

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Psoriasis pediátrica: abordaje terapéutico actual y perspectivas de futuro.

El potencial de la terapia biológica como alternativa a las terapias sistémicas convencionales frente a la psoriasis moderada y severa en pacientes pediátricos.

Egilea /Autor:
Oier Eguiluz Amorrortu
Zuzendaria / Directora:
Dra. Ana Sánchez Díez

© 2022, Oier Eguiluz Amorrortu

“Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas,
de pronto cambiaron las preguntas.”

Mario Benedetti.

SUMARIO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	1
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	2
3.1. DISEÑO.....	2
3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	2
3.3. INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	3
3.4. RESULTADOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS.....	3
3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	3
4. DISCUSIÓN.....	3
4.1. ETIOLOGÍA.....	3
4.1.1. Predisposición genética.....	4
4.1.2. Factores ambientales y comorbilidades.....	5
4.2. FISIOPATOGENIA E INMUNOLOGÍA DE LA PSORIASIS.....	6
4.2.1. IL-17 y la psoriasis.....	8
4.2.1.1. IL-17 y su efecto sobre los queratinocitos.....	9
4.2.1.2. IL-17 y su efecto en el pool inflamatorio.....	9
4.2.2. Otros procesos implicados.....	10
4.3. CLÍNICA.....	10
4.3.1. Psoriasis en placas.....	10
4.3.2. Psoriasis guttata.....	11
4.3.3. Psoriasis neonatal del pañal.....	11
4.3.4. Psoriasis ungueal.....	12
4.3.5. Artritis psoriásica.....	13
4.3.6. Otras manifestaciones.....	13
4.4. DIAGNÓSTICO.....	13
4.4.1. Umbral de gravedad pediátrica.....	14
4.5. TRATAMIENTO.....	15
4.5.1. Tratamiento tópico.....	16
4.5.1.1. Emolientes y queratolíticos.....	17
4.5.1.2. Esteroides tópicos.....	17
4.5.1.3. Análogos de la vitamina D.....	18
4.5.1.4. Inhibidores tópicos de la calcineurina.....	18
4.5.1.5. Ditranol.....	19
4.5.1.6. Alquitrán de hulla.....	19
4.5.1.7. Tazaroteno.....	19
4.5.1.8. Cliclopirox.....	19

4.5.2. Fototerapia y fotoquimioterapia.....	20
4.5.3. Tratamiento sistémico.....	21
4.5.3.1. Metotrexato.....	21
4.5.3.2. Retinoides.....	22
4.5.3.3. Ciclosporina A.....	23
4.5.3.4. Apremilast y roflumilast.....	23
4.5.4. Tratamiento biológico.....	23
4.5.4.1. Evaluaciones Clínicas, Vacunación y Terapia Biológica.....	24
4.5.4.2. La terapia biológica en la psoriasis.....	25
4.5.4.2.1. TNF α	25
4.5.4.2.2. Eje IL-23/Th17.....	31
4.5.4.3. Datos de seguridad de los productos biológicos.....	38
5. CONCLUSIONES.....	40
6. BIBLIOGRAFÍA.....	42

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cutánea propia de adultos, adolescentes y niños [1, 2]. Se trata de una dermatosis muy frecuente que afecta a aproximadamente de un 0,5% a un 2% de la población pediátrica en Europa [1, 3] y Norte América [3], áreas geográficas donde la enfermedad es relativamente más prevalente [4]. Esta prevalencia hace que la psoriasis sea una de las dermatosis más comunes en las consultas de dermatología en todo el mundo, llegando a suponer el 4,1% de todas las enfermedades cutáneas atendidas en pacientes por debajo de los 16 años [3, 5]. De hecho, cada año aproximadamente 20.000 niños menores de 10 años son diagnosticados de ésta enfermedad [6].

Al igual que para otras dermatosis, existe un gran conocimiento de su debut típico. Se establecen dos tipos de psoriasis en cuanto a su edad de comienzo: la tipo I, de inicio temprano (previa a los 40 años) y la tipo II, de inicio tardío [7]. El 70% de los casos totales de psoriasis pertenecen al primer grupo, aunque, pese a que las primeras lesiones aparecen hasta en un tercio de los casos por debajo de los 16-20 años (psoriasis pediátricas *per se*), a menudo el diagnóstico se retrasa hasta la edad adulta [2, 3, 7, 8, 9].

En el caso concreto de la psoriasis pediátrica la media de edad para el inicio de los signos y manifestaciones es de 8 a 11 años. La mayoría de los estudios muestran que la prevalencia es algo mayor en niñas que en niños, siendo este predominio femenino lo opuesto a lo comunmente observado en los adultos [1]. Por otro lado, se establece una marcada variación en la prevalencia respecto a etnias y áreas geográficas, siendo mucho más frecuente en pacientes caucásicos y provenientes de países más alejados del ecuador donde la exposición solar y el calor es considerablemente menor [7].

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión exhaustiva de la literatura existente actual sobre las características de la psoriasis en el rango de edad pediátrico. Se enfatizará especialmente en aportar información actualizada en relación a la etiología y fisiopatogenia de la enfermedad. Asimismo, se abordará el manejo terapéutico de la psoriasis en pacientes pediátricos. Se examinarán las diferentes terapias dirigidas contra la enfermedad; ya sean aquellas aprobadas por las instituciones médicas, aquellas no aprobadas pero que hasta ahora han sido

históricamente utilizadas contra la enfermedad, así como todas aquellas no aprobadas y que están (o están a punto de estar) en evaluación en ensayos clínicos. Este estudio se enfoca principalmente en el tratamiento de la psoriasis en placas de gravedad moderada a grave, pese a que se describan brevemente también los abordajes de los tipos más leves u otras formas clínicas menos frecuentes.

El propósito principal es otorgar una visión contemporánea del arsenal terapéutico en estos pacientes, así como examinar las novedades más recientes y presentar una perspectiva a futuro en este ámbito.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Se realizó una revisión bibliográfica de las publicaciones científicas de sociedades de medicina, dermatología, dermatología pediátrica, pediatría y reumatología acerca de la psoriasis infantil y temas relacionados.

3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se incluyeron únicamente revisiones y revisiones sistemáticas contenidas en la base de datos Pubmed. La búsqueda se estructuró en tres partes; (a) una búsqueda introductoria al tema de estudio (psoriasis pediátrica), (b) una búsqueda principal al objetivo del trabajo y (c) finalmente varias búsquedas complementarias a las anteriores.

Para la primera búsqueda se empleó la siguiente ecuación: “childhood psoriasis” (511 resultados de partida); aplicando posteriormente los filtros: categoría Medline, tipos revisión y revisiones sistemáticas, y desde el año 1999 (filtro a 100 resultados).

Para la segunda parte se partió de la siguiente ecuación de búsqueda: “pediatric AND psoriasis AND biologics” (527 resultados de partida); englobando solamente revisiones y revisiones sistemáticas de los últimos cinco años (filtro a 89 resultados).

Para la búsqueda complementaria se usaron dos ecuaciones más: “guttate psoriasis AND streptococcus” y “psoriasis AND pathogenesis”. La búsqueda fue filtrada siguiendo los mismos criterios en ambas: categoría Medline, tipos revisión y revisiones sistemáticas, y de los últimos cinco años; con la excepción de requerir publicaciones disponibles gratuitamente a texto completo y en inglés, así como

rechazando las revisiones sistemáticas en el caso de la segunda. Se obtuvieron 7 y 577 resultados finales respectivamente de cada búsqueda.

3.3. INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Las publicaciones seleccionadas aportaban datos sobre las características de los sujetos pediátricos con psoriasis así como las de sus diferentes abordajes terapéuticos. La inclusión no contempló características muestrales específicas ni características de los sujetos (sexo, nacionalidad etc.) más allá del rango de edad. Fueron excluidas las publicaciones que no se ajustaron a estos criterios y aquellas dirigidas a estudiar particularidades muy concretas y ajenas al interés de este trabajo.

3.4. RESULTADOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

La selección de las publicaciones se basó principalmente en la revisión de la publicación completa de cada una, así como de los abstract cuando fue requerido en ciertas ocasiones. De la búsqueda introductoria se consultaron 15 artículos [1, 2, 3, 4, 7, 8, 12, 13, 17, 18, 19, 21, 25, 26 y 38 en la bibliografía] a partir de los 100 resultados. Tras la segunda etapa de búsqueda se obtuvieron 89 resultados, de los cuales solo fueron relevantes 17 [5, 6, 9, 22, 23, 24, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36 y 37 en la bibliografía]. Utilizando las otras dos ecuaciones complementarias se localizaron 584 resultados en total, de los cuales se seleccionaron solamente 6 [10, 11, 14, 15, 16 y 20 en la bibliografía]. En total se usaron 38 publicaciones de la base de datos Pubmed.

3.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para una mejor comprensión de la patología y sus características en la etapa pediátrica la información seleccionada se estructuró en varios apartados: etiología, fisiopatogenia e inmunología, clínica, diagnóstico y tratamiento. Cada apartado se dividió en subapartados específicos para una mejor intelección del tema.

4. DISCUSIÓN

4.1. ETIOLOGÍA

Se han realizado muchos avances con motivo de entender mejor la etiología de la psoriasis. Actualmente es conocido que la aparición y el mantenimiento de la enfermedad es multifactorial y que depende tanto de factores genéticos como de factores ambientales exógenos [7, 8, 10].

4.1.1. Predisposición genética

La influencia genética no está únicamente implicada en la patogenia de la psoriasis, sino que también tiene un importante rol en el curso de la enfermedad. Los estudios realizados hasta ahora aseguran que hay mayor riesgo de padecer la dermatosis cuando existe un historial familiar de primer y/o segundo grado ^[10], pudiendo verse que hasta en el 30-64% de los niños y niñas afectados tienen un familiar de primer grado que también sufre la dolencia ^[4, 7, 8]. Así, se estima que el riesgo de que un niño desarrolle psoriasis con uno de los padres afectado es de un 25%, y de un 60-70% si es el caso de ambos progenitores ^[1].

Pese a que el modo de transmisión genética sigue siendo desconocido, el vínculo entre la psoriasis y ciertos grupos HLA está claramente establecido ^[8]. El haplotipo HLA-Cw6 [locus 6p21 (C*06:02)], también conocido como PSORS1, es el alelo de susceptibilidad más importante en la psoriasis tipo I y se le atribuye hasta un 50% de la heredabilidad de la enfermedad ^[10, 11]. El alelo HLA-C*06:02 está presente en un 30-60 % de los pacientes ^[10, 11] y tiene un papel importante en la determinación del riesgo de sufrir la enfermedad (entre 9 y 23 veces más que la población general ^[11]), de un inicio temprano de la misma y de una clínica más extensa. Además, está fuertemente asociado con el tipo guttata y con sus exacerbaciones y recidivas ^[7, 8, 11]. Con el objetivo de entender la conexión entre el haplotipo y el desarrollo de la enfermedad se han propuesto dos hipótesis: la primera considera a la molécula HLA-Cw6 como presentadora de proteínas (actuando como autoantígenos o antígenos estreptocócicos por mimetismo molecular) a los linfocitos T epidérmicos. La segunda considera que las modificaciones del locus en 6p21 conducen a un desequilibrio en la estructura de genes vecinos generadores de susceptibilidad a enfermedades ^[8].

Otro avance significativo ha sido la identificación de una mutación en el gen CARD14 (locus 17q25), también llamado PSORS2, al identificarse un aumento de la función de la proteína caspasa implicada. Dicha alteración determina un aumento de la activación de la vía de señalización involucrada en la producción de IL-17 y TNF α ^[7, 10].

Se han descrito otros genes asociados con la psoriasis, que suman casi 40. Estos incluyen genes que codifican los receptores de IL-12 e IL-23; genes de la proteína 3 inducida por factor de necrosis tumoral (TNF α IP3); genes para la proteína 1 que interactúa con TNF α IP3 (TNIP1) y el gen activador del gen de la transcripción 2

(STAT2). Algunos de estos loci pueden compartirse con otras enfermedades inflamatorias; por ejemplo, mutaciones del receptor de IL-23 (PSORS7) con la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y/o la espondilitis anquilosante (EA) [7, 10].

4.1.2. Factores ambientales y comorbilidades

La infección por los grupos A, C y G del estreptococo β -hemolítico (*S. Pyogenes*) es uno de los factores desencadenantes de la psoriasis pediátrica más estudiado. Está vinculado principalmente con la psoriasis *guttata*. La patogenia se explica por la reactividad cruzada entre la piel y sus células huésped inflamatorias (linfocitos T) y los antígenos estreptocócicos (proteínas M estreptocócicas); que desencadenan una respuesta inmunitaria psoriásica y el desarrollo de las lesiones [7].

Otros desencadenantes ambientales informados incluyen: traumatismos cutáneos causados por lesiones o irritantes (fenómeno de Koebner); ciertas infecciones virales como la del virus de la hepatitis C (VHC), el virus del papiloma humano (VPH), el virus herpes simple (VHS), el virus varicela zoster (VVZ), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el citomegalovirus (CMV); el fumar, más importante en la población adolescente; y los medicamentos como el valproato de sodio, antiinflamatorios no esteroideos, la retirada de corticoesteroides y, en menor medida los beta-bloqueantes y los antipalúdicos [7].

Asimismo, la psoriasis se caracteriza por ser una condición inflamatoria sistémica y puede acompañarse de numerosas enfermedades que complejizan su contexto clínico [7]. Existe una fuerte asociación entre la psoriasis y la obesidad en los niños [12]. La obesidad precede a la psoriasis en al menos 2 años en más del 90% de los niños, con un retraso medio en el inicio de la psoriasis de más de 4 años. Aquellos niños con índices de masa corporal (IMC) más altos tienen más probabilidades de tener una mayor superficie corporal afectada y por tanto, de una enfermedad más grave [1, 12, 13] y con mayor riesgo de hospitalización [1]. Se ha planteado la hipótesis de que el exceso de tejido adiposo contribuye a un estado proinflamatorio que favorece el desarrollo de la enfermedad. El hecho de que la psoriasis pueda generar vergüenza física y aumento del prurito por el calor y el sudor durante el ejercicio, conduce a una disminución de la actividad física y se perpetúa el ciclo de psoriasis-obesidad [12]. Adicionalmente se ha evidenciado que la obesidad es uno de los factores que más contribuyen al desarrollo de otras comorbilidades en niños con psoriasis. El síndrome

metabólico es una de ellas ^[1, 12, 13]; para el que se estima que hay una prevalencia de hasta un 30% entre los pacientes pediátricos con psoriasis. Si bien los niveles de triglicéridos pueden ser normales, se ha demostrado que otros marcadores de aterogénesis están significativamente alterados, incluidas las concentraciones séricas elevadas de apolipoproteína B o la disminución del colesterol HDL. Pese a que en adultos la psoriasis constituye un factor de riesgo independiente para la diabetes mellitus tipo 2 (DMII), infartos agudos de miocardio (IAM), hipertensión (HTA) y enfermedad hepática no alcohólica, quedan aún por determinar estas asociaciones en el rango pediátrico ^[1,12]. Únicamente se han podido evidenciar glucemias más elevadas en estos pacientes, aunque es probable que esta resistencia insulínica se correlacione con la obesidad en vez de con la psoriasis ^[12]. Dentro del espectro autoinmune, la psoriasis también puede guardar relación con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ^[7, 12], en particular la EC ^[12]; la celiaquía ^[12], la artritis reumática (AR) ^[7] o la enfermedad de Kawasaki ^[7].

Finalmente, la esfera psicológica juega un papel clave en el curso de la enfermedad. Los niños con psoriasis tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar depresión (6,65 veces mayor) y/o ansiedad (9,21 veces mayor) en comparación con sus compañeros sanos. Esta asociación es más fuerte en niños más pequeños (8-12 años) en comparación con adolescentes. Esta tendencia es particularmente preocupante porque los episodios depresivos más tempranos en la vida aumentan el riesgo de discapacidad psiquiátrica crónica ^[12]. La salud mental está estrechamente relacionada con la extensión de las lesiones y actúa tanto como desencadenante como perpetuador de las mismas ^[1, 7, 8].

4.2. FISIOPATOGENIA E INMUNOLOGÍA DE LA PSORIASIS

La patogenia de la psoriasis ha sido recientemente revisada en varias publicaciones y no parecen existir grandes diferencias entre los mecanismos patogénicos de la psoriasis pediátrica y la del adulto ^[7]. El sello distintivo de la psoriasis es la inflamación crónica que conduce a una proliferación y diferenciación disfuncional de los queratinocitos localizados en la epidermis. La histología de la placa psoriásica muestra acantosis, paraqueratosis, neovascularización e infiltrados inflamatorios. Los hallazgos patológicos son más evidentes en los queratinocitos de la capa más externa de la piel, pero la inflamación se produce por la interacción de los mismos con muchos tipos de células diferentes que se extienden hasta la dermis ^[11].

A grandes rasgos, se puede resumir la patogenia de la psoriasis en dos fases: la de iniciación, desencadenada por un estímulo exógeno en pacientes predispuestos; y la de mantenimiento, caracterizada por la progresión inflamatoria crónica [7, 11]. El proceso cuenta con la participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida (**Figura 1**).

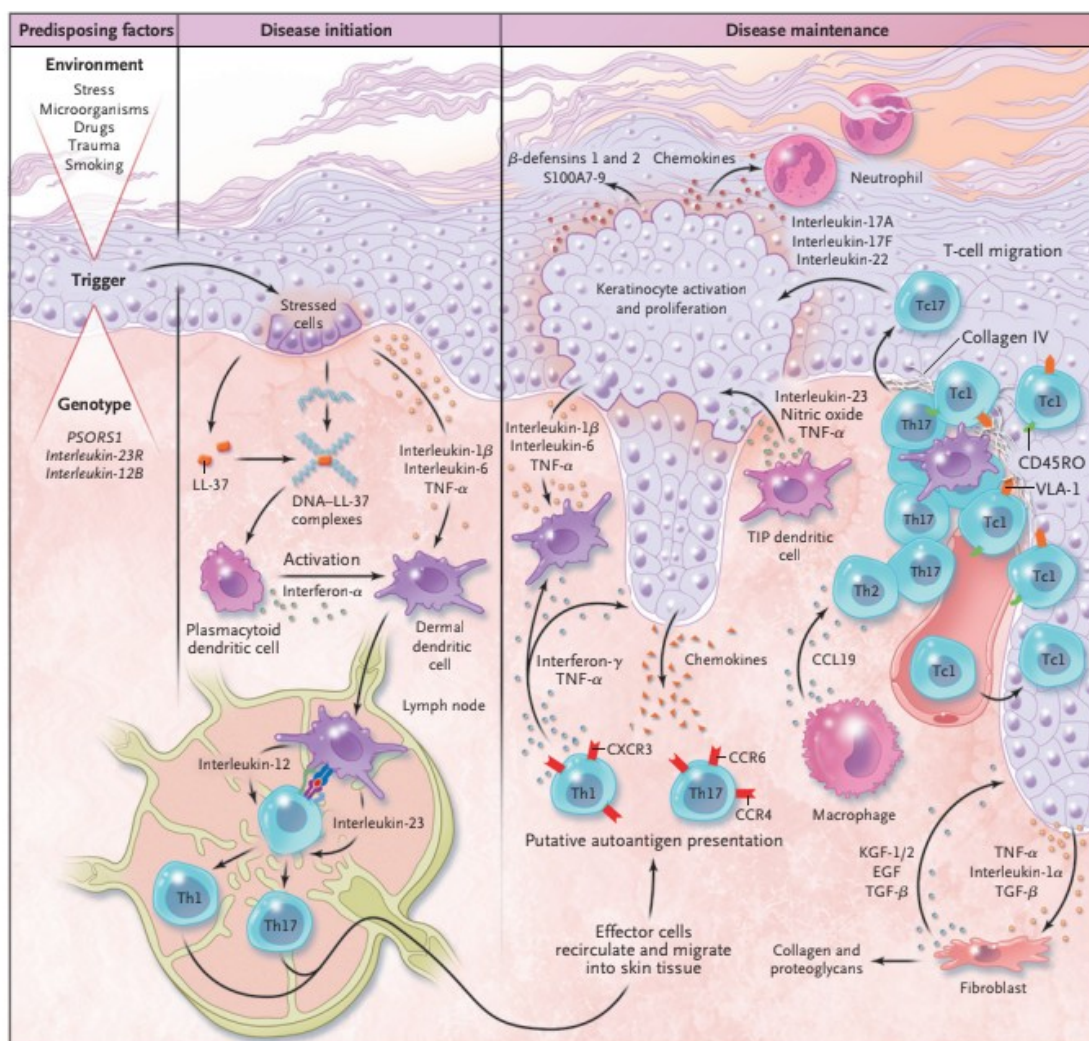


Figura 1. Esquema resumen de la fisiopatología de la psoriasis. La fase de iniciación de la enfermedad se desencadena por la combinación de factores genéticos y ambientales. Las agresiones traumáticas y/o infecciosas de la piel, el estrés o la actuación de ciertas drogas conducen, en sujetos predispuestos genéticamente, a la formación de complejos ADN-LL37, la activación de células dendríticas plasmocitoides y la secreción de interferon-α (IFNα). Las células dendríticas mieloides migran hacia los ganglios linfáticos regionales e inducen la diferenciación de los linfocitos T vírgenes a linfocitos T efectores tipo 17 (Th17 a partir de la interleucina 23) o 1 (Th1 a partir de la interleucina 12). Los linfocitos T efectores activados que expresan CCR4, CCR6 y CXCR3 circulan hacia la piel a favor de gradiente quimiotáctico promoviendo la fase de mantenimiento de la enfermedad. El elemento clave para la perpetuación del proceso es la formación de un pool inflamatorio con capacidades quimioatrayentes donde destacan la secreción de la IL-23, el factor de necrosis tumoral α (TNFα), la interleucina 17 (IL-17), la interleucina 22 (IL-22) y el interferón-γ (IFNγ) entre otras. Estos mediadores tienen efecto sobre los queratinocitos, provocando su activación, diferenciación y proliferación masivas, así como la liberación de más péptidos antimicrobianos (LL37, β-defensinas, proteínas S100) y quimiocinas (CXCL1, CXCL8, CCL19, CCL20...). El conjunto inflamatorio favorece el reclutamiento de más linfocitos efectores, junto con neutrófilos y macrófagos entre otros. Los queratinocitos lesionados paralelamente producen factores de crecimiento y factores angiogénicos que afectan a la distribución de los vasos de la piel y el colágeno, así como a la proliferación de los fibroblastos y queratinocitos [38].

Es bien sabido que las células dendríticas, células presentadoras de antígenos (CPA), juegan un papel clave en las etapas iniciales de la enfermedad. Pese a que su mecanismo de actuación no está del todo establecido, se cree que son activadas a partir del reconocimiento de péptidos antimicrobianos (PAMs) secretados por los queratinocitos lesionados de la piel afecta [7, 11]. Los PAMs asociados a la psoriasis mas estudiados son la proteína LL37, las β -defensinas y la proteína S100 [11].

La proteína LL37 forma complejos con el DNA y el RNA una vez es secretada por los queratinocitos, y mediante la activación de las vías toll-like receptor 7, 8 y 9 (TLR7-9), estimula las células dendríticas plasmocitoides (CDP). Estas últimas son las encargadas de secretar IFN tipo I (IFN α y IFN β). De ésta manera, las células dendríticas mieloides (CDM) maduran y migran hacia los ganglios linfáticos regionales interactuando con los linfocitos T virgen. Allí se forman los linfocitos efectores a partir de la secreción de TNF α , IL-23 e IL-12 por parte de las CPAs mencionadas. IL-23 modula la diferenciación y proliferación de los subconjuntos de células Th17 e IL-12 lo hace para los linfocitos Th1. Además, los monocitos slan+ (células proinflamatorias en las lesiones cutáneas de la psoriasis), responden directamente a la activación del complejo ARN-LL37 secretando grandes cantidades de TNF α , IL-12 e IL-23 y potenciando su efecto [11].

Los linfocitos efectores activados son los responsables de la secreción de citoquinas, con los correspondientes cambios vasculares y epidérmicos de las lesiones de psoriasis. De esta manera, Th17 produce IL-17, IL-21 e IL-22; TNF α e IFN γ .

4.2.1. IL-17 y la psoriasis

Es constatable que la vía inflamatoria TNF α -IL-23-Th17 es la que más caracteriza la psoriasis en placas. Hasta ahora es conocido que la señalización por la familia de citocinas IL-17, especialmente por IL-17A e IL-17F, es con diferencia la más relevante en la enfermedad [11, 14]. Ambas actúan a través del mismo receptor, pero IL-17A tiene el efecto más potente. Esta se une a su complejo de receptor trimérico, lo que resulta en el reclutamiento de la proteína adaptadora ACT1 [11, 15]. La interacción entre ACT1 y el complejo receptor IL-17 conduce a la activación de una serie de quinasas intracelulares que incluyen: quinasa regulada por señal extracelular (ERK) [11, 15], p38 MAPK [11, 15], JNK [15], la proteína β de unión al potenciador C/CAAT(C/EBP β) y C/EBP δ [15], la quinasa 1 activada por TGF-beta (TAK1) [11], I-kappa B quinasa (IKK) [11] y glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK-3 beta) [11].

Estas quinasas favorecen la transcripción por parte de NfκB o STAT3 [15], entre otros, para generar los factores que producen los cambios a nivel de los queratinocitos y el entorno inflamatorio.

Durante varios años, se ha planteado la hipótesis de que la principal fuente de IL-17A en la psoriasis eran las células Th17. Recientemente, sin embargo, se está dando un cambio de paradigma y los datos indican que otras fuentes celulares importantes de IL-17A son los mastocitos, los linfocitos NK [15], las células T $\gamma\delta$, las células T $\alpha\beta$ y las células linfoides innatas [14, 16]. Las células T $\gamma\delta$ por ejemplo, pueden producir IL-17A independientemente del estímulo de IL-23 [11] e IL-6 [14].

4.2.1.1. IL-17 y su efecto sobre los queratinocitos

Los queratinocitos psoriásicos exhiben simultáneamente una mayor proliferación (Ki67+ o citoqueratina 16+) y diferenciación (involucrina) [15]. La colección de citoquinas proinflamatorias promovida por IL-17 junto a las citoquinas proliferativas como IL-19 favorece un ambiente propicio para acelerar la hiperplasia epitelial [11, 14, 15, 16]. Es más, aunque los fibroblastos no se consideran células diana *per se* en la enfermedad, IL-19 favorece la producción del factor de crecimiento de queratinocitos (FCQ) que potencia la proliferación de los mismos [15]. IL-17 es también conocido por activar, junto a IL-22 e IL-6, el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) en queratinocitos y favorecer su proliferación.

Los queratinocitos psoriásicos también sintetizan otros factores de crecimiento que afectan las células del tejido conectivo en la dermis; el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la angiopoyetina-2 y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) impulsan la angiogénesis, lo que explica las lesiones cutáneas eritematosas [16]. Asimismo, los queratinocitos también son activados directamente por el complejo ADN-LL37 ya que participa activamente en la cascada inflamatoria a través de la secreción de citocinas (IL-1, IL-6 y TNF α), quimiocinas y AMP [11].

4.2.1.2. IL-17 y su efecto en el pool inflamatorio

Además de su acción en los queratinocitos, IL-17A tiene una variedad de efectos en diferentes estirpes celulares. Uno de los mayores ejemplos se trata de sus efectos proinflamatorios y quimiotácticos sobre las células inmunitarias innatas como son las CPAs, incluidos los macrófagos [14, 16], o los neutrófilos [15]. Se destaca el incremento de la corriente de citoquinas y quimiocinas (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-17C, IL-36G,

CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL8 o IL-8 y CCL20). Por ejemplo, CCL20 es una quimiocina clave para el reclutamiento de células Th17 CCR6+ y/o CCR4+ o CXCR3+, que producen grandes cantidades de IL-17A [15]. CXCL1 y CXCL8 son importantes quimioatrayentes para los neutrófilos e igualmente, IL-36G induce la expresión de CXCL1 y CXCL8 de forma autocrina en queratinocitos y potencia dicho reclutamiento. Por lo tanto, la IL-17A, IL-36G, CXCL1/CXCL8 y los neutrófilos forman un círculo vicioso de retroalimentación, pudiendo el reclutamiento de estos últimos formar colecciones (microabscesos de Munro o pústulas espongiformes de Kogoj) en las capas más altas de la epidermis y en el estrato córneo [16] visibles por microscopía óptica.

En las células endoteliales, la IL-17 interactúa para promover la inflamación tisular y la actividad procoagulante a través de la regulación al alza de IL-6, IL-8 y la molécula de adhesión intracelular-1.

Por último, la IL-17A también induce la producción de PAMs, incluidos S100A7, S100A8, S100A9, LL-37 y defensina β 4A (DEFB4A). Estos péptidos antimicrobianos amplifican el proceso inflamatorio local [15].

4.2.2. Otros procesos implicados

Existen otros procesos más allá del eje TNF α -IL-23-Th17-IL17 que cooperan en el proceso patogénico principal de la psoriasis. Los linfocitos Th1 y Th2, que actúan a través de las vías de señalización de Janus quinasa (JAK/STAT), y las células T CD8+, activadas directamente a través de LL37; participan en la secreción adicional de citoquinas. Adicionalmente, se encontró que la proteína melanocítica ADAMTSL5 era un autoantígeno restringido por HLA-C*06:02 reconocido por un receptor de células T CD8+ autorreactivas [11].

4.3. CLÍNICA

Las características clínicas de la psoriasis en el rango pediátrico son similares a las propias del adulto, pero existen varias diferencias notables.

4.3.1. Psoriasis en placas

Al igual que en los adultos, la presentación más común con diferencia es del tipo de psoriasis en placas (**Figura 2A**) [2, 4, 17, 18]. Así como la frecuencia es de alrededor del 80% en adultos, en los niños solo llega a englobar un 35-70% de los casos. La frecuencia aumenta con la edad; siendo menos del 30% en lactantes a más del 70%

en adolescentes ^[1]. Por lo general las lesiones son más pequeñas, más pruriginosas, menos descamativas y con la escama más fina y blanda, pudiendo simular lesiones eczematiformes (**Figura 2B**) ^[1, 18, 19].

La topografía inicial suele ser el tronco y extremidades ^[2, 4], así como el cuero cabelludo ^[2] en forma de pitiriasis amiantácea ^[18], que es ligeramente más común en niñas^[1]. La afectación facial es una observación frecuente a diferencia de los casos en pacientes adultos ^[1, 2, 18]; sin embargo, es una excepción en niños procedentes de zonas geográficas con alta tasa de radiación solar (India, Medio Oriente y Australia) ^[18].

4.3.2. Psoriasis guttata

Es conocido, que un factor precipitante o desencadenante de los brotes de psoriasis en la infancia, son los procesos infecciosos ^[18], y es por ello que la segunda forma de presentación más frecuente en la infancia es la psoriasis guttata, notoriamente más común que en la edad adulta ^[2, 18].

Esta forma clínica de la enfermedad va usualmente precedida por una infección estreptocócica, que se presenta como una faringoamigdalitis aguda. A nivel cutáneo se presenta con lesiones numulares pequeñas y múltiples que predominan en el tronco y espalda respetando la cara y las áreas de extensión de las extremidades (**Figura 3**). La duración media de la dermatosis es de tres meses pero a veces llega a un año o más. Las recidivas son posibles en un 40-50% durante los 3-5 años siguientes al primer brote ^[1, 8] y un 30% de los casos pueden evolucionar a una forma crónica en placas ^[1]. Tan frecuente es la relación entre psoriasis en gotas y la afectación estreptocócica en este grupo etario, que cuando no encontramos afectación faringoamigdalina es necesario un interrogatorio y una exploración física completa, ya que en ocasiones el desencadenante puede ser una dermatitis estreptocócica perianal ^[20].

4.3.3. Psoriasis neonatal del pañal

Igualmente, los traumatismos físicos suponen un factor precipitante más importante en los niños que en los adultos ^[2, 8, 18]. Ésta última característica favorece la aparición de una entidad específica de psoriasis en la infancia más precoz, la psoriasis neonatal del pañal (**Figura 4**) ^[1]. Se trata de un subtipo de difícil diagnóstico que comienza con lesiones eritematosas en las regiones flexurales, genital y periumbilical, y puede ser la única manifestación de la enfermedad ^[10]. Los pañales que son gruesos y de

naturaleza oclusiva están destinados a retener la orina y las secreciones favoreciendo el crecimiento bacteriano y fúngico que puede iniciar las lesiones en lactantes predispuestos [18]. Sin embargo, dicha entidad es rara en países en vías de desarrollo como la India donde los progenitores no usan pañales de tipo occidental [19]. Este tipo de presentación de la enfermedad puede progresar a psoriasis en placas de un 5% a un 25% de los casos [8].

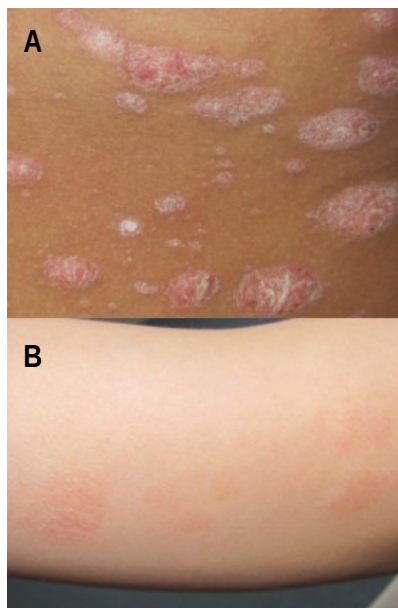


Figura 2. A. Psoriasis en placas típica: placas eritematodescamativas bien delimitadas. **B.** Psoriasis eczematiforme con lesiones menos eritematosas y con la escama más fina y blanda [17].



Figura 3. Psoriasis guttata diseminada [19].



Figura 4. Psoriasis neonatal del pañal [17].



Figura 5. Onicopatía psoriásica [17].

4.3.4. Psoriasis ungueal

La prevalencia de la afectación ungueal en la edad pediátrica varía de un 20% a un 40% [1, 8, 18] y se asocia con el sexo masculino y la gravedad de la enfermedad. Las características típicas son el pitting en las uñas de las manos y la onicolisis y la paquioniquia en las uñas de los pies (**Figura 5**). También pueden verse las líneas de Beau subungueales, el signo en gota de aceite, la leuconiquia y las hemorragias en astilla. La afectación ungueal también puede ser el primer y único signo de la psoriasis; caso en el que el diagnóstico se complica [1]. La paraqueratosis pustulosa puede ser una manifestación de la psoriasis [8, 18].

4.3.5. Artritis psoriásica

La artritis psoriásica (APs) juvenil afecta aproximadamente al 10% de los niños con psoriasis cutánea y presenta una distribución bimodal. El primer pico ocurre alrededor de los 2-3 años de vida y se parece a la artritis idiopática juvenil (AIJ); con predominio femenino, anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y oligoartritis o poliartritis que afecta a las articulaciones pequeñas y los huesos de la muñeca. Un segundo pico similar a la espondiloartropatía ocurre a los 10-12 años y se caracteriza por un predominio masculino, axial, entesitis y positividad para HLA-B27. Los pacientes en ambos grupos a menudo se ven afectados por dactilitis. La correlación entre la gravedad de la enfermedad de la piel y la artritis es pobre. La APs puede asociarse a uveítis (UV), pero son raros los casos de UV en niños con psoriasis cutánea sin afectación de las articulaciones [12].

4.3.6. Otras manifestaciones

Ciertas variantes clínicas más frecuentes en la edad adulta son raras en los niños, como la eritrodermia y la psoriasis pustulosa localizada y generalizada de von Zumbusch [2, 8, 18].

4.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico y suele ser sencillo. Rara vez es necesaria la confirmación diagnóstica urgente y el requerimiento de la biopsia de piel es excepcional. El principal diagnóstico diferencial es la dermatitis atópica (DA) en niños más pequeños y algunos pueden clasificarse con superposición de eczema sobre psoriasis o “eczemoriasis” [1].

En cuanto a la evaluación de la gravedad de la psoriasis, se trata de un paso importante de cara al tratamiento del niño. La mayoría de las puntuaciones de gravedad establecidas para el adulto como el Psoriasis Area Severity Index (PASI) o el Body Surface Area (BSA) no se ha validado oficialmente en niños [1], pero suponen herramientas útiles a considerar en todo paciente pediátrico con psoriasis [21, 22]. El Dermatology Life Quality Index (DLQI) adaptado para niños se utiliza para evaluar la calidad de la vida inducida por las enfermedades cutáneas y resulta de gran utilidad en este grupo de edad [1, 22]. Los datos analizados por un grupo de expertos europeos han permitido demostrar que PASI es la escala de gravedad más recomendada [21] y que la escala de medición más sugerida para la afectación de la calidad de vida es la DLQI [21].

El PASI suma la puntuación de la afectación cutánea obtenida independientemente en cada una de las cuatro porciones corporales: cabeza, extremidades superiores, extremidades inferiores y tronco. En cada porción se suman las puntuaciones de tres parámetros de gravedad de las lesiones (eritema, infiltración y descamación), y se multiplica por el porcentaje de superficie afectada, así como por el cociente específico de cada porción (**Ecuación 1**). Se obtiene una puntuación de 0 a 72, siendo 0 la nula expresión de la enfermedad y 72 la máxima expresión de la misma. La valoración de la respuesta a cierto tratamiento se expresa usualmente con el porcentaje de respuesta PASI, típicamente como PASI50, PASI75, PASI90 o PASI100. Dichos valores se interpretan como el porcentaje de mejora de las lesiones después del tratamiento. Así, un PASI75 significa que las lesiones han mejorado un 75% en su gravedad respecto a cómo estaban previamente y PASI100 significa la resolución absoluta.

El DLQI se obtiene a través de un cuestionario que abarca preguntas sobre los efectos de la psoriasis en el funcionamiento emocional, social y escolar del paciente; así como su grado de satisfacción con el cuidado de su piel y su apariencia [22].

$$\text{PASI} = [0.1(\text{Ec}+\text{Ic}+\text{Dc})\text{Pc}] + [0.2(\text{Es}+\text{Is}+\text{Ds})\text{Ps}] + [0.4(\text{Ei}+\text{Ii}+\text{Di})\text{Pi}] + [0.3(\text{Et}+\text{It}+\text{Dt})\text{Pt}]$$

Ecuación 1. Cálculo de la puntuación para el Psoriasis Area Severity Index (PASI). Se suman las puntuaciones obtenidas independientemente en las 4 secciones corporales (c=cabeza, s=extremidades superiores, i=extremidades inferiores, t=tronco). En cada sección se puntúan 3 parámetros de gravedad (E=eritema, I=infiltración, D=descamación) y se multiplican por el porcentaje de afectación en esa sección (P) y por el cociente específico de dicha sección (0.1 en la cabeza por aportar el 10% de la totalidad de la superficie corporal; 0.2 para las extremidades superiores por aportar el 20%; 0.3 en el tronco por aportar el 30%; y 0.4 en las extremidades inferiores por aportar el 40% de la totalidad de la superficie corporal).

4.4.1. Umbral de gravedad pediátrica

Pese a que no exista una pauta oficial estandarizada en los niños para considerar una psoriasis como moderada o severa, varias guías proponen que un PASI de 10 o más (**Figura 7**) y/o un DLQI > 10 es indicativo para seleccionar terapias sistémicas o biológicas [23]. Por otro lado, la Joint American Academy of Dermatology and National Psoriasis Foundation (AAD-NPF) ha indicado recientemente que la resistencia a otros tratamientos tradicionales, la calidad de vida psicosocial comprometida y las comorbilidades invalidantes son indicadores importantes para la selección del tratamiento biológico [24]. Asimismo, el sentido común puede ser suficiente para algunos niños ya que por ejemplo, la incapacidad de un niño con psoriasis palmar (**Figura 8**) para escribir puede directamente justificar el uso de tratamientos sistémicos [1].



Figura 7. Psoriasis en placas con puntuación PASI > 10 ^[19].



Figura 8. Psoriasis palmar severa ^[17].

4.5. TRATAMIENTO

La educación es siempre el primer paso en el manejo del paciente pediátrico con psoriasis, y está dedicada no sólo al niño sino también a los padres. El propósito esencial es fomentar un enfoque positivo de la enfermedad y para ello es imprescindible proporcionar información clave: la fisiopatología (genética y factores desencadenantes), la naturaleza crónica de la enfermedad, su curso con brotes y remisiones; al igual que es necesario explicar que la enfermedad no es contagiosa y que no existen restricciones alimentarias o deportivas. El objetivo del tratamiento no es curar la enfermedad, ya que es imposible; si no controlar su curso y evolución para garantizarle al niño una calidad de vida aceptable ^[1, 3, 17, 18, 19, 25].

Se le denomina cuidado integral y abarca lo visible, lo social, y los aspectos psicológicos asociados a la enfermedad. Idealmente, tratar todas las facetas de la psoriasis en niños resultará en un paciente más motivado ^[3, 25, 26]. Además, es imprescindible un manejo de los factores desencadenantes y ambientales, así como de las comorbilidades si las hubiese ^[25]. Existe gran evidencia que demuestra que un cumplimiento estricto de las pautas terapéuticas programadas conduce a una remisión más frecuente con periodos libres de enfermedad más prolongados. Al hilo, la importancia del cuidado integral cobra mayor relevancia al ver su impacto sobre la adherencia al tratamiento, ya que la causa más común de enfermedad resistente y taquifilaxia es el mal cumplimiento de las indicaciones médicas ^[27]. Las prácticas diseñadas para mejorar este punto (impulso de la relación médico-paciente, seguimiento estrecho, talleres educativos...) no deben tomarse a la ligera ya que

varios estudios recientes demuestran que la adherencia a los tratamiento tópicos, sistémicos y biológicos puede llegar a ser baja y empeorar con el tiempo [27].

En relación al abordaje terapéutico en sí, las opciones de tratamiento disponibles para niños son básicamente las mismas que para adultos; con la diferencia de que los niños no son simplemente adultos pequeños. En general existe poca evidencia científica sobre esta materia en niños, realidad que ha facilitado que el tratamiento de la psoriasis en esta edad se haya desarrollado en gran medida empíricamente; basado en estudios de adultos, informes de casos, análisis retrospectivos, y experiencia personal de los dermatólogos. Al tratar la psoriasis pediátrica, se debe tener especial cuidado para no poner en peligro el desarrollo y la salud futura del niño. Las peculiaridades de la farmacoterapia en niños son: (a) una mayor penetración de los agentes farmacológicos a través de la piel con un mayor riesgo de toxicidad percutánea; y (b) variaciones dependientes de la edad en la eficacia y seguridad de los agentes farmacológicos, debido a diferencias en la metabolización, distribución y eliminación de los fármacos. Las recomendaciones de dosificación generalmente se dan en relación con la edad, aunque el peso y la superficie son factores relevantes [3].

Las terapias tópicos son la primera línea de tratamiento para la enfermedad limitada a la piel. Para casos más severos, se deben valorar la fototerapia o los tratamientos sistémicos y/o biológicos. El gran desafío es proponer guías internacionales para el manejo de estos niños [1].

Cabe mencionar que para el tratamiento de la psoriasis en gotas, puede estar justificada la antibioticoterapia cuando se identifica el agente infeccioso implicado. 5-7 días de antibiótico en relación a un proceso faringoamigdalario o 3-4 semanas en relación a una dermatitis perianal pueden ser suficientes para resolver algunos brotes. En caso de psoriasis guttata recurrente, existen ciertas evidencias anecdóticas que evidencian la utilidad de los antibióticos profilácticos o la amigdalectomía [1]. Éstas prácticas siguen suponiendo una gran controversia por falta de estudios consistentes [19] y generalmente se tiende a recurrir a la terapéutica convencional de la psoriasis en placas.

4.5.1. Tratamiento tópico

Las terapias tópicos son siempre fundamentales [17] y de primera línea de tratamiento para la enfermedad limitada y localizada de la piel, que representa la mayoría de los casos [1, 3, 18, 26]. Además, son un complemento útil para los tratamientos sistémicos

[17]. Éstos medicamentos tópicos no están aprobados para su uso pediátrico, especialmente en menores de 12 años de edad, pero son ampliamente utilizados fuera de etiqueta [28].

4.5.1.1. Emolientes y queratolíticos

Se trata de compuestos esenciales que deberían jugar siempre [17, 18] un papel complementario [7] junto al resto de terapias. Los emolientes e hidratantes son adecuados para ayudar en la eliminación y el ablandamiento de la escama [1, 17, 18]; además de proporcionar una función de barrera que evita la inducción del fenómeno de Koebner [7, 18].

Los agentes queratolíticos como el ácido salicílico se utilizan para lesiones hiperqueratósicas gruesas, pequeñas [1, 17] y focales [18], particularmente como las de la pitiriasis amiantácea [8, 17] o la de las placas palmoplantares [18]. Debe extremarse la precaución ya que existe riesgo de intoxicación cutánea por salicilatos debido al alto nivel de absorción sistémica en este grupo de edad. Por lo tanto, debe evitarse en niños menores de 2 años, y antes de la edad escolar deben usarse a una concentración máxima de 0,5% [1, 3, 18, 19].

4.5.1.2. Esteroides tópicos

Son el tratamiento tópico más rápido y eficaz a la hora de tratar un brote de psoriasis limitada a la piel [1, 17, 18, 19], y por ello se consideran de primera línea [26, 29]. La potencia del tipo de corticoesteroide debe discutirse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la ubicación. Así, es preferible el uso de un esteroide potente para la psoriasis palmoplantar, y uno moderado para la cara o áreas intertriginosas. El tratamiento debe mantenerse hasta el aclaramiento total de las lesiones [1, 17] y posteriormente ir disminuyendo gradualmente su aplicación a lo largo de varias semanas para evitar un efecto rebote [17, 19]. Los principales riesgos, como la atrofia de la piel y estrías de distensión o la taquifilaxia se suelen objetivar cuando la aplicación es en grandes áreas y a largo plazo [1, 3, 17, 19]. La supresión del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal es un efecto adverso raro [18, 19] pero posible [3] en aquellos niños pequeños con un IMC elevado y una aplicación crónica y generalizada de corticoides de potencia elevada [3, 8, 18, 19].

En general, debe evitarse el uso prolongado de esteroides tópicos potentes en los niños; es por ello que de ser necesario, están indicadas las estrategias terapéuticas intermitentes y rotacionales, al igual que la combinación con otros tratamientos

tópicos como los análogos de la vitamina D3, el alquitrán de hulla, la antralina y los inhibidores de la calcineurina [7, 18, 19, 26].

4.5.1.3. Análogos de la vitamina D

El calcipotriol, tacalcitol y maxacalcitol son análogos de la vitamina D3 (calcitriol) beneficiosos contra la psoriasis por sus efectos antiinflamatorios [18, 19] e inhibitorios de la proliferación epidérmica [3, 18, 19]. A diferencia de la mayoría de opciones terapéuticas, el calcipotriol representa el medicamento tópico más rigurosamente estudiado en niños con psoriasis; llegando a notificar mejorías clínicas de más del 60% [3]. La eficacia y tolerancia del calcipotriol y el tacalcitol parecen ser semejantes, pero no hay datos en los niños [8].

El calcipotriol se puede utilizar de 1 a 2 veces al día durante un mes como tratamiento de ataque en un brote de psoriasis [3, 17]. En Europa, el calcipotriol está autorizado con una dosis máxima de 50 g/semana para niños mayores de 6 años y de 75 mg/semana para niños mayores de 12 años y su principal efecto adverso es la irritación local [1, 3, 18, 19]. No se ha evidenciado influencia sobre el metabolismo del calcio y el hueso con el uso de los análogos de la vitamina D3 a estas dosis [3, 7, 19].

La combinación de calcipotriol y otros agentes como la betametasona (corticoide) ha probado ser más beneficiosa que la monoterapia en adultos, pero las terapias combinadas de los análogos de la D3 no tienen licencia aún en niños [1, 3, 17, 18, 29]. Asimismo, está contraindicado el uso de calcipotriol junto al ácido salicílico, ya que este último inactiva al primero [3].

4.5.1.4. Inhibidores tópicos de la calcineurina

Tacrolimus (0,03%, 0,1% pomada) y pimecrolimus (1% crema) son inmunomoduladores no esteroideos que actúan bloqueando el enzima calcineurina, inhibiendo así la transcripción de IL-2 y la activación de las células T [3, 7, 18, 30]. Pese a que su eficacia ha sido recientemente documentada para la psoriasis en niños, únicamente tiene licencia para su uso en la DA [1, 18, 19]. Pueden ser beneficiosos particularmente en sitios donde hay un riesgo de atrofia, como la cara y las áreas intertriginosas o perianales [3, 8]. Sus principales efectos secundarios son el prurito y la irritación local [1, 17, 18]; así como el riesgo de desarrollar cáncer de piel y linfoma en combinación con la fototerapia [7].

4.5.1.5. Ditranol

La antralina (ditranol) es un potente antiinflamatorio sintético y agente antiproliferativo [18, 19]; se acumula en las mitocondrias donde interfiere con el suministro de energía de la célula, impidiendo la replicación del ADN y ralentizando la división celular [3]. Puede aplicarse como terapia breve llegando a obtener buenos resultados en el 70-80% de los casos. El principal efecto secundario es la irritación de la piel y la mayor limitación es la tinción cutánea y de la ropa que produce [1, 3, 18, 19]. Se aplica a una concentración de 0,1% a 3% [3, 18, 19] sobre las placas durante 10 a 60 minutos y luego se retira con un lavado [18, 19, 29]. La terapia se puede combinar con otros tratamientos tópicos o con fototerapia [18].

4.5.1.6. Alquitrán de hulla

El alquitrán de hulla es un derivado del carbón con efecto antiproliferativo [3, 18] y antipruriginoso [3] seguro y eficaz. Puede ser usado en combinación con otros medicamentos tópicos y actuar por ejemplo, como ahorrador de corticoesteroides [18], o con fototerapia (método Goeckerman) [3]. Los efectos secundarios son principalmente cutáneos e incluyen irritación y foliculitis [18]. Pese al conocido efecto carcinogénico del alquitrán, los estudios de pacientes con psoriasis tratados con este agente no indican una mayor incidencia de cáncer de piel o tumores [3]. Actualmente, el alquitrán de hulla se usa en formulaciones de champú al 1-5% para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo [3]. El mayor factor limitante de su uso a largo plazo es su olor y el riesgo de tinción por su color negro [18].

4.5.1.7. Tazaroteno

El tazaroteno representa el primer retinoide tópico contra la psoriasis pero no está autorizado en la infancia. Hay poca información disponible en niños [1, 3, 18, 19] aunque hay evidencia de su éxito contra la psoriasis ungueal en este rango de edad [7].

4.5.1.8. Ciclopirox

El ciclopirox es un agente antifúngico tópico que también muestra actividad antiinflamatoria y antibacteriana. Está disponible como crema, champú o loción. Solo, o en combinación con esteroides tópicos, puede ser propuesto como tratamiento para la psoriasis del cuero cabelludo o la psoriasis neonatal del pañal. En este último caso, las propiedades antiinflamatorias junto a las antibacterianas y antiifúngicas juegan un papel clave [29].

4.5.2. Fototerapia y fotoquimioterapia

La fototerapia consiste en exponer la piel a longitudes de onda de luz ultravioleta bajo condiciones médicas y supervisión. Se conoce la capacidad de la luz solar para disminuir la gravedad de la psoriasis y es la base de la helioterapia [3]. Su utilidad radica en su acción de inhibir la síntesis de ADN y la proliferación de queratinocitos, a la vez que induce la apoptosis de las células T y bloquea la producción de citocinas proinflamatorias [7, 18].

La fototerapia está indicada principalmente en casos de psoriasis en placas o en gotas graves, que son refractarios a la terapia tópica [7, 18, 19, 22]; donde hay una afectación difusa y generalizada con aproximadamente más del 15-20% de la superficie corporal afecta; en casos de enfermedad palmo-plantar debilitante; y en pacientes que no pueden recibir tratamiento sistémico [7, 18].

La fototerapia clásica incluye UVB de banda estrecha (NBUVB, 311-313 nm), UVB de banda ancha (BBUVB, 290-320 nm) y UVA (320-400 nm). NBUVB es el formato más utilizado en niños por mostrar buenos resultados y tener efectos secundarios más leves en comparación con los otros [7, 18]. La fototerapia puede combinarse con emolientes [1, 7], análogos de vitamina D3 [3, 7, 18, 19], tazaroteno [7, 18], antralina [7, 18, 19], esteroides [1, 3, 18], acitretina [1, 17, 18] y alquitrán [3] mejorando su eficacia y tolerancia, mientras reduce la dosis de radiación acumulada y sus efectos secundarios. Los mayores eventos adversos son el eritema, la xerosis o la reactivación de VHS [7] y la principal limitación es el potencial aumento del riesgo de cáncer de piel y fotoenvejecimiento a largo plazo; sin embargo no existe información al respecto [1, 3, 7, 17].

La fototerapia UVA con psoraleno fotosensibilizante (PUVA) es otra alternativa [1, 7, 17], aunque no existen conclusiones sólidas sobre su eficacia y seguridad en los niños. El psoraleno oral debe tomarse 90 minutos antes de cada exposición y no se recomienda para niños menores de 12 años [3, 7, 8, 17, 18]. Los efectos secundarios incluyen, además de los descritos para la NBUVB, náuseas y vómitos, cefalea, queratitis y hepatotoxicidad. El PUVA tópico es una alternativa más segura [7].

No obstante se puede decir que existe controversia sobre la utilización de la fototerapia en niños [3, 8, 29], sobre todo por debajo de los 10-12 años de edad [17, 18, 19], ya que aún a día de hoy es insuficiente la evidencia de la eficacia de estas prácticas en este tipo de pacientes [6, 29]. Lamentablemente además, por logística muchos casos son incompatibles con el curso escolar ya que deben llevarse a cabo 3 veces por

semana durante 10 a 12 semanas [17, 26, 29]. Las alternativas como la fototerapia UVB con láser excimer de 308 nm o la fototerapia portátil para casa son nuevas opciones pero no están disponibles en la mayoría de centros y no tienen datos de su uso en niños [29].

4.5.3. Tratamiento sistémico

La cronicidad de la enfermedad, y los casos más severos y resistentes, son razones para discutir la utilización de los tratamientos sistémicos [1, 17, 26]. Como regla general, la terapia sistémica para la psoriasis infantil solo debe usarse en circunstancias graves y debe evaluarse cuidadosamente para determinar si la relación riesgo/beneficio lo justifica. Además, aún se desconocen los efectos a largo plazo de algunos de los fármacos [3]. Ninguno de los siguientes medicamentos está aprobado por la Asociación Europea de Medicinas (EMA) ni la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la psoriasis infanto-juvenil [6, 28, 29]. No existen directrices internacionales establecidas para el uso de este tipo de terapias en los niños [1, 7, 18].

4.5.3.1. Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un inmunomodulador usado como tratamiento sistémico de primera línea contra la psoriasis moderada/grave [1, 7, 18, 22] desde la década de 1950 [18] en la mayoría de países [26]. El MTX es un antagonista del ácido fólico que se une e inhibe el enzima dihidrofolato reductasa de manera irreversible, inhibiendo la síntesis de ARN y ADN y provocando la detención del ciclo celular. También tiene un potente efecto antiinflamatorio [30]. Las ventajas del MTX son su eficacia (30-80%, principalmente contra la psoriasis en placas), asequibilidad y razonable bioseguridad [1, 18]. La dosis terapéutica recomendada en la edad pediátrica es de 0,2 mg/kg-0,4 mg/kg [3, 18, 19] o hasta 0,7 mg/kg [7, 26] por semana vía oral.

El MTX está asociado con posibles efectos secundarios de naturaleza hematológica y hepatotóxica [6, 7, 18, 19]. Su toxicidad hepática está relacionado con la dosis total acumulada, por lo que generalmente debe evitarse en niños que pueden requerir muchos años de tratamiento sistémico [1, 18] o en niños con enfermedad hepática, obesidad o diabetes [3]. Conjuntamente se debe administrar ácido fólico a dosis de 5 o 10 mg para disminuir los síntomas gastrointestinales asociados y la anemia [3, 8]. De hecho, varios estudios informaron que >80% de los pacientes pediátricos que toman MTX suspenderán el tratamiento después de dos años por las náuseas producidas.

Dado el curso crónico de la psoriasis, esto puede tener un impacto significativo en la gestión a largo plazo [22]. Se trata de una opción efectiva para controlar las fases agudas de la enfermedad y ser posteriormente remplazado por regímenes de mantenimiento más convenientes [18].

Debido a su alto potencial teratogénico no es recomendado en niñas adolescentes, y en caso de usarlo requiere tanto anticoncepción obligatoria como una prueba de embarazo negativa previa [1, 17, 18] así como evitar quedarse embarazadas durante al menos 2 años después de suspenderlo [3, 7]. Además, todos los pacientes deben someterse a una evaluación inicial que incluye pruebas de función renal, hepática y hemograma completo. Estas funciones deben ser monitoreadas durante el tratamiento [3].

4.5.3.2. Retinoides

La acitretina (ACT) es un retinoide aromático con actividad antiinflamatoria y moduladora de la proliferación y diferenciación epidérmica [3, 18, 19]. Este retinoide es el tratamiento sistémico de primera línea en varios países para la psoriasis de moderada a grave en niños. La eficacia ha sido evaluada en un 60-75% principalmente en la psoriasis en placas, con mayor eficacia contra las formas pustulosas [1, 3, 17, 19, 26, 29]. Se debe iniciar el tratamiento en dosis de 0,25-1 mg/kg/día [1, 7, 8, 17, 18, 19] y reducirse gradualmente cuando ocurre una mejora significativa [29], continuando la toma hasta aproximadamente 2 meses después de la remisión clínica [18, 19]. En general es una terapia de acción lenta y por lo tanto, puede ser más adecuada para una terapia de mantenimiento a largo plazo o como parte de un tratamiento combinado [18], de especial interés con la fototerapia [3, 17, 26, 29].

La principal limitación de los retinoides orales en los niños es el riesgo de retraso del crecimiento debido al cierre prematuro de las epífisis óseas, aunque es excepcional para las dosis indicadas y no justifica ninguna medida de seguimiento particular ya que el tratamiento no está destinado a continuarse durante varios años [1, 3, 18]. En contrapartida, los eventos adversos más comunes son de carácter mucocutáneo (xerosis, queilitis, fragilidad de la piel y cabello, epistaxis...) [1, 3, 18, 19]. En menor medida se asocia a prurito [1], cefalea [1], alteraciones reversibles en las enzimas hepáticas y lípidos; que rara vez requieren el cese de la terapia [3, 18, 19]. En relación a su gran naturaleza teratogénica, se deben tomar las mismas precauciones que las descritas para el MTX.

4.5.3.3. Ciclosporina A

La ciclosporina A (CYA) actúa, vía inhibición de la calcineurina, al bloquear la acción de los linfocitos T [3, 18, 19] y las interleucinas tipo 2 (IL-2) [3, 18]. Se ha evaluado su eficacia en un 64%, principalmente contra la psoriasis en placas. Su propiedad principal es la velocidad de su efecto, que ronda dentro de las 3 o 4 semanas [1]. Por ello, y teniendo en cuenta los potenciales riesgos de malignidad y trastornos linfoproliferativos, renales y cardiovasculares, su uso se restringe en monoterapia para el manejo de brotes a corto plazo con cursos cortos individuales o intermitentes; o también en terapia combinada [1, 18, 19, 26]. No se debe combinar con fototerapia [7]. Otras complicaciones incluyen cefalea, hipertricosis o hipertrofia gingival [3, 7]. La tasa de mejora depende mucho de la dosis, que oscila entre 2,5-5 mg/kg/día [1]. Su prescripción debe reservarse para formas graves, tras fracaso de otros tratamientos de primera línea [17].

4.5.3.4. Apremilast y roflumilast

El apremilast es un inhibidor oral de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) aprobado recientemente para el tratamiento de la psoriasis y APs en adultos (30mg dos veces al día) [7, 22, 31]. Rofumilast es un inhibidor tópico de la PDE4 no comercializado aún en España [31].

Se están llevando a cabo varios estudios para ambos medicamentos en este grupo de edad: apremilast oral (NCT03701763, NCT04175613) y roflumilast crema 0,3% (NCT04279119, NCT04655313, NCT04211363, NCT04211389, NCT04286607) y espuma (NCT04128007) [31]. Así, los inhibidores de la PDE4 se presentan como una opción atractiva puesto que tienen efectos secundarios más limitados, no requieren de un monitoreo de laboratorio tan constante y se administran vía oral o tópica [6].

4.5.4. Tratamiento biológico

En los últimos años, la mejor comprensión de la psoriasis y el progreso biotecnológico han llevado a la generación de nuevos fármacos; los llamados biológicos. Por definición, el término "biológico" se refiere a una amplia gama de agentes, ya sean aislados de fuentes naturales (humanas, animales, vegetales o microorganismos) o producidos por métodos biotecnológicos [3]. Este grupo de fármacos incluye anticuerpos y proteínas de fusión dirigidas a citoquinas y procesos celulares específicos implicados en el mecanismo fisiopatogénico de la dermatosis [11, 19]. Debido a que estos productos se dirigen directamente a dianas específicas,

generalmente se asocian con menos toxicidad que los agentes sistémicos convencionales [26].

Los resultados del primer metaanálisis comparativo de los productos biológicos para pacientes pediátricos con psoriasis de moderada a grave brindan un argumento convincente, dejando ver que la terapia biológica en estos pacientes es una opción altamente eficaz y con un buen perfil de seguridad en el seguimiento inicial de 12-16 semanas [23].

4.5.4.1. Evaluaciones Clínicas, Vacunación y Terapia Biológica

Antes de comenzar con productos biológicos, los pacientes deben someterse a exámenes de detección de infecciones como hepatitis (VHB, VHC) y tuberculosis (TB). Se recomienda una radiografía de tórax para TB si la detección inicial de TB es positiva. No hay recomendaciones específicas para los parámetros de laboratorio de rutina; sin embargo, es posible que se necesiten pruebas repetidas para la TB (QuantiFERON®/PPD/T-Spot) en individuos de alto riesgo (p.ej.: áreas endémicas [22] y países en vías de desarrollo [32]) ya que la posibilidad de reactivación de la TB pulmonar y extra-pulmonar es significativa [32].

Antes de iniciar un tratamiento biológico todos los niños deben tener actualizado el calendario vacunal establecido por las instituciones sanitarias pertinentes [22, 29, 32]. Las vacunas vivas (varicela, BCG, fiebre amarilla...) están contraindicadas en pacientes bajo tratamiento con productos biológicos [22, 32]. Se debe evaluar previamente la inmunidad hacia la varicela, y si es negativa, se debe administrar la vacuna antes de iniciar la terapia. También se deberá vacunar a los contactos del hogar que lo requieran antes de inicio del tratamiento [32]. Si una vez ya iniciado el tratamiento, se requieren vacunas vivas, las directrices canadienses recomiendan suspender el biológico durante al menos 3 meses, mientras que las guías británicas recomiendan su suspensión al menos 6 meses antes de la administración de la misma. El biológico puede reiniciarse 4 semanas después de dicha administración. Las vacunas inactivadas y recombinantes se pueden administrar simultáneamente con la terapia biológica, y cuando sea posible, deben administrarse al menos 2 semanas antes del inicio para una respuesta inmunitaria óptima [22]. En particular, la vacuna contra la gripe está fuertemente recomendada ya que se ha notificado un caso de gripe grave en un paciente que recibió adalimumab [29].

4.5.4.2. La terapia biológica en la psoriasis

En contraste con los adultos, algunos de los productos biológicos aún no están aprobados en pacientes menores de edad; por ende, no existen grandes pautas establecidas para su uso. El alto costo de su desarrollo también supone un factor limitante en la mayoría de los países [18]. Sin embargo, cada vez existe más evidencia del éxito de varios de estos medicamentos y se establecen novedosas perspectivas terapéuticas con potencial de cambiar radicalmente el panorama del tratamiento [26] de los niños gravemente afectados. Actualmente, son cinco los agentes biológicos aprobados en el rango pediátrico. En la **Tabla 1** se expone cada uno de ellos, haciendo referencia a su régimen de dosificación y rango de edad para el que están indicados.

Tabla 1. Agentes biológicos aprobados como tratamiento para la psoriasis pediátrica.

Agente biológico	Régimen de dosificación (todos administrados vía subcutánea)	Grupos de edad	
		EMA	FDA
Etanercept	0,8 mg/kg/semana (máximo 50 mg/semana)	≥6 a <18	≥4 a <18
Adalimumab	Pesos ≥15kg a <30kg 20mg y pesos ≥30kg 40mg. Administración en las semanas 0, 1 y cada 2 semanas desde entonces.	≥4 a <18	No aprobado
Ustekinumab	Pesos <60kg 0,75mg/kg; pesos ≥60kg a ≤100kg 45mg y pesos >100kg 90mg. Administración en las semanas 0, 4 y cada 12 semanas desde entonces.	≥6 a <18	≥6 a <18
Secukinumab	Pesos <50kg 75mg y pesos ≥50kg 150mg como dosis inicial pudiendo subir hasta 300mg si fuese necesario. Administración en las semanas 0, 1, 2, 3, 4 y cada 4 semanas desde entonces.	≥6 a <18	No aprobado
Ixekizumab	No aprobado por la EMA para pesos <25kg. Aprobado por la FDA para pesos <25 kg con 40 mg de dosis inicial, siguiendo con 20mg las próximas veces. Pesos ≥25kg a ≤50kg con 80mg de dosis inicial y 40mg las próximas veces. Pesos >50kg con 160mg de dosis inicial y 80mg las próximas veces. Administración cada 4 semanas.	≥6 a <18	≥6 a <18

EMA= Asociación Europea de Medicinas, FDA=Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Los productos biológicos utilizados contra la psoriasis se dirigen a dos vías cruciales implicadas en el desarrollo y la cronicidad de la enfermedad: el eje IL-23/Th17 y la señalización de TNF α [11, 22].

4.5.4.2.1. TNF α

Los inhibidores de TNF α son considerados la primera generación de medicamentos biológicos, y han estado disponibles durante más de una década contra la psoriasis en placas y la APs. Actualmente existen 4 medicamentos en esta categoría: etanercept, infliximab, adalimumab y certolizumab [11].

ETANERCEPT

Etanercept es una proteína de fusión humana recombinante que se une al TNF α soluble circulante y unido a las membranas [32, 33]. Fue el primer inhibidor de TNF α aprobado por la FDA para la psoriasis [11]. Etanercept tiene por parte de la FDA autorización para su uso en la psoriasis de moderada a grave en niños a partir de los 4 años de edad en Estados Unidos y Canadá, y por parte de la EMA a partir de los 6 años en Europa [30]. Su aprobación por parte de la FDA y la EMA se extiende a la AIJ en mayores de 2 años. Además, se usa contra la EC en mayores de 6 años en Estados Unidos y contra la APs en mayores de 12 años en Europa [33]. La dosis aprobada por la FDA es de 0,8 mg/kg/semana (máximo de 50 mg/semana) por vía subcutánea [24, 30, 32, 33].

Etanercept se metaboliza a través de la degradación de proteínas y tiene una vida media de 70-100 horas. Además, no requiere ningún ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal y hepática. Bajo la administración repetida, se observa un aumento sustancial en la concentración sérica del fármaco [32]. Etanercept se ha considerado como la primera opción biológica para la psoriasis pediátrica de moderada a severa debido a los numerosos datos disponibles sobre su seguridad y eficacia, incluidos los ensayos clínicos aleatorizados [6].

En 2008 se llevó a cabo un estudio multicéntrico donde participaron 211 niños de 4 a 17 años de edad con psoriasis en placas moderada/severa tratados con etanercept a una dosis de 0,8 mg/kg/semana sin exceder los 50 mg/semana, versus placebo. A las 12 semanas de tratamiento, el 57% de los pacientes que recibieron etanercept lograron una respuesta PASI75; en comparación con el 11% de los que recibieron placebo ($p < 0,001$). Asimismo, un 27% de los individuos tratados con etanercept obtuvo un PASI90 en ese mismo periodo de tiempo, respecto a un 7% con placebo ($p < 0,001$). Solo 4 pacientes mostraron efectos secundarios graves de tipo infeccioso que se resolvieron sin complicaciones [3, 7, 8, 32, 33, 34]. Posteriormente se llevó a cabo un estudio de extensión abierto de 5 años para ver los resultados a largo plazo del uso de etanercept (0,8 mg/kg) para el tratamiento de la psoriasis en 181 pacientes pediátricos. Este hecho representa los datos de seguimiento más largos entre los biológicos para la psoriasis pediátrica. El porcentaje de pacientes que lograron PASI75 (60–70%) y PASI90 (30–40%) se mantuvieron hasta la semana 264. Para dicha semana, 161 (89%) pacientes habían informado de un evento adverso, siendo los más comunes aquellos relacionados con infecciones de las vías respiratorias

superiores (37,6%), nasofaringitis (26%) y dolor de cabeza (21,5%). Un total de 16 pacientes (8,8%) notificaron reacciones en el lugar de la inyección. Aunque 7 pacientes informaron de 8 eventos adversos graves, los investigadores consideraron solo uno (celulitis) estar relacionado con el tratamiento. No se objetivaron infecciones oportunistas o tumores malignos [22, 30, 32]. Durante el estudio, el 10.7% de los examinados fueron positivos para anticuerpos anti-etanercept; sin embargo, ninguno de los anticuerpos resultaron ser neutralizadores [33, 34].

Etanercept también se ha utilizado con éxito en niños de 22 meses [24], a dosis inicial de 0,4 mg/kg dos veces por semana y luego 0,4 mg/kg por semana durante al menos seis meses [8]. También ha sido exitosamente empleado en el manejo de la eritrodermia, la psoriasis pustulosa generalizada y la psoriasis palmoplantar en lactantes, niños pequeños y adolescentes [32].

Aludiendo a la esfera psicosocial, en 2010 se llevó a cabo un ensayo clínico para valorar el impacto en la calidad de vida bajo el tratamiento con etanercept versus placebo. Se evaluó principalmente la escala DLQI y se vio que aquellos tratados con etanercept mostraban una considerable mejoría en la puntuación comparado con los placebos (52% vs 17%) [24].

Los efectos secundarios descritos con mayor frecuencia en los niños son de carácter leve e incluyen mayoritariamente reacciones inflamatorias en el punto inyección [32, 33], dolores de cabeza [32, 33], infecciones menores del tracto respiratorio y faringitis [32, 33], náuseas y vómitos, dolor abdominal y sarpullido cutáneo. No se han registrado muertes, infecciones oportunistas, cánceres o eventos de desmielinización en relación al uso de etanercept [32].

ADALIMUMAB

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que neutraliza la actividad del TNF α al unirse a su forma soluble y unida a la membrana [11, 33]. Adalimumab ha sido aprobado por la EMA para su uso en niños mayores de 4 años con psoriasis con respuesta deficiente a tratamiento tópico y/o fototerapia [5, 30]; en niños mayores de 2 años con AIJ y UV; y en el tratamiento de la EC. La FDA en cambio, no ha aprobado adalimumab para la psoriasis pediátrica [30] y se reserva para casos de AIJ y UV en mayores de 2 años, EC en mayores de 6 años e hidradenitis supurativa en mayores de 12 años [33].

Adalimumab se administra por vía subcutánea [32]. Su vida media es de 10 a 20 días y sus niveles se mantienen constantes tras administraciones repetidas [32, 35]. En niños que pesen más de 30 kg se recomienda una dosificación de inducción de 40 mg la semana 0 y la 1, y posteriormente 40 mg cada 2 semanas. En niños de 15 a 30 kg la pauta es la misma pero se recomienda la mitad de dosis [35].

En un ensayo clínico aleatorizado de fase III, 114 niños (4-17 años) con psoriasis en placas que no respondían a la terapia tópica fueron evaluados bajo tratamiento con adalimumab subcutáneo frente a MTX [6, 22, 32, 33, 34]. El estudio tuvo cuatro períodos: (a) el ensayo doble ciego aleatorizado durante 16 semanas; (b) el estudio observacional de retirada del tratamiento hasta la semana 36; (c) el re-tratamiento doble ciego durante 16 semanas; y (d) el período de seguimiento a largo plazo hasta las 52 semanas [33]. Los participantes fueron inicialmente aleatorizados a tres grupos diferentes: adalimumab 0,8 mg/kg hasta un máximo de 40 mg y luego 0,8 mg/kg cada dos semanas (SD adalimumab); adalimumab 0,4 mg/kg hasta un máximo de 20 mg y luego 0,4 mg/kg cada dos semanas (HD adalimumab); o MTX (0,1 mg/kg hasta un máximo de 7,5 mg, y luego una dosis semanal de hasta 0,4 mg/kg, hasta una dosis máxima de 25 mg/semana). En la semana 16, la proporción de pacientes que alcanzaron PASI75 fue significativamente ($p=0,027$) mayor con SD adalimumab que los pacientes que recibieron HD adalimumab o MTX (58% vs. 44% vs. 32%, respectivamente). Después del primer período, los pacientes entraron en el período de retirada hasta a la semana 36. Mientras que la retirada del tratamiento en respondedores de todos los grupos resultó en la pérdida de control de la enfermedad en muchos pacientes, el retratamiento de la siguiente fase con adalimumab resultó en una respuesta terapéutica exitosa en la mayoría de ellos [33]. Del grupo inicial de 114 pacientes, 108 entraron posteriormente a la fase de seguimiento a largo plazo prolongado hasta las 52 semanas. Al final de ese periodo, el 86,1 % de los pacientes que recibieron MTX al comienzo y adalimumab después, mantuvieron una respuesta PASI75; mientras que el 72,2% de los que recibieron adalimumab durante todo el estudio experimentó la misma respuesta. No se produjeron infecciones graves en esta fase [31]. Se concluyó que adalimumab es más eficaz que MTX mientras que tiene un perfil de seguridad similar. En general, el 74% de los participantes informaron de algún efecto adverso durante el primer período de tratamiento: 68% del grupo de SD adalimumab, 77% del grupo de HD adalimumab, y 76% del grupo de MTX [33]. De estos, 2,6% y 5,4% fueron eventos adversos graves en los grupos de adalimumab y

MTX respectivamente pero ninguno requirió la retirada de la medicación [32]. Las infecciones fueron los eventos notificados más frecuentes (45% notificados en el SD adalimumab, 56% en HD adalimumab, y 57% en el grupo de MTX). No se reportaron tumores malignos ni muertes. Los investigadores consideraron que todos los efectos adversos graves no estuvieron relacionados con los fármacos del estudio, excepto por un caso de un nevus ocular en un participante que recibió 0,8 mg/kg de adalimumab [33]. Durante la fase de retratamiento, 4 pacientes (11 %) retratados con SD adalimumab experimentaron eventos adversos severos. Estos incluyeron la infección viral del tracto respiratorio superior y urticaria en dos pacientes que inicialmente fueron asignados al azar a MTX; y amigdalitis, infección del tracto urinario y broncoespasmo en dos pacientes que inicialmente fueron aleatorizados a adalimumab. Un paciente, que había sido inicialmente aleatorizado al grupo de MTX y posteriormente retratado con SD adalimumab desarrolló urticaria grave y tuvo que interrumpir el tratamiento. Tampoco se reportaron muertes en el período de retratamiento [32].

INFLIXIMAB

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 de humano y ratón que se une al receptor TNF α [8, 11]. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la EC en niños mayores de 6 años [7, 9, 33]; pero no está aprobado para el tratamiento de la psoriasis infantil por la FDA ni por la EMA [30]. Su utilización para estos casos es fuera de etiqueta y solo se sustenta en informes de casos y experiencias anecdóticas [7, 31].

Infliximab se administra por vía intravenosa y la dosis pautada para adultos oscila entre 5 y 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6 seguido de una infusión cada 8 semanas. Tiene una vida media de 8-9,5 días, y hay evidencia de que la administración repetida da lugar a la formación de anticuerpos anti-infliximab; lo que puede contribuir a una menor eficacia con el tiempo [32, 33].

En los casos de psoriasis refractaria infantil, se ha observado que es eficaz a dosis de 3,3 a 5 mg/kg administrados en las semanas 0, 2, 6 y cada 7-8 semanas a partir de entonces [30, 32, 33]. Se describe el caso de un niño de 13 años con psoriasis severa resistente a tratamientos convencionales con quien se probó infliximab a 3,3 mg/kg y se obtuvo una marcada mejoría clínica sin efectos secundarios [8]. Otra observación reporta el caso de un niño de 11 años con psoriasis y APs resistentes a MTX y CYA.

La asociación de MTX inicial (10 mg/m² por semana) e infliximab (5 mg/kg por inyección) seguido del tratamiento de mantenimiento con infliximab proporcionó un buen control de la artralgia y mejoró la condición de la piel [8].

Infliximab ha demostrado ser eficaz contra la psoriasis pustulosa en niños, siendo el tiempo medio de respuesta al tratamiento de menos de una semana sin efectos adversos graves. Se informó del uso de infliximab (5 mg/kg) para la psoriasis pustulosa generalizada grave en una niña de 9 años [32, 34] y otro caso en el que se combinaron infliximab (5 mg/kg) con MTX (0,5 mg/kg/semana) en un niño de 8 años con psoriasis pustulosa generalizada. Ambos casos fueron exitosos [32]. Es por ello que infliximab se muestra como un potencial de terapia de rescate útil, eficaz y rápida ante situaciones de relativa urgencia. Sin embargo, se debería evitar su uso prolongado debido a la producción de anticuerpos neutralizantes [33].

Mientras que infliximab trata eficazmente la EC en pediatría y la psoriasis en poblaciones adultas, puede paradójicamente inducir psoriasis [30, 33]. Un estudio prospectivo finlandés sobre los efectos secundarios de infliximab en 84 niños con EII mostró que el 47,6% de los participantes desarrollaron reacciones cutáneas psoriasiformes crónicas [7]. Otra investigación informó sobre el empeoramiento de la psoriasis preexistente en el 10,5% de los niños con EC tratados con infliximab [32].

Los efectos adversos más comunes relacionados a la terapia con infliximab incluyen infecciones no complicadas y dolor de cabeza. Los eventos graves incluyen reacciones a la infusión, hepatotoxicidad, citopenias y tasas más altas de neoplasias malignas. Sin embargo, en base a la mayoría de la actual literatura disponible, no se pueden hacer constataciones firmes [33]. Pese a ello, según un estudio recientemente publicado, infliximab tuvo una incidencia consistentemente mayor de neoplasias malignas confirmadas (66/100.000 para todas las neoplasias malignas y 44/100.000 para linfomas) comparado con las tasas de antecedentes en la población pediátrica general (16,8/1.000.000 para todas las neoplasias malignas y 2,4/100.000 para linfomas) [30].

CERTOLIZUMAB PEGOL

Certolizumab pegol es un anticuerpo monoclonal humanizado pegilado contra TNF α [11]. Está aprobado por la FDA para la psoriasis y la APs en adultos, pero no está aprobado por FDA o EMA para uso pediátrico [33]. Actualmente la literatura sobre su

uso en niños es muy limitada ^[9] pero se ha visto que es eficaz contra la AIJ, con un perfil de seguridad similar a otros inhibidores del TNF ^[33].

Certolizumab pegol se está probando en un ensayo clínico de fase III (NCT04123795), que está ahora reclutando pacientes de 6 a 18 años. Con una fecha estimada de finalización en noviembre de 2025 ^[33], este estudio proporcionará datos importantes y una posible nueva solución terapéutica para el tratamiento de la placa psoriásica en la edad pediátrica.

4.5.4.2.2. Eje IL-23/Th17

El porcentaje de pacientes que experimentan una mejoría relevante en sus lesiones de la piel parece evidenciar que es significativamente más alta con los nuevos antagonistas de IL-17 e IL-23 que con los anti-TNF α . Por esta razón, las estrategias terapéuticas actuales se centran en el desarrollo de nuevos agentes que interrumpen la señalización de esta vía ^[16, 22].

USTEKIMUMAB

El primer biológico aprobado para la psoriasis después de los inhibidores de TNF α fue ustekinumab, anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad compartida p40 de IL-23 ^[7, 11, 32] e IL-12 ^[32]. Por segmentación de p40, ustekinumab bloquea ambos mecanismos de activación de células T, la de Th1 y la de Th17 ^[11, 33]. Ustekinumab fue aprobado tanto por la EMA como por la FDA para su uso en adolescentes mayores de 12 años con psoriasis que han tenido una respuesta inadecuada o son inapropiados candidatos para terapia tópica y fototerapias ^[30]. Sin embargo, 2020 trajo una extensión de esta aprobación (primero la EMA en enero y posteriormente la FDA en julio) para pacientes de ≥ 6 a < 12 años ^[31].

La dosificación de ustekinumab depende de un peso corporal umbral de 100 kg; administrándose una dosis de 45 mg si se encuentra por debajo, o de 90 mg si se encuentra por encima de dicho peso ^[11, 32, 33]. A aquellos niños que pesen menos de 60 kg se les pauta una dosis de 0,75 mg/kg ^[33]. Ustekinumab se administra por inyección subcutánea con una pauta de inicio en las semanas 0 y 4, y siguiendo después con las dosis de mantenimiento cada 12 semanas ^[5, 30, 32, 33]. Esta última característica hace que ustekinumab resulte más fácil para su adherencia ya que requiere menos inyecciones en comparación con otros agentes biológicos ^[24].

El estudio CADMUS es un ensayo clínico aleatorizado de fase III para evaluar la eficacia y la seguridad de ustekinumab en el tratamiento de pacientes adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis de moderada a grave. 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente a 2 grupos: dosis estándar (DE) de ustekinumab (0,75 mg/kg si pesaban ≤ 60 kg, 45 mg si pesaban entre 60 y 100 kg, y 90 mg si pesaban >100 kg) o dosis medio-estándar (HSD) de ustekinumab (0,375 mg/kg si pesaban ≤ 60 kg, 22,5 mg si pesaban entre 60y 100 kg, y 45 mg si pesaban >100 kg). Se administró ustekinumab en las semanas 0 y 4 y posteriormente cada 12 semanas; o placebo en las semanas 0 y 4 con cruzamiento a ustekinumab SD o HSD en la semana 12. Los investigadores continuaron monitoreado hasta la semana 60 en busca de efectos adversos. Tras las 12 semanas, el 80,6% y 61,1% de los pacientes que recibieron ustekinumab HSD y SD respectivamente, lograron PASI75 versus 10,8% para placebo ($p < 0,001$). Las proporciones de pacientes bajo terapia biológica que lograron PASI75 se mantuvieron desde la semana 12 hasta la semana 52. Los participantes aleatorizados a placebo y luego cruzados a ustekinumab SD lograron mejores respuestas PASI que aquellos asignados al azar al placebo y luego cruzados a ustekinumab HSD [31, 33]. En la semana 12, el 56,8% de pacientes con placebo, 51,4% de los pacientes HSD, y el 44,4% de los pacientes con SD informaron de al menos un evento adverso. En general, hasta la semana 60 el 81,8% de los participantes informaron de efectos adversos. Los efectos adversos notificados por adolescentes coincidieron con los informados por pacientes adultos; siendo los más comunes los siguientes: nasofaringitis (34,5%), infecciones del tracto respiratorio superior (12,7%), y faringitis (8,2%). No hubo casos de infecciones oportunistas o malignidad. No hubo diferencias en la frecuencia de reacciones adversas en el grupo de tratamiento activo y placebo [31, 33].

Un reciente ensayo clínico de fase III evaluó ustekinumab en 44 pacientes de 6 a 12 años. Los pacientes comenzaron con un régimen de dosificación basada en su peso y recibieron una inyección en las semanas 0 y 4, y cada 12 semanas hasta la semana 40. En la semana 12, un total de 28 pacientes (64%; IC 95% 47,8–77,6) habían alcanzado una respuesta PASI90. Ustekinumab fue bien tolerado, con respuestas clínicas similares a las del estudio CADMUS y se mantuvieron hasta la semana 52 [5, 6, 31]. En cuanto a la seguridad, el 77,3% de los pacientes informaron de al menos un efecto adverso durante el período de estudio. Se produjeron tres eventos graves hasta la semana 56 (una mononucleosis infecciosa, uno en relación a un trastorno de déficit

de atención e hiperactividad y una lesión del párpado), pero ninguno de los eventos se consideró relacionado con el tratamiento biológico. Hasta la semana 56, el 7.6% (16 del total de 210 inyecciones administradas) de las inyecciones se asociaron con una reacción leve en el área de administración. No se notificaron muertes, eventos cardiovasculares mayores, neoplasias malignas, tuberculosis activa, infecciones oportunistas o reacciones anafilácticas [31]. La principal limitación se asocia al pequeño tamaño muestral, que afecta a la generalización de los resultados [5].

Un estudio reciente que comparó la efectividad de ustekinumab con la de etanercept para en el tratamiento de la psoriasis pediátrica, descubrió que ustekinumab era más eficaz a las 12 semanas que etanercept [30].

Actualmente se está llevando a cabo un estudio observacional (NCT03218488) para monitorizar la seguridad a largo plazo de ustekinumab en adolescentes de 12 a 17 años durante 8 años [22, 31].

