasis afecta al 1-3% de la población, y el último estudio realizado en España sitúa su prevalencia en torno a un 2,3%[1]. La psoriasis en placas es la forma más frecuente y representa un 85-90% de los casos. Se puede clasificar en leve o moderada-grave, según la extensión y la localización de las lesiones.

El manejo de la psoriasis moderada-grave es uno de los campos de la dermatología en los que más se ha investigado y avanzado en los últimos años, con la aparición de moléculas que han demostrado niveles aceptables de eficacia y seguridad. Se dispone de tratamientos tópicos (queratolíticos, corticoides, derivados de la vitamina D, inmunomoduladores), fototerapia (radiación ultravioleta A o B), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A), agentes sistémicos clásicos (ciclosporina, metotrexato, acitretina

Correspondencia:
P. de la Cueva Dobao. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Gran Vía del Este, 80.
28031 Madrid.
Correo electrónico: pdelacueva@yahoo.com

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

y dimetilfumarato), tratamientos sistémicos innovadores por vía oral (apremilast) y agentes biológicos.

Según su mecanismo de acción, podríamos dividir los fármacos biológicos en inhibidores del TNF-α (infliximab, etanercept y adalimumab), inhibidores de las interleuquinas (IL) 12/23 (ustekinumab) e inhibidores de la IL-17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab). La siguiente familia de fármacos biológicos son los inhibidores selectivos de la IL-23 (subunidad p19)[2]. A esta familia de fármacos pertenecen guselkumab y tildrakizumab (ambos aprobados por la Food and Drug Administration [FDA] y la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]) y risankizumab (ensayo en fase 3 finalizado, en proceso de aprobación por las agencias reguladoras).

La utilización de fármacos con un alto coste se justifica por la elevada carga física, psíquica y social en los pacientes afectados por esta patología. El objetivo de la investigación en la búsqueda de nuevos fármacos se centra en desarrollar moléculas que consigan la mayor eficacia posible en el blanqueamiento de las lesiones, permitan cierta comodidad posológica y aporten seguridad al paciente.

Indicación del tratamiento sistémico en la psoriasis

La decisión terapéutica en la psoriasis debe estar basada en una amplia experiencia clínica del dermatólogo prescriptor, así como en las características individuales del paciente y el curso y momento evolutivo de la enfermedad en cada caso. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta formas moderadas-graves, que necesitan tratamientos sistémicos para establecer un control adecuado.

Para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica dermatológica se pueden utilizar diversos indicadores. Los más extendidos son el porcentaje de superficie corporal afectada (Body Surface Area [BSA]) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie) o el Psoriasis Area and Severity Index (PASI). También se emplean otros indicadores, como el Physician's Global Assessment (PGA) para evaluar la gravedad de la psoriasis y valorar la eficacia de las intervenciones terapéuticas, o el Dermatology Life Quality Index (DLQI) para evaluar los parámetros de calidad de vida.

El objetivo terapéutico que se establece es el control mantenido de la afectación cutánea, así como de la inflamación sistémica a largo plazo, y la prevención de la aparición y progresión de comorbilidades sistémicas. La FDA estableció la respuesta PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría ≥75% del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los fármacos biológicos. El hecho de disponer de terapias más eficaces en los últimos años nos obliga a ser más exigentes con el objetivo terapéutico de cara a conseguir la máxima calidad de vida de los pacientes. En la actualidad, el PASI 90 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría ≥90% del PASI basal) define el éxito del tratamiento según la EMA y representa el objetivo terapéutico en las directrices españolas, así como un PASI absoluto <2[2-4].

Los casos de psoriasis leve, con lesiones localizadas, pueden responder satisfactoriamente al tratamiento tópico. Las indicaciones de tratamiento sistémico, establecidas por el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología, son las siguientes[3]:

- PASI >10.
- Formas extensas de psoriasis, con BSA >5-10%.
- Psoriasis no controlada con tratamiento tópico.
- Limitaciones funcionales (afectación palmoplantar, genital).
- Percepción subjetiva de gravedad (DLQI >10).
- Psoriasis eritrodérmica.
- Psoriasis pustulosa generalizada.
- Psoriasis con artropatía psoriásica asociada.

En general, suele pautarse un tratamiento sistémico no biológico, a pesar de su mayor toxicidad, debido a criterios de coste-eficiencia, aunque siempre de manera individualizada. Algunos factores son importantes a la hora de elegir un fármaco, como la inestabilidad del curso de la psoriasis, que requeriría en este caso uno de eficacia rápida. Los pacientes deben estar informados y participar activamente en la elección de su tratamiento[3,4].

