

Seguimiento de pacientes con psoriasis tratados con fármacos biológicos de administración subcutánea

Nuria Gascueña González, Sonia Moreno Utrilla y María Luisa Pardo Muñoz
Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid)

1. Introducción

1.1. Definición y clasificación de la psoriasis¹⁻³

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, con exacerbaciones y remisiones. Puede llegar a ser dolorosa y debilitante y afectar al desarrollo de las actividades cotidianas.

Es de origen desconocido. La enfermedad no es hereditaria, pero hay una predisposición genética para padecerla, y un tercio de los afectados tienen familiares directos con psoriasis. Se sabe que, además de esta predisposición, son necesarios otros factores desencadenantes. Se cree que probablemente ocurre cuando el sistema inmunitario del cuerpo confunde erróneamente células sanas con sustancias peligrosas.

La psoriasis está provocada por el funcionamiento defectuoso del sistema inmunitario, con un exceso de producción de las células cutáneas encargadas de reponer las capas de la piel, que causa en ella una constante renovación. Este exceso llega a alcanzar un nivel de sustitución hasta siete veces superior al normal, dando lugar a las características placas de la enfermedad, que adoptan la forma de manchas rojas resaltadas cubiertas de descamaciones. Además, el exceso de producción de células también ocasiona la infiltración de glóbulos blancos (células T) en la piel.

1.1.1. Tipos⁴

Existen cinco tipos principales de psoriasis:

- Eritrodérmica: el enrojecimiento de la piel es muy intenso y cubre un área grande.
- En gotas (*guttata*): aparecen pequeñas manchas cutáneas entre rojas y rosadas.
- Inversa: el enrojecimiento e irritación de la piel afecta a las axilas, las ingles y entre la piel superpuesta.
- En placa: parches de piel rojos y gruesos cubiertos por escamas de plateadas a blancas; es el tipo más común de psoriasis.
- Pustular: ampollas blancas que están rodeadas de piel roja e irritada.

Además de éstos, cabe destacar también otros tipos de presentación de psoriasis, como son:

- Del cuero cabelludo: afecta a aproximadamente la mitad del total de individuos con psoriasis; se caracteriza por un elevado número de lesiones inflamadas cubiertas por escamas blancas.
- De las uñas: se manifiesta como agujeros en las uñas de diferentes tamaños, formas y profundidades.

1.1.2. Prevalencia

La psoriasis afecta a alrededor del 2% de la población y suele aparecer, de forma brusca o gradualmente, entre los 15 y 35 años, aunque también afecta a niños y a personas mayores.

1.2. Tratamientos

El tratamiento de la psoriasis se centra en el control de los síntomas y la prevención de las infecciones secundarias de la piel. Puede hacer desaparecer las lesiones u ocasionar una gran mejoría, pero no existe ningún tratamiento que permita la curación definitiva de la psoriasis. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento es mantener la piel sin lesiones durante el mayor tiempo posible (lo que también se conoce como «blanquear, limpiar o aclarar lesiones»). Esto se

consigue reduciendo la inflamación y frenando la proliferación de los queratinocitos de la epidermis.

El tipo de tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, el estilo de vida de la persona, las enfermedades que tenga, su edad y sus preferencias.

Por lo general, si la afectación es leve o moderada, se inicia un tratamiento tópico. Si los tratamientos tópicos no son efectivos o la gravedad del caso lo requiere, se pasa a la fototerapia o al tratamiento sistémico. Si el tratamiento sistémico tampoco da resultado, se recurre al tratamiento con fármacos biológicos.

El criterio es usar primero los tratamientos con menos efectos secundarios y pasar a otros más agresivos sólo si los primeros fracasan.

Existe un amplio abanico de tratamientos para la psoriasis. Aunque todos son efectivos para mucha gente, ninguno lo es para todo el mundo, ya que la respuesta a cada tratamiento varía de una a otra persona. En ocasiones, la psoriasis se hace resistente a un tratamiento, que deja de ser efectivo, de modo que debe cambiarse por otro. A veces se producen remisiones espontáneas. Por todo ello, es muy importante la personalización del tratamiento.

