



Tesis Doctoral



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Programa de Doctorado de Medicina Interna-Dermatología

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Autor

Jorge Alonso Suárez Pérez

Directores

Dr. Enrique Herrera Ceballos

Dr. Ricardo Juan Bosch García

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Jorge Alonso Suárez Pérez

 <http://orcid.org/0000-0001-7684-9607>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina y Dermatología

Programa de Doctorado de Medicina Interna-Dermatología

Tesis Doctoral

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES
CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Autor

Jorge Alonso Suárez Pérez

Directores

Dr. Enrique Herrera Ceballos

Dr. Ricardo Juan Bosch García

Málaga, 2017



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología
Cátedra de Dermatología

D.ENRIQUE HERRERA CEBALLOS, CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA Y D.RICARDO JUAN BOSCH GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CERTIFICAN

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D. Jorge Alonso Suárez Pérez sobre el tema “Análisis de supervivencia de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave”, tras la emisión de los informes realizados por los evaluadores externos asignados para esta tarea, no ha requerido cambios y con tal efecto así se presenta.

Director de la Tesis

Fdo. D. Enrique Herrera Ceballos

Codirector de la Tesis

Fdo. D. Ricardo Juan Bosch García

Doctorando

Fdo. D. Jorge Alonso Suárez Pérez

Málaga, a 2 de junio de 2017



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología
Cátedra de Dermatología

D.ENRIQUE HERRERA CEBALLOS, CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D. Jorge Alonso Suárez Pérez sobre el tema “Análisis de supervivencia de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, a 2 de junio de 2017



UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina y Dermatología
Cátedra de Dermatología

D.RICARDO JUAN BOSCH GARCÍA, PROFESOR TITULAR DE DERMATOLOGÍA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal D. Jorge Alonso Suárez Pérez sobre el tema “Análisis de supervivencia de terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave” ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor del título de Doctor, siempre que así lo considere el Tribunal designado para tal efecto por la Universidad de Málaga.

Málaga, a 2 de junio de 2017

El doctorando D. Jorge Alonso Suárez Pérez y el director de la tesis D. Enrique Herrera Ceballos y codirector D. Ricardo Juan Bosch García

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de los autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Málaga, a 2 de junio de 2017

Director de la Tesis



Fdo. D. Enrique Herrera Ceballos

Codirector de la Tesis



Fdo. D. Ricardo Juan Bosch García

Doctorando



Fdo. D. Jorge Alonso Suárez Pérez

*“Dondequiera que se ame el arte de la medicina,
se ama también a la humanidad.”*

Platón





ÍNDICE DE CONTENIDOS

Índice de tablas y figuras	19
Abreviaturas	23
1. Revisión Doctrinal	25
1.1 Introducción	27
1.2 Inmunopatogenia de la psoriasis. Desarrollo de la terapéutica	29
1.3 Objetivos terapéuticos en la psoriasis moderada-grave y su evaluación	33
1.4 Terapia biológica en psoriasis	36
1.5 Terapia intermitente en psoriasis	40
2. Hipótesis y objetivos	43
3. Material y Métodos	47
3.1 Diseño del estudio	49
3.2 Población de estudio	49
3.3 Variables	50
3.4 Análisis estadístico	51
4. Resultados	53
4.1 Estudio descriptivo general	55
4.2 Características series de tratamiento con etarnecept	57
4.3 Características series de tratamiento con adalimumab	72
4.4 Características series de tratamiento con ustequimumab	81
4.5 Características series de tratamiento con infliximab	88
4.6 Análisis global de supervivencia	94
5. Discusión	101
6. Conclusiones	111
7. Bibliografía	115



ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Actividad proinflamatoria de los queratinocitos.	30
Figura 2. Citocinas Th17, mediadores inflamatorios y efectos moleculares.	31
Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.	55
Tabla 2. Distribución de los pacientes según la gravedad de la psoriasis.	55
Figura 3. Comorbilidades asociadas en los pacientes incluidos en el estudio	56
Tabla 3. Pacientes que realizaron inducción con etanercept.	57
Figura 4. Tipo de terapia de mantenimiento aplicada con etanercept.	57
Figura 5. Dosis y posología de mantenimiento con etanercept.	57
Figura 6. Valor medio del PASI alcanzado en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con etanercept	58
Figura 7. Efectividad a los 6 meses de tratamiento con etanercept evaluada mediante el PASI alcanzado	58
Figura 8. Efectividad del tratamiento con etanercept en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado	58
Figura 9. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con etanercept hasta la semana 400 de seguimiento	59
Figura 10. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con etanercept	60
Tabla 4. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados por sexo	60
Figura 11. Influencia del tipo de terapia en la supervivencia del tratamiento con etanercept	61
Tabla 5. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función del tipo de terapia de mantenimiento	61
Figura 12. Influencia del fracaso de terapia sistémica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept	62
Figura 13. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados por número de tratamientos sistémicos previos pautados	62
Figura 14. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept	63
Tabla 6. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept	63
Figura 15. Influencia de la artritis proxiálica concomitante en la supervivencia del tratamiento con etanercept	64
Tabla 7. Influencia de la presencia de artritis psoriásica en la supervivencia del tratamiento con etanercept	64
Figura 16. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con etanercept	65
Figura 17. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados según el IMC	65
Figura 18. Influencia del peso expresado en intervalos en la supervivencia del tratamiento con etanercept	66
Tabla 8. Influencia del peso expresado en intervalos en la supervivencia del tratamiento con etanercept	66
Figura 19. Casos de abandono de tratamiento de etanercept estratificados según intervalos de peso.	67
Figura 20. Influencia de la respuesta PASI 75 en la supervivencia del tratamiento con etanercept	67
Tabla 9. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función de la respuesta PASI 75	67
Figura 21. Influencia de la respuesta PASI 90 en la supervivencia del tratamiento con etanercept	68
Tabla 10. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función de la respuesta PASI 90.	68

Figura 22. Diagrama de tratamiento intermitente con etanercept	69
Figura 23. Casos de abandono del tratamiento con etanercept estratificados por motivo de abandono	70
Tabla 11. Causas de abandono del tratamiento con etanercept	70
Figura 24. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento a los tres años del tratamiento con etanercept	71
Figura 25. Decisión terapéutica con etanercept ante un acontecimiento adverso	71
Figura 26. Pauta de tratamiento con adalimumab seleccionada	72
Figura 27. Distribución de pacientes en terapia continua con adalimumab con o sin régimen de desintensificación	72
Figura 28. Valor medio del PASI alcanzado en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con adalimumab.	73
Figura 29. Efectividad del adalimumab a los 6 meses de tratamiento.	73
Figura 30. Efectividad del tratamiento con adalimumab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado	73
Figura 31. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con adalimumab hasta la semana 210 de seguimiento	74
Figura 32. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	74
Tabla 12. Supervivencia acumulada del tratamiento con adalimumab estratificada por sexo	75
Figura 33. Influencia del tipo de terapia en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	75
Tabla 13. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función del tipo de terapia de mantenimiento	75
Figura 34. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	76
Tabla 14. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de terapia biológica previa	76
Figura 35. Influencia de la presencia de artritis psoriásica en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	76
Tabla 15. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la presencia de artritis psoriásica concomitante	77
Figura 36. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	77
Tabla 16. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función del IMC	77
Figura 37. Influencia del peso expresado en intervalos (< 80 kgr o > 80 kgr) en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	78
Figura 38. Influencia de la respuesta PASI 75 en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	78
Tabla 17. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la respuesta PASI 75	78
Figura 39. Influencia de la respuesta PASI 90 en la supervivencia del tratamiento con adalimumab	79
Tabla 18. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la respuesta PASI 90.	79
Figura 40. Causas de abandono del tratamiento con adalimumab	80
Figura 41. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento del tratamiento con adalimumab	80
Tabla 19. Dosis de ustekinumab utilizada	81
Figura 42. Valor medio del PASI en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con ustekinumab	81
Figura 43. Efectividad del tratamiento con ustekinumab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado, estratificado por pacientes naïve y con fracaso a terapia biológica previa	82
Tabla 20. Evaluación del PASI 75 y 90 en la última visita durante el tratamiento con ustekinumab estratificado por pacientes naïve y fracaso a terapia biológica previa	82

Figura 44. Evaluación del PASI a 6 meses tras tratamiento con ustekinumab estratificado por pacientes naïve, uno y más de dos fracasos a biológicos previos	82
Figura 45. Evaluación del PASI final tras tratamiento con ustekinumab, estratificado por pacientes naïve, uno y más de dos fracasos a biológicos previos.	83
Figura 46. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con ustekinumab hasta la semana 325 de seguimiento	83
Figura 47. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab	84
Tabla 21. Supervivencia acumulada del tratamiento con ustekinumab estratificada por sexo	84
Figura 48. Influencia de la presencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab	84
Tabla 22. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con ustekinumab en función de presencia de artritis psoriásica concomitante.	85
Figura 49. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab	85
Tabla 23. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con ustekinumab en función del IMC.	85
Figura 50. Influencia del peso en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab	86
Figura 51. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab	86
Tabla 24. Acontecimientos adversos observados en la series de tratamiento con uestekinumab	87
Figura 52. Valor medio del PASI en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con infliximab.	88
Figura 53. Efectividad del tratamiento con infliximab a los 6 meses de tratamiento, evaluada mediante el PASI alcanzado	89
Figura 54. Efectividad del tratamiento con infliximab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado	89
Figura 55. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con infliximab hasta la semana 208 de seguimiento	89
Figura 56. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con infliximab	90
Figura 57. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con infliximab	90
Figura 58. Influencia de la presencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia del tratamiento con infliximab	91
Figura 59. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con infliximab	91
Figura 60. Influencia del peso en la supervivencia del tratamiento con infliximab	92
Figura 61. Causas de abandono del tratamiento con infliximab	93
Figura 62. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento del tratamiento con infliximab	93
Tabla 25. Probabilidad acumulada de supervivencia según el fármaco biológico estratificado por años	94
Figura 63. Evolución de la probabilidad de supervivencia de cada fármaco por semanas de seguimiento	94
Figura 64. Influencia del sexo en la supervivencia de la terapia biológica	95
Figura 65. Influencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia de la terapia biológica	95
Figura 66. Influencia del IMC en la supervivencia de la terapia biológica	96
Figura 67. Influencia del tipo de terapia de mantenimiento en la supervivencia de la terapia biológica	96
Tabla 26. Medias de tiempo de supervivencia de la terapia biológica en función de la terapia de mantenimiento	97
Tabla 27. Características clínicas de los pacientes con terapia biológica intermitente y continua	97
Figura 68. Influencia del fracaso de biológicos previos en la supervivencia de la terapia biológica	98
Figura 69. Causas de abandono de la terapia biológica	99

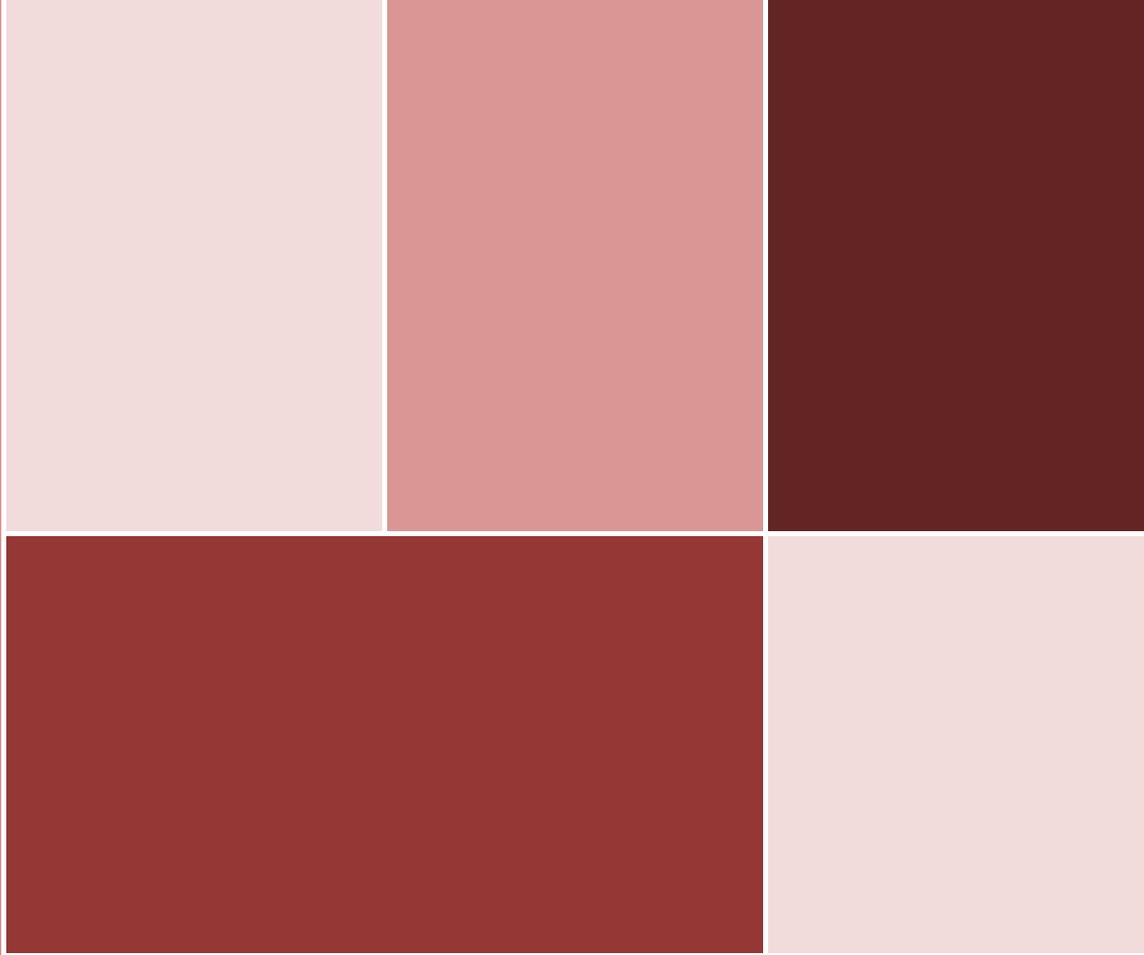


ABREVIATURAS

AA	Acontecimientos adversos
BADBIR	British Association of Dermatologist Biologic Interventions Register
BSA	Body Surface Área
CPA	Células presentadoras de antígenos
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IL	Interleucina
IMC	Índice masa corporal
TNF	Factor de necrosis tumoral
NNT	Número necesario a tratar
PAMPS	Moléculas de reconocimiento a patrones moleculares asociadas con patógenos
PASI	Psoriasis area and severity Index
PGA	Physician's global assessment
TC	Terapia continua
TMR	Tiempo medio de remisión
VHB	Hepatitis B
VHC	Hepatitis C



UNIVERSIDAD
DE MALAGA



1. REVISIÓN DOCTRINAL



1.1 INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica que llega a afectar al 2,3% de la población¹. Dicha enfermedad puede desarrollarse en formas moderadas o graves en un 25% de los enfermos, y hasta un 40% puede desarrollar artritis psoriásica². Clínicamente se caracteriza por la formación de placas eritematosas cubiertas de escamas. Desde un punto de vista histológico se observa una proliferación de queratinocitos, además de un infiltrado de neutrófilos en la parte alta de la epidermis, así como un infiltrado de linfocitos T, células dendríticas y macrófagos tanto en la epidermis como en la dermis.

Durante mucho tiempo la investigación sobre la etiopatogenia de la enfermedad se ha centrado principalmente en los mecanismos que desencadenan una alteración en la diferenciación y en la proliferación de los queratinocitos epidérmicos. No obstante, la alteración del sistema inmune cutáneo se ha destacado recientemente como el mecanismo generador de dicha enfermedad, y donde la presencia del infiltrado linfocitario dérmico por activación de los linfocitos T juega el papel central.

Atendiendo a la extensión de la enfermedad, la mayoría de los pacientes son susceptibles de ser tratados con terapia tópica. No obstante, un 20-30% de los casos, debido a la extensión, a la afectación articular o al impacto en la calidad de vida requerirán la introducción de un fármaco sistémico¹.

Los tratamientos sistémicos clásicos, como la ciclosporina o el metotrexato, están limitados por su toxicidad acumulativa, y aunque la fototerapia está en pleno auge en los últimos años no está exenta de los efectos secundarios por el uso del psolareno y los efectos procarcinogénicos a largo plazo, derivados de una continua exposición a la radiación ultravioleta³. A priori, la nueva generación de tratamientos a base de anticuerpos monoclonales (comúnmente denominados biológicos) permiten tratamientos a largo plazo⁴. Las nuevas terapias biológicas están basadas en la implicación del sistema inmune en dicha patogenia, especialmente dirigidas al papel que juegan los linfocitos T, por lo que existe actualmente una batería de nuevos fármacos específicos para cada uno de los eventos bioquímico/celulares de la patología como son la activación de las células T, la migración a las zonas de la piel donde se producirán los fenómenos inflamatorios y a nivel de la función efectora de las células T vía la secreción de citoquinas. Las terapias biológicas son productos de la ingeniería genética, por lo que se pueden diseñar para su acción efectora de forma muy específica, existiendo actualmente formas con acción citotóxica, bloqueo de la activación, bloqueo de la síntesis y de la acción de citoquinas efectoras. Para ello, se usan proteínas de fusión receptor-anticuerpo, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales.

Existe una amplia experiencia en el uso de fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en la psoriasis (etanercept, infliximab y adalimumab) e inhibidor de la interleucina (IL) 12 y 23 (ustekinumab).

La supervivencia de un fármaco se asocia al tiempo en el que se mantiene como una opción adecuada para un paciente concreto⁵. Es un marcador del éxito terapéutico, pues depende de la eficacia, la presencia de AA y la satisfacción de los pacientes con el tratamiento^{6,7,8}. Una tasa baja de supervivencia de un fármaco supone un factor importante de incremento del gasto de un tratamiento, debido a los protocolos de inducción cada vez que comienza una nueva terapia, por lo que la cuantificación de la tasa de supervivencia de un tratamiento y la determinación de los factores que la afectan es importante¹.

Diversos ensayos clínicos y registros muestran una pérdida de eficacia de los anti-TNF alfa durante el seguimiento, produciendo una disminución de los pacientes que continúan con el tratamiento. La pérdida de eficacia es la causa más frecuente de interrupción del tratamiento, seguida de los AA^{4,9-14}.

Estudios previos han demostrado una tasa de incidencia significativamente más alta para etanercept, seguido de adalimumab e infliximab^{12,13}. No obstante, Gniadecki et al. mostraron una mayor tasa de supervivencia para infliximab, con una adherencia del 70% de los pacientes tras 4 años de seguimiento⁴. Es evidente la alta tasa de adherencia a los tratamientos anti-TNF, como se ha observado tras una revisión reciente de 19 ensayos clínicos, que ha mostrado una suspensión de tratamientos anti-TNF del 5-29% de los pacientes tras 12-24 meses de seguimiento. Datos sobre tratamientos superiores a 24 meses sugieren una caída anual del 15-25%^{12,13}.

La psoriasis es una patología crónica y al no existir ningún tratamiento curativo, en la mayoría de los pacientes se necesitan terapias prolongadas durante mucho tiempo para un buen control de la enfermedad. Los tratamientos tradicionales tienen sus limitaciones, principalmente debido a los diversos efectos secundarios, por lo que las recientes líneas de investigación van encauzadas a estos dos objetivos: conseguir terapias de administración más prolongada y sin riesgos secundarios.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmune de los queratinocitos, que se acompaña de numerosas alteraciones de naturaleza inflamatoria e inmunológica, con participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

La investigación traslacional es aquella por la que una enfermedad es estudiada desde los mecanismos moleculares y celulares, con el objetivo de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas que puedan ser evaluadas en ensayos clínicos en humanos. La psoriasis supone un modelo de enfermedad en el que el desarrollo del conocimiento de su inmunopatogenia ha desencadenado nuevas alternativas terapéuticas. El conocimiento de las bases inmunológicas de la psoriasis ha permitido el diseño específico y la posterior utilización en la práctica clínica de nuevos agentes terapéuticos, los fármacos biológicos.

La inmunidad innata

El componente celular de la inmunidad innata que interviene en la fisiopatología de la psoriasis está formado por las células dendríticas, queratinocitos, neutrófilos y macrófagos. La citoquinas producidas por estas células tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad: interferón-alfa, TNF-alfa, IL-12 y 23¹⁵.

- **Macrófagos y neutrófilos y sus citoquinas**

Los macrófagos en la piel psoriásica se sitúan próximos a la membrana basal, teniendo un papel fundamental en la presentación de antígenos a las células T y produciendo citoquinas. Los neutrófilos se sitúan en la epidermis, constituyendo los denominados microabscesos de Munro. En las lesiones de psoriasis se ha detectado un incremento importante de la IL-8, citoquina con un efecto quimioatrayente de la colonia de neutrófilos¹⁵.

- **Células dendríticas y sus citoquinas**

En la piel con psoriasis se ha identificado un aumento de células dendríticas plasmocitoides y mieloides.

Las *células dendríticas plasmocitoides* son productoras de interferón-alfa, una citoquina clave en las respuestas autoinmunes y la inmunidad antiviral. El interferón-alfa se ha objetivado aumentado en las lesiones con psoriasis¹⁶⁻¹⁷. Además, cuando se utilizan como tratamiento sistémico o tópico (como imiquimod), que inducen su producción, generan un desarrollo de psoriasis o su exacerbación.

Las *células dendríticas mieloides* ejercen una importante función como células presentadoras de antígenos mediante el TNF-alfa. El TNF-alfa es generado por las células dendríticas, células TH17 y TH1 y los queratinocitos. Es una citoquina con un papel fundamental en la inmunidad innata y adaptativa¹⁸⁻²⁰. Su bloqueo es el mecanismo de acción de fármacos tales como etanercept, infliximab y adalimumab. Además, mediante la IL-23 generan la diferenciación de los precursores CD4+ a células TH17, fundamentales en la patogenia de enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis y la enfermedad de Crohn. La IL-12 promueve el desarrollo de células TH1 y células efectoras T CD8+. El mecanismo de acción de acción de ustekinumab se basa en el bloqueo de ambas interleucinas. La influencia de las células dendríticas mieloides se extiende a la vascularización de la piel y a la maduración de los queratinocitos, pues son productores de IL-20 y óxido nítrico (agente vasodilatador)²¹.

- **Queratinocitos**

Su principal función es la síntesis de queratina, colágeno y factores de crecimiento. Son células accesorias del sistema inmunitario, expresando moléculas de adhesión que regulan el movimiento de células a través de la piel. Expresan moléculas MHC I y MHC II, así como moléculas de adhesión ICAM-1 que facilitan el reclutamiento y permanencia de células inmunitarias en piel inflamada. Expresan de manera constitutiva o inducible TLRs que son moléculas de reconocimiento a patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs), lo que resulta de la producción de mediadores proinflamatorios como citocinas, quimiocinas y péptidos antimicrobianos. Éstas les permiten contribuir a la patogénesis de la psoriasis reclutando células inmunitarias, mediando la respuesta inmune proinflamatoria e iniciando la proliferación de queratinocitos y vasos sanguíneos. Los queratinocitos, además, son sensibles a las citoquinas derivadas de las células presentadoras de antígenos (CPA) y los linfocitos T, y como respuesta incrementan aún más las citoquinas proinflamatorias (IL-1beta, IL-6, TNF-alfa) y quimioquinas (IL-8, IL-10 e IL-20)²².

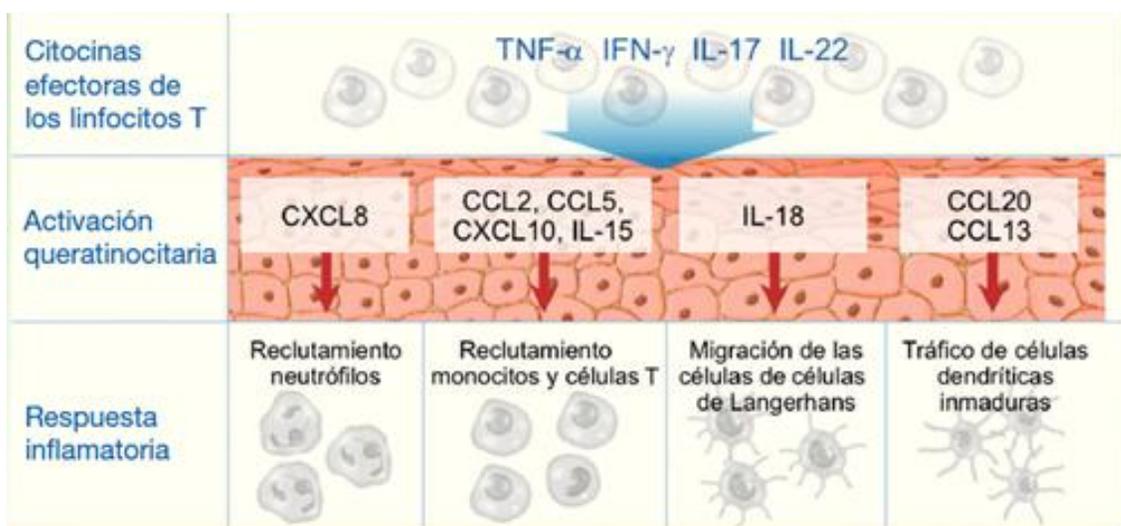


Figura 1. Actividad proinflamatoria de los queratinocitos. Tomada de Carrascosa et al.

La inmunidad adaptativa

En estudios con 25 años de antigüedad se identificaron a los linfocitos T y sus citoquinas como protagonistas en la cascada inflamatoria que desencadena la psoriasis. Fármacos sistémicos clásicos, como la ciclosporina, inhibiendo esta población celular obtienen un control de la enfermedad²³. Posteriormente, inhibidores selectivos de la colonia de linfocitos T confirmaron estos resultados²⁴.

- **Células T CD4+**

Las células T CD4+ cooperadoras (TH17 y TH1) se han implicado en la patogénesis de la psoriasis. Inicialmente se creía que las células TH1 eran claves en el desarrollo de la enfermedad, pero en el momento actual se ha identificado a las TH17 con un papel predominante.

Células T cooperadoras tipo 17: el descubrimiento de estas células ha supuesto nuevas dianas terapéuticas para el tratamiento de la psoriasis. La diferenciación de las células TH17 depende de la IL-1, IL-6, factor de crecimiento transformante-beta y la IL-23 generadas por las células dendríticas mieloides. Las células TH17 son productoras de IL-17A y la IL-22, citoquinas que promueven la activación y crecimiento de los queratinocitos²⁵. Terapias efectivas para la psoriasis, tales como la ciclosporina, etanercept e infliximab han mostrado una modulación de la vía TH17. En el momento actual, disponemos de secukinumab, un fármaco selectivo de la IL-17A, con elevadas cifras de eficacia²⁶. Ixekizumab, inhibidor selectivo de la IL-17A, ha superado varios ensayos clínicos fase III, estando disponible desde este año para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, en adultos candidatos a tratamiento sistémico²⁷. La IL-17A produce la activación, quimiotaxis e inhibición de la apoptosis de los neutrófilos; promoción de la angiogénesis; producción de otras citoquinas (TNF-alfa, IL-1 y IL-6); y la activación de los queratinocitos en la epidermis. La IL-22 actúa sobre los queratinocitos, a través de la vía STAT3 que estimula la proliferación celular, secreción de péptidos antimicrobianos y la producción de metaloproteinasas que facilitan la movilidad celular²⁸.

Células T cooperadoras tipo 1: producen varias citoquinas proinflamatorias entre las que destacan interferón-gamma, IL-2 y el TNF-alfa. El interferón-gamma es capaz de producir lesiones similares a psoriasis en piel sin enfermedad²⁹.



Figura 2. Citoquinas Th17, mediadores inflamatorios y efectos moleculares. Tomada de Carrascosa et al.

- **Células T CD8+**

Las células T CD8+ citotóxicas se encuentran mayoritariamente en la epidermis de la piel psoriásica. Su papel en la patogénesis de la enfermedad se considera menos importante que el de las células T CD4+. Determinados antígenos virales o propios de la epidermis, relacionados con la psoriasis, son presentados a las células CD8+ y no a las CD4 +³⁰.

- **Células T reguladoras**

Las células T reguladoras CD18+ tienen una función de regulación negativa en la cascada inflamatoria. Su déficit implica una inflamación mayor que favorece el desarrollo de las lesiones psoriasiformes. Por el momento, el empleo de IL, características de estas células, como la IL-10 no se ha demostrado lo suficientemente eficaz como para ser empleadas en monoterapia en el tratamiento de la psoriasis²².

Patogénesis de la placa psoriásica. Una visión integradora.

En primer lugar, una agresión endógena o exógena estimula la inmunidad innata. Los queratinocitos serán la primera diana a través de la liberación de péptidos antimicrobianos tales como la catelicidina LL37. La formación de agregados de esta molécula con el ADN del individuo permite la activación de las CD plasmocitoides, con liberación de grandes cantidades de IFN-alfa que, además de su efecto proinflamatorio, conlleva la activación de otras subpoblaciones de CD, como las mieloides CD11+. Además de la liberación de citocinas de nuevo proinflamatorias (TNF-alfa, IL-20), en su función presentadora de antígeno, y a través de la liberación de IL-12 e IL-23 en el microambiente inflamatorio, tendrá lugar la coordinación entre la inmunidad innata y la adquirida, condicionando la activación y proliferación clonal de linfocitos TH1 y TH17, con la producción de IL-17 e IL-22. Estas células, atraídas por diversos factores quimiotácticos hacia las placas psoriásicas, potenciarán y perpetuarán el proceso inflamatorio a través de citocinas proinflamatorias, vasoactivas y con acción sobre la proliferación epidérmica, cuyo resultado final serán las lesiones clínicas e histológicas características, típicas de la enfermedad²².

Desde un punto de vista conceptual, la psoriasis se considera una enfermedad autoinflamatoria, en la que el estado proinflamatorio, condicionado por una combinación de factores ambientales y genéticos, presumiblemente distinta en cada paciente, es capaz de perpetuarse en ausencia de antígenos conocidos²².

1.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA PSORIASIS MODERADA-GRAVE Y SU EVALUACIÓN

La psoriasis es una enfermedad autoinflamatoria crónica de la piel y/o articulaciones, que cursa a brotes con periodos intercurrentes asintomáticos. Desconocemos su historia natural, por lo que la evolución es irregular e imprevisible. La medición de la intensidad de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de un paciente concreto es difícil.

Inicialmente, la valoración de la intensidad se basaba en la valoración subjetiva del paciente y del médico, empleando en todo caso una escala de valoración global. El inicio de ensayos clínicos requería escalas de evaluación objetivas y reproducibles. Además, el arsenal terapéutico para la psoriasis ha crecido de forma exponencial en la última década, con fármacos con buen perfil de seguridad y alta eficacia, pero con alto coste económico que obliga a limitar su empleo a los pacientes con determinados criterios de gravedad y a cuantificar la respuesta al tratamiento para poder decidir si se mantienen o se modifican³¹.

Actualmente, cualquier especialista de dermatología debe utilizar escalas de medida de la gravedad de la psoriasis y de la afectación de la calidad de vida del paciente, pues serán determinantes para la decisión terapéutica y su justificación.

Medición de la gravedad de la psoriasis

La mayoría de estas escalas han sido redactadas en inglés, probadas en grupos de enfermos y validadas, siendo escaso el número de las que han sido traducidas y validadas en español. Las características básicas de las lesiones de psoriasis (eritema, induración y descamación) combinadas con la extensión proporcionan la valoración clínica de gravedad. Estos parámetros son complicados de aplicar en variantes morfológicas como la psoriasis pustulosa o eritrodérmica, pero por lo general se consideran siempre graves³¹.

- **Psoriasis Area and Severity Index (PASI)**

El índice de intensidad y gravedad de la psoriasis fue definido en 1978 por Fredriksson y Pettersson como un instrumento de medida de la intensidad de la enfermedad en un trabajo que valoraba el tratamiento de la psoriasis grave con retinoides orales³². Actualmente es la escala de referencia, en especial desde que la Food and Drug Administration estableció el PASI 75 (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75% del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los fármacos biológicos³¹.

El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones por separado, en diferentes zonas del cuerpo, (cabeza y cuello, extremidades superiores, tronco, y extremidades inferiores incluyendo glúteos) y las relaciona con el área afectada en cada una de ellas. Para ello, se usa una fórmula en la que se asigna a cada área un porcentaje de la superficie corporal total. Además, valora el eritema (E), la induración (I), y la descamación (D) de las lesiones en una escala de 0 a 4, en la que 1 es leve, 2 moderado, 3 marcado y 4 grave. La extensión de las lesiones (A) en la zona determinada (h: cabeza y cuello, u: extremidades superiores, t: tronco, i: extremidades inferiores) se valora de 0 a 6, siendo 0 la ausencia; 1 a < 10%, 2,10 a < 30%; 3,30 a < 50%; 4,50 a < 70%, 5,70 a < 90% y 6,90 a 100%³¹.

La fórmula con que se calcula el PASI viene dada por:

$$\text{PASI: } 0,1 \times \text{Ah (Eh+Ih+Dh)} + 0,2 \times \text{Au (Eu+Iu+Du)} + 0,3 \times \text{At (Et+It+Dt)} + 0,4 \times \text{AI (EÍl+DI)}$$

El valor resultado es un número comprendido entre 0 y 72, a intervalos de 0,1 unidades. El PASI es considerado el “patrón oro” de los ensayos clínicos. Además, constituye una forma de valoración adecuada para definir la gravedad de la psoriasis. Finlay define la psoriasis grave de los pacientes como un PASI >10, área de superficie corporal (BSA) >10 y dermatology life quality index (DLQI)>10³³.

- **Evaluación global por el médico (Physician’s Global Assessment, PGA)**

Sobre la base de las características de las lesiones pueden efectuarse valoraciones globales tanto por lo que respecta a lesiones individuales, como de forma general a la enfermedad. Existen dos formas principales: la forma estática y la dinámica, en la que el médico evalúa la mejoría global respecto a la situación basal; esta última es difícilmente repetible, y se basa en la memoria del observador, por lo que la valoración estática se ha convertido en el estándar³¹.

Generalmente se emplea para valorar globalmente la psoriasis una puntuación comprendida entre 0 y 6; 0: blanqueada; 1: casi blanqueada; 2: leve; 3: leve a moderada; 4: moderada; 5: moderada a grave, y 6: grave³¹.

Esta escala tiene como principales limitaciones su carácter subjetivo, el hecho de que sea poco sensible a los valores intermedios y que no tiene en cuenta la superficie afectada, ni queda claro cómo se debe promediar la afectación cuando hay diversidad en diferentes áreas topográficas³¹.

La ventaja de esta escala es la rapidez de su aplicación, y el hecho de que tenga un carácter estático y no comparativo³¹.

- **Área de superficie corporal (Body Surface Area, BSA)**

Se basa en el cálculo directo de la superficie corporal afectada, y complementa el carácter cualitativo de las escalas de valoración global, por lo que a menudo se emplean conjuntamente. Normalmente se calcula el porcentaje de cada parte del cuerpo afectado por la psoriasis, como la regla de los 9, para evaluar quemaduras. De forma simplificada se utiliza la superficie de la palma de la mano del paciente, incluyendo los dedos, como un equivalente a un 1% de la superficie corporal, y calcular el número de palmas de la mano que afecta la psoriasis³¹.

En realidad, el cálculo de la superficie corporal con la palma de la mano está sobreestimado, pues corresponde a un 0,75% de la superficie corporal³⁴.

- **Medidas de calidad de vida**

Además de la valoración del paciente de forma objetiva, es importante conocer el impacto en su calidad de vida. Se considera un factor importante en el que se sustentan las decisiones terapéuticas. Un paciente con una extensión pequeña pero en áreas como la cara, manos o zona genital puede requerir tratamiento biológico por el alto impacto en la calidad de vida. Existen una serie de cuestionarios específicos para Dermatología que han sido diseñados con la intención de interpretar la repercusión global de las enfermedades de la piel sobre el bienestar del individuo.

- **Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Es un instrumento de medida de la calidad de vida que incluye 10 preguntas referentes al impacto de la enfermedad durante la semana previa³⁵, a las que el paciente puede responder en una escala de 4 puntos, con una puntuación global comprendida entre 0 y 30. Tiene buena validez y consistencia interna, y ha sido ampliamente validado, aunque tiene la limitación de su valoración en diferentes culturas³⁶.

- **Psoriasis Disability Index (PDI)**

Es un cuestionario específico de psoriasis autoadministrado y validado³⁷, compuesto originalmente por 10 preguntas (existe una versión de 15 preguntas) referentes a la discapacidad funcional provocada por la enfermedad durante las 4 semanas anteriores en el ámbito de las actividades cotidianas laborales, de relación interpersonal y el tratamiento, cuyas respuestas se registran en una escala de 4 puntos (desde “nada en absoluto” a muchísimo)³⁸. Existe una versión española traducida y validada, pero presenta el problema de aplicación transcultural³¹.

Objetivos terapéuticos en pacientes con psoriasis

Es clara la necesidad de emplear medidas objetivas de la gravedad de la psoriasis para evaluar la indicación del tratamiento y la respuesta al mismo. Además, tiene una gran importancia la evaluación del impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida, aunque todavía no disponemos de instrumentos de medida idóneos, y sabemos que la valoración del impacto sobre la calidad de vida disminuye con el tiempo y es difícilmente valorable en enfermedades de carácter crónico y recidivante como la psoriasis³¹.

El empleo de estas escalas nos permite establecer de forma reproducible el objetivo del tratamiento, consistente en el adecuado control terapéutico de la psoriasis. Hasta ahora el objetivo terapéutico y de valoración del tratamiento sistémico de la psoriasis moderada-grave era el PASI 75. La respuesta PASI 75 se describe como la obtención de una mejoría del 75% de la situación previa al inicio del tratamiento. El desarrollo de fármacos con mayor eficacia ha desfasado este objetivo terapéutico en la práctica habitual.

El objetivo último es el blanqueamiento completo (PGA=0, PASI=0) o prácticamente completo, mantenido o en su defecto una mínima afectación localizada y controlable con tratamientos tópicos. Actualmente hay tendencia a valorar el PASI absoluto de afectación o el objetivo de PASI 90. El PASI 75 ha sido una medida de referencia, pero hay que tener en cuenta que un paciente con una psoriasis con un PASI 30 basal supondría una bajada a un PASI absoluto de 7,5 pasando de una psoriasis grave a moderada.

Con los agentes biológicos actualmente disponibles, un objetivo terapéutico razonable debería ser alcanzar una respuesta PASI 75 (en 10 a 16 semanas), y una respuesta óptima sería una respuesta PASI 90. En términos absolutos, se podría considerar una respuesta óptima la situación de un paciente con un PASI menor de 3.

La terapia biológica constituye una alternativa terapéutica en pacientes con psoriasis moderada-grave que no toleran o no son efectivos los tratamientos sistémicos clásicos (fototerapia, ciclosporina, metotrexato y acitretino)². Son terapias selectivas, que por su perfil de seguridad permiten el tratamiento a largo plazo con altos niveles de eficacia.

En la actualidad existen 5 agentes biológicos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como tratamiento para pacientes con psoriasis moderada a grave: tres dirigidos a bloquear la citoquina TNF-alfa (etanercept, infliximab y adalimumab), un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 (ustekinumab) y un anticuerpo monoclonal humano contra la IL-17A (secukinumab).

Etanercept

Etanercept es una proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida por la fusión de dos receptores solubles humanos del TNF. Actúa mediante unión reversible competitiva, tanto el TNF-alfa como el TNF-beta libre circulante y unido a membrana, evitando de esta manera su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana, lo cual conlleva una inhibición de la acción proinflamatoria del TNF^{39, 40, 41}.

En el año 2004 este fármaco fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, inicialmente en terapia intermitente, aunque desde septiembre de 2009 está aprobada para el tratamiento continuo⁴².

En un ensayo clínico aleatorizado en 652 adultos con psoriasis grave se realizaron tres dosis de tratamiento con etanercept diferente (25 mg semanal, 25 mg dos veces a la semana y 50 mg dos veces a la semana) siendo superior a placebo en todos los casos con significación estadística. Alcanzaron el PASI 75 el 25%, 44%, y 59% respecto al 4% del placebo⁴⁰.

La posología recomendada en psoriasis, según la ficha técnica, es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. En las primeras 12 semanas de tratamiento se utiliza un régimen de intensificación con 50 mg dos veces a la semana durante 12 semanas. Es frecuente en la práctica habitual, en pacientes con buen control de la enfermedad la pauta de tratamiento intermitente. Consiste en la suspensión del tratamiento y el reinicio ante los primeros signos de recaída⁴².

Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano del isotipo IgG1 desarrollado mediante tecnología recombinante del ADN, utilizando células CHO genéticamente modificadas⁴³. Su mecanismo de acción se basa fundamentalmente en su capacidad de unión de forma selectiva, con una alta afinidad y especificidad, al TNF-alfa humano, tanto en su forma soluble circulante como unida a membrana. De esta forma, bloquea su interacción con los receptores del TNF-alfa p55 y p75 en la superficie celular, neutralizando las actividades biológicas de esta citocina⁴⁴.

En el año 2007 este fármaco fue aprobado por la EMEA para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave⁴³. Se han realizado varios ensayos clínicos que evalúan su eficacia y seguridad, destacando el estudio REVEAL (randomized controlled evaluation of adalimumab every other week dosing in moderate to severe psoriasis trial). Se incluyeron 1.212 pacientes, de los que 398 recibieron placebo y 814 adalimumab. La eficacia a corto plazo, medida a la semana 16 de tratamiento, mostró diferencias muy significativas entre ambos grupos, alcanzando la respuesta PASI 75 el 71% de los que recibieron adalimumab frente al 7 % de los que recibieron placebo. La diferencia incremental fue de 64% y el número necesario a tratar (NNT), es decir el número de pacientes que hay que tratar para conseguir una respuesta PASI 75, fue de 1,6⁴⁵.

La posología recomendada para psoriasis moderada a grave en pacientes adultos, según la ficha técnica, es de una dosis inicial de 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas, empezando una semana después de la dosis inicial⁴⁶.

Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobulina humana (75% de la molécula) y la región variable de origen murino (25% de la molécula) específica para TNF-alfa neutralizando su actividad. Infliximab provoca una lisis celular, mediada por complemento, de las células que sintetizan TNF-alfa⁴⁷. Normaliza rápidamente la diferenciación de los queratinocitos, reduce el número de células T epidérmicas, el grosor epidérmico y la expresión de moléculas de adhesión intracelulares en las placas de psoriasis⁴⁸.

En el año 2005 este fármaco fue aprobado por la EMEA para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. La aprobación de la EMEA se basó en 2 ensayos pivotaes, realizados en un total de 627 pacientes: SPIRIT (Study of Psoriasis with Infliximab [Remicade] Induction Therapy), fase II y EXPRESS (European Infliximab for Psoriasis [Remicade] Efficacy and Safety Study), fase III. El diseño de ambos estudios fue similar: multicéntricos, de distribución aleatoria, controlados con placebo y doble ciego. La variable principal de valoración en ambos estudios fue el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría en el índice del PASI de al menos el 75% desde el comienzo del tratamiento hasta la semana 10^{49,50}.

En el estudio SPIRIT los pacientes recibieron perfusiones de 3 o 5 mg/kg de infliximab o de placebo a las semanas 0, 2 y 6. Los pacientes con una puntuación de PGA ≥ 3 pudieron recibir una perfusión adicional del mismo tratamiento a la semana 26. La proporción de pacientes que alcanzó un PASI 75 fue del 87,9% 71,7% y 5,9% en los grupos tratados con infliximab 5mg/kg, 3 mg/kg y placebo, respectivamente ($p < 0,001$). A la semana 26, 20 semanas después de la última dosis de inducción, el 30% de los pacientes del grupo de 5 mg/kg y el 13,8% del grupo de 3 mg/kg presentaron una respuesta PASI 75. La mediana del tiempo hasta la recaída de la enfermedad, fue superior a 20 semanas⁴⁹.

El estudio EXPRESS evaluó la eficacia del tratamiento de inducción y de mantenimiento de infliximab en 378 pacientes con psoriasis en placas. Los pacientes recibieron perfusiones de infliximab 5 mg/kg o placebo a las 0, 2 y 6 semanas, seguidas de tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas, hasta la semana 22 en el grupo placebo y hasta la semana 46 en el grupo de infliximab. A la semana 24 el grupo placebo se cruzó al tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg) seguida del tratamiento de mantenimiento con infliximab (5 mg/kg), en la semana 24, 26 y 30, y cada 8 semanas hasta la 46. En los pacientes tratados con infliximab se evidenciaron respuestas PASI 50 significativas en la primera visita (semana 2) y respuestas PASI 75 en la segunda visita (semana 6). En la semana 10 el 80% de los pacientes tratados con infliximab alcanzaron un PASI 75 y el 57% un PASI 90, comparado con un 3% y 1%, respectivamente con placebo ($p < 0,0001$). En la semana 24 estos porcentajes se mantuvieron. Sin embargo, en la semana 50 la proporción de pacientes que alcanzó un PASI 75 y un PASI 90 disminuyó a 61% y 45%, respectivamente⁵⁰.

Se administra por vía intravenosa lenta en las semanas 0, 2 y 6, seguido de dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La dosis recomendada es de 5 mg/kg. La terapia con infliximab en pacientes con psoriasis moderada a grave debe plantearse como tratamiento continuo mientras persista la eficacia o no aparezcan efectos adversos. La terapia intermitente no debe considerarse como primera elección, pues conlleva un mayor desarrollo de anticuerpos que podrían desencadenar desde una pérdida de eficacia a, en los peores casos, una reacción infusional grave⁵¹.

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p 40 compartida por las citoquinas IL-12 e IL-23. De este modo, se inhibirá (al menos parcialmente, en función del número de moléculas de IL bloqueadas) la diferenciación y la expansión clonal de las subpoblaciones Th1 y Th17²⁴. La ausencia o disminución de estas subpoblaciones y de su patrón de citocinas (TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22) permite romper el círculo vicioso que conduce al desarrollo y mantenimiento de la placa psoriásica⁵².

En el año 2008 este fármaco fue aprobado por la EMEA para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Se han realizado varios ensayos clínicos destacando el ACCEPT, ensayo clínico pivotal de fase III, aleatorizado, multicéntrico comparando ustekinumab y etanercept. Ustekinumab es el primer tratamiento biológico que ha demostrado superioridad frente a otro biológico. Los resultados de dicho ensayo muestran una eficacia significativamente superior de ustekinumab con comparación etanercept (50 mg, 2 veces/semana) después de 12 semanas con ambas dosis (45 y 90 mg)⁵⁴.

La posología recomendada de ustekinumab en pacientes de menos de 100 kg consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis igual 4 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal superior a 100 kg, la pauta es idéntica, pero la dosis debe incrementarse a 90 mg. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz, pero inferior a la de 90 mg⁵³.

Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal de una IgG1 humana que se une selectivamente a la citoquina IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17⁵⁵.

En el año 2014 este fármaco fue aprobado por la EMEA para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. La eficacia de secukinumab se ha evaluado en un total de 10 ensayos clínicos fase II y III, que incluyeron 3.430 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los 4 estudios principales evaluaron la eficacia de secukinumab en la inducción de remisión a las 12 semanas del inicio del tratamiento y generaron datos de mantenimiento del efecto a semana 52. Dos estudios fase III adicionales evaluaron diferentes pautas de mantenimiento. Aproximadamente 2.000 pacientes continúan en estudios de extensión abierta, con datos de seguimiento de entre 1 y 5 años. En todos ellos se evaluó la eficacia de dos dosis de secukinumab 150 mg sc y 300 mg sc, en base a la demostración de superioridad frente a placebo, en el porcentaje de pacientes con una mejoría $\geq 75\%$ en la puntuación basal de la escala PASI (PASI 75) y una respuesta 0 o 1 en la evaluación global del investigador (IGA mod 2011) a la semana 12.

Los pacientes situados en el brazo de placebo que no alcanzaron un PASI 75 a la semana 12 fueron aleatorizados para recibir secukinumab 300 mg o 150 mg sc durante la fase de mantenimiento. El estudio A2303 incluyó además una cuarta rama de comparación con etanercept para demostrar no-inferioridad y, en un segundo paso, la superioridad de secukinumab a semana 12 y en el mantenimiento de la eficacia a semana 52. Ambas dosis de secukinumab 150 mg y 300 mg fueron superiores a placebo en las dos variables primarias de evaluación, respuesta PASI 75 (69,2% y 79,4%, respectivamente, vs. 4,2% en placebo) y respuesta IGA 0/1 a la semana 12 (51,4% y 65%, respectivamente, vs. 2,2% en placebo). Igualmente, ambas dosis fueron significativamente superiores a etanercept⁵⁶.

La dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3, y luego mensualmente, comenzando en la semana 4, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg⁵⁵.

Aunque el tratamiento biológico en general se plantea de forma continuada y a largo plazo, en casos seleccionados se puede considerar el tratamiento de forma intermitente o a demanda. En pacientes con respuesta óptima mantenida a largo plazo se puede plantear suspender el tratamiento o disminuir la dosis y/o la frecuencia de administración, aunque no existe evidencia científica suficiente que permita establecer el abordaje ideal en cada caso⁵⁷.

Con respecto a la terapia intermitente, y a pesar de su impacto potencial sobre la eficiencia, existen elementos a favor y en contra de este abordaje. Un argumento en contra de la terapia intermitente alude a la ausencia de toxicidad acumulada de los medicamentos biológicos, en contraposición a sistémicos convencionales, y que por lo tanto no justificaría la necesidad de suspender el tratamiento biológico a fin de evitar la toxicidad acumulativa a largo plazo. Sin embargo, los medicamentos biológicos, al igual que los sistémicos convencionales, sí que se relacionan con una toxicidad esperada no acumulativa que, aunque poco frecuente, puede llegar a ser grave, motivo por el cual los pacientes son monitorizados durante el tratamiento. Desde el punto de vista de la toxicidad, los períodos off representan intervalos sin exposición al medicamento y, por lo tanto, a sus posibles efectos adversos. La calidad de vida de los pacientes en tratamiento es otro argumento en contra de la suspensión del biológico; no obstante, debe tenerse en cuenta el hecho de que el nivel máximo de calidad de vida de un paciente viene representado por la ausencia de enfermedad sin necesidad de tratamiento. Además, para una enfermedad crónica de curso en brotes existe la posibilidad de que se esté administrando tratamiento a un paciente en una fase sin actividad en la que no precisaría dicho tratamiento.

La posibilidad de rebote después de la suspensión, como argumento en contra de la terapia intermitente, no ha sido observada de forma significativa durante períodos sin tratamiento en pacientes previamente tratados con etanercept, adalimumab o ustekinumab. La pérdida de eficacia o no respuesta completa en retratamiento es otro argumento en contra de la terapia intermitente; en este sentido, el reinicio precoz del tratamiento ante los primeros signos de recaída (por ejemplo PGA 1-2) puede permitir alcanzar la respuesta terapéutica inicial. Finalmente, el argumento más veces empleado en contra de la terapia intermitente la equipara a un abordaje con intención meramente economicista; de nuevo debe en cualquier caso entenderse el beneficio económico de la terapia intermitente como una potente estrategia para la redistribución de recursos, permitiendo el acceso al tratamiento a un mayor número de pacientes en función de una misma dotación presupuestaria⁵⁸.

En el caso de adalimumab se dispone de datos de la fase de extensión del estudio REVEAL. A partir de la semana 33 los pacientes que habían presentado respuesta PASI 75 a las semanas 16 y 33 fueron asignados aleatoriamente a uno de 2 grupos: o bien seguían recibiendo tratamiento, o bien se les retiraba, reintroduciéndolo cuando se producía una «pérdida de respuesta adecuada» (pérdida de la respuesta PASI 50 o aumento de 6 puntos o más en la puntuación PASI en el momento de la retirada). El 28% de pacientes con respuesta PASI 75 realeatorizados a placebo en la semana 33 experimentaron una «pérdida de respuesta adecuada» comparado con el 5% que continuaron con adalimumab ($p < 0,001$)³⁸.

De los pacientes que dejaron de responder adecuadamente después de la reafección a placebo y fueron incluidos en la extensión abierta del ensayo, el 38% (25/66) y el 55% (36/66) recuperaron la respuesta PASI 75 después de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente³⁸. Las tasas de respuesta PASI 75 para los grupos de tratamiento continuo e interrumpido fueron 84 y 45% a la semana 52, 86 y 79% a la semana 76, y 75 y 73% a la semana 160⁹⁷. El retratamiento fue más efectivo en aquellos pacientes que lo iniciaron antes de perder la respuesta PASI 50⁴⁵.

Etanercept es el fármaco para el que existe mayor experiencia acumulada acerca del empleo intermitente, incluido en su ficha técnica. Aunque la eficacia del tratamiento intermitente (a demanda) con etanercept es inferior a la del tratamiento continuo⁵⁹, un 83% de los pacientes recuperaron el objetivo terapéutico (PGA \leq 2) con el primer ciclo de retratamiento en el estudio CRYSTEL⁶⁰.

En un estudio efectuado con infliximab, los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir tratamiento cada 8 semanas o a demanda (cuando en la visita correspondiente a la infusión perdían la respuesta PASI 75 se administraba infusión; si no era así, placebo) a partir de la semana 14⁶¹. En los pacientes tratados con la dosis de 5 mg/kg se observó una menor eficacia a la semana 50 en los pacientes tratados a demanda con respecto a los que recibían tratamiento continuo, tanto por lo que respecta a la tasa de respuesta PASI 75 (38,1% frente a 54,5%) como a la respuesta PASI 90 (10,4% frente a 34,3%)

También fue superior en dicho grupo el porcentaje de pacientes en los que se detectaron anticuerpos contra el fármaco (41,5% frente a 35,8%) y la tasa de reacciones de infusión: 9,2 por 100 infusiones frente a 6,2%⁶¹. El tratamiento intermitente (con nuevas fases de inducción) no se recomienda por este último motivo: 8 reacciones de infusión graves (4%) en el grupo de tratamiento intermitente frente a 1 (<1%) en el grupo de mantenimiento, lo que determinó la interrupción de un ensayo clínico⁶².

Respecto al tratamiento intermitente con ustekinumab en el ensayo PHOENIX 1 la mediana de tiempo hasta la recaída tras la suspensión del tratamiento (asignada aleatoriamente a la semana 40) fue de 15 semanas (27 semanas después de la última dosis), y un 85% de los pacientes recuperaron la respuesta PASI 75 a las 12 semanas después de reiniciar el tratamiento, con independencia de la dosis⁶³. En el estudio ACCEPT el tratamiento de los pacientes con puntuación PGA \leq 2 en la semana 12 se interrumpió hasta que la psoriasis alcanzó un PGA \geq 3. La mediana de tiempo que transcurrió entre ambos momentos fue de 14,4 semanas entre los pacientes tratados con ustekinumab 45 mg, 18,1 semanas entre los tratados con ustekinumab 90 mg y 7,3 semanas entre los tratados con etanercept. De los 633 pacientes retratados con ustekinumab al alcanzar un PGA \geq 3, 534 (84%) presentaron un PGA \leq 2 en el transcurso de las 12 semanas siguientes al retratamiento⁵⁴.

Dada su posología y las evidencias existentes, las pautas de tratamiento intermitente suelen ser más habituales con etanercept y adalimumab en la práctica clínica habitual. En cambio con ustekinumab e infliximab se suele optar por estrategias de desintensificación, aumentando el número de semanas entre tratamiento.



2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



2.1 HIPÓTESIS

Existen variables clínicas con una influencia positiva en la eficacia y supervivencia de la terapia biológica a largo plazo.



2.2 OBJETIVOS

1. Conocer las características clínicas y las comorbilidades en pacientes con psoriasis moderada-grave con indicación de terapia biológica.
2. Conocer la posología de la terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave en condiciones de práctica clínica real.
3. Evaluar la influencia de variables epidemiológicas (sexo, índice de masa corporal y artritis psoriásica) y terapéuticas (tratamiento biológico, pauta de mantenimiento, tratamiento concomitante, fracaso a sistémicos y biológicos previos) en la supervivencia de la terapia biológica a largo plazo.
4. Analizar los motivos de abandono y los AA de la terapia biológica en pacientes con psoriasis moderada-grave.



3. MATERIAL Y MÉTODOS





3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio multicéntrico, retrospectivo de pacientes con diagnóstico de psoriasis moderada-grave tratados con terapia biológica en 3 centros hospitalarios de España. Los centros participantes han sido el Hospital Reina Sofía (Córdoba), Hospital Universitario de Canarias (Las Palmas de Gran Canaria) y Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). Los datos se obtuvieron de bases de datos digitalizadas y/o de historias clínicas, y se registraron con el empleo de un formulario de recogida de datos específico para el estudio.



3.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Todos los pacientes incluidos en este estudio eran adultos con psoriasis en placa crónica, de moderada a grave, tratados entre enero de 2005 y diciembre de 2013 con una o varias series de adalimumab, etanercept, infliximab o ustekinumab, sin estar incluidos ensayos clínicos, según lo indicado en la ficha técnica aprobada por la EMA y según las guías españolas. Se consideraron candidatos a terapia biológica los pacientes con una psoriasis moderada-grave con un PASI > 10 que no responde, no tolera o están contraindicados la fototerapia, metotrexate o ciclosporina.

En total se incluyeron a 194 pacientes que recibieron 341 series de tratamiento: 214 series de tratamiento con etanercept, 41 con adalimumab, 16 con infliximab y 70 con ustekinumab.



3.3 VARIABLES

Las variables incluidas en el análisis estadístico fueron: el centro; el sexo; la edad; la presencia de artritis psoriásica y otras comorbilidades; el PASI al inicio de cada serie de tratamiento, a los 6 meses y al final del seguimiento; las respuestas PASI 50, PASI 75 y PASI 90 después de 16 semanas de tratamiento; el fármaco; y orden del fármaco biológico en cada paciente (se consideró que un paciente no había recibido tratamiento previo [paciente naïve] tan solo en la primera serie de tratamiento con algún fármaco biológico).

Se registraron y codificaron también las dosis, de la siguiente forma: prescritas según ficha técnica, intensificadas (generalmente mediante el empleo de un intervalo de administración más breve) o minoradas (generalmente mediante el empleo de un intervalo de administración más prolongado). En los pacientes que recibieron tratamiento con etanercept y adalimumab se consideró la terapia intermitente. Los pacientes candidatos a terapia intermitente fueron aquellos que a partir de 16 semanas de tratamiento, obtuvieron una respuesta superior a PASI 90. Se consideraron como terapia intermitente las series con una parada de tratamiento superior a 90 días, en las que el facultativo la especificaba como el régimen de tratamiento elegido.

Se registraron todos los AA aparecidos a lo largo de todo el periodo de observación, aunque no supusieran abandono del tratamiento.

Otras variables que se registraron fueron las de tratamiento combinado (con metotrexato, acitretina, ciclosporina o fototerapia/psoraleno más ultravioleta A), estado actual del tratamiento (tratamiento en curso o suspendido) en la última visita antes de la recogida de datos, y razón de la suspensión del tratamiento.

Las razones de suspensión de tratamiento se clasificaron como ineficacia primaria o secundaria, AA, remisión de la enfermedad y otros motivos (como la decisión del paciente, cambio de lugar de residencia, planificación de un embarazo e intervenciones quirúrgicas). La remisión de enfermedad fue definida como aquellos pacientes con PASI 0, en los que se decidió la suspensión del tratamiento, y no requirieron reinicio tras 52 semanas de seguimiento.

Valoración efectividad y supervivencia del tratamiento

La efectividad se analizó mediante la reducción del PASI en la semana 16 de tratamiento respecto a la situación basal, mediante un análisis por intención de tratar. Según las guías españolas, el fallo primario se define como la incapacidad para alcanzar una respuesta PASI 50 con el fármaco biológico en monoterapia, empleado a una dosis estándar, en el periodo de tiempo especificado para la evaluación del posible fallo del tratamiento en la correspondiente ficha técnica o según la decisión tomada conjuntamente por el clínico y el paciente. El fallo secundario se definió como la pérdida de la respuesta adecuada (respuesta PASI 50 o puntuación absoluta de PASI > 5). El objetivo terapéutico del tratamiento de la psoriasis para los dermatólogos de los centros participantes, según lo indicado por las guías españolas, fue alcanzar una respuesta de al menos PASI 75 al llegar a la semana 16, y mantener luego esta respuesta y un valor de PASI absoluto inferior a 2 y 3, o bien una puntuación de la evaluación global del médico (Physician Global Assessment) de 0 (blanqueamiento) o 1 (casi blanqueamiento), de acuerdo con el paciente.

La supervivencia se calculó en semanas (1 semana = 7 días), basándose en la duración del tratamiento desde la fecha de inicio hasta la fecha de abandono o la fecha de la última visita. La fecha de abandono se definió como la fecha de la visita correspondiente a la primera dosis no recibida o la fecha en la que se cambió de tratamiento para pasar a otro fármaco biológico. Las suspensiones temporales del tratamiento (por ejemplo, a causa de infecciones o problemas de salud leves o intervenciones quirúrgicas) de menos de 3 meses de duración y seguidas de una reanudación de la medicación (sin inducción) no se consideraron retiradas del tratamiento por lo que se refiere a la evaluación de la supervivencia del tratamiento. En el análisis de Kaplan-Meier tan solo se contabilizaron las retiradas del tratamiento causadas por AA asociados al fármaco biológico, la falta de eficacia primaria o el fallo secundario del tratamiento. Las retiradas del tratamiento como resultado de remisión de enfermedad o terapia intermitente se censuraron para el análisis con objeto de reflejar la supervivencia de los fármacos biológicos asociado directamente a su efectividad y tolerancia. Las series de tratamiento se consideraron de forma individual. La supervivencia fue analizada a 210 semanas, para obtener datos comparables de todos los fármacos analizados.

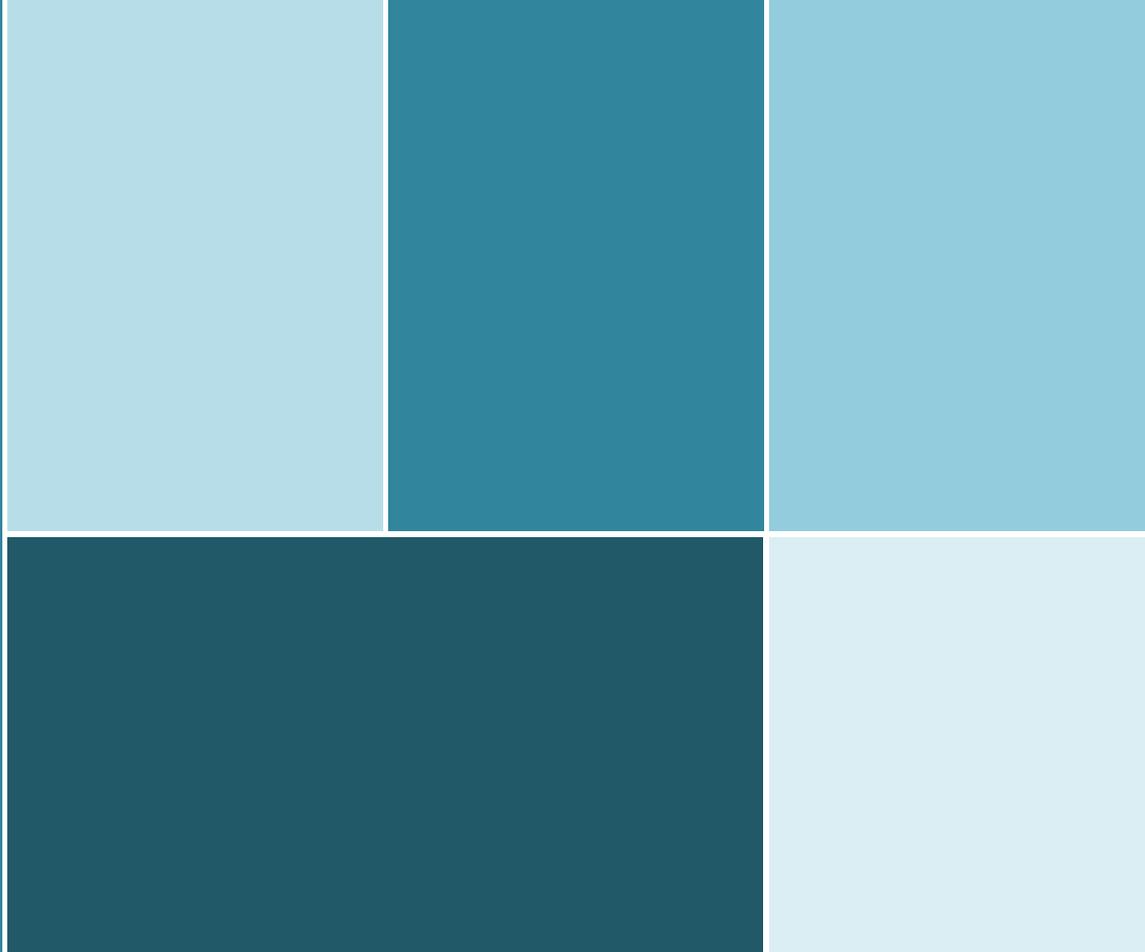


3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, presentándose como medias y desviación estándar. Cuando se requirió el análisis comparativo por pares (ejemplo sexo) se utilizó el test de la t-student para variables cuantitativas, siempre que se cumplía la condición de normalidad. En caso contrario se aplicó el test no paramétrico U Mann-Whitney. Las diferencias entre los grupos se consideraron estadísticamente significativas cuando la $p < 0,05$. En el caso de variables a comparar con más de dos estratos (por ejemplo las tres procedencias, o el intervalo de IMC), el análisis estadístico utilizó el test ANOVA de una o dos vías. Se usaron métodos no-paramétricos (U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis) para datos sin distribución normal. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ y se realizó el test de Bonferroni a posteriori para diferenciar por pares.

Para determinar el valor pronóstico independiente de cada variable se aplicó el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox. Según su valor de significación se realizaron curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier comparado con la prueba de Log Rank. Finalmente, se analizó el comportamiento de la supervivencia respecto a diferentes variables (sexo, IMC categorizado, procedencia, intervalos de peso, presencia de artritis psoriásica, número de tratamientos sistémicos o biológicos previos, y tipo de terapia), realizando curvas de supervivencia empleando el mismo método.

El nivel de significación estadística se ha establecido en $p < 0,05$. Se ha utilizado el paquete estadístico SPSS versión 20.0.



4. RESULTADOS



4.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

En total se incluyeron 194 pacientes que recibieron 341 series de tratamiento: 214 series de tratamiento con etanercept, 41 con adalimumab, 16 con infliximab y 70 con ustekinumab. En la tabla 1 se representan las características clínicas globales de los casos estudiados. De los 194 pacientes, 123 fueron hombres y 71 mujeres, con una ratio general hombre/mujer 1,58. La edad media de inicio del tratamiento fue de $45,4 \pm 12,7$ años, con un intervalo entre 18 y 82 años. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de $27,7 \pm 5,2$ kg/m². El PASI inicial medio antes de cada serie de tratamiento fue de $18,7 \pm 8,2$. El tiempo medio de evolución de la psoriasis antes de iniciar tratamiento biológico fue de $19,3 \pm 11,3$ años, con una edad media de $45,4 \pm 12,7$ años. El PASI inicial medio antes de cada serie de tratamiento fue de $18,7 \pm 8,2$.

Característica	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	18	82	45,4	12,7
Edad de inicio	2	77	27,2	13,3
Tiempo evolución	1	60	19,3	11,3
PASI inicial	6,0	60,0	18,7	8,2
Peso	47	177	81,1	18,7
Talla	59	197	169,2	12,4
IMC	17,6	50,6	27,7	5,2

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

En la tabla 2 se representa la calificación de la gravedad de la psoriasis antes de inicio de cada serie de tratamiento. El 86,8% de los pacientes que inician una serie de tratamiento tenían una psoriasis considerada como grave.

Calificación de gravedad	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Leve	0	0,0 %	0,0 %
Moderada	44	12,9 %	12,9 %
Grave	297	86,8 %	100,0 %

Tabla 2. Distribución de frecuencia por gravedad de psoriasis.

Comorbilidades de los pacientes incluidos en el estudio

El 33% de los pacientes (64) tenían un IMC superior a 30, siendo considerados obesos. La patología concomitante mayoritaria fue la hipertensión arterial (HTA) con 45 sujetos diagnosticados. Las patologías concomitantes tipo endocrinas también presentaron una frecuencia mayor. Dentro de las patologías endocrinas se observaron casos de dislipemia (34), hiperuricemia (9), hipotiroidismo (6) y diabetes mellitus (20). Destaca que 15 sujetos cumplieron los criterios diagnósticos de síndrome metabólico establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Respecto a la patología infecciosa destacan tres pacientes con hepatitis B (VHB) y dos casos de hepatitis C (VHC). Dos pacientes estaban diagnosticados de esclerosis múltiple, limitando el tratamiento biológico a ustekinumab (Figura 3).

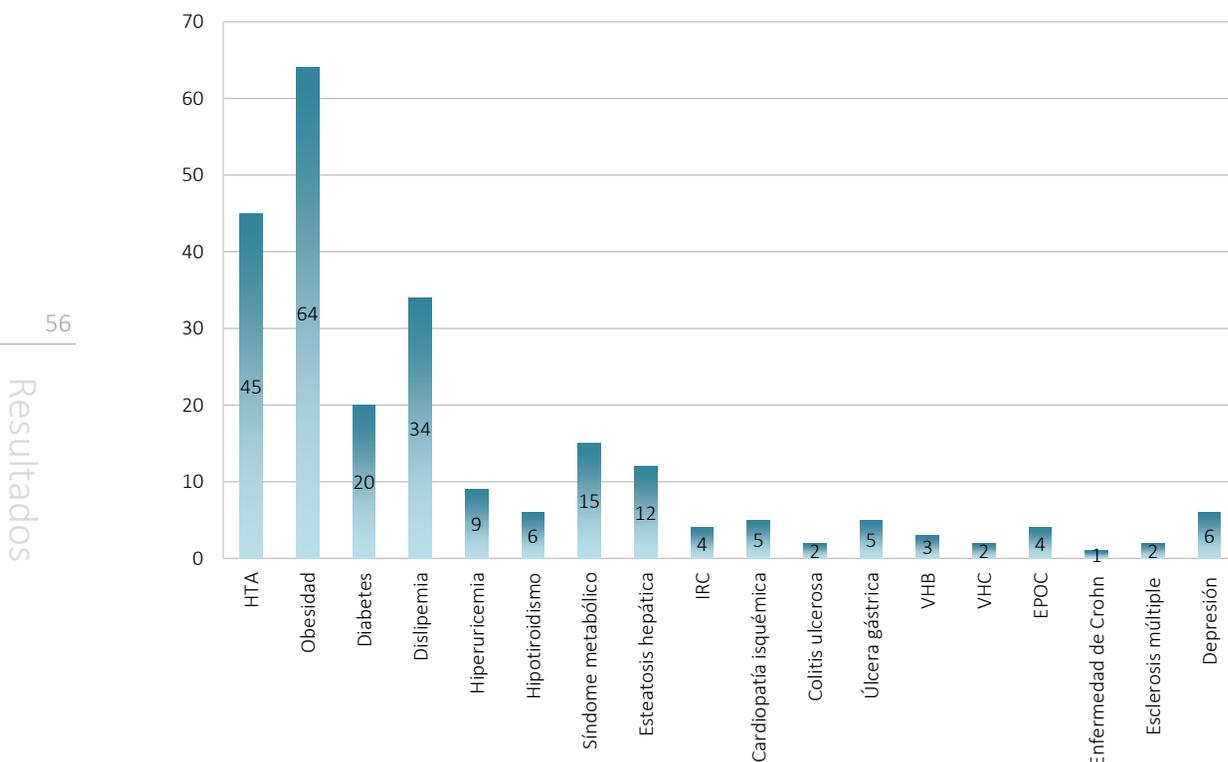


Figura 3. Comorbilidades asociadas a los pacientes incluidos en el estudio

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica fue diagnosticada en 68 pacientes (35%). Solo se consideraron aquellos casos diagnosticados por un especialista en reumatología.

4.2 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE TRATAMIENTO CON ETANERCEPT

A continuación se analizó la dosis de inducción, pauta de tratamiento y eficacia de etanercept en nuestra cohorte de pacientes. Además se valoraron los posibles predictores de supervivencia de tratamiento y los motivos de abandono durante el seguimiento.

Dosis de inducción y pauta de mantenimiento con etanercept

El 87,4% de los sujetos realizaron inducción (50 mg dos veces por semana) durante un tiempo medio de 12 semanas (tabla 3).

	Frecuencia	Porcentaje
No	27	12,6 %
50 mg 2 vs	187	87,4 %
Total	214	100,0 %

Tabla 3. Pacientes que realizaron inducción con etanercept

El 56.8% (121 casos) realizó terapia intermitente como mantenimiento (Figura 4).

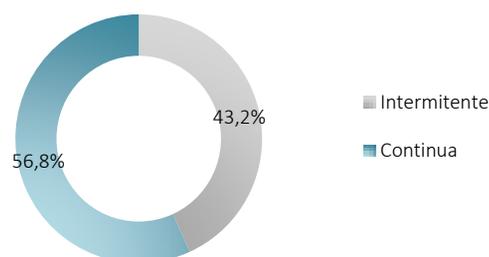


Figura 4. Tipo de terapia de mantenimiento con etanercept

La dosis y posología utilizada con mayor frecuencia fue la de 50 mg una vez en semana, en el 79,3% de los casos, seguida por 25 mg dos veces por semana (8,5%). (Figura 5).

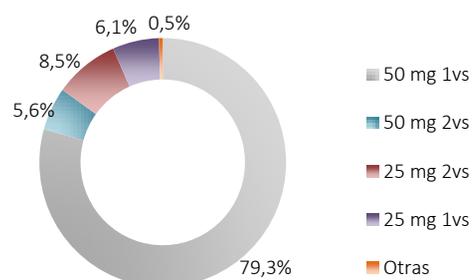


Figura 5. Dosis y posología de mantenimiento con etanercept

Valoración de la eficacia del tratamiento con etanercept

El PASI medio antes de iniciar etanercept fue de 19,7 (I.C: 8-60). El PASI medio a los 6 meses de tratamiento fue de $2,7 \pm 2.6$. En la última visita el valor se mantiene en $4,3 \pm 4.4$ (Figura 6).

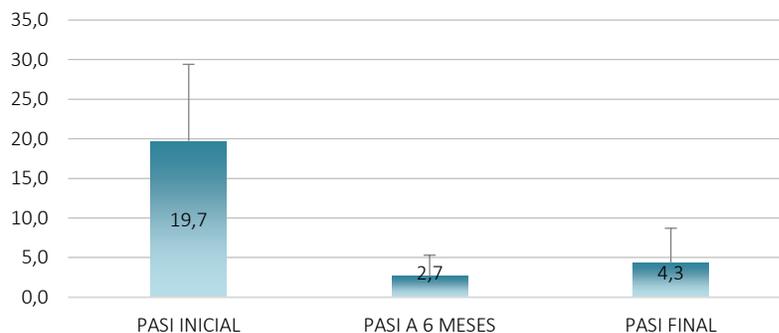


Figura 6. Valor medio del PASI alcanzado en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con etanercept

A los 6 meses del inicio del tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI 75 o superior fue de 68,8%, entre el PASI 50 y 75 fue del 26,0 % y por debajo del PASI 50 el 5,2 % (Figura 7).

58

Resultados

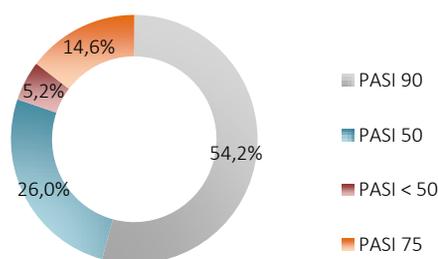


Figura 7. Efectividad a los 6 meses de tratamiento con etanercept evaluada mediante el PASI alcanzado

En la última visita el porcentaje de casos con un PASI mayor al 75 es 77.9%, entre el PASI 50 y 75 es 9.6% e inferior al 50 es de 12.5% (Figura 8).

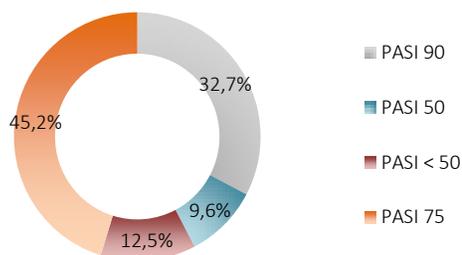


Figura 8. Efectividad del tratamiento con etanercept en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado

Análisis de supervivencia del tratamiento con etanercept

La supervivencia total del tratamiento con etanercept tras 210 semanas de seguimiento se mantuvo en un 56,6% (Figura 9).

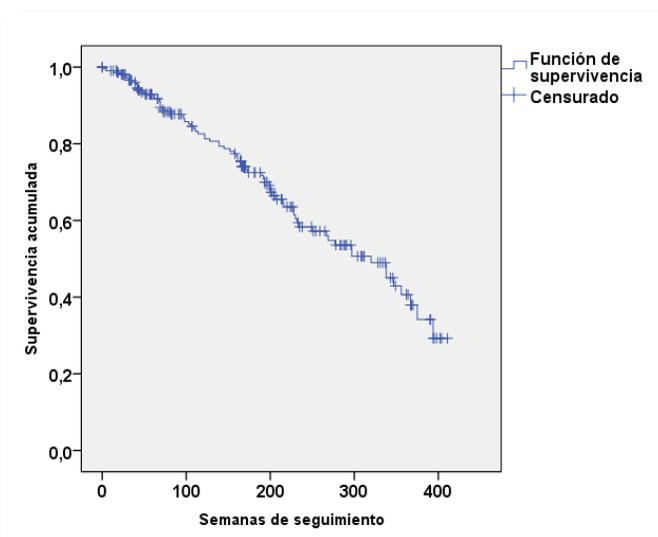


Figura 9. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con etanercept hasta la semana 400 de seguimiento

Tras obtener las tasas de supervivencia global hemos analizado diferentes variables (sexo, IMC, terapia mantenimiento, presencia de artritis psoriásica, fracaso de sistémicos previos y fracaso de biológicos previos) para observar su influencia positiva o negativa en la supervivencia del tratamiento.

El sexo no determinó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia (Figura 10 y tabla 4) (regresión de Cox $p > 0,05$).

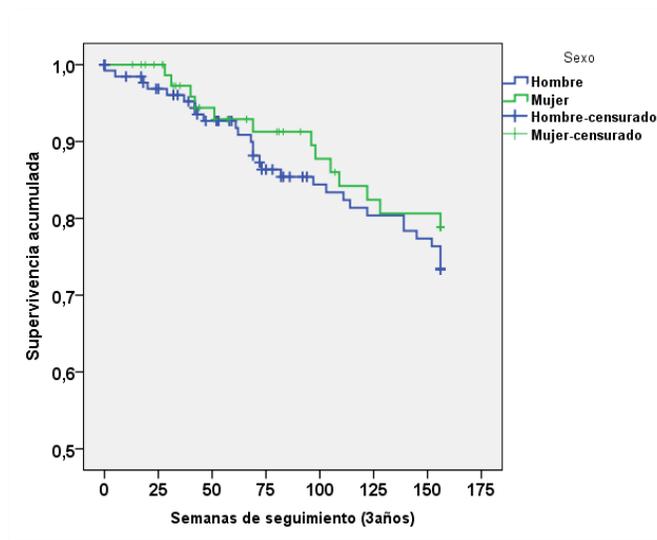


Figura 10. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con etanercept.

Sexo	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
Hombre	131	29	102	77,9 %
Mujer	79	13	66	83,5 %
Global	210	42	168	80,0 %

Tabla 4. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados por sexo

En los pacientes con terapia intermitente se observa una mayor tasa de supervivencia respecto a los de terapia continua con significación estadística (regresión de Cox $p < 0,05$). El tiempo medio de los sujetos con terapia intermitente fue de 26 semanas más respecto a los de terapia continua. (Figura 11 y tabla 5).

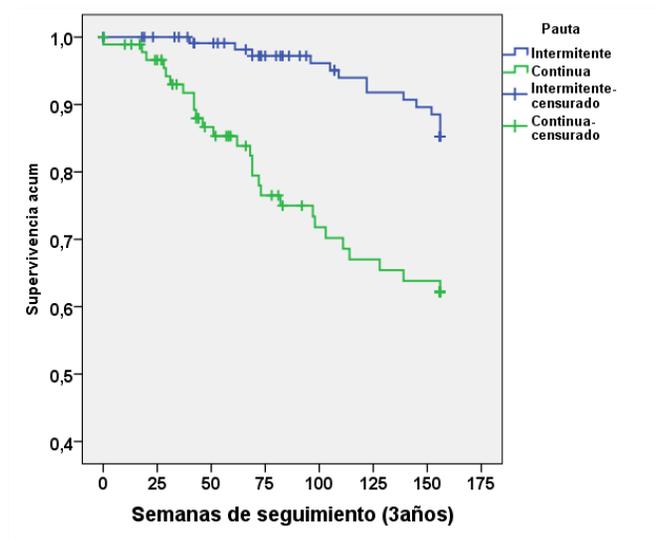


Figura 11. Influencia del tipo de terapia en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Tipo de terapia	Media	Desviación típica
Intermitente	150,5	1,9
Continua	124,3	5,5
Total	139,7	2,7

Tabla 5. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función del tipo de terapia de mantenimiento

A partir de la semana 90 se observa una correlación negativa entre la tasa de supervivencia del tratamiento con etanercept y el número de sistémicos previos recibidos. El porcentaje de pacientes con abandono en el grupo de dos y tres sistémicos previos es superior a los naïve y un sistémico previo (Figuras 12 y 13).

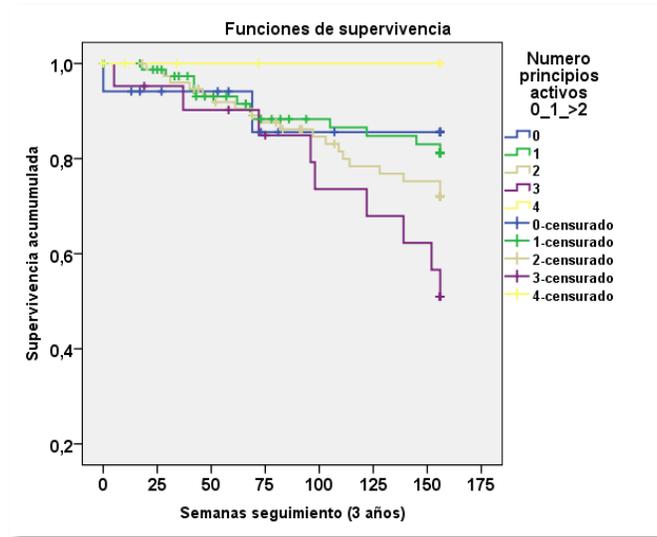


Figura 12. Influencia del fracaso de terapia sistémica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept.

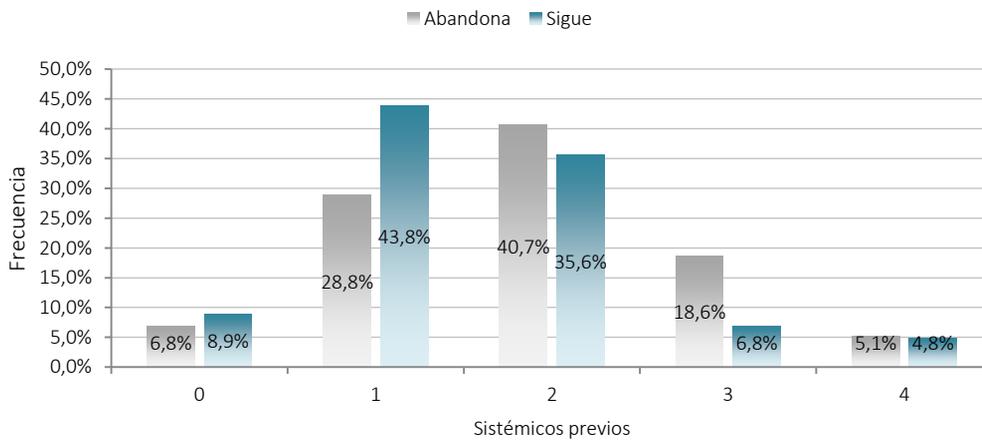


Figura 13. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados por número de tratamientos sistémicos previos pautados

En los pacientes que no han recibido terapia biológica previa al etanercept se observa una mayor tasa de supervivencia (regresión de Cox, $p < 0,05\%$). Los pacientes con un fracaso a biológico previo tienen una tasa de supervivencia del tratamiento a tres años del 69%, mientras que en los naïve es del 82% (Figura 14 y tabla 6).

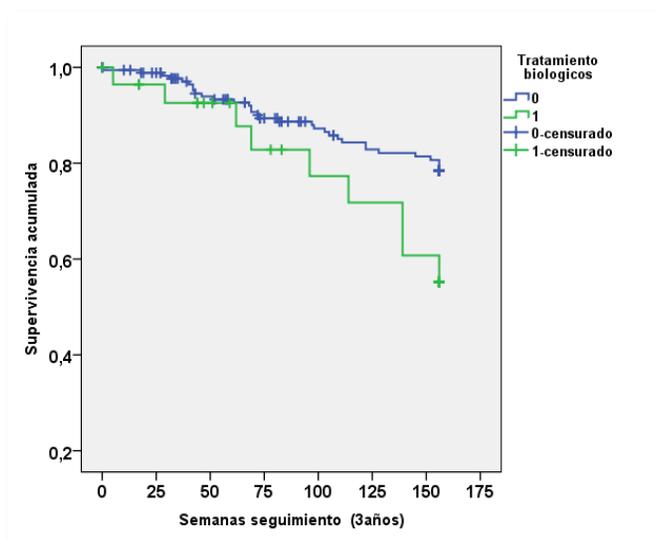


Figura 14. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Biológicos previos	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
0	178	32	146	82,0 %
1	29	9	20	69,0 %
Global	207	41	166	80,2 %

Tabla 6. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con etanercept

La concomitancia de artritis psoriásica no influye en la supervivencia del tratamiento con etanercept. Durante el seguimiento se observa una tendencia de mayor supervivencia del tratamiento en pacientes con artritis psoriásica concomitante, pero las tasas de supervivencias finales son similares (Figura 15 y tabla 7).

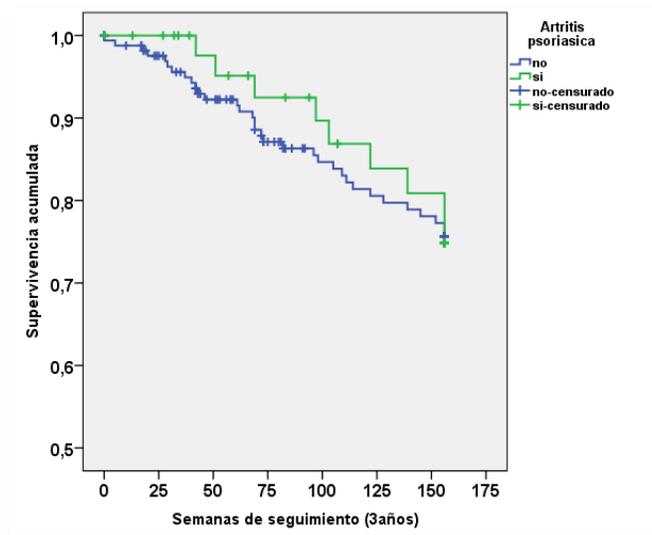


Figura 15. Influencia de la artritis psoriásica concomitante en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Artritis psoriásica	Nº total	Nº de eventos	Censurado	
			Nº	Porcentaje
No	166	33	133	80,1 %
Si	47	9	38	80,9 %
Global	213	42	171	80,3 %

Tabla 7. Influencia de la presencia de artritis psoriásica en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Se observa una tendencia negativa respecto a la influencia del incremento del IMC sobre la supervivencia del tratamiento con etanercept. El análisis se ha realizado dividiendo a la población en tres grupos: IMC<25, IMC 25-29,9 y IMC >30. La tasa de supervivencia del grupo IMC<25 fue de 88.9%, y las del IMC 25-29,9 y >30, 77,0% y 78.1% respectivamente (Figuras 16. y 17).

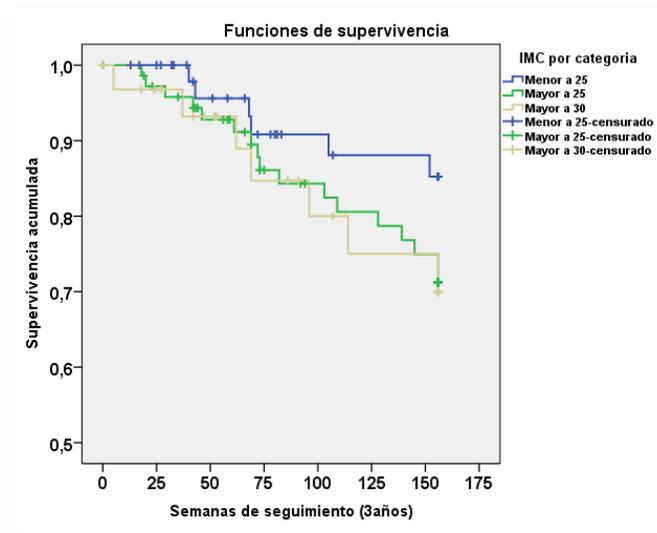


Figura 16. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Se observa un incremento del porcentaje de abandonos de tratamiento en los grupos con IMC>25 y 30 (Figura 17).

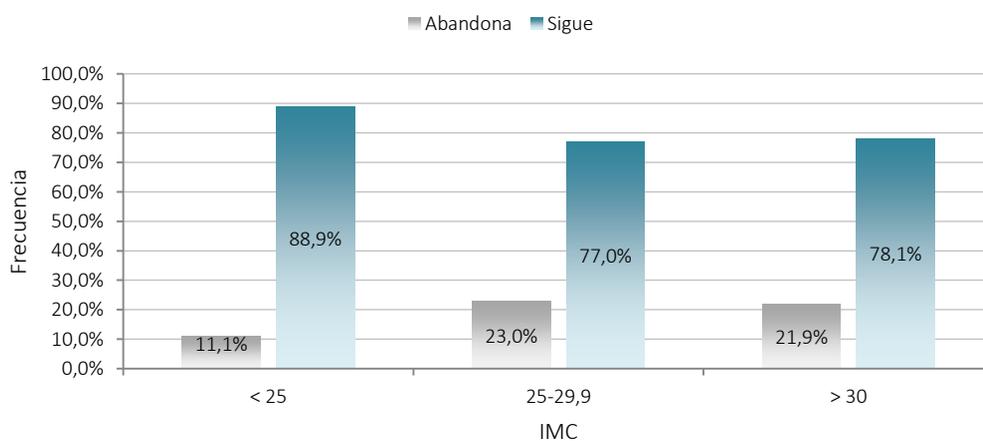


Figura 17. Casos de abandono de tratamiento con etanercept estratificados según el IMC

El peso, categorizado en cuatro intervalos (0-59, 60-79, 80-99 y mayor de 100 kgr) no mostró diferencias significativas en la tasa de supervivencia (Fig. 30). No obstante, al analizar por separado los intervalos de peso (60-79, 80-99 kgr) que representan el 82,9% del total de todos los pacientes sí se observó una disminución significativa de la tasa de supervivencia (Figura 18 y tabla 8).

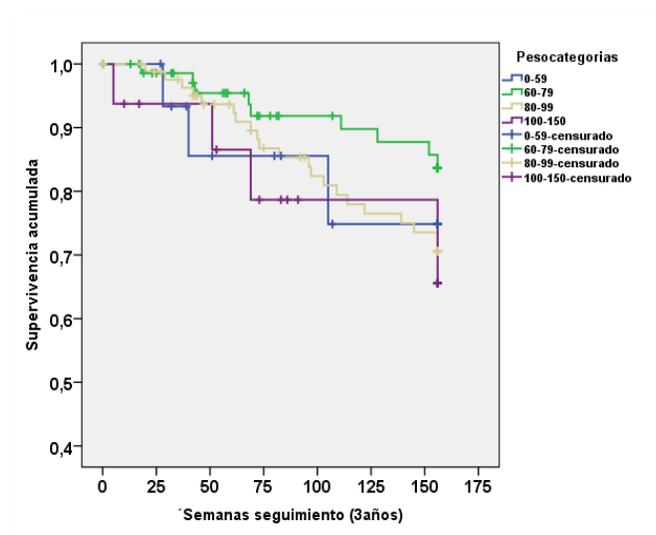


Figura 18. Influencia del peso expresado en intervalos en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Peso	Nº total	Porcentaje	Nº de eventos	Censurado	
				Nº	Porcentaje
0-59	16	8,4 %	3	13	81,2 %
60-79	74	38,9 %	9	65	87,8 %
80-99	84	44,2 %	21	63	75,0 %
100-150	16	8,4 %	4	12	75,0 %
Global	190	100,0 %	37	153	80,5 %

Tabla 8. Influencia del peso expresado en intervalos en la supervivencia del tratamiento con etanercept

En la figura 31 se observa el aumento de abandonos a partir de 80 Kg. Hasta 79 Kg, el porcentaje de pacientes que continua con etanercept es superior a los que abandonan (Figura 19).

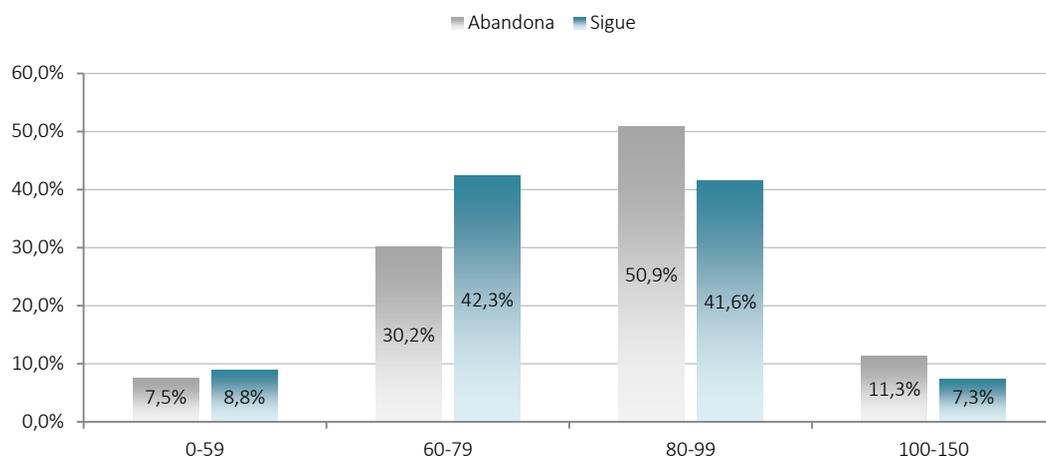


Figura 19. Casos de abandono de tratamiento de etanercept estratificados según intervalos de peso

La respuesta PASI 75 en las series de tratamiento con etanercept tuvo una influencia positiva en la persistencia de tratamiento (regresión de Cox $p < 0,05$) (Figura 20 y tabla 9).

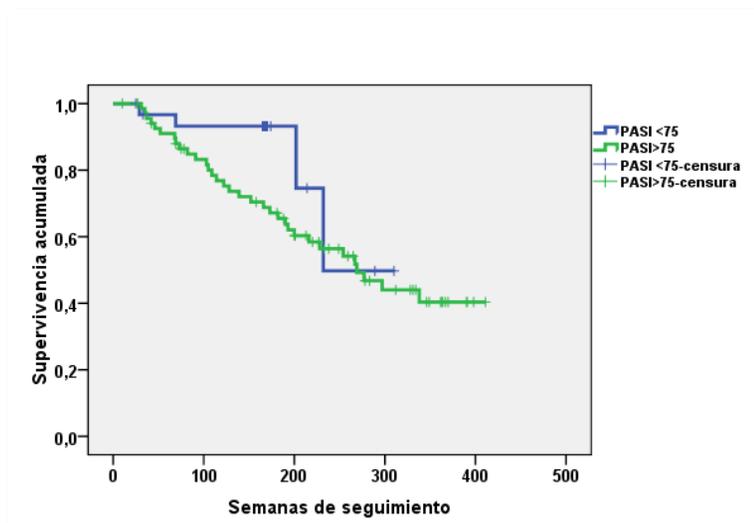


Figura 20. Influencia de la respuesta PASI 75 en la supervivencia del tratamiento con etanercept

Respuesta PASI 75	Media	Desviación típica
< PASI 75	252,8	23,2
> PASI 75	264,6	18,2

Tabla 9. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función de la respuesta PASI 75

La respuesta PASI 90 en las series de tratamiento con etanercept tuvo una influencia positiva en la persistencia de tratamiento (regresión de Cox $p < 0,05$) (Figura 21 y tabla 10).

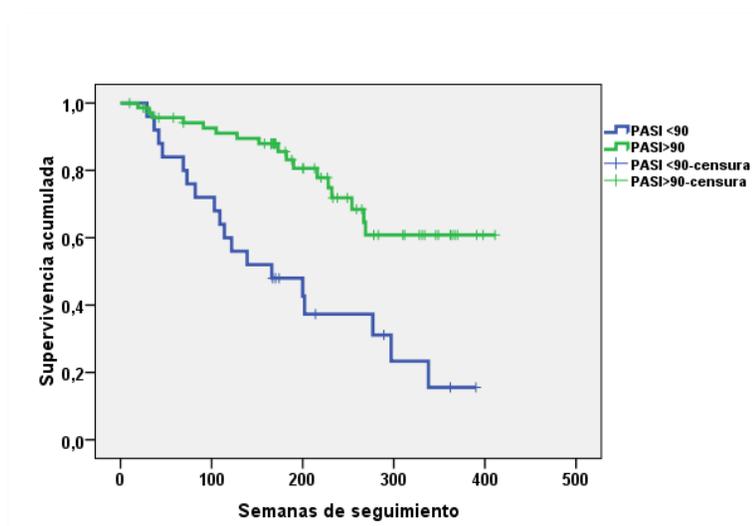


Figura 21. Influencia de la respuesta PASI 90 en la supervivencia del tratamiento con etanercept

68

Respuesta PASI 90	Media	Desviación típica
< PASI 90	193,9	25,9
> PASI 90	321,9	17,8

Tabla 10. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con etanercept en función de la respuesta PASI 90

Terapia intermitente con etanercept.

Los pacientes candidatos a terapia intermitente fueron aquellos que a partir de 24 semanas de tratamiento obtuvieron una respuesta superior a PASI 90. Se consideraron como terapia intermitente las series con una parada de tratamiento superior a 90 días, en las que el facultativo la especificaba como el régimen de tratamiento elegido. En total se eligió la pauta de mantenimiento intermitente en 121 series de tratamiento. En la figura 22 se observan un total de 4 ciclos en los que se procedió a parada y reinicio de tratamiento. En cada ciclo se especifica el tiempo medio de remisión (TMR) y la dosis de reinicio. En cada ciclo se producen abandonos por motivos diversos como AA (AA) y pacientes que continúan en terapia continua (TC) a criterio del facultativo (Figura 22).

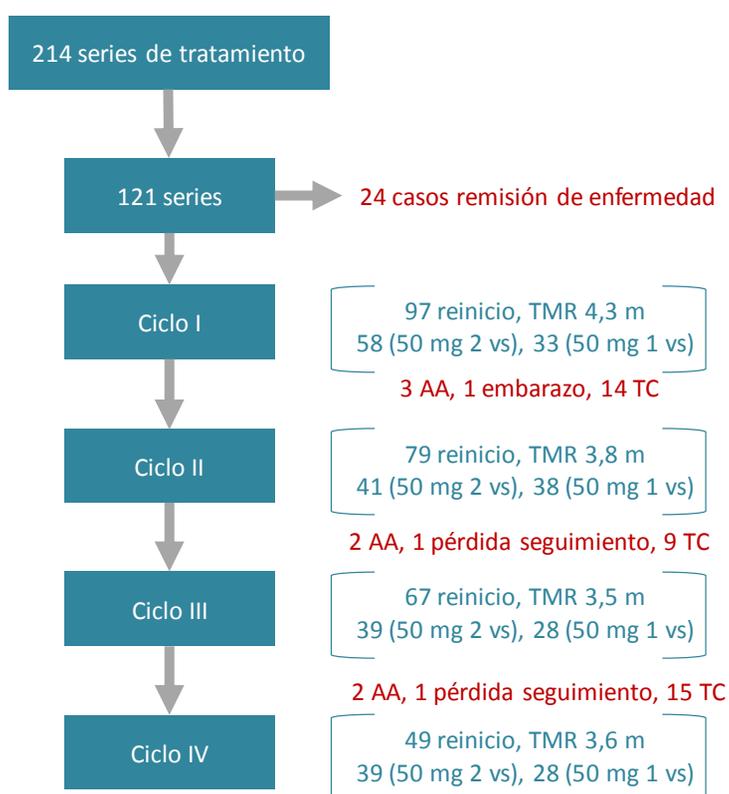
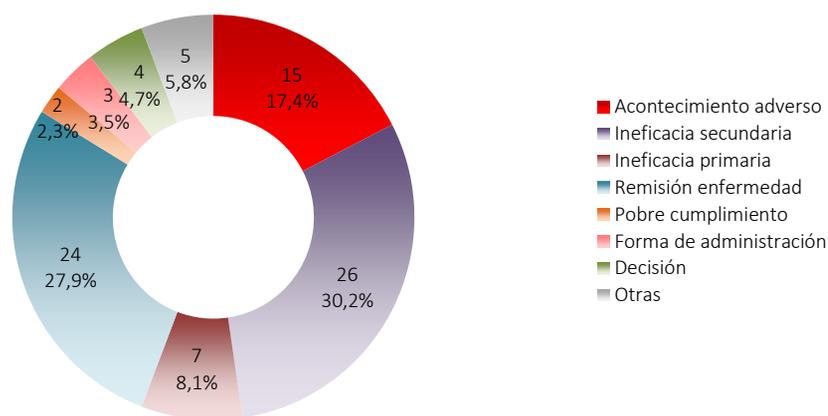


Figura 22. Diagrama de tratamiento intermitente con etanercept.

Motivos de abandono de tratamiento con etanercept

En el análisis del motivo de abandono se ha tenido en cuenta el seguimiento total de los casos (hasta 400 semanas). De las 214 series de tratamiento con etanercept, 86 abandonaron. El motivo de abandono más frecuente fue la ineficacia secundaria, 26 casos (30.2%). La segunda causa de abandono fue la remisión de la enfermedad, 24 casos (27.9%). Los AA se presentaron en 38 casos y supusieron el abandono en 15 ocasiones (17.4%). El motivo decisión del paciente se observó en 4 ocasiones, de las cuales 2 fueron por deseo de gestación. Otras causas fueron debidas a cambio de biológico por digestivo o reumatología (3 casos) y cambio de domicilio (2 casos) (Figura 23 y tabla 11).



70

Resultados

Figura 23. Casos de abandono del tratamiento con etanercept estratificados por motivo de abandono.

Causas	Frecuencia	Porcentaje
Acontecimiento adverso	15	17,4 %
Ineficacia primaria	7	8,1 %
Ineficacia secundaria	26	30,2 %
Forma administración	3	3,5 %
Remisión enfermedad	24	27,9 %
Pobre cumplimiento	2	2,3 %
Decisión	4	4,7 %
Otras	5	5,8 %
Total	86	100,0 %

Tabla 11. Causas de abandono del tratamiento con etanercept

Acontecimientos adversos en el tratamiento con etanercept

En la figura 24 se representan los AA observados. Los más frecuentes fueron la hipertransaminasemia (8 casos, 2 abandonos) y las infecciones (8 casos, tres abandonos). Los casos de infecciones con abandono fueron una celulitis, un absceso periamigdalino y una pielonefritis. Se detectaron 10 casos con alteraciones analíticas endocrinas (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hiperglucemia) que no supusieron ningún abandono. En tres ocasiones se suspendió el tratamiento con etanercept por cirugías no programadas: hernia inguinal, hernia umbilical y fractura de peroné.

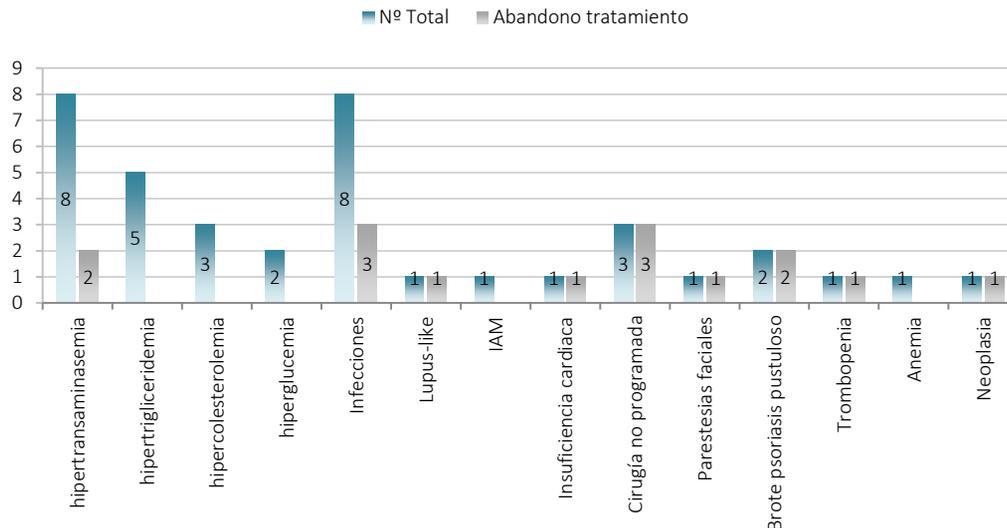


Figura 24. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento a los tres años del tratamiento con etanercept

Ante un AA se decidió la suspensión de etanercept en un 35,3%, una disminución de dosis en el 23,5% de los casos y mantenimiento de dosis en el 23,5% (Figura 25).

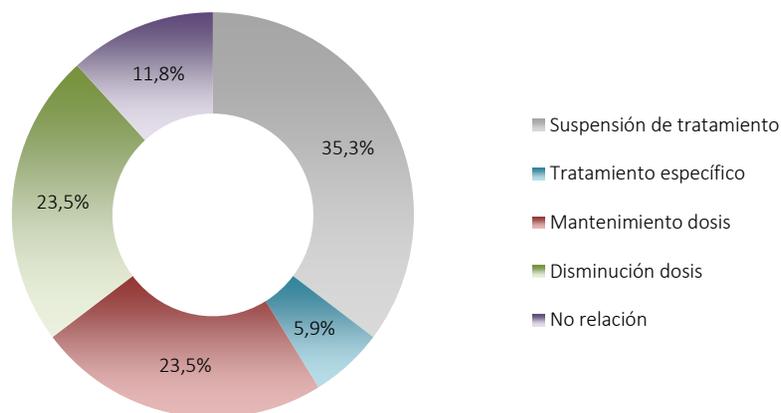


Figura 25. Decisión terapéutica con etanercept ante un acontecimiento adverso

4.3 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB

A continuación se analizó la dosis de inducción, pauta de tratamiento y eficacia de adalimumab en nuestra cohorte de pacientes. Además se valoraron posibles predictores de supervivencia de tratamiento y los motivos de abandono durante el seguimiento.

Dosis de inducción y pauta de mantenimiento con adalimumab

En todas las series de tratamiento durante la inducción se siguieron las indicaciones incluidas en ficha técnica para psoriasis: una dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg administradas en semanas alternas, empezando una semana después de la dosis inicial.

El 21% de los pacientes (9) siguió la pauta de tratamiento intermitente con adalimumab (Figura 26)

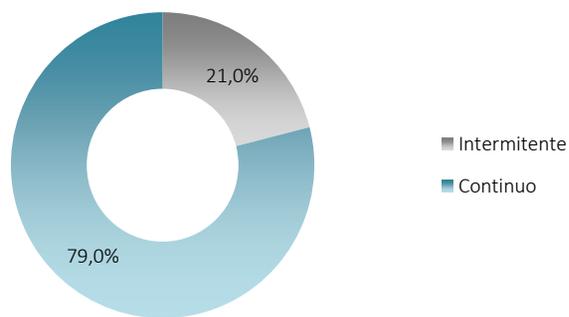


Figura 26. Pauta de tratamiento con adalimumab seleccionada

El 15% de los pacientes que realizaron terapia continua siguieron un régimen de desintensificación con una media de tiempo entre tratamiento de $3,17 \pm 0,4$ semanas (Figura 27)

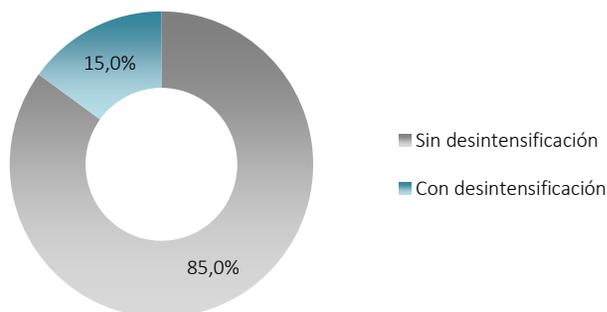


Figura 27. Distribución de pacientes en terapia continua con adalimumab con o sin régimen de desintensificación

Valoración de la eficacia del tratamiento con adalimumab

El PASI medio antes de iniciar adalimumab fue de $17,5 \pm 5,0$. El PASI medio a los 6 meses de tratamiento fue de $3,7 \pm 5,2$. En la última visita el valor se mantiene en $4,8 \pm 4,4$ (Figura 28).

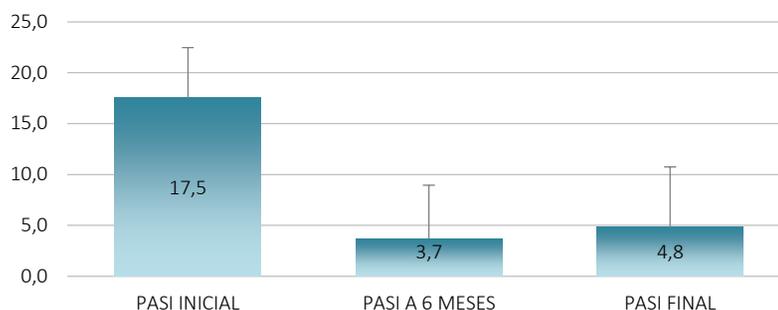


Figura 28. Valor medio del PASI alcanzado en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con adalimumab

A los 6 meses del inicio del tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI 75 o superior fue de 66%, entre el PASI 50 y 75 fue del 16,1 % y por debajo del PASI 50 el 17,9 % (Figura 29).

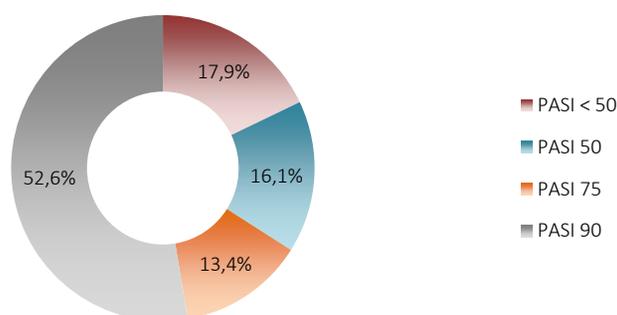


Figura 29. Efectividad del adalimumab a los 6 meses de tratamiento

En la última visita el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI 75 o superior fue de 60,9%, entre PASI 50 y 75 22,6% y por debajo del PASI 50, 16,5% (Figura 30).

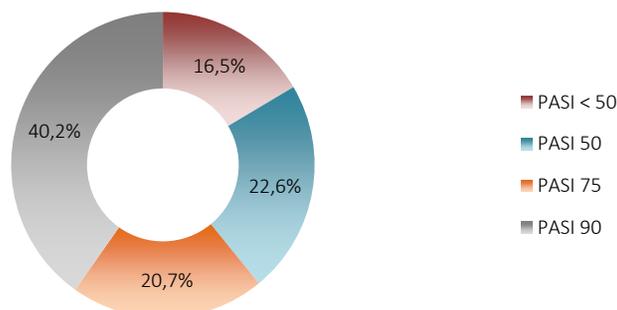


Figura 30. Efectividad del tratamiento con adalimumab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado

Análisis de supervivencia del tratamiento con adalimumab

La supervivencia del tratamiento con adalimumab tras 210 semanas de seguimiento se mantuvo en un 39,3% (Figura 31).

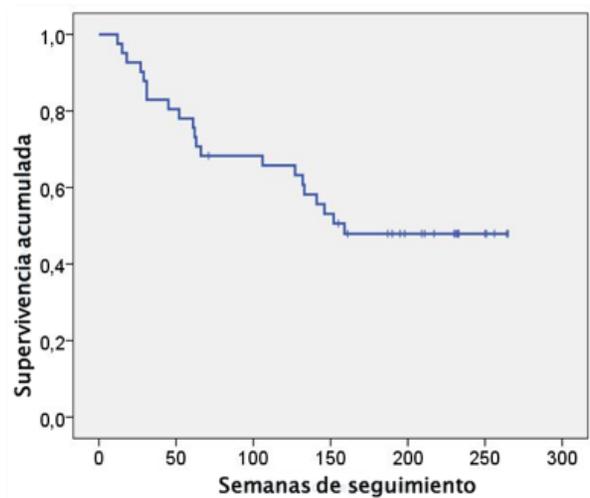


Figura 31. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con adalimumab hasta la semana 210 de seguimiento

Tras obtener la tasa de supervivencia global se han analizado diferentes variables (sexo, IMC, terapia mantenimiento, presencia de artritis psoriásica, fracaso sistémicos previos y fracaso biológicos previos) para observar su influencia positiva o negativa en la supervivencia del tratamiento.

El sexo no determinó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia del tratamiento (Figura 32 y tabla 12) (regresión de Cox $p > 0,05$).

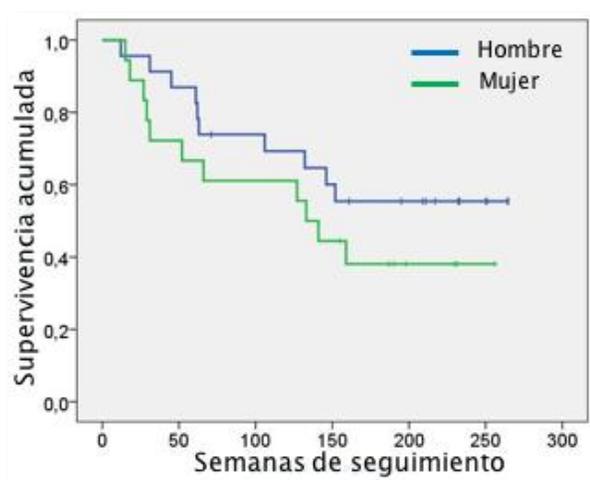


Figura 32. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

Sexo	Tasa de supervivencia
Hombre	56,5 %
Mujer	38,9 %

Tabla 12. Supervivencia acumulada del tratamiento con adalimumab estratificada por sexo

En los pacientes con terapia intermitente se observó una mayor tasa de supervivencia del tratamiento respecto a los de terapia continua con significación estadística (regresión de Cox $p < 0,05$) (Figura 33 y tabla 13).

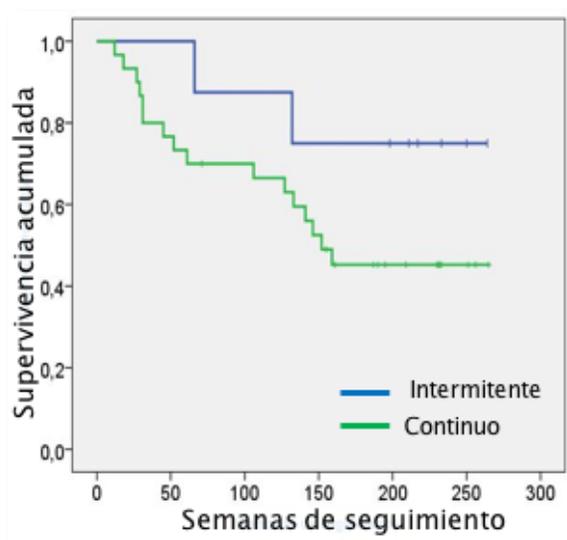


Figura 33. Influencia del tipo de terapia en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

Pauta de mantenimiento	Media	DE	Supervivencia acumulada
Intermitente	222,7	25,9	75,0 %
Continua	164,2	18,4	46,7 %

Tabla 13. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función del tipo de terapia de mantenimiento

En los pacientes que no han recibido terapia biológica previa a adalimumab se observó una mayor tasa de supervivencia (regresión de Cox, $p < 0,05\%$). Los pacientes con uno y dos fracasos a biológico previo tuvieron una tasa de supervivencia acumulada del 43,8% y del 20%, respectivamente. Mientras que en los pacientes naïve fue del 60% (Figura 34 y tabla 14).

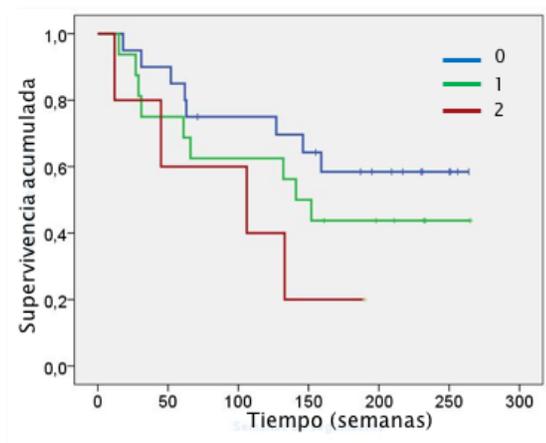


Figura 34. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

Fracaso biológico	Supervivencia acumulada
0	60,0 %
1	43,8 %
2	20,0 %

Tabla 14. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de terapia biológica previa

La concomitancia de artritis psoriásica no influyó en la supervivencia del tratamiento con adalimumab. Durante el seguimiento se observa una tendencia de mayor supervivencia en pacientes con artritis psoriásica concomitante, pero las tasas de supervivencias finales son similares (Figura 35 y tabla 15).

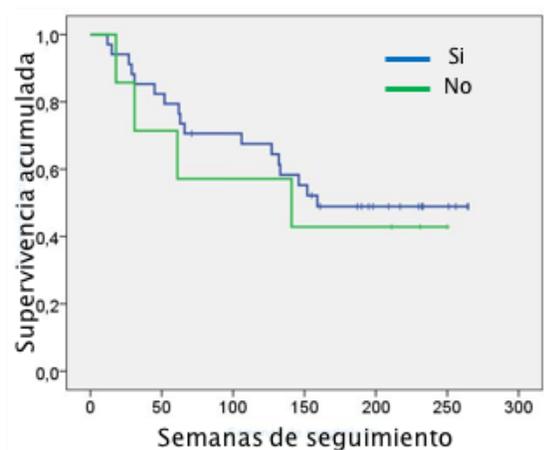


Figura 35. Influencia de la presencia de artritis psoriásica en la supervivencia del tratamiento con adalimumab.

Artritis psoriásica	Tasa de Supervivencia
SI	50,0 %
NO	42,9 %

Tabla 15. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la presencia de artritis psoriásica concomitante

Se observó una tendencia negativa respecto a la influencia del incremento del IMC sobre la supervivencia del tratamiento con adalimumab. El análisis se ha realizado dividiendo a la población en tres grupos: IMC<25, IMC 25-29,9 y IMC >30. La tasa de supervivencia del grupo IMC<25 fue de 58,8%, y las del IMC 25-29,9 y >30, 45,5% y 38,5% respectivamente (Figura 36 y tabla 16).

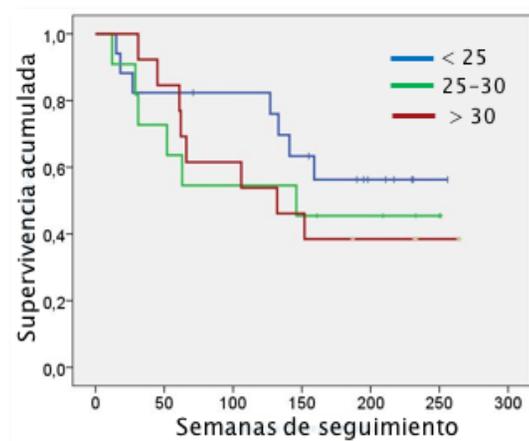


Figura 36. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

IMC	Tasa de Supervivencia
< 25	58,8 %
25 - 30	45,5 %
> 30	38,5 %

Tabla 16. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función del IMC

El peso fue categorizado por encima o por debajo de los 80 kg para el análisis del impacto en la supervivencia del tratamiento con adalimumab. Las tasas de supervivencia casi fueron idénticas (Figura 37).

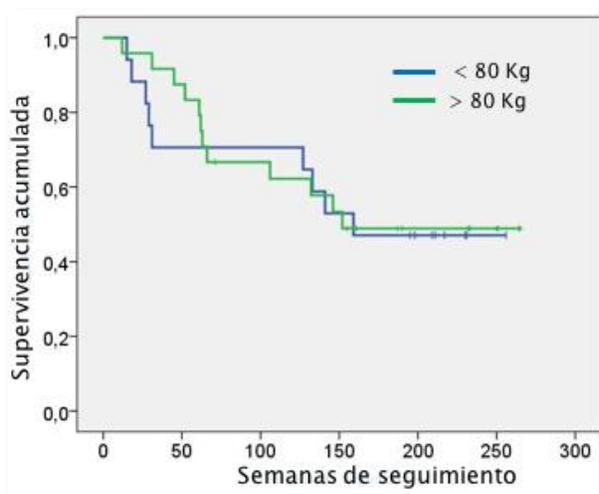


Figura 37. Influencia del peso expresado en intervalos (< 80 kgr o > 80 kgr) en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

La respuesta PASI 75 en las series de tratamiento con adalimumab tuvo una influencia positiva en la persistencia de tratamiento (regresión de Cox $p < 0,05$) (Figura 38 y tabla 17).

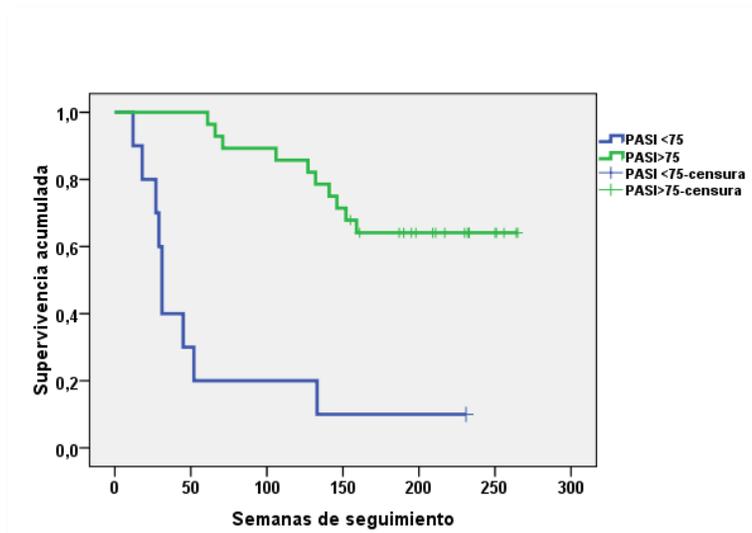


Figura 38. Influencia de la respuesta PASI 75 en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

Respuesta PASI 75	Media	Desviación típica
< PASI 75	60,9	20,6
> PASI 75	211,6	14,1

Tabla 17. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la respuesta PASI 75

La respuesta PASI 90 en las series de tratamiento con adalimumab tuvo una influencia positiva en la persistencia de tratamiento (regresión de Cox $p < 0,05$) (Figura 39 y tabla 18).

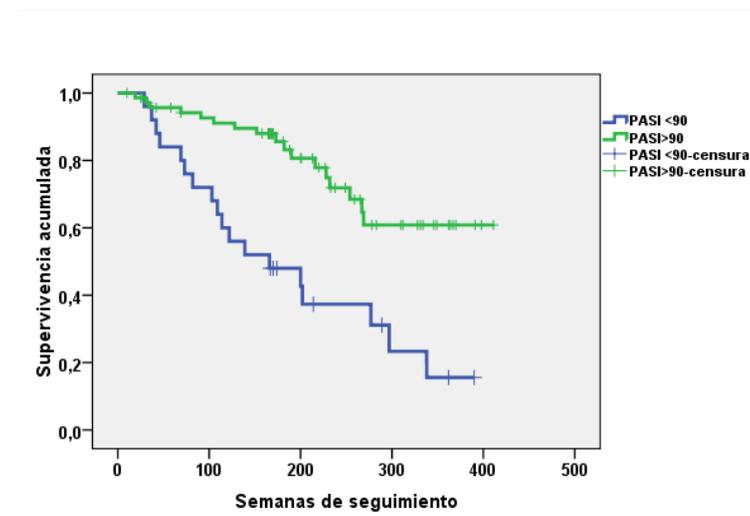


Figura 39. Influencia de la respuesta PASI 90 en la supervivencia del tratamiento con adalimumab

Respuesta PASI 75	Media	Desviación típica
< PASI 90	73,6	14,1
> PASI 90	218,4	15,6

Tabla 18. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con adalimumab en función de la respuesta PASI 90

Motivos de abandono del tratamiento con adalimumab

En el análisis del motivo de abandono se ha tenido en cuenta el seguimiento total de los casos (hasta 400 semanas). De las 41 series de tratamiento con adalimumab, 21 abandonaron. El motivo de abandono más frecuente fue la ineficacia secundaria, 7 casos (33,3%). La segunda causa de abandono fue la ineficacia primaria, 7 casos (33,3%). Los AA se presentaron en 15 casos y supusieron el abandono en 4 ocasiones (19%). El motivo decisión paciente, remisión de enfermedad o cirugía fue observada en una ocasión cada uno (Figura 40).

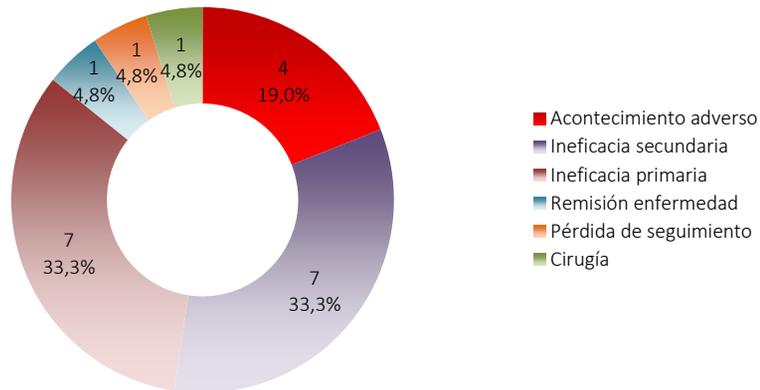


Figura 40. Causas de abandono del tratamiento con adalimumab.

Acontecimientos adversos en el tratamiento con adalimumab.

En la figura 41 se representan los AA observados. Los más frecuentes fueron las infecciones (6 casos, 1 abandonos). Otros AA que supusieron abandono fueron lupus-like, calambres musculares y reactivación de mantoux. Se detectaron 3 casos con alteraciones analíticas endocrinas (hipertrigliceridemia e hiperglucemia) que no supusieron ningún abandono.

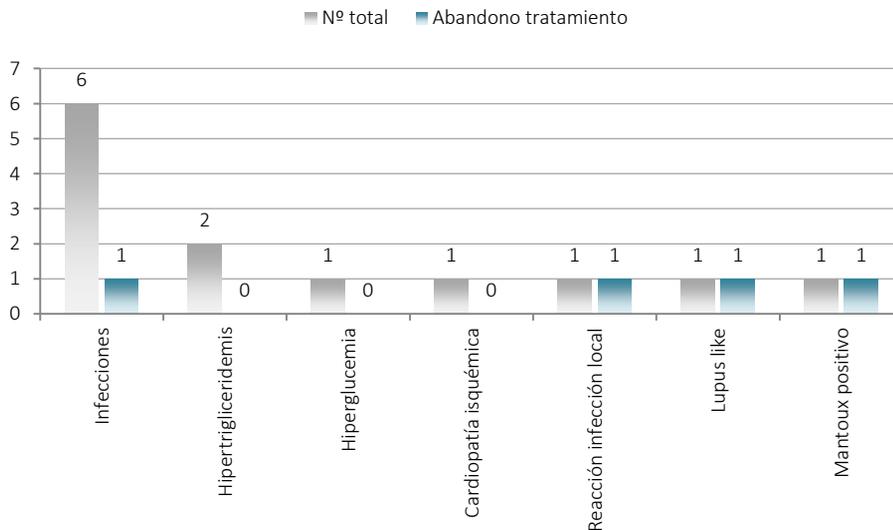


Figura 41. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento del tratamiento con adalimumab

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE TRATAMIENTO CON USTEKINUMAB

A continuación se analizó la dosis de tratamiento, pauta de intensificación o desintensificación y eficacia de ustekinumab en nuestra cohorte de pacientes. Además, se valoraron posibles predictores de supervivencia de tratamiento y los motivos de abandono durante el seguimiento.

Dosis pauta y cambio de dosificación con ustekinumab

Las 70 series de tratamiento con ustekinumab se iniciaron siguiendo la ficha técnica. En pacientes con menos de 100 kg se le aplicó una dosis inicial de 45 mg, seguida de otra dosis semejante 4 semanas después y, posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal superior a 100 kg, la pauta fue idéntica, pero la dosis se incrementó a 90 mg (tabla 19). Durante el seguimiento se han realizado 4 intensificaciones acortando el periodo entre tratamiento a 8 semanas y duplicando dosis a 90 mg. En 3/4 de estas intensificaciones hubo finalmente abandono por ineficacia secundaria.

45 mg	90 mg
63	7

Tabla 19. Dosis de ustekinumab utilizada

Valoración de la eficacia del tratamiento con ustekinumab

El PASI medio antes de iniciar ustekinumab fue de $16,8 \pm 4,7$. El PASI medio a los 6 meses de tratamiento fue de $2,6 \pm 2,7$. En la última visita el valor se mantiene en $2,4 \pm 2,6$ (Figura 42).

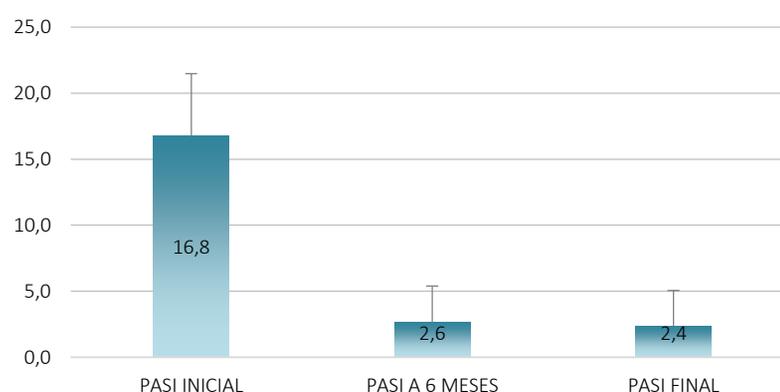


Figura 42. Valor medio del PASI en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con ustekinumab

El 80% de los pacientes alcanzaron el PASI 75 a los 6 meses de seguimiento. Esta respuesta se mantuvo en la última visita de seguimiento. El 54 % de los pacientes obtuvieron una mejoría de PASI 90 al finalizar el seguimiento. No se observaron diferencias significativas en las cifras PASI 75 y PASI 90 entre pacientes naïve y con fracaso a biológico previo (Figura 43 y tabla 20).

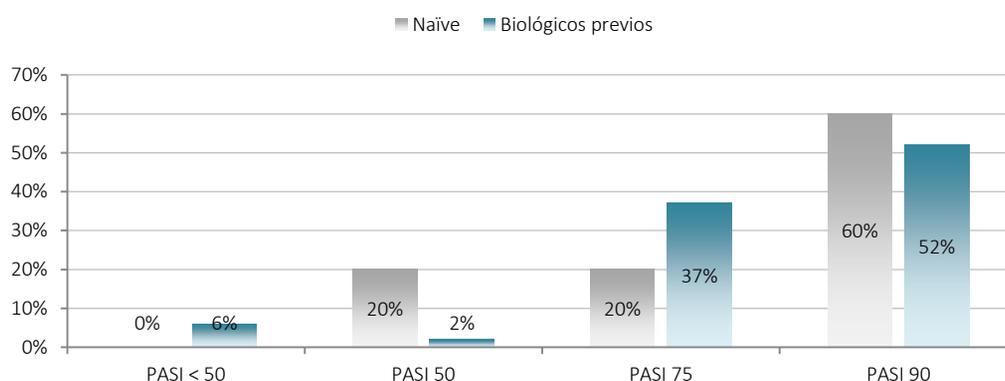


Figura 43. Efectividad del tratamiento con ustekinumab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado, estratificado por pacientes naïve y con fracaso a terapia biológica previa

Final	PASI 75	PASI 90
Naïve	80,0 %	60,0 %
Fracaso	89,0 %	52,0 %

Tabla 20. Evaluación del PASI 75 y 90 en la última visita durante el tratamiento con ustekinumab estratificado por pacientes naïve y fracaso a terapia biológica previa

No se observaron diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que alcanzaron PASI 75 y PASI 90 a los 6 meses estratificando las series de tratamiento en naïve, fracaso a un biológico previo y fracaso a 2 o más biológicos previos (Figura 44).

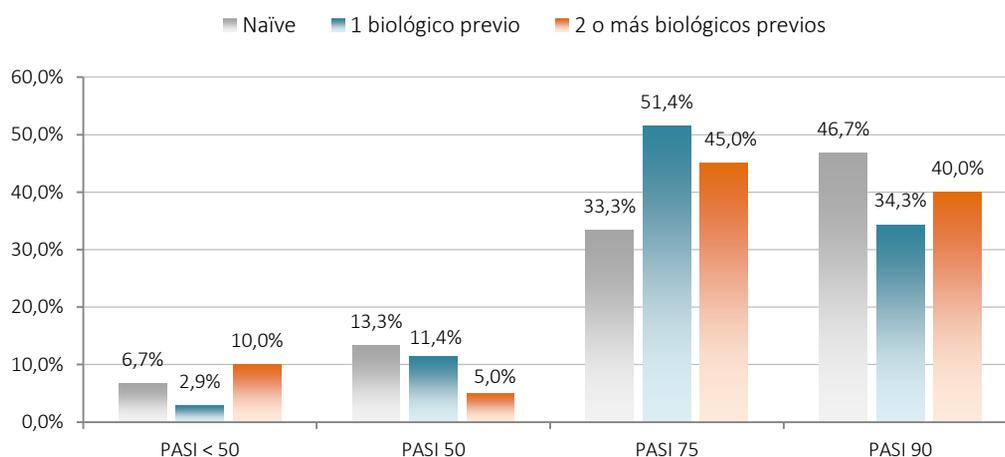


Figura 44. Evaluación del PASI a 6 meses tras tratamiento con ustekinumab estratificado por pacientes naïve, uno y más de dos fracasos a biológicos previos

No se encontraron diferencias significativas en el PASI 75 y 90 finales entre los pacientes naïve y fracaso a 1 biológico previo. Un 30% de los pacientes con 2 o más fracasos a terapia biológica previa a ustekinumab obtuvieron PASI 90 al final del seguimiento, respecto al 30% obtenido de los pacientes naïve o con un fracaso a biológico previo ($p < 0,05\%$) (Figura 45).

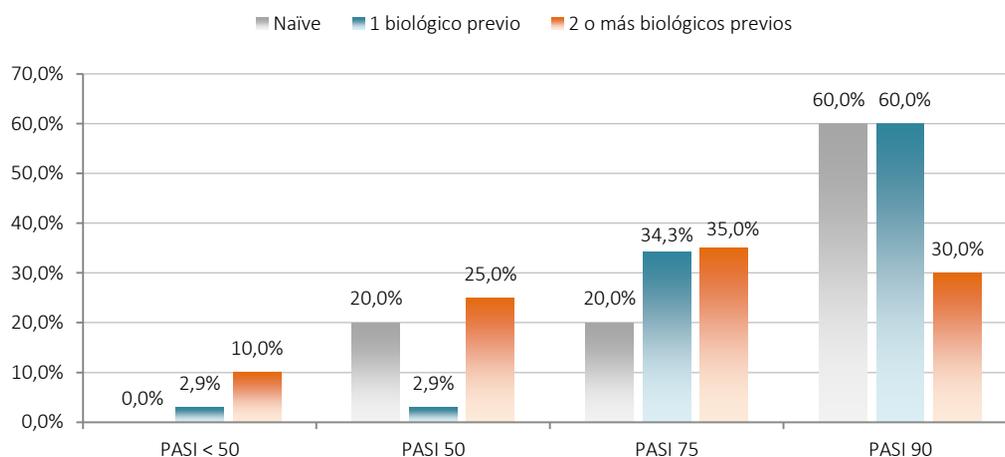


Figura 45. Evaluación del PASI final tras tratamiento con ustekinumab, estratificado por pacientes naïve, uno y más de dos fracasos a biológicos previos

Análisis de supervivencia del tratamiento con ustekinumab.

La supervivencia total del tratamiento con ustekinumab fue del 92,6% con un tiempo medio de seguimiento de 210 semanas (Figura 46).

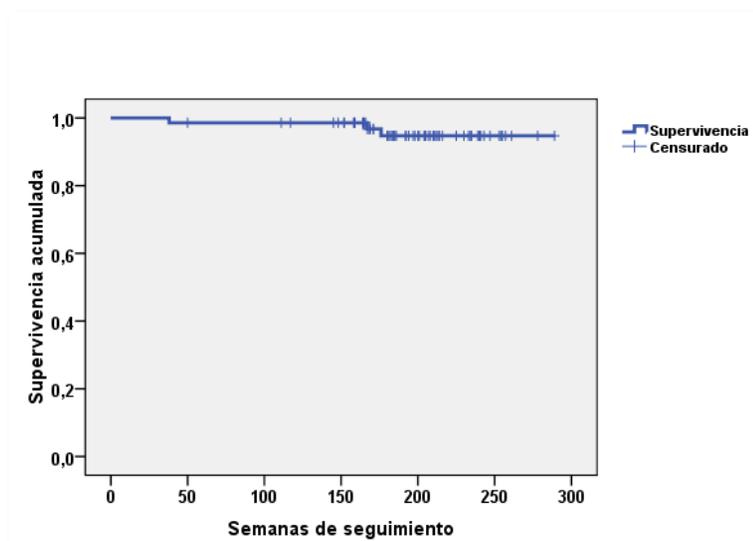


Figura 46. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con ustekinumab hasta la semana 325 de seguimiento

Tras obtener las tasa de supervivencia global hemos analizado diferentes variables (sexo, IMC, presencia de artritis psoriásica, fracaso sistémicos previos y fracaso biológicos previos) para observar su influencia positiva o negativa en la supervivencia del tratamiento.

El sexo no determinó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia (Figura 47 y tabla 21) (regresión de Cox $p > 0,05$).

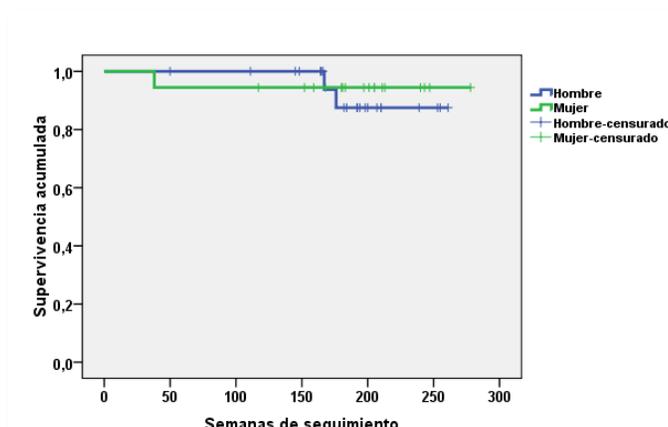


Figura 47. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab

Sexo	Tasa de supervivencia
Hombre	92,1 %
Mujer	96,0 %

Tabla 21. Supervivencia acumulada del tratamiento con ustekinumab estratificada por sexo

La concomitancia de artritis psoriásica no influyó en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab (figura 48 y tabla 22). Pese a que no se produjo ningún abandono en un paciente con artritis psoriásica no se obtuvieron diferencias significativas.

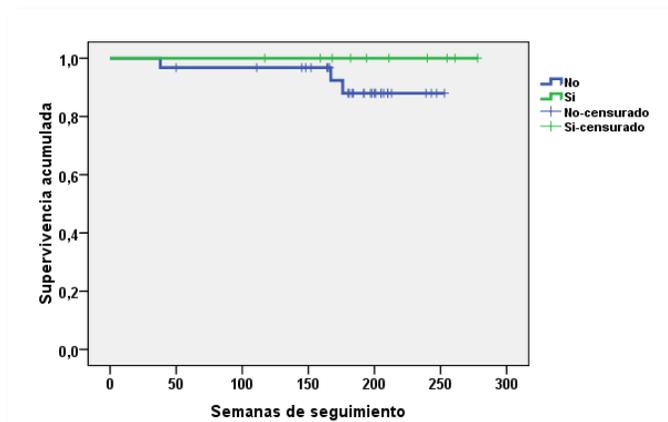


Figura 48. Influencia de la presencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab

Artritis psoriásica	Tasa de Supervivencia
SI	10,0 %
NO	92,8 %

Tabla 22. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con ustekinumab en función de presencia de artritis psoriásica concomitante

Se observó una tendencia negativa respecto a la influencia del incremento del IMC sobre la supervivencia del tratamiento con ustekinumab. El análisis se ha realizado dividiendo a la población en tres grupos: IMC<25, IMC 25-29,9 y IMC >30. La tasa de supervivencia del grupo IMC<25 fue del 100%, y las del IMC 25-29,9 y >30,5% y 94,4% respectivamente (Figura 49 y tabla 23).

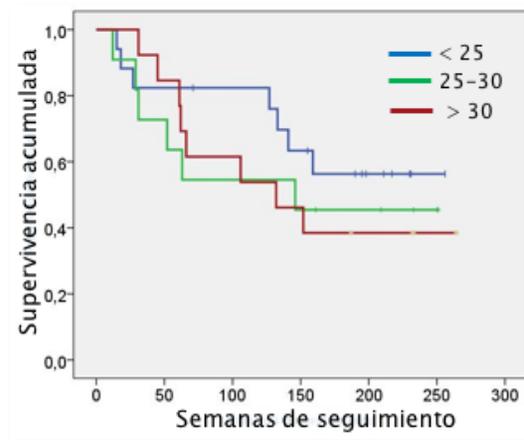


Figura 49. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab

IMC	Tasa de Supervivencia
< 25	100,0 %
25 - 30	93,5 %
> 30	94,4 %

Tabla 23. Medias de tiempo de supervivencia del tratamiento con ustekinumab en función del IMC

El peso fue categorizado por encima o por debajo de los 100 kg para el análisis del impacto en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab. Las tasa de supervivencia en los pacientes con un peso superior a 100 kg fue inferior respecto a los de menor peso, 96,5% vs 88,9%, sin obtener diferencias significativas (Figura 50).

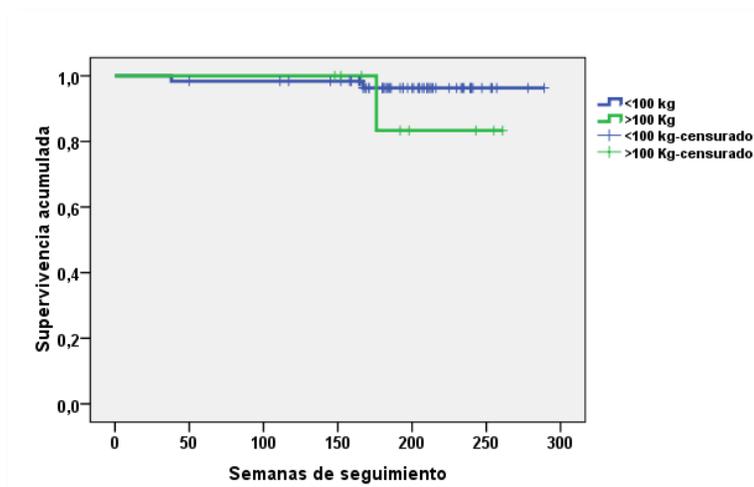


Figura 50. Influencia del peso en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab

El fracaso a terapia biológica previa no obtuvo un impacto significativo en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab. No obstante, en los pacientes con fracaso a dos o más tratamientos biológicos sí se observó una mayor tendencia al abandono. Los pacientes con dos o más fracasos a tratamiento biológico previo tuvieron una tasa de supervivencia acumulada del 80%. Mientras que en los pacientes naïve y los que habían tenido un fracaso previo fue del 100% y 97,1%, respectivamente (Figura 51).

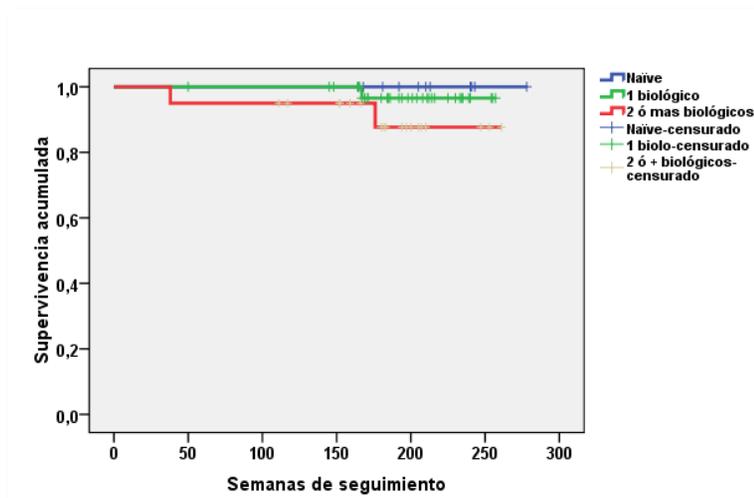


Figura 51. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con ustekinumab

Motivos de abandono del tratamiento con ustekinumab

En el análisis del motivo de abandono se ha tenido en cuenta el seguimiento total de los casos (hasta 325 semanas). De las 70 series de tratamiento con ustekinumab, 5 fueron suspendidas. El motivo de abandono más frecuente fue la ineficacia secundaria, 3 casos. Completaron el número de abandonos por decisión del paciente (1) e ineficacia primaria (1). Un paciente con antecedente de esclerosis múltiple, sigue el tratamiento con ustekinumab intensificado en tiempo y dosis con una eficacia PASI 50, por falta de alternativa terapéutica.

Acontecimientos adversos en el tratamiento con ustekinumab

En la tabla 24 se enumeran los AA observados. Todos estaban relacionados con infecciones y no supusieron ningún abandono.

ACONTECIMIENTO ADVERSO	N
Neumonía	2
ITU	4
Absceso dentario	3
Erisipela	1
Herpes Zoster	1

Tabla 24. Acontecimientos adversos observados en la series de tratamiento con uestekinumab

4.5 CARACTERÍSTICAS DE LAS SERIES DE TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB

A continuación se analizó la dosis de tratamiento, pauta de intensificación o desintensificación y eficacia de infliximab en nuestra cohorte de pacientes. Además se valoraron posibles predictores de supervivencia de tratamiento y los motivos de abandono durante el seguimiento.

Dosis pauta y cambio de dosificación con infliximab

En las 16 series de tratamiento con infliximab se siguieron las indicaciones de la ficha técnica: administración por vía intravenosa lenta 0,2 y 6 semanas, seguida de dosis de mantenimiento cada 8 semanas. La dosis utilizada fue de 5 mg/kg.

Valoración de la eficacia del tratamiento con infliximab

El PASI medio antes de iniciar infliximab fue de $23,5 \pm 12,7$. El PASI medio a los 6 meses de tratamiento fue de $3,3 \pm 4,4$. En la última visita el valor se mantiene en $7,5 \pm 5,3$ (Figura 52).

A los 6 meses del inicio del tratamiento, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el PASI 75 o superior fue de 81,3, entre el PASI 50 y 75 fue del 12,5 % y por debajo del PASI 50 el 6,3 % (Figura 53).

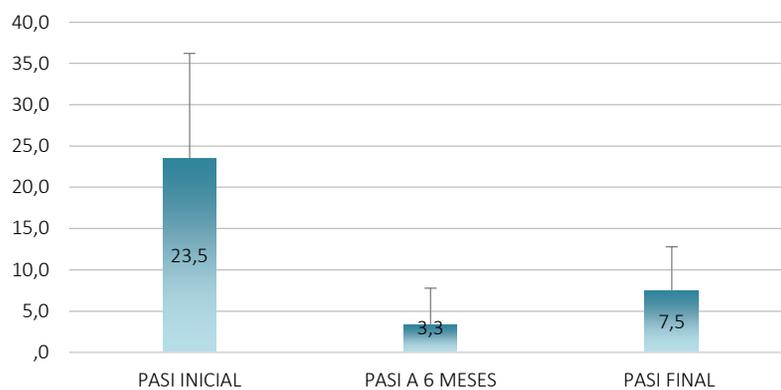


Figura 52. Valor medio del PASI en la visita inicial, a los 6 meses y final durante el tratamiento con infliximab

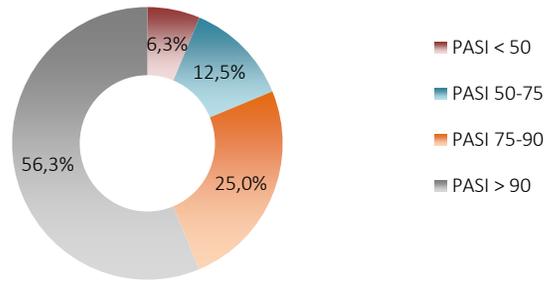


Figura 53. Efectividad del tratamiento con infliximab a los 6 meses de tratamiento, evaluada mediante el PASI alcanzado

En la última visita el porcentaje de casos con un PASI mayor al 75 es de 25%, entre el PASI 50 y 75 es 50% e inferior al 50 es de 25% (Figura 54).

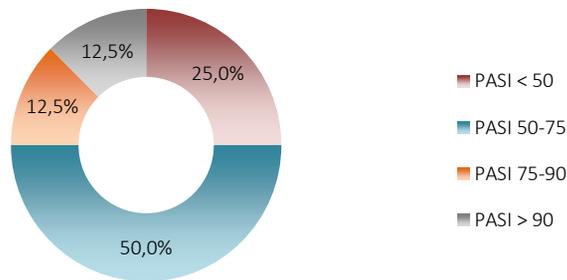


Figura 54. Efectividad del tratamiento con infliximab en la última visita evaluada mediante el PASI alcanzado

Análisis de supervivencia del tratamiento con infliximab

La supervivencia total de infliximab fue del 21% con un tiempo de medio de seguimiento de 210 semanas (Figura 55).

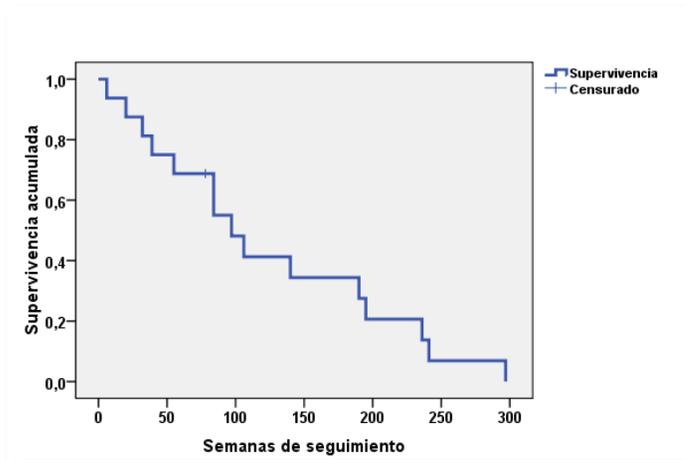


Figura 55. Probabilidad de supervivencia acumulada del tratamiento con infliximab hasta la semana 208 de seguimiento

Tras obtener la tasa de supervivencia global se analizaron diferentes variables (sexo, IMC, presencia de artritis psoriásica, fracaso sistémicos previos y fracaso biológicos previos) para observar su influencia positiva o negativa en la supervivencia del tratamiento.

El sexo no determinó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia del tratamiento (Figura 56) (regresión de Cox $p > 0,05$).

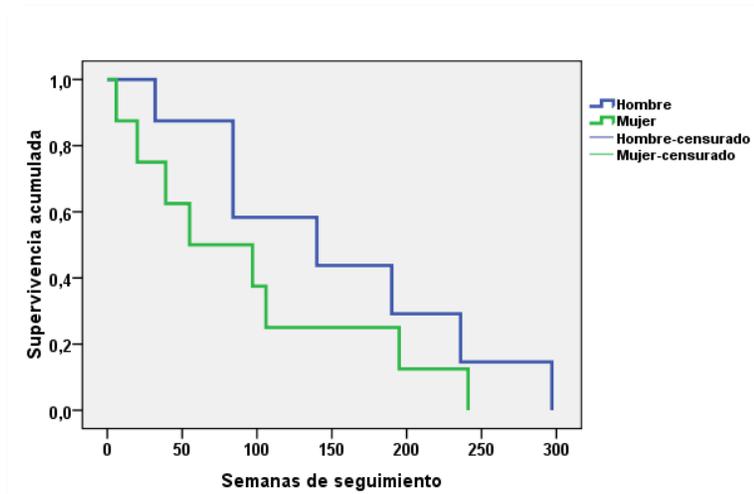


Figura 56. Influencia del sexo en la supervivencia del tratamiento con infliximab

El fracaso de terapia biológica previa no tuvo ninguna influencia en la supervivencia del tratamiento con infliximab (Figura 57) (regresión de Cox $p > 0,05$).

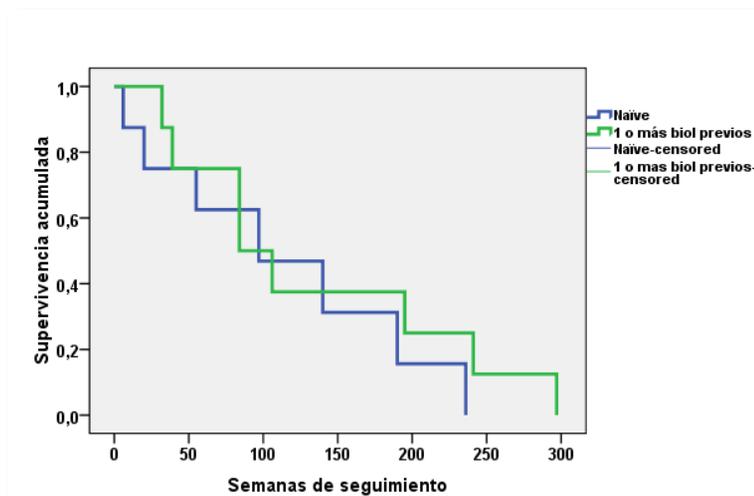


Figura 57. Influencia del fracaso de terapia biológica previa en la supervivencia del tratamiento con infliximab

La concomitancia de artritis psoriásica no influye en la supervivencia del tratamiento con infliximab. Durante el seguimiento se observa una tendencia de mayor supervivencia en pacientes sin artritis psoriásica concomitante, pero no se obtuvieron diferencias significativas (Figura 58) (regresión de Cox $p>0,05$).

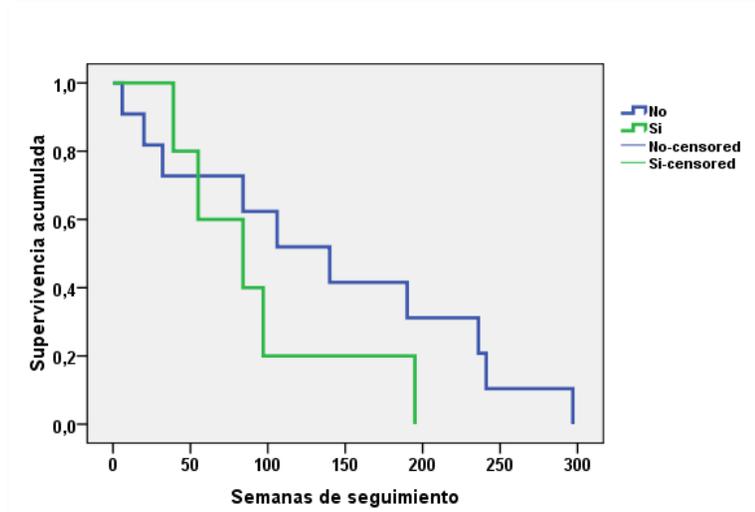


Figura 58. Influencia de la presencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia del tratamiento con infliximab

Se observa una tendencia negativa respecto a la influencia del incremento del IMC sobre la supervivencia del tratamiento con infliximab. El análisis se ha realizado dividiendo a la población en tres grupos: IMC <25, IMC 25-29,9 y IMC >30. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con un IMC <25 fue de 159 semanas, respecto a las 120 y 112 semanas de los pacientes con un IMC 25-29,9 y >30 (Figura 59) (regresión de Cox $p>0,05$).

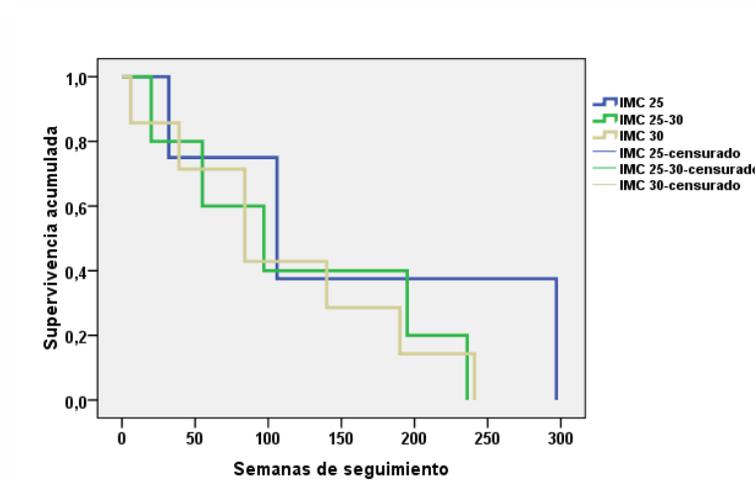


Figura 59. Influencia del IMC en la supervivencia del tratamiento con infliximab

El peso, categorizado en <80 kg y >80 kg no mostró diferencias significativas en la tasa de supervivencia del tratamiento (figura 60). No obstante, se observó una tendencia de menor persistencia en los pacientes con una peso > 80 kg, pues su tiempo medio de seguimiento fue de 10 semanas menos respecto a los pacientes con un peso inferior a 80 kg (regresión de Cox $p>0,05$).

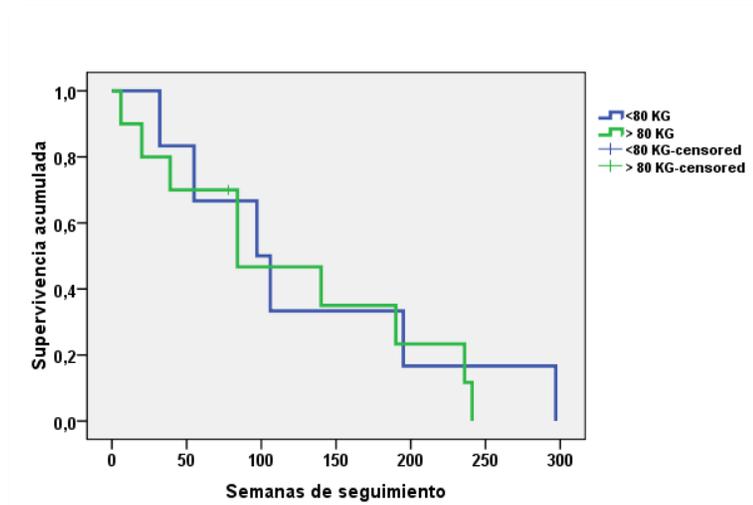


Figura 60. Influencia del peso en la supervivencia del tratamiento con infliximab

Motivos de abandono del tratamiento con infliximab

En el análisis del motivo de abandono se ha tenido en cuenta el seguimiento total de los casos (hasta 300 semanas). De las 16 series de tratamiento con infliximab, 15 fueron suspendidas. El motivo de abandono más frecuente fue la ineficacia secundaria, 9 casos. Completaron el número de abandonos los AA (4), ineficacia primaria (1) y cirugía no programada (1) (Figura 61).

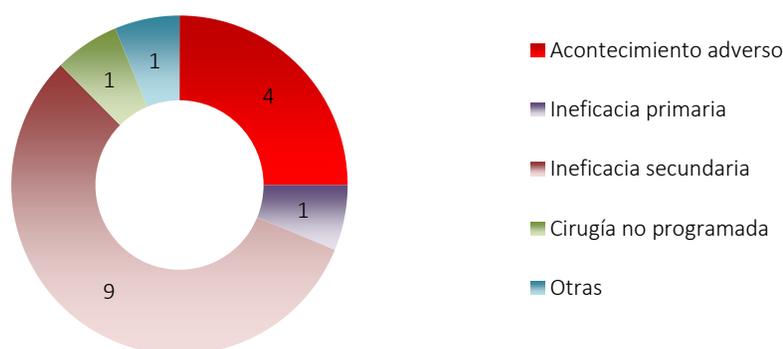


Figura 61. Causas de abandono del tratamiento con infliximab

Acontecimientos adversos en el tratamiento con infliximab

Durante el seguimiento se registraron 4 infecciones leves y una positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), que no requirieron suspensión del tratamiento. Se registraron 3 reacciones infusionales y un caso de lupus-like que requirieron la suspensión del tratamiento (Figura 62).

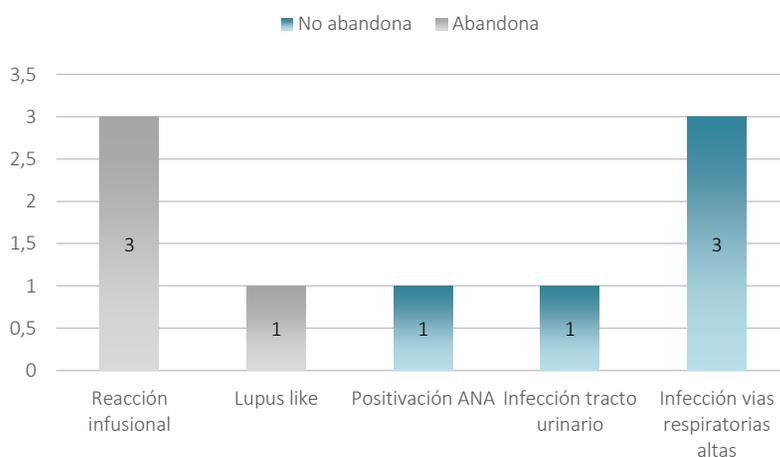


Figura 62. Casos que presentaron acontecimientos adversos estratificados por abandono o seguimiento del tratamiento con infliximab

4.6 ANÁLISIS GLOBAL DE SUPERVIVENCIA.

En la tabla 25 se observa la probabilidad acumulada de supervivencia del tratamiento según el fármaco biológico estratificada por años. El fármaco con mayor probabilidad de supervivencia tras 4 años de seguimiento fue ustekinumab con un 92,6%; seguido por etanercept, 56,6%; adalimumab, 29,3% y finalmente infliximab, 20,6%. En la figura 63 se representa la evolución de la probabilidad de supervivencia de cada fármaco por semanas de seguimiento.

PERIODO	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	USTEKINUMAB
PRIMER AÑO	89,6 (85,4-93,8)	78,0 (65,4-90,0)	75,0 (53,8-96,2)	97,1 (93,0-101,1)
SEGUNDO AÑO	76,9 (70,8-82,9)	63,4 (48,7-78,2)	48,1 (22,9-73,3)	94,1 (88,5-99,7)
TERCER AÑO	66,4 (59,5-73,3)	46,2 (31,0-61,5)	34,4 (10,0-58,5)	92,6 (86,4-98,8)
CUARTO AÑO	56,6 (49,0-64,3)	39,3 (29,4-58,4)	20,6 (0,1-41,3)	92,6 (86,4-98,8)

Tabla 25. Probabilidad acumulada de supervivencia según el fármaco biológico estratificado por años

94

Resultados

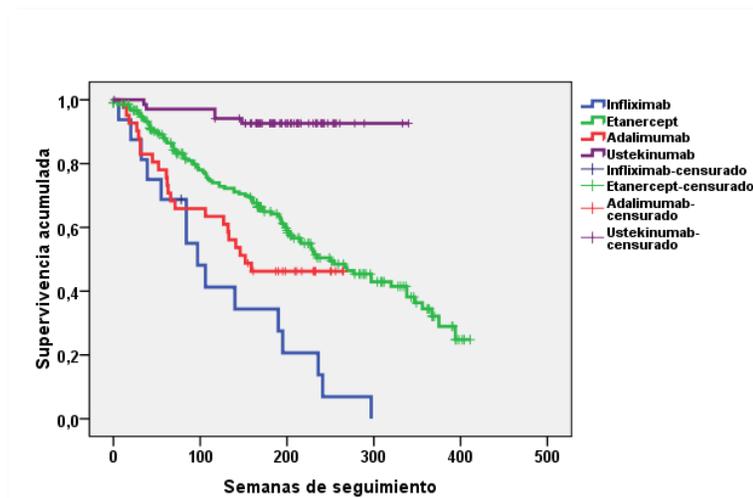


Figura 63. Evolución de la probabilidad de supervivencia de cada fármaco por semanas de seguimiento

Tras obtener la tasa de supervivencia global estratificada por fármaco se han analizado diferentes variables (sexo, IMC, presencia de artritis psoriásica y fracaso biológicos previos) para observar su influencia positiva o negativa en la supervivencia del tratamiento biológico.

El sexo no determinó diferencias estadísticamente significativas en la tasa de supervivencia de la terapia biológica (Figura 64) (regresión de Cox $p>0,05$).

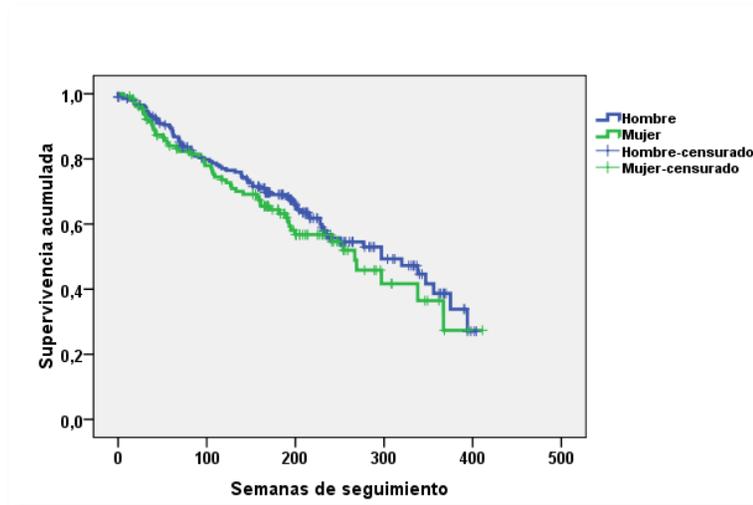


Figura 64. Influencia del sexo en la supervivencia de la terapia biológica

La concomitancia de artritis psoriásica no influye en la supervivencia de la terapia biológica de forma global (Figura 65) (regresión de Cox $p>0,05$).

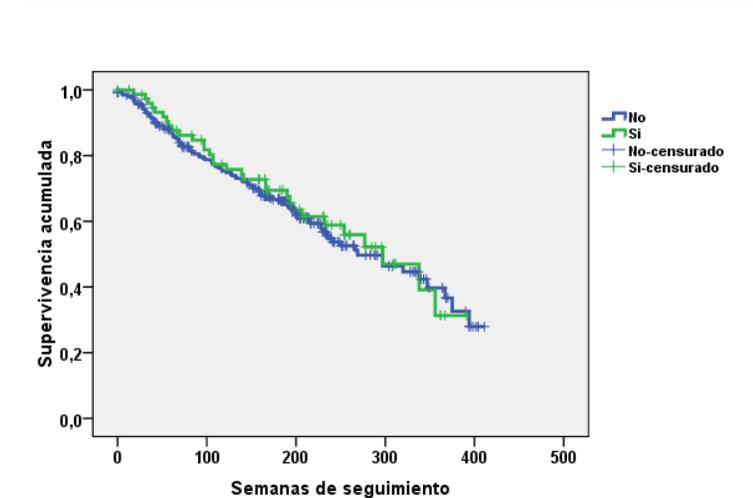


Figura 65. Influencia de artritis psoriásica concomitante en la supervivencia de la terapia biológica

Se observa una tendencia negativa respecto a la influencia del incremento del IMC sobre la supervivencia de la terapia biológica. El análisis se ha realizado dividiendo a la población en tres grupos: IMC<25, IMC 25-29,9 y IMC >30. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes con un IMC<25 fue de 283,7 semanas, respecto a las 277,6 y 240,6 semanas de los pacientes con un IMC 25-29,9 y >30 (Figura 66) (regresión de Cox $p>0,05$).

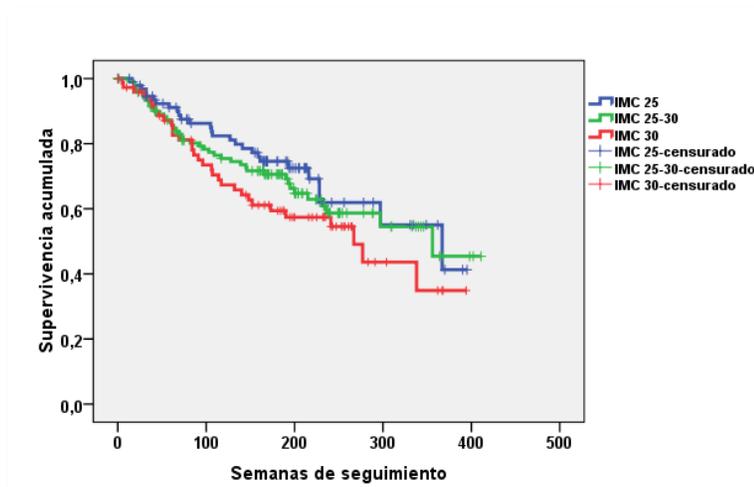


Figura 66. Influencia del IMC en la supervivencia de la terapia biológica

En los pacientes con terapia intermitente (series de tratamiento con etanercept y adalimumab) se observa una mayor tasa de supervivencia respecto a la terapia continua con significación estadística (regresión de Cox $p<0,05$). El tiempo medio de los sujetos con terapia intermitente fue de 67 semanas más respecto a los de continua. (Figura 67 y tabla 26).

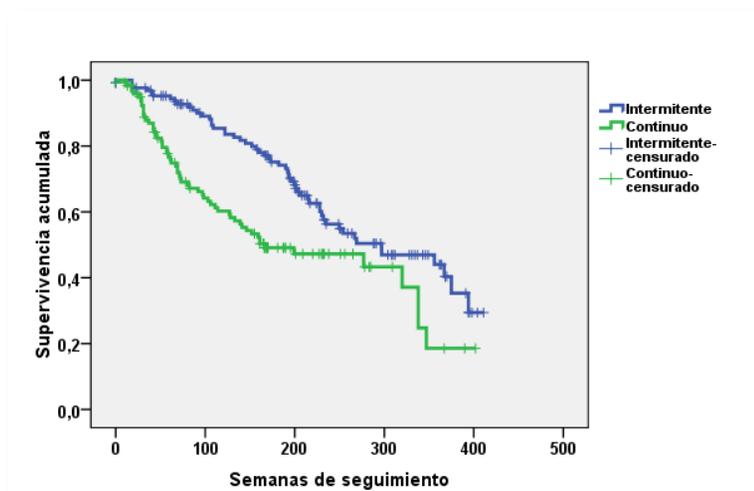


Figura 67. Influencia del tipo de terapia de mantenimiento en la supervivencia de la terapia biológica

Tipo terapia	Media	Desviación típica
Intermitente	277,4	54,1
Continua	210,9	55,7
n total	245,9	25,7

Tabla 26. Medias de tiempo de supervivencia de la terapia biológica en función de la terapia de mantenimiento.

Las características clínicas, entre las poblaciones que siguieron la pauta intermitente o continua de mantenimiento, eran homogéneas. Sólo existían diferencias significativas en el número de pacientes naïve, siendo mayor en el grupo intermitente, 83,5% respecto al 55,6% ($p < 0,05$) (Tabla 27).

Variable	Intermitente	Continua
Sexo	1,4	1,3
Edad	46,8 ± 12,5	46,4 ± 15,3
IMC	28,0 ± 5,5	29,4 ± 6,4
PASI inicial	21,6 ± 8,1	26,6 ± 12,8
Naïve	83,5 %	55,6 %

Tabla 27. Características clínicas de los pacientes con terapia biológica intermitente y continua

El fracaso a terapia biológica previa no obtuvo un impacto significativo en la supervivencia del tratamiento biológico de forma global (regresión de Cox $p > 0,05$) (Figura 68).

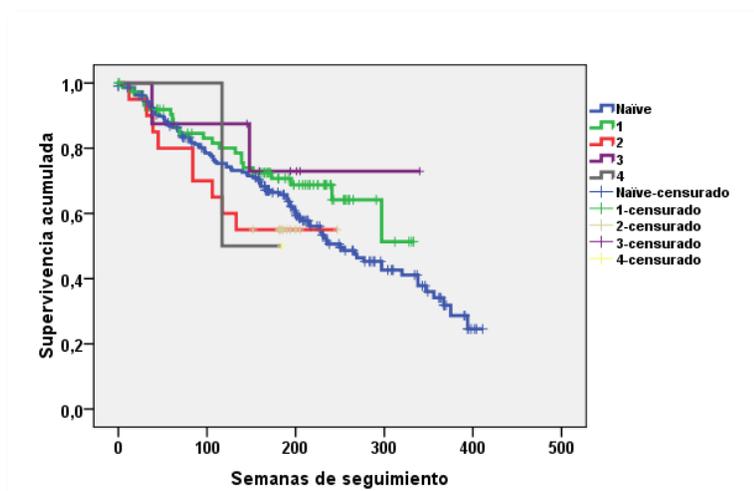


Figura 68. Influencia del fracaso de biológicos previos en la supervivencia de la terapia biológica

Motivo de abandono de la terapia biológica

En la figura 69 se observa los motivos de abandono en nuestra cohorte. Destacó en primer lugar la ineficacia secundaria (34,5% de los abandonos totales), seguido por la remisión de enfermedad (22,3%), AA (13,7%) y la ineficacia primaria (10,8%).

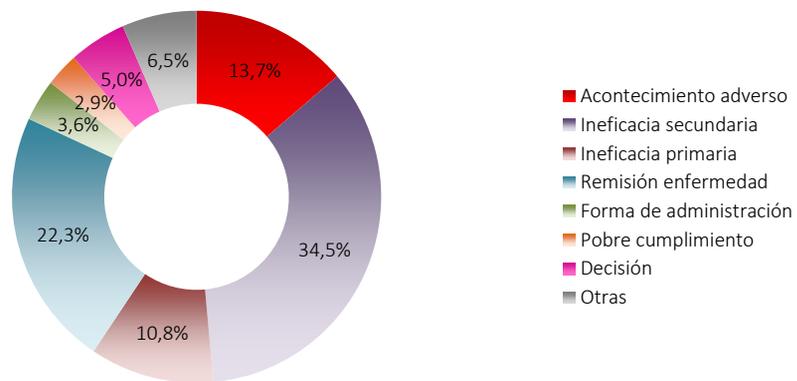
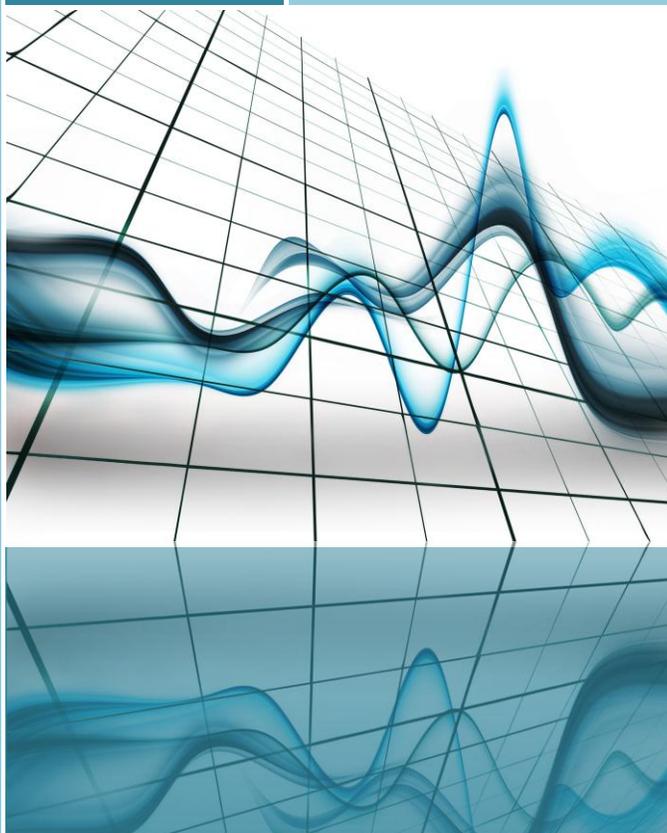


Figura 69. Causas de abandono de la terapia biológica



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



5. DISCUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

El análisis de supervivencia de la terapia biológica en psoriasis muestra los resultados de ésta a largo plazo en la práctica clínica real. Esto supone una importante información complementaria respecto a los ensayos clínicos. En los ensayos clínicos las características de los pacientes incluidos son diferentes a las de los pacientes tratados habitualmente. Existen criterios de exclusión, como determinadas comorbilidades o el haber recibido terapia sistémica o biológica previa, que suponen un sesgo de selección. Además, están limitados en el tiempo y en el número de pacientes incluidos, por lo que no aportan una información suficiente sobre los AA ni la efectividad a largo plazo. Existen estudios de extensión abiertos, pero que sólo incluyen a los pacientes respondedores. Los estudios postcomercialización, registros o cohortes, suponen una importante fuente de información complementaria de los ensayos sobre eficacia y seguridad. Para detectar un AA que se produzca en uno de cada 10.000 pacientes tratados, se requerirían 65.000 pacientes incluidos, cifra imposible de alcanzar por un ensayo clínico.

Dávila-Seijo et al, en un artículo de opinión, enumeran las limitaciones de los estudios de supervivencia, entre las que destacan la dificultad de definición de criterio de suspensión de tratamiento, el cambio de dosificación o pauta de tratamiento en la vida del fármaco y los diferentes criterios de eficacia y condicionamientos económicos en cada sistema de salud⁶⁴. Estos factores deben ser determinantes para el diseño de un estudio, pero no invalidan sus resultados. En primer lugar, en un análisis de supervivencia debe definirse el evento del estudio (suspensión de tratamiento, fecha de recidiva, muerte .etc.) y determinarse su fecha. Además, debe especificarse, en caso de que se produzca el evento (en nuestro caso suspensión del tratamiento) si está relacionado con pérdida de eficacia, AA u otros motivos. Otro factor esencial es determinar el periodo de seguimiento mínimo. Los estudios de supervivencia permiten incluir pacientes con diferentes periodos de seguimiento. Por esta razón, en nuestro estudio sólo han sido incluidos pacientes con posibilidad de un seguimiento mínimo de 156 semanas para que pueda producirse el evento. Con esto evitamos el sesgo de censura, por el cual se calcula la probabilidad de supervivencia en un número elevado de pacientes en los que no ha dado tiempo a que se produzca el evento (la suspensión del fármaco). Es un factor determinante en la calidad de un estudio de supervivencia.

En los últimos años se han publicado diferentes estudios de supervivencia de terapia biológica en diferentes países. Nuestro estudio destaca por la valoración del impacto de la terapia intermitente en la supervivencia y el amplio periodo de seguimiento, superior a 210 semanas

Respecto a las características clínicas de los pacientes incluidos eran similares a las publicadas previamente en estudios de pacientes con psoriasis moderada-grave en la práctica clínica habitual. Destacaron la mayor ratio de hombres, el IMC y las patologías concomitantes. El IMC medio fue de 27,7, siendo superior a 30 (límite que considera la obesidad) en un 33% de nuestros pacientes. Este hecho determina la elevada prevalencia de patologías como la HTA, la dislipemia o la diabetes mellitus. Las características de nuestra población justifican la necesidad de realizar cribado del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis moderada-grave y adoptar medidas dietéticas para evitar sus consecuencias y el impacto que podría tener en la eficacia de los tratamientos de la psoriasis. En un metaanálisis que analizó la relación del síndrome metabólico y la psoriasis publicado por Singh S et al, se incluyeron 17 artículos con 28.939 pacientes de los cuales 3.791 tenían psoriasis. La odds ratio (OR) ajustada para el síndrome metabólico y la psoriasis varía de 1,29 a 5,14. Concluyen que los pacientes con psoriasis tienen una mayor prevalencia del síndrome metabólico, aumentando en relación a la gravedad de la psoriasis⁶⁵.

Existen resultados publicados respecto a la supervivencia de la terapia biológica desde un año hasta 5 años de seguimiento. Los datos a largo plazo tienen el problema de la influencia de la aparición de nuevas alternativas terapéuticas, que pueden modificar los criterios de eficacia exigida por el facultativo prescriptor. En nuestro estudio se ha evaluado la eficacia y solo se han incluido series de tratamiento que tuvieran la posibilidad de seguimiento de

156 semanas, para evitar sesgos y factores de confusión. Además, los estudios a largo plazo se adaptan mejor al análisis de Kaplan-Meier⁶⁶. Umezaga et al determinan que la supervivencia tras un año de tratamiento es de 96,7% con ustekinumab, 79,7% con adalimumab y del 73,3 con infliximab⁶⁷. El registro Bio-CAPTURE, red prospectiva de los países bajos, con 249 series de tratamiento concluyen una supervivencia del 74%, 68% y 85% con adalimumab, etanercept y ustekinumab, respectivamente, al cabo de un año⁶⁸. En el registro Dermbio, Gniadecki et al observan una supervivencia a 4 años de infliximab del 70% y de etanercept y adalimumab del 40%⁶⁹. En una actualización del registro Dermbio con 1.277 pacientes y 1.867 series de tratamiento, durante un periodo de seguimiento de hasta 10 años, la supervivencia es más prolongada con ustekinumab de forma significativa. Etanercept, adalimumab e infliximab tienen una supervivencia media de 10, 59 y 44 meses, respectivamente⁷⁰. Warren et al, publicaron los datos de supervivencia en primera línea de tratamiento biológico en los 3.523 pacientes incluidos en el registro British Association of Dermatologist Biologic Interventions Register (BADBIR). La supervivencia global del tratamiento en el primer año es del 77% y se reduce al 53% el tercer año. La supervivencia de ustekinumab, etanercept, adalimumab e infliximab a tres años es del 75%, 40%, 59% y 35%, respectivamente⁷¹. Nuestra probabilidad acumulada de supervivencia en el mismo periodo de tratamiento para ustekinumab, etanercept, adalimumab e infliximab fue del 92,6%, 66,4%, 46,2% y 34,4%.

A pesar de que la mediana de supervivencia de los fármacos analizados en los diferentes estudios no es coincidente, la forma de los gráficos de Kaplan-Meier donde se representan son similares. Además, en todos los estudios se reproduce el mismo orden en la probabilidad de supervivencia acumulada, ustekinumab, seguido en orden decreciente por adalimumab, etanercept e infliximab^{67,68,69,70,71}. Al igual que ocurre en nuestro estudio, Esposito et al hallan que la supervivencia de etanercept es superior a infliximab y adalimumab, con unas cifras concordantes a nuestros resultados⁷². Tampoco cuantifican las pausas por terapia intermitente como suspensión de tratamiento en el cálculo de la probabilidad de supervivencia. Los resultados de Gniadecki et al respecto a la supervivencia de los anti-TNF-alfa, difieren de nuestros resultados y otras publicaciones. Determinan una supervivencia a 4 años del 40% con etanercept y adalimumab respecto al 70% con infliximab⁶⁹. Estos resultados no son comparables, ya que no especifican si realizaron pautas con mayor dosis o aumento de frecuencia de administración de infliximab, si utilizaron algún sistémico clásico concomitante o si contabilizaron las pausas de la terapia intermitente de etanercept.

El objetivo prioritario de los estudios de supervivencia de fármacos no debería ser la búsqueda de superioridad de unos fármacos sobre otros. La mayoría de estos estudios son retrospectivos e incluyen fármacos con fechas de comercialización dispares. El facultativo prescriptor ha tomado decisiones en tiempo y con alternativas terapéuticas diferentes. No obstante, sí los consideramos de gran utilidad para analizar posibles predictores positivos y negativos de la supervivencia de tratamiento. Además, posibilitan la búsqueda de las características clínicas de los pacientes candidatos a la terapia intermitente y a la desintensificación

Los predictores de la supervivencia más evaluados, mediante análisis multivariante, en los estudios publicados han sido el sexo, la artritis psoriásica, fracaso a terapia biológica previa y el IMC.

El estudio BADBIR determina que los factores que predecían la retirada del tratamiento eran el sexo femenino, el hecho de ser fumador actual y la puntuación basal más alta en el DLQI. La presencia de artritis psoriásica y el tratamiento con ustekinumab son considerados predictores positivos de persistencia del tratamiento⁷¹.

En el registro DERMBIO, los factores predictores de una supervivencia más prolongada son el sexo masculino y en los pacientes que no han tenido ningún fracaso previo a terapia biológica⁷⁰. Van den Reek et al también determinan el fracaso a terapia biológica previa como factor predictor negativo de supervivencia de etanercept⁶⁸. Por el contrario, en una serie de los Países Bajos la supervivencia de los fármacos biológicos no muestran diferencias significativas entre los pacientes naïve y los que tuvieron fracaso a un biológico previo⁷³. Vilarrasa et al, en un estudio multicéntrico con 703 series de tratamiento, incluyen las respuestas PASI 75 y PASI 90 en la semanas 16 y el tratamiento con UST como factores que prolongan la supervivencia del tratamiento. En cambio la obesidad, el tratamiento con etanercept y la dosificación estricta de ficha técnica son factores negativos de la persistencia⁶⁶.

En nuestro estudio las variables que obtuvieron significación estadística en la supervivencia global de la terapia biológica fueron el tratamiento con ustekinumab, la eficacia PASI 75 y PASI 90 para los fármacos etanercept y adalimumab y la terapia intermitente. Como factor predictor negativo de la supervivencia fue el fracaso a terapia biológica previa para los fármacos etanercept y adalimumab.

El fracaso a terapia biológica previa ha sido definido como un factor negativo en la supervivencia de los fármacos empleados en la psoriasis moderada-grave. En nuestra serie, los pacientes en tratamiento con etanercept y adalimumab presentaron un aumento de la supervivencia significativo si los ciclos de tratamiento eran en pacientes naïve. En nuestros resultados destaca que ustekinumab no disminuyó su persistencia ni tampoco su eficacia en pacientes con fracaso a terapia biológica previa. Esta disminución de persistencia se evidenciaba en los anti-TNF-alfa. Los pacientes con fracaso a terapia biológica previa que iniciaron ustekinumab obtuvieron la misma probabilidad de alcanzar respuesta PASI 75 y 90. Si se estratificaba el fracaso por número de biológicos previos, los pacientes con 2 o más biológicos previos si tuvieron una menor proporción de PASI 90 en la visita final. Molina-Leyva et al, en la visita final, tampoco obtienen diferencias significativas en la eficacia ni persistencia de ustekinumab pese al fracaso a biológicos previo⁷⁴. Takahashi et al, realizaron un estudio prospectivo con 35 pacientes con un periodo de seguimiento de 52 semanas en el que compararon la respuesta a ustekinumab de pacientes naïve y resistentes a anti-TNF alfa, no encontrando diferencias significativas⁷⁵. Nuestra experiencia y la bibliografía publicada avalan la idea de que ante un paciente con un fracaso a anti-TNF alfa sería recomendable el cambio de diana terapéutica, siempre respetando los criterios de eficiencia.

Un resultado inicialmente no esperado fue que la terapia intermitente fuera un factor predictivo positivo de la supervivencia. Por las indicaciones de ficha técnica y la experiencia acumulada en la bibliografía, los fármacos en los que se empleó esta pauta de tratamiento de forma más frecuente fueron etanercept y adalimumab. El tiempo medio de supervivencia de los pacientes con terapia intermitente fue de 277,4 semanas respecto a las 210,9 de los que siguieron terapia continua. La elección de la pauta intermitente se basa en un sesgo de selección, pues los pacientes candidatos son los que obtienen un PASI 90 ó PGA 0-1 tras 6 meses de tratamiento. Además, en las características clínicas de los pacientes en terapia intermitente se evidenciaron una mayor proporción de pacientes naïve.

Esposito et al realizaron un estudio observacional en el que compararon el tiempo de supervivencia medio entre los pacientes con terapia intermitente y continua de etanercept. El tiempo medio de los pacientes en tratamiento con etanercept con terapia intermitente es de 1.706 días respecto a los 1.249 días de los que realizan terapia continua⁷⁶. Estos resultados muestran que en condiciones de práctica clínica real en determinados pacientes, la terapia intermitente es una pauta de tratamiento adecuada para la psoriasis moderada-grave. En los estudios de supervivencia, las pausas de la terapia intermitente basadas en el éxito terapéutico deberían ser censuradas y no contabilizadas como abandono, pues aportan información relevante para el diseño de pautas de tratamiento eficientes.

Respecto al IMC no hemos encontrado diferencias significativas de la persistencia de la terapia biológica estratificada por fármacos y global. No obstante, sí hemos observado una tendencia clara de disminución de persistencia a partir de un IMC superior a 30. Villarasa et al califica la obesidad (IMC>30) como factor predictor negativo en su cohorte. No obstante, señala que esta diferencia podría deberse a que en Cataluña el tratamiento con ustekinumab a dosis de 90 mg está limitado por cuestiones económicas. En el estudio multicéntrico BioCAPTURE determinan que un IMC menor a 30 era un predictor para la obtención de una respuesta PASI 90 o un PASI absoluto menor de 5⁶⁶. Consideran que el IMC era un factor influyente en la eficacia de la terapia biológica. Referente a la eficacia de ustekinumab dependiendo del peso y dosis, Ruiz Salas et al concluyen que los pacientes con un peso >100 kg con una dosis de 90 mg tienen peores respuestas PASI 50, PASI 75 y PASI 90 que los pacientes con un peso inferior a 100 kg y una dosis de 45 mg⁷⁷.

La obtención de la respuesta PASI 75 y PASI 90 en la semana 24 fueron factores predictivos de persistencia para etanercept y adalimumab en nuestra cohorte. Para infliximab y ustekinumab no se obtuvieron diferencias significativas, ya que en el caso de ustekinumab la práctica totalidad de los pacientes alcanzaron esos objetivos terapéuticos. Respecto a infliximab, nuestro número de pacientes, probablemente era insuficiente para detectarlas. Villarasa et al señalan que la respuesta PASI 75 y PASI 90 a las 16 semanas es un factor predictor positivo de persistencia en todos los fármacos biológicos⁶⁶. Nosotros no pudimos calcular esta variable pues nuestros puntos de corte de eficacia fueron la visita inicial, la semana 24 y la última visita de seguimiento.

Respecto a la artritis psoriásica no hemos encontrado ninguna influencia significativa en la persistencia en ningún fármaco biológico. Sí hemos observado una tendencia de mayor persistencia en los pacientes con artritis psoriásica. En el estudio BABDIR, sí determinan que la artritis psoriásica es un factor predictor positivo de la persistencia⁷¹. Podría deberse a que en los pacientes con artritis, el seguimiento conjunto con reumatología conlleve a una menor exigencia de resultados en la afectación cutánea, predominando la afectación articular.

Respecto a los motivos de abandono, en nuestro estudio destacó en primer lugar la ineficacia secundaria (34,5% de los abandonos totales), seguido por la remisión de enfermedad (22,3%), AA (13,7%) y la ineficacia primaria (10,8%). En todos los registros publicados, siempre destacan la ineficacia secundaria como motivo de abandono con mayor frecuencia⁶⁶⁻⁷⁴. En Villarasa et al, los porcentajes y el orden son similares a los de nuestro estudio con la diferencia de la remisión de enfermedad⁶⁶.

Podría deberse al número de pacientes de nuestra cohorte que han realizado terapia intermitente y han posibilitado informar de periodos libres de enfermedad. No obstante, en su estudio describen 9 casos como éxito terapéutico de pacientes tratados con etanercept⁶⁶. El tipo y número de AA fueron concordantes respecto a los registros publicados previamente.

La principal limitación que tiene nuestro estudio, al ser retrospectivo, es la posible pérdida de datos. Además, no es un estudio aleatorizado y con un control establecido, por lo que podrían producirse sesgos de selección. No obstante, supone una representación fiel de las prescripciones habituales de terapia biológica en psoriasis moderada-grave de cualquier servicio de dermatología. Los sesgos detectados podrían ser útiles para determinar pacientes dianas de determinadas pautas de tratamiento o de la misma selección del fármaco a utilizar.

Nuestros resultados confirman que la terapia intermitente es una buena alternativa en determinadas situaciones. En pacientes con fracaso previo a un anti-TNF alfa se debería considerar un cambio de diana terapéutica. Es aconsejable insistir a nuestros pacientes en medidas para que pierdan peso por su influencia en la persistencia y efectividad de los tratamientos. Para confirmar la mayor persistencia de ustekinumab habría que diseñar un estudio prospectivo con todos los fármacos disponibles y que los sujetos incluidos tuvieran características clínicas homogéneas. Estos hallazgos permiten diseñar estrategias de tratamiento que obtengan una mayor persistencia y efectividad a largo plazo. Es importante, pues evita la frustración del paciente que siente que ha perdido una oportunidad terapéutica y los costes de inducción de nuevos tratamientos iniciados.



6. CONCLUSIONES



1

Confirmamos la elevada prevalencia, en pacientes con psoriasis moderada-grave, de obesidad, HTA, dislipemia y diabetes mellitus. Las características de nuestra población justifican la necesidad de realizar cribado del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis moderada-grave y medidas dietéticas, para evitar sus consecuencias y el impacto que pueden tener en la eficacia de los tratamientos de la psoriasis.

2

En los estudios de supervivencia de fármacos debe establecerse un periodo de seguimiento mínimo de 156 semanas para la inclusión de pacientes, evitando el sesgo de censura. Deben estar claros los motivos de abandono que son considerados en el análisis de supervivencia.

3

La probabilidad acumulada de supervivencia es superior para ustekinumab, seguido en orden decreciente para etanercept, adalimumab e infliximab.

4

Las variables con influencia positiva en la supervivencia global de la terapia biológica son el tratamiento con ustekinumab, la terapia intermitente, la eficacia PASI 75 y PASI 90 para los fármacos etanercept y adalimumab.

5

El fracaso a tratamiento biológico previo es un factor predictor negativo de supervivencia para etanercept y adalimumab.

6

La terapia intermitente con etanercept y adalimumab es una opción adecuada en pacientes naïve con respuesta PASI 90 a los 6 meses.

7

Tras un fracaso de un fármaco anti-TNF, teniendo en cuenta condicionantes económicos, es aconsejable el cambio de diana terapéutica.

8

El motivo de abandono más frecuente es la ineficacia secundaria seguido por la remisión de enfermedad.

9

La terapia intermitente permite detectar periodos libres de enfermedad, que no requieren intervención terapéutica.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

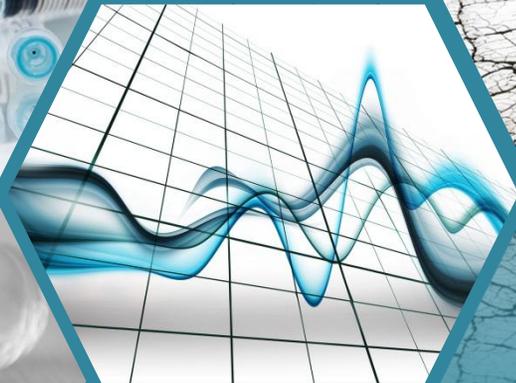
1. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(5):504-509.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *JEADV.* 2009; 23 suppl 2: 1-70.
3. Gambichler T, Tigges C, Dith A, et al. Impact of etanercept treatment on ultraviolet B induced inflammation, cell cycle regulation and DNA damage. *Br J Dermatol.* 2011; 164:110-115.
4. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2011; 164:1091-1096.
5. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther.* 2009; 22:431-440.
6. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104:471-479.
7. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA.* 2002; 288:2868-2879.
8. Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7:231-236.
9. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L et al. Treatment response, drug survival, and predictors in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish Danbio registry. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:382-390.
10. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD et al. Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from British Society of Rheumatology Register. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11:R52.
11. Brunasso AM, Puntoni M, Massone C. Drug survival rate of biologic treatments in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2012; 166:447-449.
12. Noiles K, Vender R. Biologic survival. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8:329-333.
13. Esposito M, Gisondi P, Cassano N et al. Survival rate of anti-TNF alpha treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study. *Br J Dermatol.* 2013; 169:666-672.
14. Van den Reek JM, van Lümig PP, Driessen RJ et al. Determinants of drug-survival of etanercept for psoriasis in a long-term daily practice cohort. *Br J Dermatol.* 2013 Sep 30. Doi: 10.1111/bjd.12648. [Epub ahead of print].
15. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361:496.
16. Wollenberg A, Wagner M, Günther S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol.* 2002; 119:1096.
17. Van der Fits L, van der Wel LI, Laman JD, et al. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon-alpha sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol.* 2004; 122:151.
18. Farkas A, Kemény L. Interferon- α in the generation of monocyte-derived dendritic cells: recent advances and implications for dermatology. *Br J Dermatol.* 2011; 165:247.

19. Lowes MA, Chamian F, Abello MV, et al. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:19057.
20. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007; 204:3183.
21. Wang F, Lee E, Lowes MA, et al. Prominent production of IL-20 by CD68+/CD11c+ myeloid-derived cells in psoriasis: Gene regulation and cellular effects. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:1590.
22. Carrascosa JM. Mecanismo de acción de ustekinumab y su relevancia en la patogénesis de la psoriasis. Impacto en el sistema inmune. *Actas Dermosiliogr*. 2012; 103(Supl 2):7-15.
23. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*. 1986; 256:3110.
24. Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:821.
25. Harper EG, Guo C, Rizzo H, et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:2175.
26. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med*. 2014; 371:326.
27. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2012; 366:1190.
28. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol*. 2002; 71:1-8.
29. Wei L, Debets R, Hegmans JJ, et al. IL-1 beta and IFN-gamma induce the regenerative epidermal phenotype of psoriasis in the transwell skin organ culture system. IFN-gamma up-regulates the expression of keratin 17 and keratinocyte transglutaminase via endogenous IL-1 production. *J Pathol*. 1999; 187:358.
30. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005; 174:164.
31. Puig L. Valoración y objetivos terapéuticos en la psoriasis moderada-grave. En: Puig L, Psoriasis moderada-grave: en la encrucijada terapéutica. Madrid: Farmalia Comunicación; 2012.p. 25-34.
32. Frederiksson T, Pettersson U. Severe psoriasis—oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978; 157:238-244.
33. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005; 152:861-867.
34. Long CC, Finlay AY, Averill RW. The rule of hands: 4 hand areas= 2 FTU= 1 g. *Arch Dermatol*. 1992; 128:1130.
35. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19(3):210-216.

36. Nijsten T, Meads DM, de Korte J, et al. Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments on psoriasis patients. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:2315-2322.
37. Lewis VJ, Finlay AY. Two decades experience of the Psoriasis Disability Index. *Dermatology.* 2005; 210:261-268.
38. Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. *J Invest Dermatol.* 2005; 125:602-607.
39. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol.* 2002; 146:118.
40. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003; 349:2014.
41. Bagel J, Lynde C, Tyring S, et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:86.
42. Galán-Gutiérrez M, Ruiz-Villaverde R, Romero-Maté A. Etanercept en la psoriasis. En: Puig L, Psoriasis moderada-grave: en la encrucijada terapéutica. Madrid: Farmalia Comunicación; 2012. p. 87-102.
43. Ferrándiz-Foraster C. Adalimumab en la psoriasis. En: Puig L, Psoriasis moderada-grave: en la encrucijada terapéutica. Madrid: Farmalia Comunicación; 2012. p 71-85.
44. Tracey D, Lareskoj L, Sasso E, et al. Tumour necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117:244-279.
45. Menter A, Tyring SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:106-115.
46. Ficha técnica de Humira.[Internet] Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/humira/H-481-PI-es.pdf>.
47. Herrera E, Habicheyn S. Infliximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 99:7-13.
48. Carretero-Colomer M. Infliximab: tratamiento de la artritis reumatoide. *Offarm.* 2008; 27:124-125.
49. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:534-542.
50. Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005; 366(9494):1367-1374.
51. Herrera E, Suárez-Pérez JA. Infliximab en la psoriasis. En: Puig L, Psoriasis moderada-grave: en la encrucijada terapéutica. Madrid: Farmalia Comunicación; 2012. p. 103-113.
52. Menter A, Benjamin Stoff. Psoriasis: Therapy. London: Manson Publishing Ltd; 2011. p. 106-107.
53. Escalas J, Moreno-Giménez JC. Ustekinumab en la psoriasis. En: Puig L, Psoriasis moderada-grave: en la encrucijada terapéutica. Madrid: Farmalia Comunicación; 2012. p. 115-131.

54. Christopher EM, Griffiths MD, Bruce E et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis (ACCEPT). *N Engl J Med*. 2010; 362:118-128.
55. Ficha técnica Cosentyx (secukinumab). [Internet] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf.
56. Informe de posicionamiento terapéutico de secukinumab. [Internet] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>.
57. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. Consideraciones de eficacia y selección de tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(8):694-709.
58. Moreno-Ramírez D. Uso racional (eficiente) de biológicos y terapia intermitente en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102:241-243.
59. Ortonne JP, Griffiths CEM, Dauden M, Strohal R, Robertson D, Pedersen R, et al. The efficacy and safety of continuous versus interrupted etanercept treatment in patients with moderate to severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. *Expert Rev Dermatol*. 2008; 3:657-665.
60. Ortonne JP, Taïeb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, Pedersen R, et al. Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during re-treatment with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009; 161:1190-1195.
61. Menter A, Feldman S, Weinstein G, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: e1-15.
62. Reich K, Wozel G, Zheng H, van Hoogstraten HJ, Flint L. Efficacy and safety of infliximab as continuous or intermittent therapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of a randomised, long-term extension trial (RESTORE2). *Br J Dermatol*. 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12404>.
63. Leonardi C, Kimball A, Papp K, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial PHOENIX 1. *Lancet*. 2008; 371:1665-1674.
64. Dávila-Seijo P, García-Doval I. El análisis de supervivencia no es un buen método para evaluar la seguridad o la efectividad de los tratamientos sistémicos en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016. Oct 17. [Epub ahead of print].
65. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016; 151(6):663-677.
66. Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, et al. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74(6):1066-1072.
67. Umezawa Y, Nobeyama Y, Hayashi M, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with biologics. *J Dermatol*. 2013; 40(12):1008-1013.

68. Van den Reek JM, Zweegers J, Kievit W, et al. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. *Br J Dermatol*. 2014; 171(5):1189-1196.
69. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011; 164(5):1091-1096.
70. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2015; 172(1):244-252.
71. Warren RB, Smith CH, Yiu ZN, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Journal of Investigative Dermatology*. 2015; 135:2632-2640.
72. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, et al. Survival rate of antitumor necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicenter observational study. *Br J Dermatol*. 2013; 169:666-672.
73. Van den Reek JM, van Lümig PP, Driessen RJ et al. Determinants of drug-survival of etanercept for psoriasis in a long-term daily practice cohort. *Br J Dermatol*. 2013. Doi: 10.1111/bjd.12648.
74. Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, et al. Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13(8):971-974.
75. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, et al. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*. 2015; 54:1194-1198.
76. Esposito M, Gisondi P, Cassano N, et al. Treatment adherence to different etanercept regimens, continuous vs. intermittent, in patients affected by plaque-type psoriasis. *Drug Dev Res*. 2014; 75 Suppl 1:S31-4.
77. Ruiz-Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(4):508-513.



ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE

Autor
Jorge Alonso Suárez Pérez