Criterios de selección del paciente candidato a recibir terapia biológica

Las indicaciones de tratamiento de la psoriasis moderada-grave con fármacos biológicos son las siguientes[3]:

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

- Pacientes no controlados de forma satisfactoria con los tratamientos sistémicos disponibles, ya sea en monoterapia o en combinación.
- Pacientes con una recaída rápida (3 meses) tras la suspensión del tratamiento sistémico convencional.
- Pacientes que requieren altas dosis de tratamiento sistémico convencional (con riesgo de efectos adversos/toxicidad).
- Pacientes que no toleran o presentan un alto riesgo de toxicidad a metotrexato, ciclosporina, acitretina o fototerapia, incluso en ausencia de pruebas de laboratorio alteradas.
- Pacientes con comorbilidades que contraindiquen el uso de fármacos sistémicos convencionales.

Sin embargo, los fármacos biológicos podrían considerarse como primera línea de tratamiento sistémico en los pacientes candidatos, al mismo nivel que los fármacos sistémicos clásicos o la fototerapia, sin que ello suponga una limitación a su uso o un retraso en su comienzo. Realmente su prescripción está limitada por su coste.

La selección de un agente biológico debe ser individualizada. Para ello, los factores que más se tienen en cuenta son su eficacia (PASI 75 o PASI 90) y las tasas de mantenimiento de la respuesta terapéutica[2,3], a partir de la evidencia científica obtenida en los ensayos clínicos, aunque también cabe considerar otros factores:

- Factores del paciente: enfermedades concomitantes, artritis psoriásica, otras comorbilidades, riesgo de efectos adversos, peso...
- Historia de la enfermedad: tratamientos previos, tiempo hasta la recaída tras el tratamiento, actividad de la enfermedad (continua o intermitente)...
- Actividad de la enfermedad, gravedad de la inflamación, inestabilidad...
- Vía de administración.
- Adherencia al tratamiento.

Ante una falta de respuesta primaria (al final de la fase de inducción), se puede plantear un cambio de tratamiento o una intensificación del mismo (aumento de su dosis o acortamiento del intervalo de administración). En ocasiones esta falta de respuesta ocurre de forma secundaria, tras haberse alcanzado una mejoría inicial, y posteriormente se produce una pérdida de eficacia. Ante la falta de respuesta o pérdida de eficacia de un fármaco anti-TNF se puede plantear el uso de otro anti-TNF u otro agente biológico con diferente mecanismo de acción. Cuando el abandono del tratamiento se produce por un efecto adverso, se recomienda cambiar a un fármaco de diferente mecanismo de acción (efecto de clase)[3].

Tildrakizumab: nuevo fármaco aprobado por la EMA

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23. El rol central de la IL-23 en la fisiopatología de la psoriasis está bien establecido, y consiste en la activación y el mantenimiento de la vía del linfocito Th17[5-7]. Existen potenciales ventajas en el bloqueo selectivo de la subunidad p19 de la IL-23 con respecto al bloqueo de IL-17 y su receptor[7,8]. Al bloquear en la fase inicial de la cascada inflamatoria el eje IL-23/IL-17, se reduce la expresión de varias citoquinas proinflamatorias que actúan en los queratinocitos, como IL-17F, IL-21 e IL-22, adicionalmente a la IL-17A. Esta última generación de fármacos que bloquean la vía IL-23 ha demostrado ventajas en los ensayos clínicos con respecto a las moléculas disponibles. De esta forma, se han conseguido respuestas superiores a los fármacos actuales, remisiones más prolongadas que pueden hacer cambiar el paradigma de la psoriasis o la historia natural de la misma[7].

La pauta posológica de tildrakizumab[9], con un intervalo de administración de 12 semanas en fase de mantenimiento, es conveniente para el paciente y condiciona un menor número de visitas a los centros sanitarios. Esta pauta posológica se podrá relacionar con una mayor adherencia terapéutica[10], como ocurre actualmente con ustekinumab.

El hecho de disponer de la posibilidad de emplear la dosis de 100 mg y 200 mg[9] según las características del paciente hace que sea muy versátil y que se puedan llevar a cabo estrategias más eficientes.