Existen cuatro opciones de tratamiento, que resumimos en la siguiente tabla:

Tratamientos	
Tópicos	Características
	Se aplican directamente sobre la piel o el cuero cabelludo
	Medicamentos
	Cremas de cortisona
	Cremas con alquitrán de hulla o antralina
	Cremas para eliminar la descamación(ácido salicílico o ácido láctico)
	Champús para la caspa
	Humectantes
Fototerapia	Características
	Consiste en exposiciones cortas y controladas a la luz ultravioleta. A veces, se sensibiliza previamente la piel con un ungüento a base de alquitrán de hulla o con psoralenos orales
	Tipos
	Luz ultravioleta A (UVA)
Sistémicos tradicionales	Luz ultravioleta B (UVB)
	Características
Se utilizan en los casos más graves: cuando resulta afectada gran superficie corporal, el tratamiento tópico ha sido ineficaz o la psoriasis va acompañada de artritis	
Usualmente están contraindicados los corticoides orales, porque pueden ocasionar efecto rebote y/o desencadenar un brote pustuloso al suspenderlos	

	Tipos	Medicamentos
	Medicamentos orales	Retinoides (etretinato o acitretina)
	Inmunosupresores	Metotrexato o ciclosporina
Biológicos	Características	
	Se administran por vía subcutánea o intravenosa. Se trata de un tratamiento sistémico. Los fármacos biológicos, a diferencia de los tradicionales, que afectan a todo el sistema inmunitario, bloquean específicamente diferentes moléculas que intervienen en la inflamación No se usan como terapia de primera línea debido a su elevado coste y a los efectos secundarios que pueden llegar a ocasionar. Pueden aumentar el riesgo de infección, pero los efectos secundarios más comunes generalmente son leves No deben prescribirse a pacientes con el sistema inmunitario comprometido o con una infección activa. Antes de utilizarlos, es necesaria la detección de tuberculosis u otras enfermedades infecciosas Solamente deben prescribirse a las mujeres embarazadas o en lactancia si existe una clara necesidad médica	
	Tipos	Medicamentos
	Bloqueadores de las células T	Efalizumab
	Bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa	Etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab
Interleuquinas 12 y 23	Ustekinumab	

En nuestro trabajo sólo se estudiarán los fármacos biológicos de administración subcutánea: etanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]) y ustekinumab (Stelara[®]), cuyas características detallamos a continuación.

1.2.1. Humira[®]

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal que actúa neutralizando la función biológica del factor de necrosis tumoral (TNF). El adalimumab se une al TNF, impidiendo que éste interactúe con ninguno de sus dos tipos de receptores (p55 y p75), cualquiera que sea su forma: ligados a la membrana celular (elemento de anclaje del TNF) y en forma soluble (regulador de la actividad biológica del TNF, según las necesidades fisiológicas). La consecuencia del bloqueo del TNF es la modulación de las respuestas biológicas a este último, entre las que cabe citar cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Tras la administración de adalimumab se aprecia una rápida disminución de los niveles de proteína C reactiva (PCR), así como de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y de la interleuquina 6 (IL-6). Igualmente, se puede apreciar una reducción de los niveles séricos de

metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación.

La respuesta clínica se suele obtener al cabo de 12 semanas tras el inicio del tratamiento, siendo superior en la administración concomitante con metotrexato que en monoterapia.

1.2.2. *Enbrel*[®]

Etanercept es una proteína humana dimérica producida por tecnología del ADN recombinante en un sistema de células de ovario de hámster chino (CHO). Está compuesta por el dominio extracelular soluble del receptor 2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana. Etanercept contiene 934 aminoácidos.

Es un inhibidor competitivo de la unión del TNF- α a sus receptores de superficie celular, por lo que inhibe la actividad biológica del TNF- α .

El TNF- α y la linfotoxina son citoquinas proinflamatorias que se unen a dos receptores de superficie diferentes: los receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR) 55-kilodalton (p55) y 75-kilodalton (p75). Ambos TNFR existen de forma natural unidos a la membrana y en forma soluble. Se cree que los TNFR solubles regulan la actividad biológica del TNF.