ANTI-IL23: GUSELKUMAB, TILDRAKIZUMAB Y RISANKIZUMAB

Guselkumab, tildrakizumab y risankizumab son tres anticuerpos monoclonales completamente humanos con especificidad para la subunidad p19 exclusiva de IL-23 [11, 16]. Recientes ensayos clínicos han demostrado en adultos que la inhibición de IL-23p19 da como resultado una resolución rápida de las características clínicas e histológicas asociadas a la psoriasis similar, o incluso mejor que la observada con el bloqueo de IL-17 [16, 22] o con las terapias biológicas convencionales [30].

Guselkumab mostró superioridad clínica en comparación con adalimumab, con un PASI90 en la semana 16 en el 73,3% de pacientes. Aquellos que recibieron tildrakizumab mostraron un PASI90 en la semana 16 en un 52% de los casos. Risankizumab mostró resultados PASI100 en el 48% en la semana 12. Los pacientes fueron seguidos durante 48 semanas después de la última inyección en la semana 16, y una cuarta parte de ellos mostró un PASI100 mantenido [11]. Otro estudio realizó una comparación directa de guselkumab y ustekinumab. En este ensayo, el 51% y el 20% de los pacientes tratados con guselkumab lograron un PASI90 y PASI100 respectivamente; mientras que solo el 24% y el 8% de los pacientes con ustekinumab lograron un PASI90 y PASI100, respectivamente [16]. Los eventos adversos más comunes informados en los ensayos con guselkumab fueron infecciones no graves de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, dolor de cabeza, artralgias, y

reacciones leves en el lugar de la inyección. Los eventos adversos raros incluyeron abscesos de piel o tejidos blandos y cánceres de piel no melanoma [16].

Lamentablemente no hay datos sobre el uso de estos agentes en niños [9, 22] y no se ha publicado hasta la fecha ningún estudio sobre la eficacia y seguridad de éstos en pacientes pediátricos [30]. Afortunadamente estos tres anticuerpos monoclonales están, o muy próximamente estarán, en evaluación en ciertos ensayos clínicos que están reclutando pacientes de ≥ 6 a < 18 años [31]. El más adelantado está programado para finalizar en 2023 [NCT03451851] y pretende evaluar la eficacia y seguridad de guselkumab en relación con etanercept y placebo en pacientes pediátricos con psoriasis en placas [30, 31]. Asimismo, risankizumab está siendo estudiado en varios ensayos clínicos con adolescentes que sufren de DA [33] y en un estudio en relación con ustekinumab para participantes pediátricos con psoriasis de moderada a grave (NCT04435600) [30, 31]. También existe un estudio en marcha para evaluar tildrakizumab [NCT03997786] [31].

ANTI IL-17: SECUKINUMAB, IXEKIZUMAB Y BRODALUMAB

Hasta el momento hay únicamente tres anticuerpos monoclonales humanos dirigidos contra la IL-17 disponibles: secukinumab y ixekizumab que bloquean IL-17A, y brodalumab que está dirigido contra el receptor de IL-17 [11, 16].

Secukinumab fué, en 2015, el primer inhibidor de IL-17A aprobado para la psoriasis moderada/severa en adultos; y un año más tarde se extendió su utilización para la APs y la EA [11, 16, 33]. Existen buenos resultados en adultos, demostrando que más del 75%-80% de los pacientes con psoriasis tratados con secukinumab logran un PASI75, y una parte significativa también logra PASI90 y PASI100 [16]. En el caso de la psoriasis en el rango pediátrico, secukinumab fue aprobado en julio de 2020 por la EMA para su uso en pacientes de 6 a 18 años [5, 31]. Sin embargo, no ha sido aprobado por la FDA [31]. La pauta de dosificación recomendada es la siguiente: 75 mg para pesos < 50 kg y 150 mg como inicio de dosis (se puede aumentar a 300 mg si fuera necesario) para pesos ≥ 50 kg. La administración es subcutánea en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y cada 4 semanas a partir de entonces [31, 36]. El hecho que secukinumab requiera más inyecciones que otros productos biológicos puede suponer un desafío para su aceptación por parte de la población pediátrica. Sin embargo, secukinumab parece tener un menor riesgo de reacciones en el lugar de la inyección [6]. Se debe

considerar la interrupción de secukinumab si los pacientes no responden después de 16 semanas de tratamiento [36].

En contraste, existen relativamente pocas publicaciones en relación a su uso como terapia biológica en la psoriasis infantil. Se reporta el caso de un niño de 4 años de edad con psoriasis pustulosa generalizada que logró una eliminación completa con secukinumab 75mg/semana. En otro caso, un adolescente logró la resolución completa de su psoriasis eritrodérmica grave con secukinumab 150mg en las semanas 1, 2, 3 y 4, y luego cada 4 semanas. Al año de seguimiento, el paciente permaneció libre de recurrencias [33].

Una de las publicaciones más recientes muestra los resultados de un ensayo clínico de fase III de 236 semanas de duración para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de secukinumab en pacientes de 6 a 18 años. Un total de 162 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1:1) para recibir altas o bajas dosis de secukinumab subcutáneo o placebo o etanercept 0,8 mg/kg/semana (hasta un máximo de 50 mg). Los asignados al azar para recibir secukinumab recibieron dosis de la siguiente manera: (a) pacientes que pesaban <25kg recibieron 75 mg para ambos grupos de dosis; (b) los que pesan ≥ 25 a <50kg recibieron 75 mg en el grupo de dosis baja y 150 mg en el grupo de dosis alta; y (c) pacientes que pesen ≥ 50 kg recibieron 150 mg en el grupo de dosis baja o 300 mg en el grupo de dosis alta. Secukinumab se administró en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4 y cada 4 semanas a partir de entonces hasta la semana 232. En la semana 12, los pacientes inicialmente asignados al grupo placebo que no experimentaron una respuesta PASI75 fueron cambiados aleatoriamente a los grupos de secukinumab dosis baja o dosis alta. La eficacia clínica de secukinumab se manifestó rápidamente ya en la semana 4, con un 32,5% de los pacientes que recibieron dosis baja y un 55% de los que recibieron dosis alta (frente al 12,2% de los que recibieron etanercept) experimentando una respuesta PASI75. En la semana 12, ambos grupos de secukinumab fueron superiores a placebo ($p < 0,0001$) al informar una respuesta PASI90 considerablemente mayor (secukinumab a dosis baja 70%, secukinumab en dosis alta al 67,5%, placebo al 2,4%). En ese mismo período de tiempo, el 30% de los pacientes en el grupo de dosis baja y 27,5% en el grupo de dosis alta experimentó una respuesta PASI100; efecto que no se vió en ningún caso del grupo placebo. Al mismo tiempo, ambos grupos de secukinumab demostraron una superioridad significativa ($p < 0.05$) en comparación con etanercept, ya que únicamente el 29,3% lograron una respuesta PASI90. Para la semana 52, las tasas de

persistencia de respuesta PASI75 y PASI90 fueron más altas en los grupos de secukinumab que en el grupo de etanercept. Igualmente, aquellos asignados inicialmente al grupo placebo y que fueron reasignados a recibir secukinumab en la semana 12, lograron niveles de eficacia comparables a los de los pacientes que recibieron secukinumab desde la semana 0. Durante esta fase de 52 semanas, la aparición de eventos adversos fue similar en los diferentes grupos de tratamiento activo (secukinumab en dosis bajas 80,4%, secukinumab en dosis altas 81%, etanercept 82,9%). La mayoría fueron de gravedad leve a moderada: nasofaringitis, cefalea y faringitis. 7 pacientes que recibieron secukinumab y 4 pacientes que recibieron etanercept experimentaron una reacción al el lugar de la inyección. La proporción de pacientes que sufrieron alguna infección por *Candida* en el grupo de secukinumab fue baja (1,8%). No se informaron muertes [30, 31, 36]. Este ensayo (NCT02471144) se encuentra aún en estudio [31] y los resultados serán sumamente importantes en el posicionamiento de secukinumab en el arsenal de tratamiento para la psoriasis pediátrica.

Existe otro ensayo de fase III en desarrollo que tiene como objetivo comparar dosis altas y bajas de secukinumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas (NCT03668613) y está programado para concluirlo en septiembre de 2023. Secukinumab también se está probando en pacientes pediátricos con APs (NCT03031782 y NCT03769168) [31].

Ixekizumab, de la familia del anterior, fue el segundo en aprobarse para la psoriasis de moderada a severa del adulto en 2016 [16, 31]. Actualmente ya está aprobado por la EMA y la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas en pacientes de ≥ 6 a < 18 años [5, 31]. La dosificación aprobada es de 40 mg como dosis inicial y 20 mg a partir de entonces para pesos < 25 kg (no aprobado por la EMA, solo por la FDA); 80 mg como dosis inicial y 40 mg a partir de entonces para pesos ≥ 25 a ≤ 50 kg; y una dosis inicial de 160 mg y 80 mg a partir de entonces para pesos > 50 kg [31]. Se trata de una alternativa potencialmente atractiva contra la psoriasis pediátrica, ya que se administra vía subcutánea cada 4 semanas [5, 31].

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado de fase III de 108 semanas para evaluar la eficacia clínica y la seguridad de ixekizumab en pacientes pediátricos de 6 a 18 años con psoriasis en placas [5, 30, 31]. En el período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados para recibir ixekizumab cada 4 semanas o placebo. Dichas dosis de ixekizumab fueron las siguientes: (a) pacientes que

pesaban < 25 kg recibieron 40 mg; (b) los que pesaban ≥ 25 a ≤ 50 kg recibieron 80 mg; y (c) pacientes que pesaban > 50 kg recibieron dos inyecciones de 80 mg (160 mg). En países donde etanercept ya estaba aprobado para el tratamiento de la psoriasis pediátrica grave, se añadió un brazo adicional con las dosis recomendadas y la aleatorización utilizó una proporción de 2:2:1 (ixekizumab, etanercept, placebo). Desde la semana 12 hasta la 60, los asignados inicialmente para recibir ixekizumab o placebo continuaron o comenzaron respectivamente, con ixekizumab cada 4 semanas. Los inicialmente programados para recibir etanercept cambiaron a ixekizumab cada 4 semanas después de un período de lavado de 8 semanas. Un total de 171 pacientes formaron parte del estudio. Se observaron diferencias significativas ($p < 0,001$) ya en la semana 1 [5, 31], con el 36% de los pacientes que recibieron ixekizumab y solo el 7% de los que recibieron placebo reportando una respuesta PASI50. En la semana 12, 89% de los pacientes tratados con ixekizumab alcanzaron una respuesta PASI75 en comparación con 25% de los pacientes con placebo ($p < 0,001$). En los países donde etanercept ya estaba aprobado, ixekizumab demostró ser superior a etanercept en la semana 12 por obtener un resultado PASI100 sustancialmente mayor (ixekizumab 61% vs etanercept 17%; $p < 0,001$). Las respuestas informadas en la semana 12 mejoraron o se estabilizaron hasta la semana 48. El análisis de datos de seguridad reveló que del grupo de pacientes que recibió al menos una inyección de ixekizumab, 161 pacientes (82%) desarrollaron al menos un efecto adverso; de los cuales la gran mayoría fueron leves o moderados. Los más comunes en todos los grupos fueron infecciones, y dos pacientes informaron infecciones graves (una de otitis media aguda y otra de amigdalitis). No se reportaron muertes, anafilaxias o infecciones oportunistas. El período de extensión de este ensayo de fase III de 108 semanas (NCT03073200) está todavía en curso [31].

Un varón de 15 años comenzó con éxito un régimen de inyecciones subcutáneas de ixekizumab tras el fracaso del tratamiento con MTX, etanercept, adalimumab y ustekinumab [28]. Ixekizumab también se está siendo probando en pacientes pediátricos con APs en un ensayo clínico de fase III (NCT04527380) programado para completarse en febrero de 2025 [31].

Por último, brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige al receptor de IL-17 tipo A [11, 16, 31] y fue aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave del adulto en 2017 [16]. Brodalumab muestra en adultos buenas tasas de respuesta y un control clínico post-suspensión aceptable [11].

Actualmente se está evaluando en la población pediátrica, con dos ensayos clínicos en curso o que comenzarán pronto (NCT03240809 y NCT04305327) [31].

La información de seguridad disponible para secukinumab, ixekizumab y brodalumab es positiva [16]. Los efectos bajo el bloqueo de IL-17 incluyen nasofaringitis, dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior y artralgias; así como infecciones mucocutáneas por *Candida albicans* [11, 16] más frecuentes que en pacientes que reciben etanercept [11]. No obstante, las infecciones fúngicas no resultan de gravedad y no han requerido la interrupción del tratamiento. El riesgo de reactivación de la tuberculosis se considera pequeño bajo terapias biológicas distintas de anti-TNF α [11]. Un hecho a recalcar es la posible asociación de la inhibición de la IL-17 y los trastornos gastrointestinales, dado que las pruebas de secukinumab y brodalumab para el tratamiento de la EII provocaron un empeoramiento considerable de los síntomas en algunos pacientes. Este último dato motiva a contraindicar los anti-IL-17 en pacientes con EC concomitante [11, 16].

4.5.4.3. Datos de seguridad de los productos biológicos en la psoriasis pediátrica

Teniendo en cuenta la escasez de literatura sobre el uso de productos biológicos en la psoriasis pediátrica, gran parte de los datos de seguridad se han extraído de acuerdo a su uso en otras indicaciones, como la AIJ o la EC. Sin embargo, en los últimos años, también se han publicado algunos estudios sobre el perfil de seguridad y efectos secundarios de los productos biológicos en la psoriasis infantil [32].

En una reciente revisión retrospectiva sobre la seguridad de la terapia sistémica en la psoriasis pediátrica, el 38,7% de los pacientes reportaron uno o más efectos adversos con el uso de agentes biológicos. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron el efecto adverso informado con mayor frecuencia con un 18,9%, seguido de infecciones (principalmente de la vía aérea) en un 11,3%. La tasa de infección fue mayor para adalimumab (15,8%) que para etanercept (8,8%). Solo el 2,8% de los pacientes informaron eventos adversos que requirieron la interrupción de la terapia [32].

En 2017 se llevó a cabo un estudio con motivo de comparar la seguridad de las terapias sistémicas (biológicos vs otros tratamientos sistémicos no biológicos) en la psoriasis pediátrica de moderada a grave. Se incluyeron 390 pacientes en total, y se administró MTX a 270, biológicos a 106, y en el resto se utilizó CYA, ácido

fumárico o ACT. El 48% de los pacientes tratados con MTX mostraron más de un efecto adverso (problemas gástricos, anomalías en las pruebas de laboratorio...) mientras que en el grupo de los biológicos, solo el 18% sufrió como único efecto adverso la reacción en el lugar de inyección [24]. En 2020, se realizó una comparativa entre las terapias biológicas y el MTX con el objetivo de evaluar la opción terapéutica más potente en la psoriasis pediátrica de moderada a severa. Del estudio, 163 pacientes fueron tratados con MTX mientras que 47 pacientes recibieron terapia biológica. Ambos grupos mostraron mejoría significativa, pero los productos biológicos fueron superiores en términos de eficacia y seguridad. La mayoría de los pacientes con MTX abandonaron la terapia debido a los efectos adversos. Paralelamente, muy pocos pacientes con biológicos interrumpieron su tratamiento [24].

Otra revisión retrospectiva reciente informó de menores reacciones adversas relacionadas con inhibidores de $TNF\alpha$ que con MTX en niños con psoriasis [32, 34]. Por el contrario, una de las reacciones adversas más características y estrechamente relacionada con los inhibidores $TNF\alpha$ son las lesiones cutáneas psoriasiformes o psoriasis paradójica [34, 37]. Hasta la fecha, no existe una explicación concluyente de la patogenia de este efecto adverso. Un estudio retrospectivo identificó 4564 pacientes pediátricos tratados con inhibidores de $TNF\alpha$, de los cuales 210 (4,6%) desarrollaron psoriasis paradójica siendo infliximab el fármaco más relacionado (8,3%), seguido de adalimumab (3,3%). La mayoría de los pacientes pueden continuar con su terapia original y las lesiones se resuelven con terapias tópicas o sistémicas [37].

Otra forma de evaluar la seguridad a largo plazo es observar los registros sanitarios de los pacientes. PSOLAR es uno de los estudios observacionales en curso más grandes y muestra que el uso de terapia biológica no es un predictor significativo de eventos adversos severos como infecciones significativas, muerte, eventos cardíacos mayores o malignidad en comparación con el tradicional tratamiento sistémico. En cambio, la comorbilidad previa de enfermedad cardiovascular, malignidad y de infección significativa si son predictores de futuros eventos cardíacos mayores, malignidad e infecciones significativas [32].

Recientes estudios comparativos retrospectivos han proporcionado información sobre la eficacia en la vida real de los productos biológicos en niños. Uno de estos estudios mostró que hasta el 72% de los niños que fueron tratados con productos biológicos

no hubieran sido elegibles como parte de un ensayo clínico debido a las comorbilidades, límites de edad, tipo clínico de psoriasis, tratamientos concomitantes, criterios de gravedad, etc. Sin embargo, los perfiles de tolerancia reportados en el mundo real fueron similares a los informados en ensayos clínicos [29].

Un relevante problema de seguridad es el aumento del riesgo de desarrollar tumores malignos, incluidos trastornos linfoproliferativos; de especial interés en niños por tener que continuar el tratamiento durante la adolescencia hasta la edad adulta. Datos en los adultos apoyan favorablemente el perfil de seguridad de los productos biológicos en términos de riesgo de desarrollar malignidad. Sin embargo, tales datos no están claros en la población pediátrica [32]. Como ejemplo, aunque los inhibidores del TNF α llevan advertencias por tener un mayor riesgo de linfoma y otras neoplasias malignas en poblaciones pediátricas, no ha sido establecida una clara relación entre el grupo de fármacos y la malignidad [33].

Finalmente, el desarrollo de anticuerpos antidrogas (AAD) puede hacer que la enfermedad se convierta en refractaria a tratamientos biológicos. Los AAD se asocian con un mayor riesgo de reacciones a la infusión, con una eliminación más rápida del fármaco y con una menor respuesta. La estrategia preventiva principal consiste en tomar la medicación en intervalos de tiempo fijos y regulares, propiciando una concentración mínima terapéutica estable. Los inmunomoduladores concomitantes, como el MTX, pueden reducir la inmunogenicidad de los AAD pero el uso de MTX con productos biológicos no se ha estudiado de forma exhaustiva [27]. Por último, existe la posibilidad de que enfermedades muy resistentes a tratamientos de elevada potencia pueden deberse a un mal diagnóstico; en ese caso, se debería reconsiderar el contexto clínico del paciente [27].

5. CONCLUSIONES

La psoriasis es más que una enfermedad de la piel. Se trata de un proceso inflamatorio crónico y sistémico que puede llegar a ser extremadamente debilitante. Pese a tener una prevalencia menor en la edad pediátrica que en la edad adulta, este hecho no debe ser despreciable, ya que el impacto en la salud física y mental es probablemente más prominente en este grupo etario. Se debe comprender que la dermatosis infanto-juvenil establece ciertas características clínicas y etiológicas que lo diferencian de los tipos clínicos estudiados en la mayoría de edad; y que es por ello

que históricamente el abordaje pediátrico ha supuesto, y aún supone, un desafío de gran envergadura.

A lo largo de las últimas décadas se ha empleado un gran esfuerzo en estudiar los mecanismos etiopatogénicos de la psoriasis. El reciente descubrimiento que posiciona al eje inflamatorio TNF α -IL-23-Th17 como principal origen de la enfermedad ha abierto numerosos horizontes de investigación. Hemos presenciado un enorme avance en este ámbito, al pasar de interpretar la psoriasis como una patología del queratinocito, a entenderla como una patología del linfocito. La prueba que evidencia ésta hipótesis se encuentra en el éxito de las nuevas terapias dirigidas a estas novedosas dianas.

La población pediátrica con psoriasis de gravedad de moderada a severa requiere un abordaje sistémico en la gran mayoría de los casos. Durante décadas, el uso de primera línea de terapias tradicionales no biológicas (MTX, CYA y ACT) ha sido común en este tipo de pacientes, a pesar de que ninguno de los citados esté aprobado por la EMA en Europa o la FDA en Estados Unidos y Canadá. Sin embargo, el progreso en la comprensión de la fisiopatogenia de la enfermedad y el avance de la biotecnología han supuesto la aparición de un brazo terapéutico diferente y novedoso. Los agentes biológicos han cambiado por completo el paradigma de tratamiento de la psoriasis de moderada a grave en pacientes adultos, y cada vez existe más evidencia de que éste hecho es trasladable a la población pediátrica. Los primeros datos disponibles incluían a los inhibidores TNF α , lo que convierte a etanercept y adalimumab en los primeros medicamentos aprobados en poblaciones pediátricas con psoriasis. Actualmente, también se han aprobado ustekinumab, inhibidor de la subunidad p40 de IL12 e IL23; y secukinumab e ixekizumab, agentes anti-IL17. Estos grupos de agentes biológicos son extremadamente importantes, no sólo por su eficacia en el tratamiento de la placa más severa de psoriasis, sino también por su perfil de seguridad positivo. Carecen de muchas de las toxicidades de los agentes tradicionales, no parecen producir más efectos adversos y requieren un plan de dosificación más espaciado y conveniente, sin un control de laboratorio tan estricto. Tienen como objetivo controlar la enfermedad fijando la dosis al nivel eficaz más bajo con la menor toxicidad posible; que es en definitiva la regla general ante cualquier manejo terapéutico, especialmente en estos niños que probablemente requieran un abordaje a largo plazo. Todos estos factores deberían convertirlos en una opción atractiva para el tratamiento de la psoriasis en esta edad.

Por el contrario, los productos biológicos también tienen inconvenientes. Se trata de una medicación económicamente costosa y supone una accesibilidad limitada en la mayoría de los países. Asimismo, la vía de administración subcutánea mediante inyecciones repetidas puede ser difícil de llevar a cabo en pacientes pediátricos, pudiendo afectar seriamente la adherencia al tratamiento y derivar en un mal control de la enfermedad. La educación juega un papel clave en este último punto.

Cabe destacar que la principal desventaja de las terapias biológicas es el desconocimiento de los potenciales riesgos a largo plazo, especialmente aquellos relacionados con la toxicidad orgánica acumulativa y la malignización; aspectos que cobran gran énfasis en este grupo etario ya que es muy probable que sean pacientes que requieran tratamiento durante toda su vida.

Finalmente, es preciso comentar que el manejo de la psoriasis pediátrica no atañe únicamente a las cuestiones relacionadas directa y estrictamente con la psoriasis. Estos pacientes deben ser tratados desde una perspectiva global, adaptada según su edad y su sexo; así como teniendo en cuenta las características clínicas, topográficas y de gravedad de la enfermedad, no solo en su esfera física, si no en la psicológica y educativa también. Además, no debemos olvidarnos de las múltiples comorbilidades que suelen asociar estos pacientes, incluidas las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico, la depresión y las patologías de naturaleza autoinmune. Será interesante averiguar si el tratamiento precoz con los productos biológicos conduce a una reducción significativa del proceso inflamatorio sistémico y tiene un efecto positivo sobre estas enfermedades en los niños.

La principal limitación de este trabajo incluye la relativa falta de literatura que existe respecto al abordaje terapéutico en términos de terapias biológicas en pacientes pediátricos con psoriasis moderada o severa. Afortunadamente, están ahora mismo en curso múltiples ensayos clínicos, estudios y proyectos para identificar y perfilar opciones más efectivas y específicas contra la psoriasis. Con el tiempo seguirán apareciendo nuevas dianas terapéuticas y diferentes vías de administración, así como nuevas moléculas y alternativas terapéuticas potencialmente viables. Está claro que los próximos años serán esenciales para sostener estas conclusiones y proponer un plan terapéutico optimizado para los niños y niñas que sufren de psoriasis.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Mahé E. Childhood psoriasis. *European Journal of Dermatology*. 2016;26(6):537-548.
2. Dand N, Mahil S, Capon F, Smith C, Simpson M, Barker J. Psoriasis and Genetics. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(3):55-65.
3. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2018;55(3):379-390.
4. Hawkes J, Chan T, Krueger J. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(3):645-653.
5. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(6):555-562.
6. Mahé E, Gnossike P, Sigal M. Le psoriasis de l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(7):778-86.
7. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2010;76(4):357.
8. Clabaut A, Viseux V. Prise en charge du psoriasis de l'enfant. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2010;137(5):408-415.
9. Pietrzak A, Grywalska E, Walankiewicz M, Lotti T, Roliński J, Myśliński W et al. Psoriasis and metabolic syndrome in children: current data. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2017;42(2):131-136.
10. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu J. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2021;22(4):425-442.
11. Trüeb R. Therapies for childhood psoriasis. *Current Problems in Dermatology*. 2009;38:137-159.
12. Lavaud J, Mahé E. Proactive treatment in childhood psoriasis. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2020;147(1):29-35.

13. Cline A, Berg A, Bartos G, Strowd L, Feldman S. Biologic Treatment Options for Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis-A Review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 2020;13(6 Suppl):S33-S38.
14. Lansang P, Bergman J, Fiorillo L, Joseph M, Lara-Corrales I, Marcoux D et al. Management of pediatric plaque psoriasis using biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(1):213-221.
15. Furue M, Furue K, Tsuji G, Nakahara T. Interleukin-17A and Keratinocytes in Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(4):1275.
16. Relvas M, Torres T. Pediatric Psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;18(6):797-811.
17. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, Sugarman J, Hebert A, Friedlander S et al. Pediatric psoriasis: Evolving perspectives. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(2):170-181.
18. Lavaud J, Mahé E. Scores de sévérité dans le psoriasis de l'enfant: revue systématique de la littérature. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2019;146(12):771-782.
19. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(6):1475.
20. Garritsen F, Kraag D, de Graaf. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2017;42(5):536-538.
21. Sun H, Phan K, Paller A, Sebaratnam D. Biologics for pediatric psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Dermatology*. 2022;39(1):42-48.
22. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis – efficacy and safety. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018;17(1):9-16.
23. . D'Adamio S, Silvaggio D, Massaro A, Lombardo P, Bianchi L, Talamonti M et al. Pharmacotherapeutic management of psoriasis in adolescents and children. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(14):1777-1785.
24. Kittler N, Cordoro K. Pediatric Psoriasis Comorbidities. *Skin Therapy Letter*. 2020;25(5):1-6.

25. Kelly K, Ewulu A, Emmerich V, Heron C, Feldman S. Refractory Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis: The Importance of Therapeutical Adherence and Biological Management. *Biomedicines*. 2021;9(8):958.
26. Burden-Teh E, Thomas K, Ratib S, Grindlay D, Adaji E, Murphy R. The epidemiology of childhood psoriasis: a scoping review. *British Journal of Dermatology*. 2016;174(6):1242-57.
27. Kaushik S, Lebwohl M. Psoriasis: Which therapy for which patient. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80(1):43-53.
28. Mahé E, Amy De La Bretèque M, Phan C. Perspectives on the pharmacological management of psoriasis in pediatric and adolescent patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(7):807-819.
29. Farber EM, Nall L. Childhood psoriasis. *Cutis*. 1999;64(5):309-14.
30. Kim H, Kang S, Kim J, Park C, Chung B. Pediatric Psoriasis: From New Insights into Pathogenesis to Updates on Treatment. *Biomedicines*. 2021;9(8):940.
31. Goenaga-Vázquez Y, Lauck K, Hebert A. Therapeutic challenges in managing pediatric psoriasis. *International Journal of Women's Dermatology*. 2021;7(3):314-318.
32. Nogueira M, Paller AS, Torres T. Targeted Therapy for Pediatric Psoriasis. *Paediatr Drugs*. 2021;23(3):203-212.
33. Aslam N, Saleem H, Murtazaliev S, Quazi S, 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.
34. Cyrenne B, Parpia A, Sibbald C. Paradoxical psoriasis in pediatric patients: A systematic review. *Pediatric Dermatology*. 2021;38(5):1086-1093.
35. Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2020;19(4):433-438.
36. Nguyen Q, Starling C, Hebert A. The Use of TNF α Inhibitors in Treating Pediatric Skin Disorders. *Paediatric Drugs*. 2020;22(3):311-319.

37. Blair H. Secukinumab: A Review in Moderate to Severe Pediatric Plaque Psoriasis. *Paediatric Drugs*. 2021;23(6):601-608.
38. Nestle F, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(5):496-509.