Los primeros datos de ensayos en fase II de tildrakizumab demostraron su beneficio en el tratamiento de la psoriasis en placas. Existen 2 ensayos clínicos en fase III que han evaluado la eficacia de tildrakizumab: reSURFACE 1 (con 1.772 pacientes incluidos) y reSURFACE 2 (con 1.090 pacientes incluidos y un grupo tratado con

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Puntos clave de tildrakizumab

- **Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado dirigido contra la subunidad p19 de la IL-23. Esta última generación de fármacos que bloquean la vía IL-23 ha demostrado ventajas en los ensayos clínicos con respecto a las moléculas disponibles.**
- **Es un fármaco con un perfil de eficacia y seguridad favorable. Los primeros datos de ensayos en fase II de tildrakizumab han demostrado su beneficio en el tratamiento de la psoriasis en placas.**
- **La pauta posológica de mantenimiento, con un intervalo de administración de 12 semanas, condiciona un menor número de visitas a los centros sanitarios.**
- **La posibilidad de utilizar dosis de 100 mg y 200 mg según las características del paciente hace que sea muy versátil y que se puedan llevar a cabo estrategias más eficientes.**

etanercept)[5,11]. Ambos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, evaluaron la eficacia de tildrakizumab en la psoriasis en placas moderada-grave. En primer lugar, los pacientes fueron aleatorizados a tildrakizumab (100 y 200 mg) en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas hasta la semana 28. En la semana 12 (comienzo de la segunda parte del estudio), los pacientes del grupo placebo fueron realeatorizados a recibir tildrakizumab (100 y 200 mg) hasta la semana 28. En la tercera parte los pacientes recibieron tildrakizumab o placebo hasta la semana 64 (reSURFACE 1) o hasta la semana 52 (reSURFACE 2). Los objetivos primarios se establecieron en alcanzar un PASI 75 y un PGA 0-1 con, al menos, dos puntos de reducción en la semana 12 con respecto a la basal.

En la parte 1, aproximadamente dos tercios de los pacientes alcanzaron un PASI 75 a la semana 12, comparado con el 6% del grupo placebo y el 48% de etanercept. La proporción de pacientes que alcanzaron un PASI 90 fue del 35-39%, frente al 1-3% del grupo placebo y el 21% del grupo de etanercept. Casi el 60% de los sujetos alcanzaron un PGA 0-1. En la semana 28 más del 80% de los pacientes alcanzaron el PASI 75, y el 70% un PGA 0-1. En la semana 28 hasta el 60% de los pacientes alcanzaron el PASI 90, lo que demuestra un aumento de la eficacia del fármaco con respecto a la semana 12, propio de su clase terapéutica. No se observaron diferencias significativas entre las 2 dosis de tildrakizumab.

Los datos presentados en el congreso de la EADV del año 2018 en relación con los ensayos de extensión de tildrakizumab demuestran el mantenimiento de respuesta con los mismos niveles de seguridad durante los 3 años estudiados.

Los efectos adversos más comúnmente observados fueron la nasofaringitis o las infecciones del tracto respiratorio superior, con una incidencia muy baja (<1%) de efectos adversos graves, como malignidad, reacciones en el lugar de la inyección o reacciones de hipersensibilidad al fármaco. ■

Bibliografía

1. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr. 2014; 105: 504-509.
2. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, De la Cueva P, Lafuente-Urruez RF, Belinchón I, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. Actas Dermosifiliogr. 2013; 104(8): 694-709.
3. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016; 30 Supl 2: 1-18.
4. Carretero G, Puig L, Carrascosa JM, Ferrándiz L, Ruiz-Villaverde R, De la Cueva P, et al. Redefining the therapeutic objective in psoriatic patients candidates for biological therapy. J Dermatolog Treat. 2018; 29: 334-346.
5. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. Ther Adv Chronic Dis. 2018; 9: 111-119.
6. Chiricozzi A, Antonioli L, Panduri S, Fornai M, Romanelli M, Blandizzi C. Risankizumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Expert Opin Biol Ther. 2018; 21: 1-8 [Epub ahead of print].
7. Puig L. The role of IL 23 in the treatment of psoriasis. Expert Rev Clin Immunol. 2017; 13: 525-534.
8. Tonini A, Gualtieri B, Panduri S, Romanelli M, Chiricozzi A. A new class of biologic agents facing the therapeutic paradigm in psoriasis: anti-IL-23 agents. Expert Opin Biol Ther. 2018; 18: 135-148.
9. Ficha técnica de Ilumetri®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_en.pdf
10. Bangert C, Kopp T. Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. Immunotherapy. 2018; 10(13): 1.105-1.122.
11. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. Targeting IL-23 in psoriasis: current perspectives. Psoriasis (Auckl). 2018; 8: 1-5.

©2019 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados