

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Respondedores de larga duración al tratamiento
biológico con anti-TNF (Etanercept) en psoriasis
moderada-severa: experiencia en el Hospital de
Basurto

Estudio de casos

Autor:
Imanol Esteras Etxebarria
Directora:
Rosa Izu Belloso

© 2020, Imanol Esteras Etxebarria

Leioa, 6 de abril de 2020

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	<i>PSORIASIS</i>	1
1.1.1	Epidemiología.....	1
1.1.2	Patogenia	1
1.1.3	Clínica.....	2
1.1.4	Gravedad.....	9
1.1.5	Tratamiento.....	10
1.2	<i>ETANERCEPT: ANTI-TNF</i>	17
1.2.1	Molécula.....	17
1.2.2	Mecanismo de acción	17
1.2.3	Posología y forma de administración	18
1.2.4	Eficacia	18
1.2.5	Seguridad.....	19
1.2.6	Supervivencia del fármaco	20
2.	OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	21
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1	<i>TIPO DE ESTUDIO</i>	22
3.2	<i>POBLACIÓN DE ESTUDIO</i>	22
3.3	<i>RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN</i>	22
3.4	<i>RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS</i>	23
3.5	<i>ANÁLISIS DE LOS DATOS</i>	23
4.	RESULTADOS	24
4.1	<i>DISTRIBUCIÓN POR SEXO</i>	24
4.2	<i>EDAD AL DIAGNÓSTICO</i>	24
4.3	<i>PRESENCIA DE COMORBILIDADES</i>	25
4.4	<i>TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS</i>	26
4.5	<i>EVOLUCIÓN DEL PASI DURANTE EL TRATAMIENTO</i>	28
4.5.1	PASI 16 semanas	29
4.5.2	PASI 24 semanas.....	30
4.5.3	PASI 52 semanas	32
4.6	<i>EFECTOS ADVERSOS</i>	33
4.7	<i>MOTIVO SUSPENSIÓN</i>	34
4.8	<i>TRATAMIENTO POSTERIOR</i>	35
4.9	<i>SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO</i>	36
5.	DISCUSIÓN	37
5.1	<i>DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO</i>	37
5.2	<i>DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES</i>	37
5.3	<i>TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS</i>	38

5.4	<i>EFICACIA Y SEGURIDAD</i>	38
5.4.1	Eficacia	38
5.4.2	Seguridad.....	39
5.5	<i>TRATAMIENTO POSTERIOR NRLD</i>	40
5.6	<i>SUPERVIVENCIA DEL TRATAMIENTO</i>	40
6.	CONCLUSIONES	42
7.	BIBLIOGRAFÍA	43

ABREVIATURAS

- CEIC (Comité Ético de Investigación)
- Células NK (natural killer)
- Fc (Fracción constante)
- HUB (Hospital Universitario de Basurto)
- HTA (Hipertensión arterial)
- Ig (Inmunoglobulina)
- IL (interleucina)
- NRI (non-responder imputation)
- NRLD (no respondedores de larga duración)
- OSI (organización sanitaria integrada)
- PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
- PDE-4 (inhibidor de fosfodiesterasa 4)
- PUVA (psoraleno combinado con ultravioleta A)
- RLD (respondedores de larga duración)
- SAHOS (Síndrome de apnea/hipopnea Obstructiva del Sueño)
- S.c (subcutánea)
- STAT (signal transducer and activator of transcription)
- Th (linfocitos T helper)
- TNFa (factor de necrosis tumoral alfa)
- UVB-BE (ultravioleta B de banda estrecha)

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PSORIASIS

1.1.1 Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad que afecta alrededor del 2% de la población mundial, lo que la convierte en la enfermedad cutánea más frecuente. Es una enfermedad universal, aunque su prevalencia varía en las diferentes poblaciones y parece que va en aumento en la raza caucásica, se sitúa entre el 1,5 y el 3%, siendo inferior en los asiáticos, los afroamericanos y los indios. En España se estima en un 1,17% y 1,43%, siendo semejante en ambos sexos y más frecuente en las regiones centrales y secas del país. En la región norte de clima húmedo y frío (Asturias, Cantabria, Galicia y País Vasco), las cifras estimadas oscilan entre 2,2% y 2,5% sin diferencias significativas entre ellas. Un inicio precoz de la enfermedad suele significar peor pronóstico, siendo en este caso la enfermedad más extensa, más severa y con peor respuesta al tratamiento.^{1,2,3,4}

1.1.2 Patogenia

Es una enfermedad inflamatoria crónica de base inmunológica en la que intervienen tanto elementos de la respuesta inmune innata, como de la respuesta adaptativa. Entre los primeros se encuentran las células dendríticas presentadoras de antígenos, los queratinocitos, los neutrófilos, macrófagos y las células NK (natural killer); entre los segundos, los linfocitos T CD4+ y CD8+.⁵

En las etapas iniciales y de exacerbación de la psoriasis se observa una activación de las células dendríticas de la dermis y la epidermis. Estas células producen citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y la IL-23, que promueven el desarrollo de las subpoblaciones de células T, Th1 y Th17, las cuales secretan mediadores que contribuyen a los cambios vasculares y epidérmicos patológicos presentes en la psoriasis.⁵

Por otro lado, también intervienen factores genéticos y ambientales. Existe un patrón de herencia autosómica dominante, produciéndose una elevada agregación familiar.

Sobre esta base genética actuarían determinados factores desencadenantes a través de estímulos suficientemente fuertes como para producir cambios inflamatorios en forma de placas de psoriasis, como lo agentes infecciosos (estreptococos, estafilococos, VIH y candidiasis), los traumatismos (fenómeno de Koebner), algunos fármacos (betabloqueantes, el litio y los antiinflamatorios no esteroideos) y el estrés psíquico, que los propios pacientes identifican como responsable de muchos de sus brotes.¹

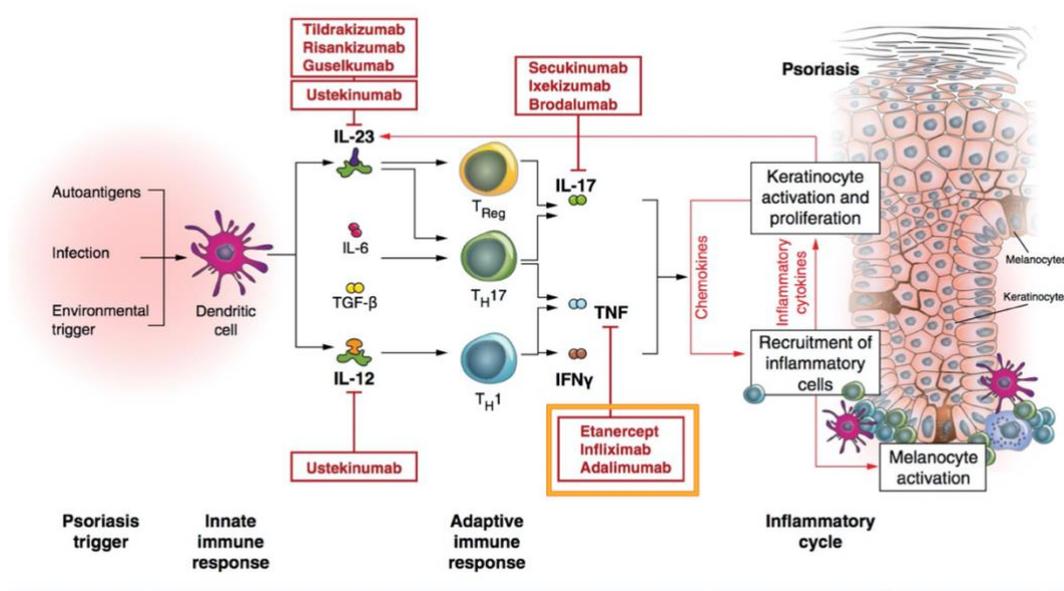


Figura 1. Etiopatogénesis de la psoriasis.¹⁷

1.1.3 Clínica

La psoriasis es una enfermedad eritematodescamativa crónica, con múltiples formas clínicas. Presenta una elevada prevalencia en la población general, tratándose en la mayoría de los casos de cuadros leves limitados en cuanto a extensión corporal. La presentación clínica puede ser muy heterogénea, diferenciándose clásicamente varios tipos: en placas, invertida, en gotas, pustulosa o palmoplantar. Estos tipos pueden superponerse, no siendo excluyentes entre ellos⁶. Otros signos que ayudan al diagnóstico son el fenómeno isomórfico de Koebner (aparición de lesiones en áreas de

traumatismos), la hipopigmentación postinflamatoria, el signo del rocío hemorrágico de Auspitz (sangrado puntiforme tras la retirada de las escamas) y la presencia de pits ungueales.¹⁰

- Psoriasis en placas

Se trata del tipo más frecuente, abarcando hasta el 90% de los casos. Característicamente se observan placas eritematosas infiltradas con descamación blanca «nacarada» que puede llegar a formar gruesas costras (**Figura 2**). Puede afectar a zonas localizadas o a grandes porcentajes de la superficie corporal. Las zonas afectadas con más frecuencia son las de extensión de extremidades, región tibial anterior, cuero cabelludo, zona retroauricular, periumbilical o perianal, aunque puede aparecer en cualquier localización, incluso en mucosas. En algunos casos llega a provocar alopecia de tipo no cicatricial. Hasta en la mitad de los casos puede asociarse afectación ungueal, con lesiones en las uñas de las manos y/o los pies; en estos casos se puede observar pitting en la lámina ungueal, onicolisis, leuconiquia o decoloración amarillenta (mancha de aceite).⁶

En formas graves se puede encontrar distrofia completa de las uñas, que puede llegar a afectar a la vida diaria. La afectación articular (artritis psoriásica) se ha descrito asociada al daño ungueal en hasta el 90% de los casos.⁶



Figura 2. Placas características de psoriasis en localización típica. (Fuente: dermatoweb atlas)^[16]

Las formas más graves con amplias zonas afectadas pueden evolucionar a cuadros de eritrodermia, con eritema y descamación generalizados en más del 90% de la superficie corporal (**Figura 2**). Estos casos son poco frecuentes, y suelen estar en relación con la suspensión brusca de corticoterapia sistémica o inicio de toma de fármacos que empeoran la enfermedad.⁶

- Psoriasis invertida

Psoriasis que, en lugar de afectar la localización habitual de zonas de extensión afecta sobre todo a grandes pliegues. Debido a las características de humedad local y fricción, la morfología de las lesiones cutáneas es diferente, con ausencia de descamación y costras, así como marcado eritema. En muchos casos, el diagnóstico se puede demorar debido a esta variabilidad clínica; por otra parte, puede ser complicado establecer la diferencia con intertrigos irritativos o candidiásicos.⁶



Figura 3. Psoriasis invertida en pliegue interglúteo y pliegue perianal. (Fuente: servicio dermatología HUB)[16]

· Psoriasis en gotas

También conocida como psoriasis guttata, se presenta típicamente como múltiples placas eritematodescamativas de pequeño tamaño (**Figura 4**). La descamación suele ser fina y las lesiones poco infiltradas. Se localiza sobre todo en el tronco, aunque puede afectar a toda la superficie corporal. El comienzo o los brotes posteriores están precedidos en muchos casos de infecciones tipo faringoamigdalitis (generalmente de origen estreptocócico).⁵

Existen similitudes entre los antígenos estreptocócicos y los de los queratinocitos que pueden explicar este efecto. Esta forma de psoriasis en gotas es la más frecuente en la edad pediátrica. Un tercio de estos casos presentarán psoriasis en placas en la vida adulta.⁶



Figura 4. Brote de psoriasis en gotas en paciente con bronquitis (Fuente: Servicio Dermatología HUB)^[16]

· Psoriasis pustulosa

La presencia de pústulas estériles caracteriza esta modalidad de psoriasis, que presenta una evolución típicamente más rápida. La existencia de grados elevados de inflamación local en la piel, con grandes acumulaciones de neutrófilos, produce la aparición de estas lesiones pustulosas, que pueden llegar a confluir creando ampollas e incluso auténticos «lagos de pus». Esta forma clínica es considerada más inestable y, por definición, de mayor gravedad.⁶

Podemos distinguir dos formas: localizada o generalizada.

La forma localizada presenta 2 variantes:

- Pustulosis palmoplantar: placas eritematosas con pústulas de predominio centrífugo. Suele confundirse con piodermatitis, pero las pústulas primariamente son estériles aunque pueden sobreinfectarse secundariamente.

- Acrodermatitis continua de Hallopeau : afectación predominante de los dedos con aparición de múltiples pústulas. En formas graves puede llegar a producirse osteólisis con afectación de las falanges distales.



Figura 5. Psoriasis pustulosa palmoplantar. (Fuente:dermatoweb atlas)[16]

La forma generalizada presenta afectación de grandes extensiones de superficie corporal, con brotes o empeoramientos bruscos y afectación sistémica con fiebre o malestar. Esta afectación generalizada puede llevar a cuadros graves con alteraciones de la termorregulación e inestabilidad hemodinámica en pacientes pluripatológicos.



Figura 6. Brote de psoriasis pustulosa generalizada con detalle de borde pustuloso. (Fuente: dermatoweb atlas)[16]

· Psoriasis palmoplantar

La afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies en pacientes con psoriasis puede darse en combinación con la afectación de otras zonas del cuerpo o de forma aislada.

Suele aparecer eritema y descamación, formándose fisuras dolorosas con frecuencia (**Figura 7**). Esta localización se asocia a una considerable afectación de la calidad de vida, debido a que dificulta las actividades manuales e incluso la deambulaci6n.



Figura 7. Psoriasis palmoplantar con fisuras hemorrágicas (Fuente: dermatoweb atlas)^[16]

Artritis psoriásica

La presentan entre un 10-30 % de los pacientes que padecen psoriasis cutánea y especialmente aquellos que tienen afectación ungueal. La artritis psoriásica (existen varias formas clínicas) afecta a las articulaciones presentando síntomas inflamatorios como dolor, hinchazón, calor, dificultad en el movimiento de la articulación inflamada y con el paso del tiempo hay una posibilidad de deformación. Su inicio es lento y en cada paciente se manifiesta de una forma diferente. La afectación por sexos es homogénea. En ocasiones, la artritis psoriásica puede relacionarse con afectación ocular (especialmente uveítis) ,o enfermedad inflamatoria intestinal. 7

1.1.4 Gravedad

La psoriasis presenta una importante variabilidad clínica entre pacientes, y en diferentes momentos del tiempo en un mismo paciente.

Atendiendo a su gravedad en relación a la superficie corporal afectada tenemos psoriasis: 8

- **Leve:** Cuando afecta a menos del 3% de la superficie cutánea. No altera la calidad de vida del paciente. Se suele controlar con tratamiento tópico. Más del 50% de los pacientes presentan una psoriasis leve.
- **Moderada:** Cuando afecta entre el 3 y el 10% de la superficie cutánea. Altera la calidad de vida del paciente. Requiere tratamiento tópico y tratamiento sistémico (lo más frecuente fototerapia). Alrededor de un 30% de los pacientes presentan este grado de afectación.
- **Grave:** Cuando afecta más del 10% de la superficie cutánea. Altera la calidad de vida del paciente significativamente. Requiere tratamiento sistémico, especialmente tratamiento biológico. Entre un 10-20% de los pacientes tienen psoriasis grave.

Hay otros métodos más complejos para valorar la intensidad de la psoriasis. El procedimiento más utilizado es el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis, Psoriasis Area and Severity Index (PASI): valora la extensión, eritema, el grosor y la descamación de las placas, y mediante una fórmula se obtiene una calificación. Si la puntuación va entre 1 y 5 se considera que es psoriasis leve, si ésta va de 5 a 10 es moderada, y si es superior a 10, se considera grave. El objetivo principal de los estudios es conocer el porcentaje de pacientes que alcanzan por lo menos el 75 % de mejoría en su PASI (PASI-75).8

En la valoración de la severidad deben tenerse en cuenta, además, otros parámetros tales como el grado de respuesta al tratamiento inicial, la afectación de áreas visibles o de las áreas genitales, y la presencia o ausencia de síntomas que pueden requerir, en ocasiones, tratamiento sistémico.5

Además de la gravedad, es importante tener en cuenta el grado de actividad de la enfermedad. Se consideran signos de enfermedad altamente activa: la aparición de

lesiones nuevas en intervalos cortos, la expansión de las lesiones existentes, o las recurrencias múltiples después del tratamiento.⁵

Las formas más graves de la enfermedad son la eritrodérmica y la pustulosa generalizada.⁵

1.1.5 Tratamiento

No existe un tratamiento que cure la enfermedad, pero sí que se pueda controlar y que los síntomas se reduzcan significativamente. El paradigma terapéutico se basa en la elección del tratamiento más eficaz y con el mayor perfil de seguridad para cada paciente de manera individual, con el fin de brindarle lo más rápido posible una mejor calidad de vida.⁹ En los últimos años el tratamiento para la psoriasis ha sufrido una auténtica revolución (**Figura 8**).

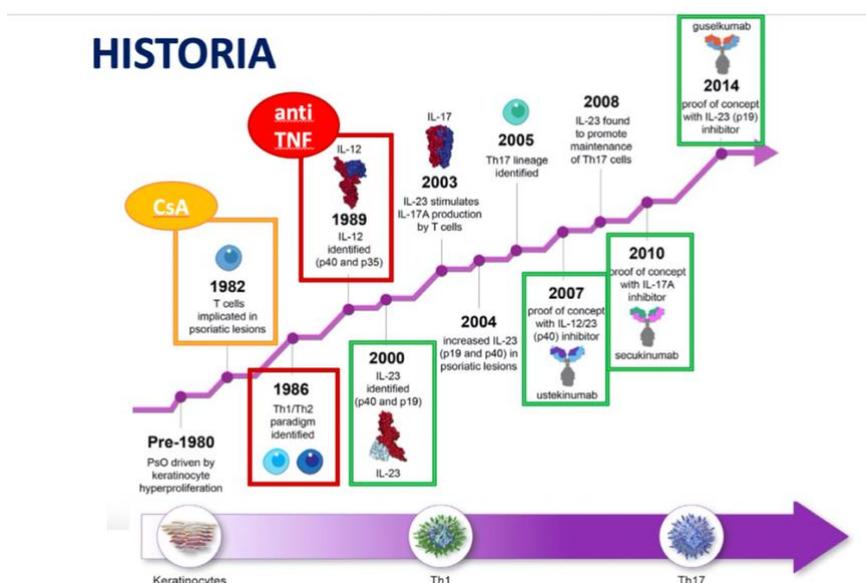


Figura 8. Secuencia temporal histórica de aparición de los principales tratamientos en la psoriasis. IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral alfa.

Se debe tener en cuenta una serie de factores a la hora de elegir el tratamiento adecuado:⁹

- Tipo de psoriasis
- Gravedad y extensión
- Compromiso de determinadas áreas
- Antecedentes

- Comorbilidades
- Sexo y edad del paciente
- Estado de salud general
- Ingesta de medicamentos y drogas
- Actividad laboral
- Antecedentes y respuesta a terapias previas
- Dificultades para realizar los tratamientos
- Accesibilidad al tratamiento
- Factores económicos

La respuesta a cada tratamiento es muy variable de una persona a otra. En ocasiones, la psoriasis se hace resistente a un tratamiento, que deja de ser efectivo, y por lo tanto debe cambiarse por otro. Por todo ello, es muy importante la personalización del tratamiento. Por lo general, si la afectación es leve o moderada, se inicia con un tratamiento tópico. Si estos no son efectivos o la gravedad del caso lo requiere, se pasa a la fototerapia o al tratamiento sistémico. El criterio es usar primero los tratamientos con menos efectos secundarios y sólo pasar a otros más agresivos si los primeros fracasan.¹¹

Existen varios tipos de tratamientos para la psoriasis:

1.1.5.1 Tópicos

Brindan una mejoría adecuada de los síntomas en los casos ligeros y moderados. Generalmente se usan combinado con fototerapia y tratamiento sistémico. Los fármacos más frecuentemente usados son los esteroides tópicos y los análogos de la vitamina D que tienen acción antiproliferativa sobre los queratinocitos. ⁵

1.1.5.1.1 Corticosteroides

Se han empleado desde hace décadas en la psoriasis. Entre sus efectos destacan la actividad antiinflamatoria, antiproliferativa, inmunosupresora y antiangiogénica. Son muy útiles, fáciles de emplear y seguros; además presentan buenos resultados en cuanto a eficacia en formas leves o moderadas. Se aplicarán una vez al día y se recomienda empezar con corticoides de potencia media o alta (por ejemplo,

betametasona o clobetasol), ya que la absorción es limitada en placas hiperqueratósicas. No obstante, en zonas de piel fina (cara y pliegues) deben usarse potencias inferiores. Una vez lograda la mejoría inicial, se han descrito buenos resultados con pautas de mantenimiento, con aplicación de 3 días por semana o incluso semanal.⁵

Presentan un buen perfil de seguridad, pero debemos prestar atención al uso crónico, ya que el principal efecto adverso es la atrofia cutánea a largo plazo.⁶

1.1.5.1.2 Derivados de vitamina D

Dentro de estos últimos, los más usados son el calcitriol (derivado natural de la vitamina D), el calcipotriol y el tacalcitol. Aunque son beneficiosos y de menor riesgo que los esteroides, son menos efectivos que éstos y bastante más caros.

Presentan actividad inmunorreguladora, disminuyendo la actividad de los linfocitos T localmente; asimismo reducen la proliferación de queratinocitos induciendo una mejoría en las lesiones de psoriasis. Existen muchos estudios que muestran buenos resultados y seguridad de estos fármacos, siendo solo menos eficaces que los corticoides tópicos más potentes.

Desde hace varios años se han desarrollado combinaciones de corticosteroides tópicos con derivados de vitamina D (por ejemplo, calcipotriol con betametasona) que presentan buenos resultados en cuanto a eficacia (superior a monoterapia) y seguridad a largo plazo.⁶

1.1.5.2 Fototerapia

El empleo de radiación ultravioleta en el tratamiento de la psoriasis es una alternativa terapéutica eficaz y segura, empleada desde hace décadas con buenos resultados. Se emplean principalmente dos tipos: PUVA (psoraleno combinado con ultravioleta A) y ultravioleta B de banda estrecha (UVB-BE).⁶

La fototerapia puede inducir células T reguladoras supresoras y eliminar células T patológicas. Su uso prolongado se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de piel.⁵

El PUVA consiste en la administración de un fotosensibilizante (psoraleno) previo a la radiación con ultravioleta A.⁶ Esta sustancia puede administrarse por vía oral

(PUVA oral) o tópica mediante inmersión en bañera (baño PUVA). La segunda está menos extendida debido a la infraestructura y al tiempo necesarios. Empleada en cuadros moderados o graves se ha visto que entre el 60 y el 85% de los pacientes obtienen mejorías de PASI del 75%. La terapia con UVB BE presenta la ventaja de no necesitar administrar fotosensibilizante previamente, por lo que se puede emplear incluso en niños o mujeres embarazadas.

El principal factor limitante de este grupo de tratamientos es la disponibilidad, debido a que el paciente debe acudir a un centro hospitalario 3 días por semana durante al menos 3 meses para realizar el procedimiento.⁶

1.1.5.3 Sistémicos

La administración de fármacos por vía oral o parenteral se reserva para formas moderadas o graves que no presentan una respuesta adecuada a los anteriores tratamientos. Los clasificaremos en dos grupos principales: clásicos (los empleados desde hace décadas), fumaratos y biológicos (principalmente anticuerpos monoclonales).⁶

1.1.5.3.1 Clásicos

Acitretino

Es un fármaco del grupo de los retinoides que actúa modificando la proliferación y diferenciación epidérmica.

Asimismo, tiene un efecto antiinflamatorio, por lo que suele presentar actividad en psoriasis pustulosa. Se puede usar combinado con fototerapia UVB o PUVA, lo que incrementa la eficacia de ambos tratamientos. El principal efecto adverso es la teratogenicidad, ya que se ha observado la presencia del fármaco en el organismo hasta 168 días después de su interrupción por lo que en mujeres se requiere usar métodos anticonceptivos hasta 3 años tras suspenderse el tratamiento para quedarse embarazadas. También puede ser hepatotóxico y alterar el perfil lipídico.⁶

Metotrexato

Actúa a través de la inhibición de la dehidrofolato reductasa en las células, presentando un efecto supresor en las células inmunes. Se emplea en dosis entre 5 y 20 miligramos (mg) semanales en administración única por vía oral o subcutánea. Presenta un buen perfil de eficacia a largo plazo tanto en psoriasis como en artritis psoriásica. Por otra parte, se suele emplear con frecuencia en combinación con tratamientos biológicos, ya que inhibe la formación de anticuerpos contra estos fármacos y potencia su actividad. En cuanto a su perfil de seguridad, es potencialmente hepatotóxico y nefrotóxico, y puede presentar toxicidad pulmonar. Es poco frecuente la presencia de mielosupresión, pero existe un riesgo de pancitopenia grave al inicio de la terapia.⁶ También es teratógeno.

Ciclosporina

Potente inmunosupresor ampliamente usado, especialmente en psoriasis en gotas o en formas eritodérmicas, que actúa inhibiendo la liberación de múltiples citoquinas en las células inmunes, así como interfiriendo en la producción de células T específicas de antígeno. Presenta un efecto rápido sobre las lesiones de psoriasis. Se usa en ciclos cortos para controlar descompensaciones o brotes de la enfermedad, y se recomienda no exceder su uso continuo más de 2 años. Su uso durante periodos prolongados se asocia a nefrotoxicidad importante, que en muchos casos no es reversible. Además, promueve la aparición de tumores cutáneos, especialmente en pacientes sometidos a tratamientos con radiación ultravioleta. Debido a estos efectos se recomienda limitar el uso prolongado y establecer terapias «rotatorias» cambiando el fármaco por otro para evitar dosis acumuladas elevadas.⁶ Puede usarse en embarazadas.

1.1.5.3.2 Fumaratos

El ácido fumárico es una terapia sistémica relativamente nueva en nuestro país con resultados prometedores tanto en psoriasis moderada-grave como enfermedades dermatológicas menos frecuentes. Sin embargo, todavía hay falta de evidencia para usarlo de primera línea porque no demuestra diferencia de eficacia con otros fármacos, aunque como ventaja presenta su falta de nefro o hepatotoxicidad.

1.1.5.3.3 Biológicos

Son productos de células vivas, generados genética o biotecnológicamente e incluyen citocinas, proteínas de fusión compuestas por moléculas de superficie y el fragmento constante de las inmunoglobulinas, y anticuerpos monoclonales. Estos productos actúan al nivel molecular y compensan el desequilibrio de la regulación del sistema inmune.⁵

La terapia con agentes biológicos es en general eficaz y segura, pero deben tomarse precauciones debido a la posibilidad del incremento del riesgo de infecciones oportunistas como la tuberculosis, y el desarrollo de enfermedades neurológicas y malignas.⁵

Los fármacos biológicos (basados en anticuerpos monoclonales) han mostrado buenos resultados en el tratamiento de la psoriasis con buen perfil de seguridad en general. Los primeros que se emplearon fueron desarrollados inicialmente para otras enfermedades reumatológicas y autoinmunes, observándose luego sus efectos en la piel. Posteriormente aparecieron nuevos anticuerpos diseñados específicamente para las vías inflamatorias de la psoriasis.⁶

1.1.5.3.3.1 Inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF)

Presentan elevados niveles de eficacia en el tratamiento tanto de psoriasis como de artropatía psoriásica. Entre sus efectos secundarios destacan las infecciones, especialmente la tuberculosis, que obliga a estudios periódicos (prueba de Mantoux o Quantiferon); también se ha descrito una mayor frecuencia de tumores. Se incluyen en este grupo infliximab, etanercept y adalimumab; el primero de ellos se administra por vía endovenosa y presenta gran rapidez de acción pero una elevada inmunogenicidad que implica una frecuente pérdida de respuesta con los años.⁶

Etanercept es una proteína de fusión de administración subcutánea que parece tener mejor perfil de seguridad con una menor tasa de infecciones. Adalimumab es un anticuerpo totalmente humano con un perfil menos inmunogénico.⁶

Recientemente han salido al mercado fármacos biosimilares de todos estos compuestos.

1.1.5.3.3.2 Inhibidores de la interleuquina 12/23 (anti-IL 12/23)

Ustekinumab inhibe más específicamente la vía inflamatoria de la psoriasis y ofrece unos niveles de eficacia a largo plazo algo superiores a los anti-TNF. Destaca su cómoda posología cada 12 semanas.⁶ Además el riesgo de reactivación o infección tuberculosa es mucho menor.

1.1.5.3.3.3 Inhibidores de la interleuquina 17 (anti-IL 17)

Este grupo incluye secukinumab, ixekizumab y brodalumab (éste actúa contra el receptor de la IL-17). Presentan resultados de eficacia similares y, en general, superiores a los dos grupos anteriores. Son de aparición reciente, pero los datos acumulados hasta el momento actual parecen avalar un buen perfil de seguridad.⁶

1.1.5.3.3.4 Inhibidores de la IL-23

Guselkumab, tildrakizumab y risankizumab. Son los últimos biológicos en aparecer y parece que los de mayor eficacia, ya que la vía de la IL-23 es la más específica en la patogenia de la psoriasis.

Tabla 1. Biológicos aprobados dirigidos a interferir en los mecanismos patogénicos de la psoriasis ⁴

Tratamiento	Características	Actividad
Ustekinumab (Stelara®)	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad IL-12/IL-23
Etanercept (Enbrel®) (Biosimilar: Benepali®)	Proteína de fusión	Inhibe TNF- α e inhibe síntesis de múltiples citoquinas
Infliximab (Remicade®) (Biosimilar: Inflectra®)	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad del TNF- α
Adalimumab (Humira®) (Biosimilar- <u>Imraldi®</u> , otros)	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad TNF- α
Secukinumab (Cosentyx®)	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad de IL-17A
Ixekizumab (Taltz®)	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad de IL-17A

1.1.5.3.3.5 Otros

Apremilast es un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE-4) con efecto inmunomodulador eficaz en psoriasis y artritis. Destaca su perfil de seguridad, ya que en principio presenta un menor efecto inmunosupresor, por lo que sería más seguro en pacientes con antecedentes de neoplasias o infecciones de repetición (aunque esto no excluye la necesidad de seguimiento estricto y lógica precaución en estos pacientes). Por otra parte, existen pequeñas moléculas (no basadas en anticuerpos monoclonales) en desarrollo para el tratamiento de la psoriasis, como los inhibidores de JAK, con resultados prometedores.⁶

1.2 ETANERCEPT: ANTI-TNF

Estudios con el empleo de inhibidores del TNF en la psoriasis sugieren que este interviene en la regulación de la producción inicial de citocinas, en el desarrollo del proceso inflamatorio por las vías del interferón gamma y el transductor de señales y activador de transcripción (STAT, del inglés signal transducer and activator of transcription) y estimula la producción de quimocinas reguladoras de las células T y de las interacciones de las células dendríticas en la piel. ⁵

1.2.1 Molécula

Etanercept es una proteína recombinante humana dimérica. Está constituida por la unión de dos receptores solubles (p75) del TNF y la Fc la IgG1 humana.¹²

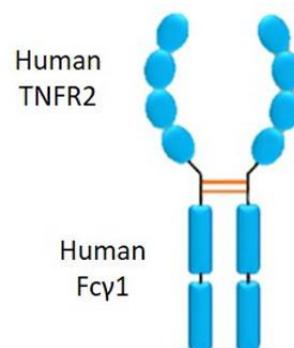


Figura 9. Molécula Etanercept ⁴

1.2.2 Mecanismo de acción

Etanercept se une de forma reversible y competitiva al TNF-alfa y TNF-beta circulante impidiendo su interacción con sus receptores de membrana en las células efectoras del sistema inmunitario.¹²

Etanercept no induce lisis de las células que expresan TNF transmembrana. El TNF-alfa está implicado en la proliferación de queratinocitos, la inflamación dérmica, la expresión de moléculas en las células endoteliales que favorecen la adhesión y extravasación de los linfocitos T activados y en la angiogénesis.¹²

1.2.3 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de etanercept es de 25 mg vía subcutánea (s.c) dos veces a la semana.¹²

La respuesta al tratamiento debe valorarse a las 12 semanas según ficha técnica, pero la práctica clínica habitual ha demostrado que es mejor valorar la respuesta al tratamiento a las 24 semanas para decidir si continúa o no. El tiempo de reaparición de las lesiones de psoriasis tras la suspensión del tratamiento es variable, pero se sitúa en alrededor de las 12 semanas.¹²

La dosis de etanercept de 50 mg dos veces a la semana produce una respuesta más rápida y mejores resultados que la dosis de 25 mg, pero la elección de la dosis debe de hacerse individualmente según cada paciente.¹²

1.2.4 Eficacia

Etanercept ha demostrado ser un tratamiento eficaz y bien tolerado para la psoriasis moderada o grave. Se han hecho numerosos estudios en pacientes con psoriasis para evaluar la respuesta al tratamiento. En un estudio de fase II se incluyeron 112 pacientes con psoriasis con afectación de más del 10 % de la superficie que hubieran recibido fototerapia o tratamiento sistémico previos. Los pacientes recibían tratamiento con etanercept 25 mg dos veces a la semana o placebo durante 24 semanas. A las 12 semanas el 30% de los pacientes en tratamiento con etanercept había alcanzado el 75 % de mejoría en su PASI y a las 24 semanas el 56 %. La mejoría de la psoriasis se inició a las 2 semanas para el grupo que recibía etanercept. ¹²

Otro estudio incluyó a 583 pacientes que recibieron aleatoriamente placebo, etanercept 25 mg dos veces a la semana o 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas y, posteriormente, durante 12 semanas más, 25 mg dos veces a la semana. A las 12 semanas los pacientes tratados con etanercept obtuvieron una mejoría en su PASI

significativamente mayor que el grupo placebo. El 68 % de los pacientes que recibían etanercept 50 mg dos veces a la semana y el 57 % de los pacientes que recibían 25 mg dos veces a la semana había alcanzado el 75 % de mejoría en su PASI a las 24 semanas del tratamiento. Se desconoce la respuesta al tratamiento con etanercept en caso de psoriasis pustulosa o eritrodérmica.¹²

El uso de etanercept en combinación con metotrexato es frecuente en enfermedades reumatológicas en las que se ha demostrado que la combinación de ambos fármacos es más eficaz que el empleo de cada fármaco de forma aislada.¹²

1.2.5 Seguridad

Etanercept se utiliza en patología reumatológica desde hace más de 20 años. Los datos obtenidos en estudios clínicos y tras su comercialización han demostrado un buen perfil de seguridad. Es un fármaco bien tolerado no hepatotóxico, ni nefrotóxico.¹²

En los diferentes ensayos clínicos realizados en patología reumatológica y en psoriasis se ha demostrado que las reacciones cutáneas en los puntos de inyección son más frecuentes en los pacientes tratados con etanercept que en los tratados con placebo.¹²

Ocurre del 10 al 20 % de los pacientes y consiste en edema, eritema, prurito o dolor en los puntos de inyección. Aparece, sobre todo en el primer mes de tratamiento y es más frecuente en los pacientes que reciben 50 mg dos veces a la semana. La incidencia de reacciones adversas, incluyendo las infecciones y las reacciones adversas agudas descritas, fueron similares, sin diferencias significativas, en pacientes del grupo placebo y en pacientes que recibían etanercept.¹²

Los efectos adversos descritos con más frecuencia tanto en los grupos en tratamiento con etanercept como placebo son infección de vías respiratorias altas, cefalea, hematomas en el punto de inyección, herida accidental, astenia, mialgias, erupciones cutáneas, sinusitis y náuseas. En estudios de pacientes con artritis reumatoide que han recibido etanercept durante más de 6 años, se ha demostrado que se tolera bien, y el número de infecciones es similar al de los pacientes en tratamiento con placebo. Además, se detectó mayor incidencia de linfomas de lo esperado, aunque los pacientes con artritis reumatoide presentan mayor frecuencia de linfomas que la población general.¹²

Tras la comercialización se han descrito varios efectos secundarios en pacientes en tratamiento con etanercept: infecciones (neumonía, celulitis, tuberculosis, histoplasmosis, sepsis y otras infecciones graves), neoplasias (sobre todo linfomas, pero no se ha establecido una clara relación causal), enfermedades desmielinizantes (como la esclerosis múltiple, la neuritis óptica y la mielitis transversa). No debe administrarse etanercept en casos de esclerosis múltiple o neuritis óptica y el tratamiento debe suspenderse en caso de aparición de síntomas neurológicos.¹²

Etanercept debe evitarse en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, y en caso de insuficiencia cardíaca leve o moderada hay que suspender el tratamiento en caso de nuevos síntomas o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, enfermedades hematológicas (anemia aplásica y pancitopenia) y reacciones alérgicas (urticaria, angioedema y broncospasmo).¹²

Los anticuerpos anti-etanercept aparecen con una incidencia aproximada del 6 % aunque son no neutralizantes y su presencia no se relaciona con la aparición de efectos adversos o pérdida de eficacia. El 11 % de los pacientes tratados con etanercept y con valores negativos de anticuerpos antinucleares desarrollaron positividad para los anticuerpos antinucleares y el 15% anti-ADN de cadena doble. También se han descrito anticuerpos anticardioplipina y casos aislados de lupus eritematoso discoide, cutáneo subagudo y vasculitis.¹²

1.2.6 Supervivencia del fármaco

La supervivencia de un fármaco podría considerarse como el tiempo en el que un determinado medicamento se mantiene como una opción eficaz y adecuada para un paciente concreto. De este modo, dicha supervivencia vendrá condicionada por el mantenimiento o la suspensión de la terapia fundamentalmente por motivos relacionados con la seguridad o la eficacia. Si aceptamos que la suspensión de las terapias biológicas en psoriasis no vendrá, en la mayoría de las ocasiones, condicionada por motivos de seguridad, será entonces la efectividad o la respuesta clínica el principal factor a analizar.¹³

De forma estricta, la supervivencia de la respuesta asociada al fármaco sería asimilable a la evaluación en los ensayos clínicos descrita como «non-responder imputation» (NRI). Es decir, cuántos de los pacientes que alcanzan un tiempo determinado de

tratamiento mantienen los criterios considerados mínimos para la respuesta en el tiempo considerado. En esta consideración deberán descontarse, además de los que no superen los límites de eficacia propuestos, todos aquellos en los que el fármaco ha dejado de administrarse por problemas de seguridad o abandono por cualquier otro motivo.¹³

En el caso de la supervivencia del etanercept (bajo una perspectiva solo moderadamente conservadora, uno de cada 4 a 5 pacientes presenta¹³ una respuesta muy buena después de 3 o 4 años de tratamiento), es difícil comparar los diferentes ensayos clínicos en la literatura para sacar conclusiones ya que el hecho de que los pacientes procedan de ensayos clínicos con requisitos diversos condiciona que no siempre el dermatólogo tuviese la posibilidad de ajustar la dosis al curso de la enfermedad, para permitir no solo la supervivencia del fármaco, sino también la respuesta asociada al mismo. Sin embargo, en algunos ensayos se dice que de los pacientes tratados con etanercept, solo el 23,3% a los 24 meses y 19,4% a los 48 meses mantenían una respuesta efectiva al tratamiento.¹³

Sin embargo, es más preciso comparar la supervivencia del etanercept con estudios realizados en pacientes de la práctica clínica hospitalaria ya que los requisitos se adecuan más a la realidad.

2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los anti TNF-alfa eran los biológicos de primera elección en las terapias de psoriasis moderada-severa hace diez años. Hoy en día, han sido sustituidos por otros biológicos más modernos que actúan sobre diferentes moléculas. Sin embargo, a día de hoy, todavía se mantiene el tratamiento en aquellos pacientes que tuvieron una respuesta óptima.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio descriptivo retrospectivo y comparar las características demográficas y clínicas de los pacientes tratados con etanercept respondedores de larga duración (RLD) frente a un grupo similar de no respondedores a largo plazo (NRLD), que puedan explicar las diferencias en la respuesta, así como la valoración de su evolución y efectos adversos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio realizado es longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la respuesta y complicaciones asociadas al tratamiento con etanercept durante las primeras 52 semanas en pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave y tratados con el fármaco en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio incluye un grupo de 21 pacientes tratados con etanercept para la psoriasis moderada-grave resistentes a todos los tratamientos de primera, segunda y tercera línea con una respuesta satisfactoria hasta la actualidad. Por otro lado, se incluye otro grupo de 21 pacientes que empezaron el mismo tratamiento, pero lo abandonaron. Los pacientes incluidos son mayores de edad con capacidad de comprender y cumplir los tratamientos y sus formas de administración. Entre los criterios de exclusión del estudio se incluyen aquellos pacientes tratados con etanercept que recibieron el tratamiento debido a otra causa como artritis psoriásica o espondilitis anquilopoyética. Además se excluyeron, mujeres en edad fértil que no estén usando un método de barrera eficaz o embarazadas, pacientes con enfermedades subyacentes graves y pacientes con infecciones sistémicas activas. Todos los pacientes fueron tratados con la dosis de 50 mg 2 veces por semana.

3.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Hemos obtenido los datos de prescripción del fármaco a través de la farmacia de HUB y los datos clínicos mediante la base de datos OSABIDE GLOBAL a la que se accede desde el servicio de Dermatología. Algunos datos no estaban disponibles en el OSABIDE GLOBAL, ya que eran muy antiguos, por lo que se obtuvieron y revisaron las historias clínicas en papel.

Todas estas historias clínicas fueron revisadas desde el diagnóstico de la psoriasis hasta la actualidad.

Se solicitó y obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación (CEIC) de la OSI-Bilbao-Basurto. Los datos han sido tratados teniendo en cuenta la Ley Orgánica 15/1999 de protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, respetando el derecho de confidencialidad del paciente.

3.4 RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Los datos fueron recogidos y representados en una base de datos de Excel incluyendo los siguientes ítems:

- Datos generales: iniciales del paciente, número de historia, sexo, fecha de nacimiento, comorbilidades, tipo de psoriasis, edad de diagnóstico de psoriasis y qué tipo de tratamientos previos fueron utilizados.
- PASIs: PASI inicial, obtención o no de PASI 75, 90 y 100 en semana 16, 24 y 52.
- Efectos adversos observados.
- Motivo de suspensión de tratamiento.
- Tratamiento posterior.
- En los respondedores de larga duración se analizó duración del tratamiento.

3.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Hemos realizado el análisis estadístico empleando el software IBM SPSS v23 y Stata SEv14 considerando un nivel de significación estadística de $p < 0,05$.

Las variables categóricas se describen mediante recuento y porcentajes; las variables cuantitativas, mediante la media (desviación estándar) y/o mediana (rango intercuartil), según corresponda.

Para el análisis de la asociación entre variables categóricas se emplea la prueba de Chi² de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Para la comparación de las variables cuantitativas por grupos, se emplea la prueba t de Student, o la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de la primera.

4. RESULTADOS

4.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO

En la **Figura 10** puede observarse la distribución de los 42 pacientes totales por sexo. 29 de ellos eran hombres (69%) y 13 mujeres (31%).

Si los dividimos en los 2 grupos de respondedores de larga duración (RLD) y no respondedores (NRLD) las cifras en relación a la distribución por sexo varían discretamente.

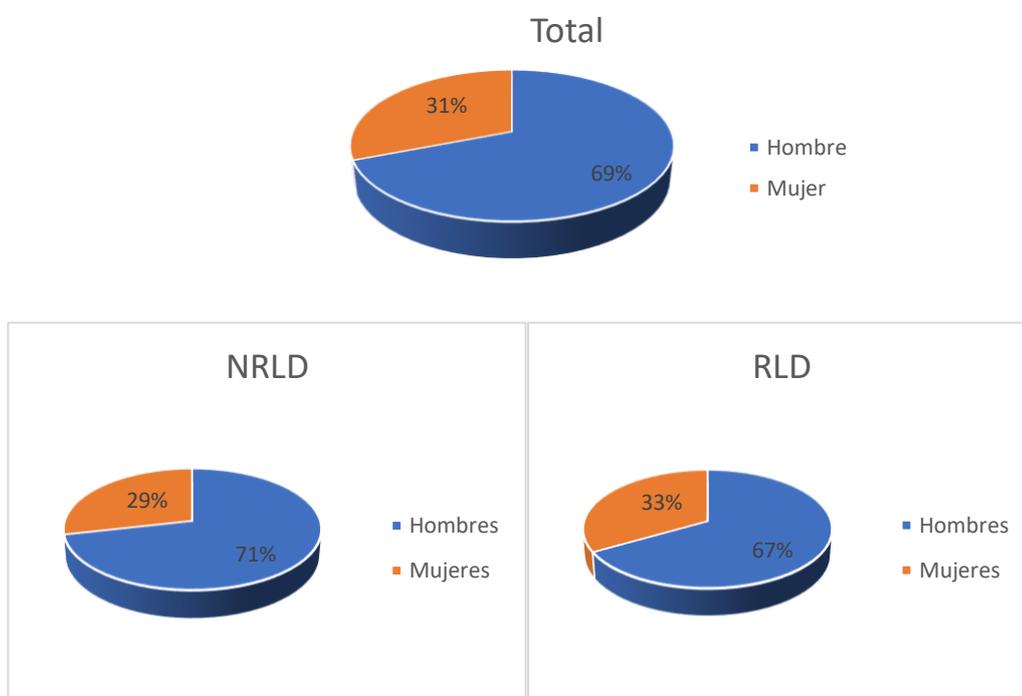


Figura 10. Distribución según el género y en relación a la respuesta al tratamiento con Etanercept en el HUB

4.2 EDAD AL DIAGNÓSTICO

Como podemos ver en la **Tabla 2** la edad mínima al diagnóstico del total de pacientes fue de 5 años y la edad máxima 73. La edad media fue de 38,53 con una desviación estándar de 16,829 y una mediana de 44,5.

Respecto a los NRLD, la edad mínima fue de 14 y la edad máxima 56. La edad media fue de 36,59 con una desviación estándar de 14, 209 y una mediana de 45.

En cuanto a los RLD, la edad mínima fue de 5 y la edad máxima 73. La edad media fue de 40,73 con una desviación estándar de 15 y una mediana de 44.

Tabla 2. Edades de los pacientes en el momento del diagnóstico de psoriasis y del tratamiento.

Respondedor	Media	N	Desviación estándar	Mediana	Mínimo	Máximo
NO respondedor	36,59	17	14,209	45,00	14	56
Respondedor	40,73	15	19,663	44,00	5	73
Total	38,53	32	16,829	44,50	5	73

4.3 PRESENCIA DE COMORBILIDADES

Se recogieron las siguientes comorbilidades de los pacientes tratados con etanercept: hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus, obesidad, artritis psoriásica, trastornos psiquiátricos (depresión o ansiedad), enfermedades cardiovasculares, hepatopatías, enfermedad inflamatoria intestinal, EPOC/ASMA, insuficiencia renal, historia de neoplasia, SAHOS, migrañas, uveítis e infección tuberculosa. De la muestra total de 42 pacientes, 38 presentaban alguna comorbilidad, solo 4 pacientes no presentaron ninguna (2 de cada grupo). 15 pacientes presentaron una comorbilidad (8 RLD y 7 NRLD). 14 pacientes tuvieron 2 o 3 comorbilidades (5 RLD y 9 NRLD). Y los 9 restantes tuvieron 4 o 5 comorbilidades (6 RLD y 3 NRLD).

La comorbilidad más frecuentes de todas fue la dislipemia con un 52,38 % (19,04% NRLD y 33,3% RLD). En segundo lugar, encontramos la hipertensión arterial con 47,61% (21,14% NRLD 26,19% RLD). El tercer lugar lo ocupan los trastornos psiquiátricos como la ansiedad o depresión con 19% (7% NRLD y 12% RLD).

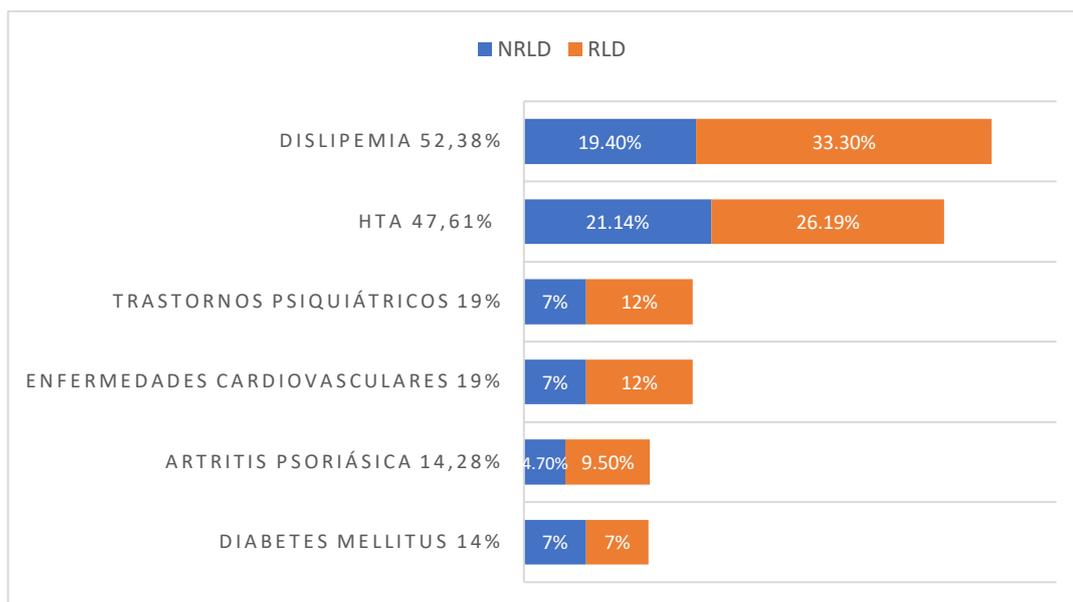


Figura 11. Distribución de las comorbilidades más frecuentes en NRLD Y RLD

Cabe destacar que un 19% de los pacientes tenía alguna enfermedad cardiovascular (7% NRLD, 12% RLD), 14,28% artritis psoriásica (4,7% NRLD, 9,5% RLD) y 14% Diabetes Mellitus (7% NRLD, 7% RLD).

4.4 TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS

Se recogieron los datos de los tratamientos previos recibidos por parte de los pacientes. 83,3% de los pacientes totales habían recibido tratamientos tópicos previos (40,05% NRLD, 42,85% RLD). Un 38,9 % había sido tratado con fototerapia (30,1% NRLD, 7,14% RLD), y un 59,5% había recibido tratamientos sistémicos convencionales (42,85% NRLD, 16,66% RLD). (**Figura 12**)

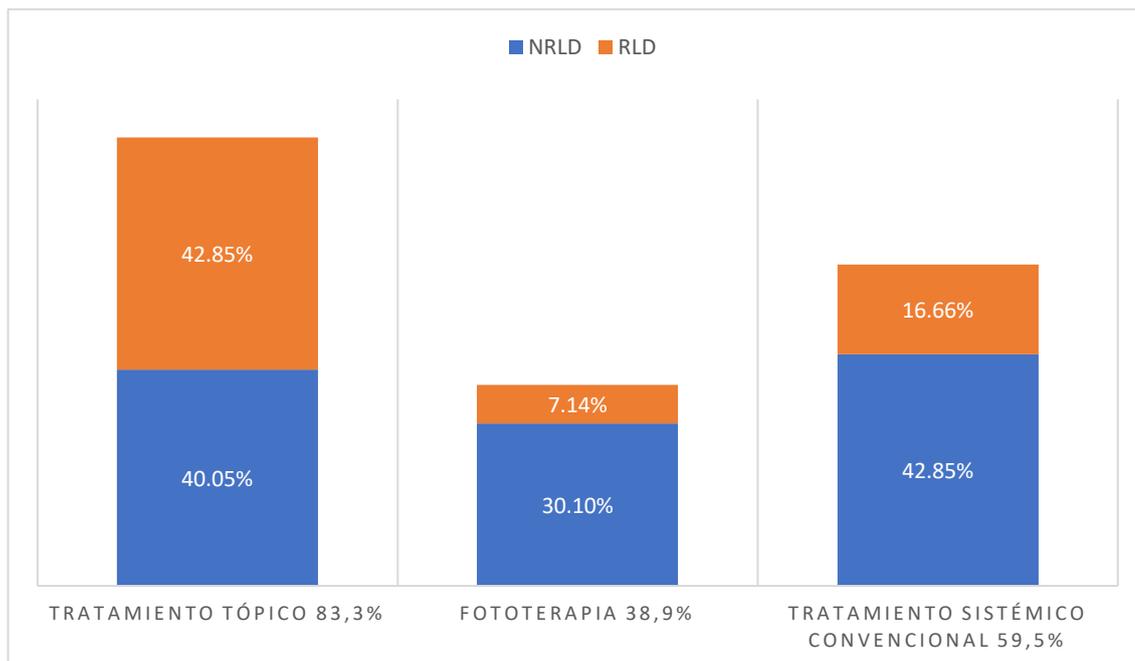


Figura 12. Distribución de los tratamientos previos recibidos

En la **Figura 13** puede verse como de los 25 pacientes que recibieron tratamiento sistémico convencional previo, 52% solo recibieron un tratamiento (32 NRLD y 20% RLD), 24% recibieron dos tratamientos (20% NRLD y 4% RLD) y 24% habían recibido tres o más tratamientos (20% NRLD y 4% RLD).

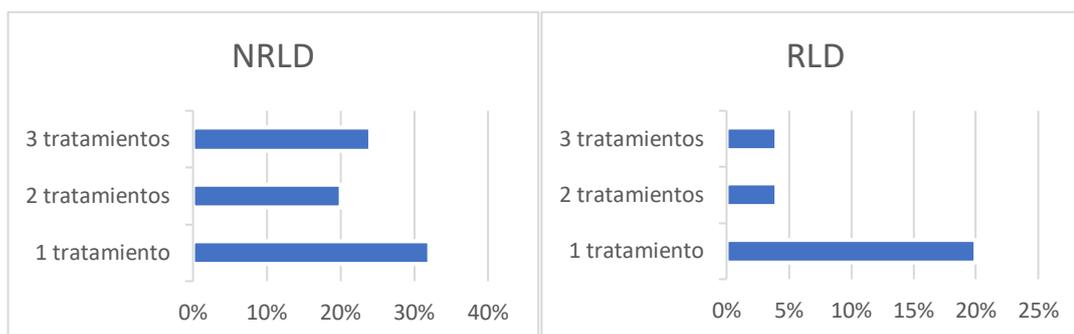


Figura 13. Número de tratamientos sistémicos convencionales recibidos en RLD y NRLD.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento sistémico convencional previamente, el metotrexato fue el fármaco más empleado con un 35,7% (23,8% NRLD y 11,9% RLD), la ciclosporina fue usado por un 21,14% (14,28% NRLD y 7,14% RLD) y la acitretina 14,2% (9,5% NRLD y 4,7% RLD). (**Figura 14**)

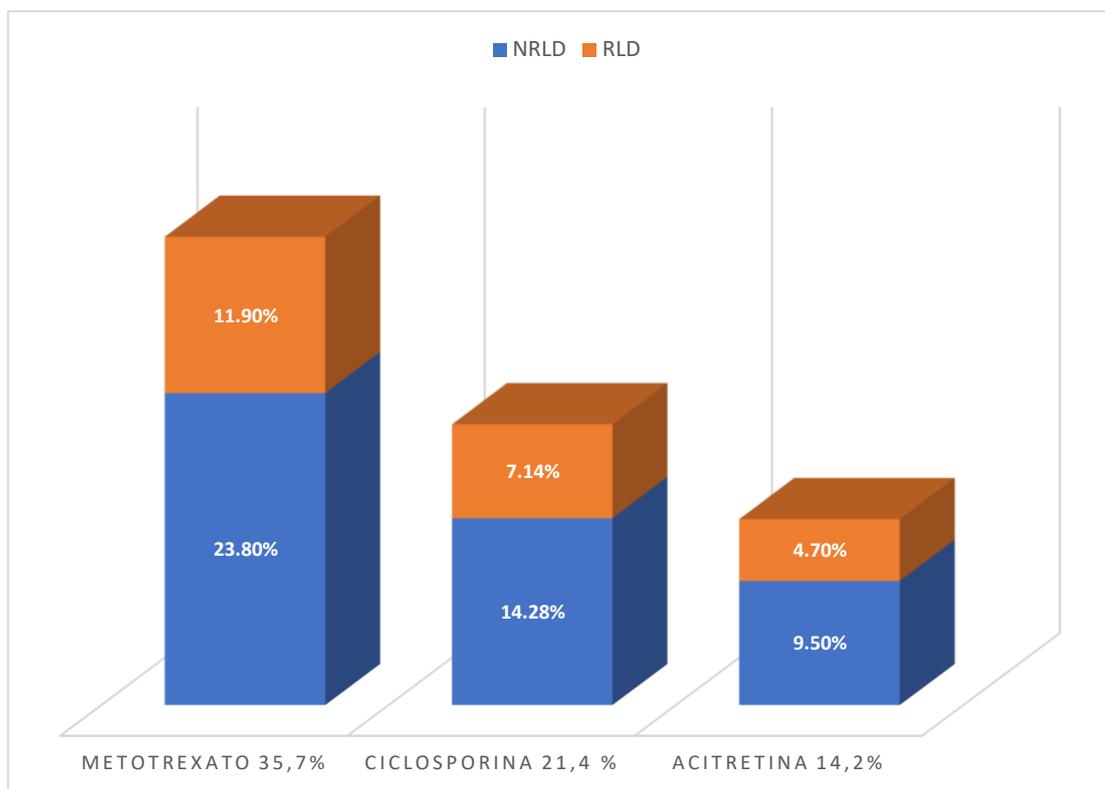


Figura 14. Distribución de los fármacos empleados como tratamiento sistémico convencional.

4.5 EVOLUCIÓN DEL PASI DURANTE EL TRATAMIENTO

Se registró el PASI de los pacientes al inicio del tratamiento, a las 16 semanas, a las 24 semanas y a las 52 semanas y se clasificó a los pacientes según su PASI en distintos grupos: psoriasis leve <5 (grupo 0), moderada 5-10 (grupo 1) y grave >10 (grupo 2).

De todos los pacientes 36 pertenecían al grupo 2 al comienzo del tratamiento (20 NRLD y 16 RLD) y 5 al grupo 1 (1 NRLD y 5 RLD).

Por otro lado, se calculó el porcentaje de reducción del PASI respecto al PASI inicial en la semana 16, 24 y 52 y se clasificó a los pacientes según si consiguieron o no una reducción del 75% del PASI (PASI75) o 90% del PASI (PASI90) o PASI 100 en la semana 16, semana 24 y semana 52.

Tabla 3. PASI a lo largo del tratamiento en NRLD, RLD, Y TOTAL.

Respondedor		PASI inicial	PASI 16s	PASI 24s	PASI 52s
NO respondedor	N	21	21	20	14
	Media	1,95	,90	,80	1,00
	Desviación estándar	,218	,625	,834	,877
	Mediana	2,00	1,00	1,00	1,00
	Mínimo	1	0	0	0
	Máximo	2	2	2	2
Respondedor	N	21	21	21	21
	Media	1,71	,62	,24	,14
	Desviación estándar	,561	,740	,539	,359
	Mediana	2,00	,00	,00	,00
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	2	2	2	1
Total	N	42	42	41	35
	Media	1,83	,76	,51	,49
	Desviación estándar	,437	,692	,746	,742
	Mediana	2,00	1,00	,00	,00
	Mínimo	0	0	0	0
	Máximo	2	2	2	2

4.5.1 PASI 16 semanas

Un 59% (21,14% NRLD y 40,4% RLD) consiguieron PASI 75 en la semana 16.

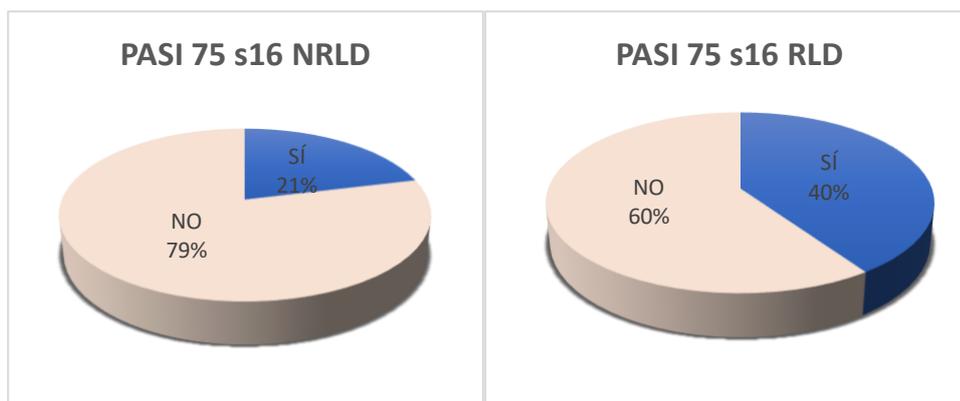


Figura 15. Distribución de pacientes que obtienen PASI 75 en la semana 16

Un 35,71% (9,52% NRLD y 26,19% RLD) consiguieron PASI 90 en la semana 16.

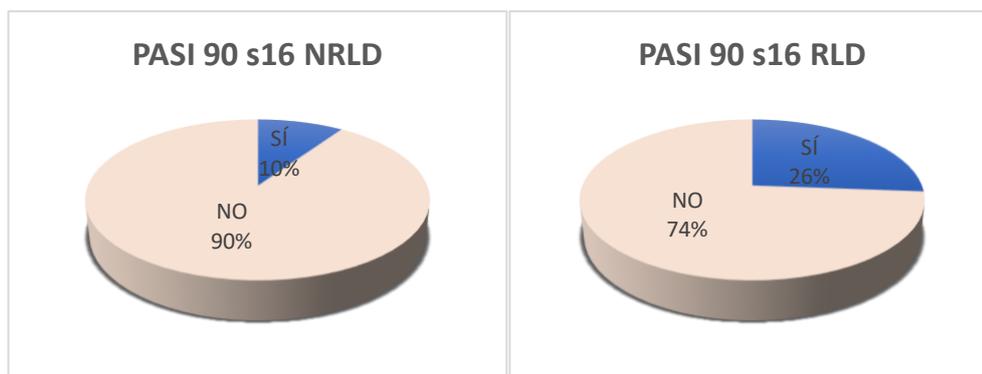


Figura 16. Distribución de pacientes que obtienen PASI 90 en la semana 16

Por último, un 19,04% (todos ellos RLD) consiguieron PASI 100 en la semana 16.

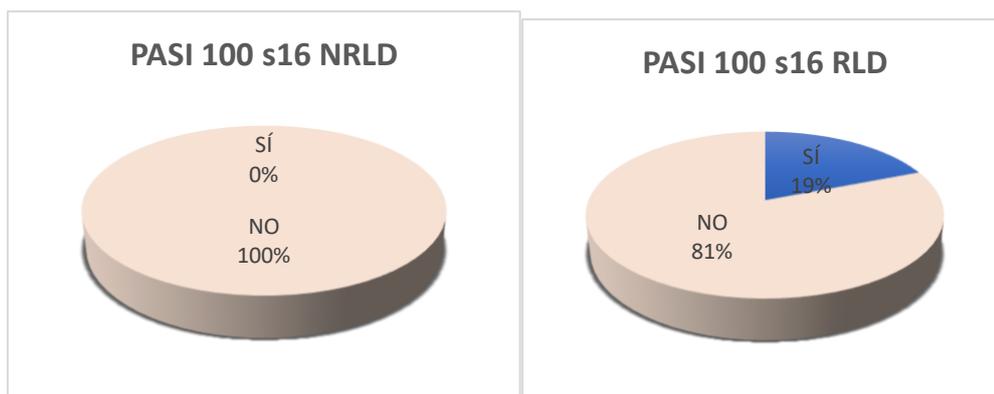


Figura 17. Distribución de pacientes que obtienen PASI 100 en la semana 16

4.5.2 PASI 24 semanas

Un 73,17% (24,39% NRLD y 48,78% RLD) consiguieron un PASI 75 en la semana 24.

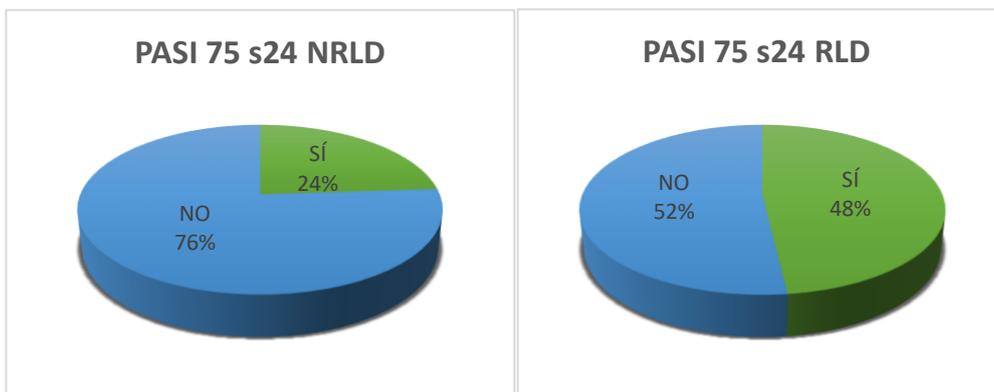


Figura 18. Distribución de pacientes que obtienen PASI 75 en la semana 24

Un 60,97% (19,51% NRLD y 41,43% RLD) consiguieron un PASI 90 en la semana 24.

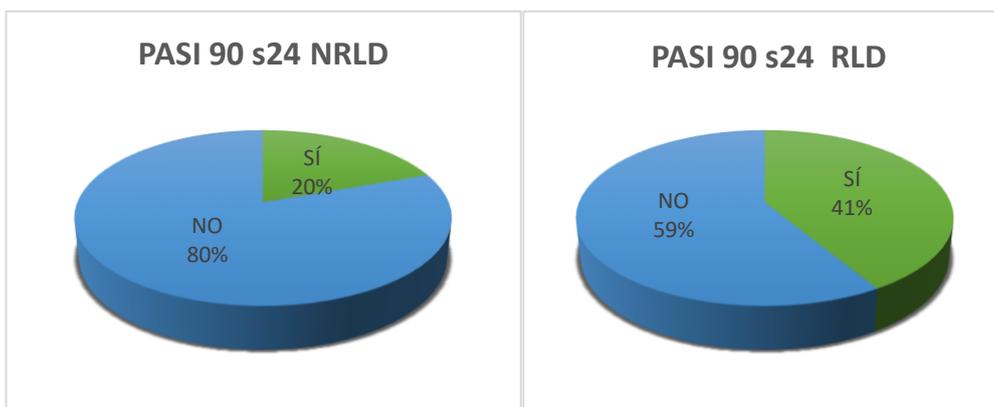


Figura 19. Distribución de pacientes que obtienen PASI 90 en la semana 24

Un 26,82% (4,87% NRLD y 21,95% RLD) consiguieron un PASI 100 en la semana 24.

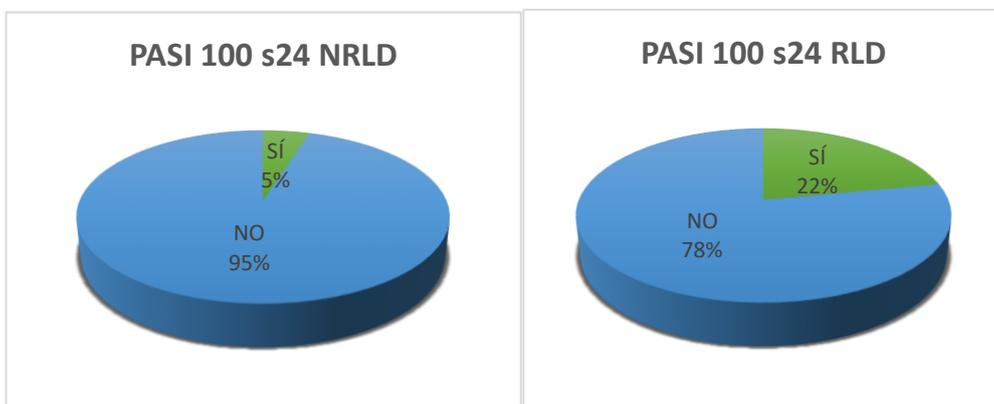


Figura 20. Distribución de pacientes que obtienen PASI 100 en la semana 24

4.5.3 PASI 52 semanas

Un 72,2% (13,88% NRLD y 58,33% RLD) consiguieron el PASI 75 en la semana 52.

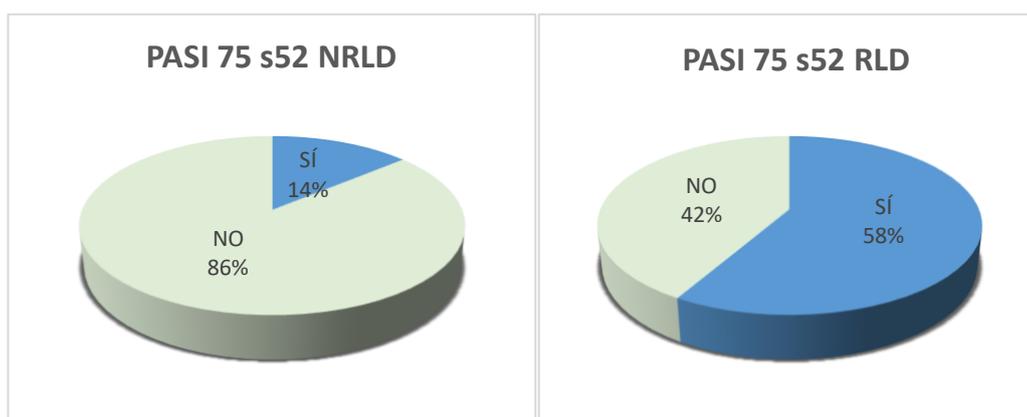


Figura 21. Distribución de pacientes que obtienen PASI 75 en la semana 52

Un 61,11% (11,11% NRLD y 50% RLD) consiguieron un PASI 90 en la semana 52.

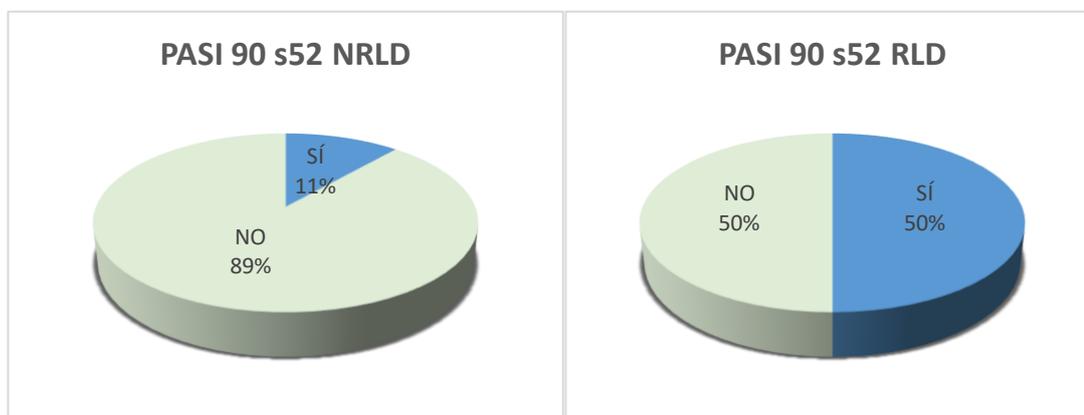


Figura 22. Distribución de pacientes que obtienen PASI 90 en la semana 52

Por último, un 33,3% (8,33% NRLD y 25% RLD) consiguieron el PASI 10 en la semana 52.

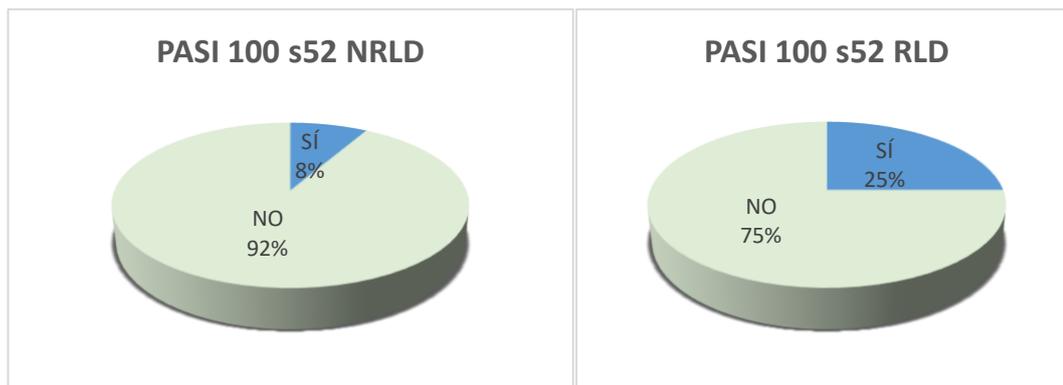


Figura 23. Distribución de pacientes que obtienen PASI 100 en la semana 52

4.6 EFECTOS ADVERSOS

Se encontraron los siguientes efectos adversos:

- Infecciones
- Reacción en punto de inyección
- Tuberculosis
- Molestias gastrointestinales
- Aumento de enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT, FA) o bilirrubina
- Cefalea
- Astenia
- Citopenias
- Toxicidad cutánea

Como se observa en la **Figura 24**, de los 42 pacientes, 13 (30,95%) presentaban algún efecto adverso (9,5% NRLD y 21,14% RLD). El efecto adverso más encontrado fue el aumento de las enzima hepáticas con el 14,28% de pacientes (4,76% NRLD y 9,52% RLD). Las citopenias fueron con un 11,9% (4,76% NRLD y 7,14% RLD) el segundo efecto adverso más frecuente. Llama la atención que la reacción en el punto de inyección no fuera tan frecuente como en los ensayos clínicos (22%).¹⁴

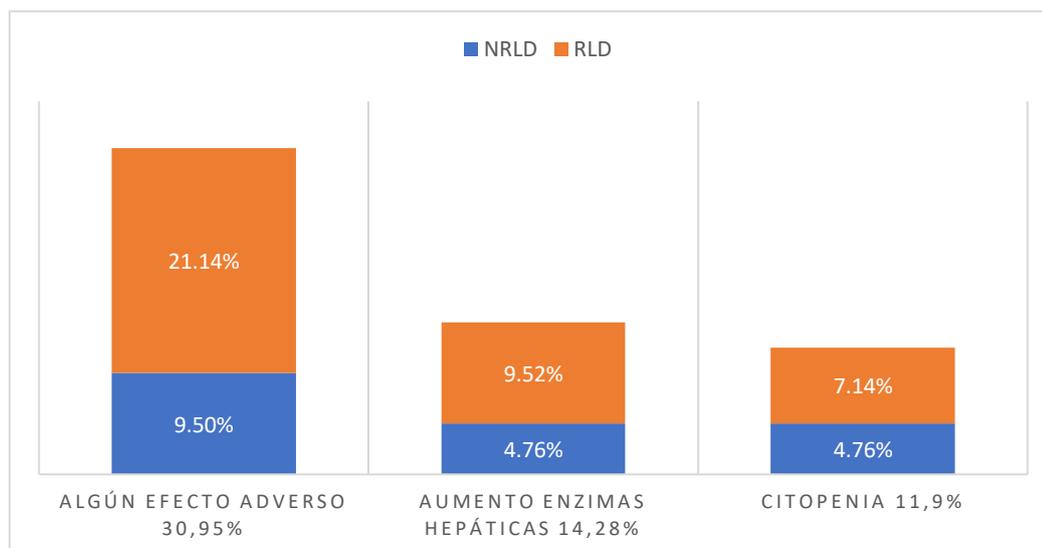


Figura 24. Distribución de efectos adversos

4.7 MOTIVO SUSPENSIÓN

En la **Figura 25** se han representado los motivos de suspensión de tratamiento en los pacientes NRLD.

El principal motivo de suspensión fue la ineficacia del tratamiento con un 80%. En segundo lugar se encuentra la aclaración completa del brote de psoriasis gracias al etanercept con un 9,5%. Por último, los motivos menos frecuentes fueron el de los efectos adversos o la pérdida de seguimiento con un 4% cada uno.

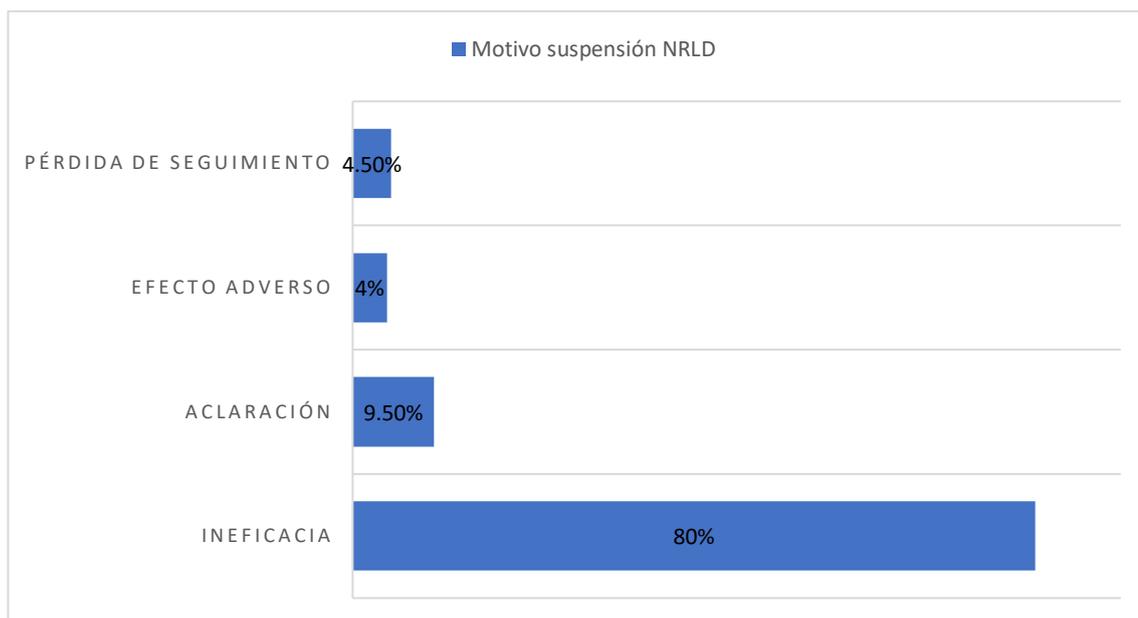


Figura 25. Motivos de suspensión de tratamiento en NRLD

4.8 TRATAMIENTO POSTERIOR

En la **Figura 26** se ha representado el tratamiento posterior a etanercept en pacientes no respondedores. El 14,28% recibió metotrexato y 4,7% se controló con tratamiento tópico. Por otro lado, el 66,6% se cambió a otro tratamiento biológico: en concreto, el 28,57% utilizó adalimumab, el 28,57% recibió ustekinumab y 4,7% recibió guselkumab.

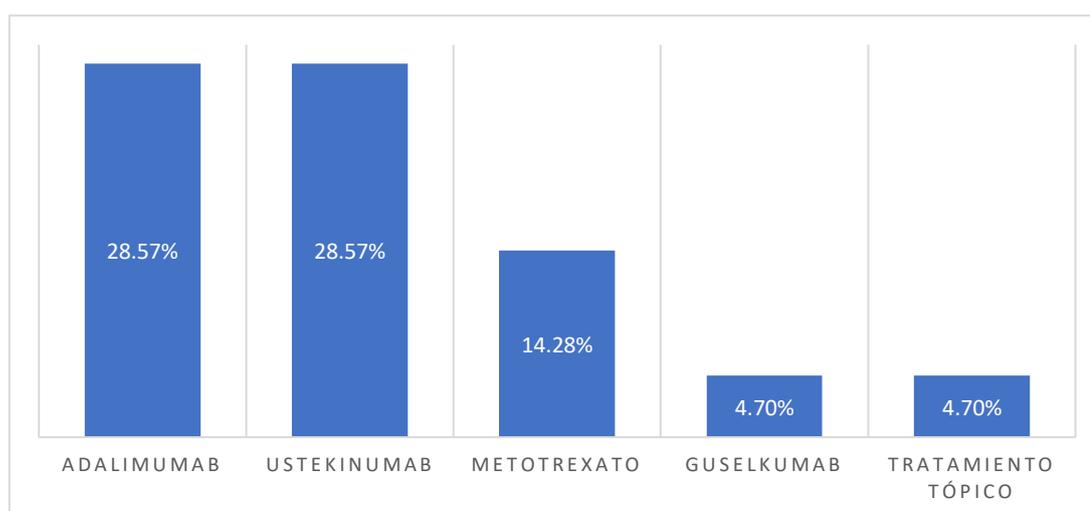


Figura 26. Tratamiento posterior en NRLD

4.9 SUPERVIVENCIA DEL FÁRMACO

Como se observa en la **Figura 27**, de los 21 pacientes que continúan hoy en día con el tratamiento, 11 llevan al menos 10 años usándolo de manera eficaz (52%), 5 pacientes al menos 5 años (23,8%) y 5 pacientes menos de 5 años (23,8%).

En la actualidad, de todos los RLD, 18 (85,7%) tienen un PASI <5. Los 3 pacientes restantes (14,3%) tienen un PASI entre 5-10.

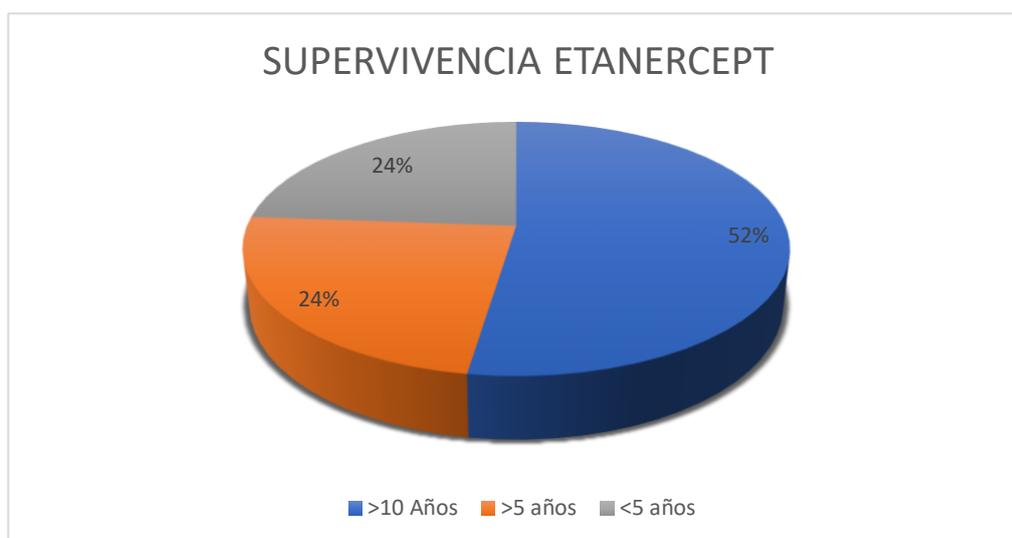


Figura 27. Supervivencia del etanercept en RLD

Como dato general desde noviembre 2007 a febrero 2016 se trataron 140 pacientes con etanercept en el Servicio de Dermatología de los que, hasta el momento del estudio, 21 (15%) de ellos permanecieron en tratamiento pero no disponemos de los datos de supervivencia a diferentes intervalos de tiempo.

5. DISCUSIÓN

5.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO

Comparando los resultados obtenidos en el HUB con los datos de otros ensayos que demuestran la eficacia y seguridad del etanercept^{14 15} se observa que coinciden los datos obtenidos respecto a la distribución por sexo, ya que la psoriasis moderada-grave que requiere tratamiento biológico es más frecuente en hombres.

Respecto a la edad de diagnóstico, los datos se acercan mucho a los de la epidemiología de la enfermedad, ya que la media de edad al diagnóstico en los pacientes analizados es de 38,53 años (36,59 NRLD y 40,73 RLD).

Por último, todos los pacientes analizados en los ensayos con etanercept partían de un PASI >10 (moderado-severo) al igual que en nuestro ensayo (es un requisito obligatorio para cualquier terapia biológica).

5.2 DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES

Respecto a las comorbilidades analizadas, las más comunes fueron dislipemia, HTA y problemas psiquiátricos. Hay evidencia suficiente⁵ para relacionar la psoriasis con el síndrome metabólico que se caracteriza por alteraciones endocrinas y cardiovasculares como la dislipemia y la HTA, como en nuestro caso. Además, como se ha mencionado en la patogenia de la enfermedad, el estrés psíquico, puede ser responsable de muchos de los brotes en los pacientes. No existen diferencias significativas en relación a estas comorbilidades entre NRLD y RLD.

Por otro lado, el porcentaje de pacientes que presentaba artropatía psoriásica fue de 14,28% (4,7% NRLD 9,5% RLD). Este valor difiere del encontrado en otro ensayo realizado con etanercept¹⁴, ya que en éstos había un porcentaje mayor de pacientes con síntomas compatibles con artropatía psoriásica (35%). Sin embargo, en otro ensayo¹⁵, el porcentaje se acerca más al de nuestro estudio con un 10,1%.

5.3 TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS

En los datos analizados se puede observar como un 83,3% de los pacientes totales habían recibido tratamientos tópicos previos (40,05% NRLD 42,85% RLD). Esto se debe a que supone el primer escalón terapéutico en estadios menos graves de la psoriasis. Seguramente el 100% de los pacientes recibieron tratamiento tópico previo en algún momento de su enfermedad, pero muchos pacientes lo abandonan aburridos y esa puede ser la causa de que no se contabilizara.

La fototerapia fue el segundo tratamiento previo más utilizado con un 38,9 % (30,1% NRLD - 7,14% RLD). Es una alternativa terapéutica eficaz y segura, empleada desde hace décadas con buenos resultados. Sin embargo, en ocasiones no es suficiente para tratar todos los síntomas de manera satisfactoria.

Por otro lado, se observó que un 59,5% había recibido algún tratamiento sistémico convencional (42,85% NRLD, 16,66% RLD). Este valor es ligeramente más bajo que en otros ensayos realizados con etanercept ^{14 15}. El metotrexato fue el fármaco más empleado con un 35,7% (23,8% NRLD y 11,9% RLD), la ciclosporina fue usado por un 21,14% (14,28% NRLD y 7,14% RLD) y la acitretina 14,2% (9,5% NRLD y 4,7% RLD). Estos tres fármacos son los tratamientos sistémicos convencionales más usados tanto en nuestro estudio como en los otros realizados ^{14 15}. Llama la atención la diferencia de porcentaje entre los NRLD y los RLD: esto puede deberse a que los NRLD tengan una psoriasis más inestable que requiere más tratamientos y responden peor a ellos.

5.4 EFICACIA Y SEGURIDAD

5.4.1 Eficacia

Según los datos analizados, puede observarse una clara disminución de la severidad de las lesiones en los pacientes que están siendo tratados con etanercept a día de hoy. De todos los pacientes incluidos en el estudio el 59% (21,14% NRLD y 40,4% RLD) lograron el PASI 75 en las primeras 16 semanas. A las 24 semanas, un 73,17% (24,39% NRLD y 48,78% RLD) lo lograron y a las 52 semanas un 72,2% (13,88%

NRLD y 58,33% RLD). Puede observarse como en todas las etapas estudiadas la eficacia es mayor en los RLD que en los NRLD.

Por otro lado, un 35,71% (9,52% NRLD y 26,19% RLD) consiguieron el PASI 90 en la semana 16. Un 60,97% (19,51% NRLD y 41,43% RLD) en la semana 24. Y por último, un 61,11% (11,11% NRLD y 50% RLD) consiguieron un PASI 90 en la semana 52. Vemos como en la semana 24 la eficacia también es mayor en los RLD.

Por último, un 19,04% (todos ellos RLD) consiguieron una PASI 100 en la semana 16. Un 26,82% (4,87% NRLD y 21,95% RLD) lo consiguieron en la semana 24. Y un 33,3% (8,33% NRLD y 25% RLD) lo consiguieron en la semana 52. En este caso también tuvieron mayor respuesta al tratamiento los RLD.

Además se observa como desde periodos precoces al inicio del tratamiento (3 meses) hay una clara diferencia entre la eficacia del tratamiento entre los NRLD y los RLD, a favor de estos últimos. La rapidez de respuesta podría ser un factor predictor de buena respuesta al tratamiento.

5.4.2 Seguridad

Respecto a la seguridad, el fármaco fue, por lo general, bien tolerado entre la mayoría de los pacientes. No hubo ningún caso de efecto adverso grave a excepción de caso de reactivación de una tuberculosis latente en un paciente RLD debido a su inmunosupresión. Sin embargo, fue controlada posteriormente y el paciente sigue tomando etanercept a día de hoy.

Como se ha mencionado previamente el 30,95% presentaban algún efecto adverso (9,5% NRLD y 21,14% RLD), siendo el del aumento de las enzimas hepáticas el más frecuente con el 14,28% de pacientes (4,76% NRLD y 9,52% RLD). Las citopenias fueron con un 11,9% (4,76% NRLD y 7,14% RLD) el segundo efecto adverso más frecuente. Puede observarse como los RLD tienen una proporción ligeramente más alta que los NRLD, sin embargo, esto no afecta a la efectividad del tratamiento ya que, como se ha comprobado, los RLD acaban teniendo unos resultados mejores con el tratamiento.

Estas proporciones de efectos adversos coinciden con las de otros estudios realizados con etanercept ^{14 15}, a excepción de la reacción en el punto de inyección. Esto podría

explicarse porque en los pacientes de ensayos clínicos se hace una búsqueda activa de dicho fenómeno, mientras que en práctica clínica habitual no y solo se suele reportar cuando el paciente lo experimenta como muy molesto.

Por otro lado, el motivo de suspensión por efectos adversos en los NRLD fue tan solo del 4%. Sin embargo, el motivo principal de terminar con el tratamiento fue la falta de eficacia (80%). Puede observarse como, desde etapas precoces del inicio del tratamiento (16 semanas), la eficacia del etanercept es bastante baja en estos pacientes (PASI 75 21%). Además, pese a que en la semana 24 aumenta el porcentaje de pacientes que consiguen el PASI 75 (24%), una vez llegados a la semana 52, la eficacia vuelve a descender (13,88%).

Cabe destacar que un 9% de NRLD suspendieron el tratamiento por un control aceptable de la enfermedad por lo que optaron por abandonar el etanercept y controlarlo con otro tratamiento.

Por último, mencionar que en un 4,5% hubo una pérdida de seguimiento.

5.5 TRATAMIENTO POSTERIOR NRLD

Todos los NRLD cambiaron de tratamiento después de abandonar el etanercept. El 14,28% recibió metrotexato y 4,7% se controló con tratamiento tópico. Por otro lado, el 66,6% se cambió a otro tratamiento biológico. En concreto, el 28,57% utilizó adalimumab, el 28,57% recibió ustekinumab y 4,7% recibió guselkumab.

Estos biológicos son más usados hoy en día en la práctica habitual de pacientes con psoriasis moderada-severa. El guselkumab por ejemplo, es un nuevo tratamiento biológico que está empezando a ser usado con resultados muy prometedores.

5.6 SUPERVIVENCIA DEL TRATAMIENTO

Como se ha explicado previamente, la supervivencia de un tratamiento podría considerarse como el tiempo en el que un determinado medicamento se mantiene como una opción adecuada para un paciente concreto. En el caso del etanercept, aunque solo 21 pacientes (15%) continúan hoy en día con el tratamiento, 11 llevan al menos 10 años usándolo de manera eficaz (52%), 5 pacientes al menos 5 años (23,8%) y 5 pacientes menos de 5 años (23,8%): sorprenden estos resultados a tan largo plazo

porque la supervivencia del etanercept es de las más cortas entre los fármacos biológicos. Sin embargo, puede comprobarse como este fármaco puede llegar a ser eficaz a largo plazo. Además, no hay motivo suficiente hoy en día para cambiar a otro biológico de uso más frecuente en la actualidad siempre que el etanercept esté siendo efectivo y no tenga efectos adversos en los pacientes que lo están usando.

6. CONCLUSIONES

- No hemos encontrado ningún factor demográfico, clínico ni de otro tipo que indiquen si un paciente va a ser buen respondedor o no al tratamiento con etanercept, aunque hay que señalar que, cuantos más tratamientos previos mayor posibilidad de ser NRLD.
- Por otro lado si hemos visto que la rapidez en la respuesta al tratamiento con etanercept podría considerarse como un factor predictivo de buena respuesta a largo plazo.
- Etanercept ha demostrado ser un tratamiento efectivo en un pequeño grupo pacientes con psoriasis moderada-grave a largo plazo (5-10 años). En este grupo de pacientes su efectividad puede verse rápidamente en las primeras semanas desde el inicio del tratamiento, con una respuesta máxima en los primeros meses (16-24 semanas). Además esta eficacia se mantiene a largo plazo.
- Respecto a la seguridad del fármaco, por lo general es bien tolerado por los pacientes. Sin embargo, no está exento de posibles efectos adversos que, pese a no ser graves, hay que tenerlos en cuenta. En nuestra serie de pacientes RLD no ha habido ningún efecto adverso grave, por lo que podemos concluir que etanercept es un fármaco seguro.
- Cada vez existen dianas biológicas más selectivas (y más caras) para detener la cascada inflamatoria de la enfermedad por lo que etanercept ha dejado de utilizarse en muchos hospitales. De hecho, en el protocolo de Osakidetza para uso de biológicos en psoriasis ya no está incluido, excepto en pacientes que lo estén usando con buenos resultados (como es nuestro grupo de buenos respondedores), pero no se puede iniciar ningún tratamiento nuevo. Hoy en día, no hay evidencia suficiente para dejar de utilizarlo en los pacientes respondedores ya que tiene una buena efectividad y seguridad a largo plazo, siendo especialmente útil en pacientes con artritis psoriásica añadida.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Brufau R, Corbalán Berná J, Brufau Redondo C, Ramirez Andreo A, Limiñana Gras RM. Personality styles in patients with psoriasis. [Internet]. Murcia: AN PSICOL-SPAIN. [consulta, 11 nov 2019]. 26(2):335-40. Disponible en: <https://revistas.um.es/analesps/article/view/109311>
2. Gamo R, López-Estebananz JL. Terapia biológica y psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(1):1-17.
3. Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. Actas Dermosifiliogr. 2013; 105(5): 504-509.
4. Wolff K, Johnson R, Saavedra A. Fitzpatrick, atlas de dermatología clínica. Mexico D.F: Mc Graw Hill Education; 2014.
5. Alfonso Valdés ME. Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. [Internet]. La Habana: Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2012-[consulta, 4 nov 2019]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/6>
6. A. Conde-Taboada, E. López-Bran, Enfermedades eritematoescamosas: psoriasis, Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Volume 12, Issue 48, 2018.
7. Fundación Española de Reumatología [Internet]. Madrid: 2019. Artritis Psoriásica. [consulta, 4 nov 2019]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/artritis-psoriasica/>

8. Academia Española de Dermatología y Venereología [Internet]. Madrid; 2016. Índices de medición de la psoriasis. [consulta, 11 nov 2019]. Disponible en: <https://aedv.es/institucional/grupos-de-trabajo/psoriasis/>
9. Consenso nacional de psoriasis [Internet]. Argentina; 2010. Guías de tratamiento. [consulta, 11 nov 2019]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/Consenso-Psoriasis-2018-FINAL-14112018.pdf>
10. National Psoriasis Foundation [Internet]. Portland: 2019. National Psoriasis Foundation. Psoriasis and Psoriatic Arthritis Education Center. [consulta, 13 de nov 2019]. Disponible en: <http://www.psoriasis.org/psoriasis-and-psoriatic-arthritis-education-center>
11. Moreno-Ramírez D, Fonseca E, Herranz P, Ara M. Realidad terapéutica de la psoriasis moderada-grave en España. Encuesta de opinión. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101 (10): 858-865.
12. Reyes Gamó y José L. López-Esteban. Terapia biológica y psoriasis. Servicio de Dermatología. Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid. España. 2019.
13. Carrascosa JM, Notario J. Supervivencia en terapia biológica. ¿Sabemos a qué nos referimos? ¿Podemos usarla? Actas Dermosifiliogr. 2014;105(8):729-33.
14. Jiménez-Puya R, Gómez-García F, Amorrich-Campos V, Moreno-Giménez J. Etanercept: Efficacy and safety. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(4):402-5.
15. Puig L, Camacho Martínez FM, Gimeno Carpio E, López-Ávila A, García-Calvo C. Efficacy and Safety of Clinical Use of Etanercept for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis in Spain: Results of a Multicentric Prospective Study at 12 Months Follow-Up. Dermatology. 2012;225(3):220-30.

16.Dermatoweb.net [Internet]. Lleida-[consulta, 6 Abril 2020]. Disponible en: Dermatoweb2.udl.es.

17. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, Bachelez H, Barker J, Boehncke WH, et al. The role of IL-23 and the IL-23/T_H 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616-26.