Etanercept también puede modular la respuesta biológica controlada por moléculas adicionales que regulan a la baja (por ejemplo, citoquinas, moléculas de adhesión o proteinasas) que se inducen o regulan por el TNF.

1.2.3. *Stelara*[®]

Ustekinumab trabaja por la orientación selectiva de las citoquinas, la interleuquina 12 (IL-12) y la interleuquina 23 (IL-23). Las interleuquinas 12 y 23 también son citoquinas que se cree que promueven la inflamación asociada con la psoriasis.

El ustekinumab es un inmunosupresor, un anticuerpo IgG1 monoclonal humano con capacidad para unirse específicamente a la subunidad p40 de las interleuquinas 12 y 23. Impide por tanto la unión de dichas interleuquinas a su receptor (IL-12-R-beta1) presente en la membrana de las células inmunitarias

como las células NK o los linfocitos Th CD4⁺. Ustekinumab carece de efecto sobre las interleuquinas unidas ya al receptor.

La IL-12 y la IL-23 son citoquinas producidas por células presentadoras de antígenos como macrófagos y células dendríticas, que participan en la activación y diferenciación de células Th CD4⁺ y NK. La desregulación de estas citoquinas se asocia con la aparición de enfermedades autoinmunes como la psoriasis. De este modo, se ha comprobado en ensayos clínicos que ustekinumab puede mejorar la sintomatología en pacientes psoriásicos.

2. Objetivos

- **Primario:** realizar un estudio de persistencia en pacientes con psoriasis en tratamiento con fármacos biológicos de administración subcutánea.

- **Secundarios:**

- Estudio del motivo del cambio del tratamiento.
- Estudio de la eficacia mediante datos clínicos del PASI y el PGA a lo largo del estudio.
- Estudio de coste por paciente durante el periodo de seguimiento.
- Estudio de la calidad de vida de los pacientes tratados actualmente con estos fármacos.

3. Metodología

Diseño: estudio observacional retrospectivo/prospectivo de pacientes con psoriasis en tratamiento con adalimumab, etanercept y ustekinumab^{5,6}.

El *periodo de estudio* abarcó desde enero hasta diciembre de 2010.

Se realizó un *seguimiento* de 18 meses a todos los pacientes.

Con el objetivo de poder aumentar el número total de sujetos estudiados, se incluyeron pacientes que iniciaron el tratamiento en momentos diferentes. Sin embargo, entre enero y diciembre de 2010 se siguió a todos ellos por igual, independientemente del momento en que habían iniciado el tratamiento biológico.

De esta forma, se dividió a los pacientes en dos grupos:

- Pacientes de inicio: los que empezaron el tratamiento con fármacos biológicos de administración subcutánea a lo largo del año 2010.
- Pacientes de seguimiento: los que iniciaron el tratamiento con biológicos de administración subcutánea antes de 2010; su seguimiento comenzó en enero de 2010.

Ambos grupos debían ser seguidos durante 18 meses. Sin embargo, algunos pacientes finalizaron el tratamiento durante el periodo de estudio, por lo que no pudo realizarse su seguimiento durante los 18 meses estipulados.

La persistencia fue sacada de las historias clínicas y comprobada con el módulo de pacientes externos del programa Farmatools®.

3.1. Recopilación de datos

3.1.1. Datos demográficos y clínicos

Fueron extraídos de las historias clínicas⁷. Se recogieron los siguientes datos:

- Fármacos biológicos recibidos.
- Frecuencia de administración.
- Duración del tratamiento.
- Motivos de cambio definidos como: pérdida de eficacia, efectos adversos, conveniencia del paciente, mejoría y otros.
- Parámetros de medida de gravedad de la psoriasis: PASI y PGA.

3.1.1.1. PASI (Psoriasis Area and Severity Index)⁸

Es un instrumento de medida que permite determinar la gravedad de la psoriasis. El PASI valora el eritema, la induración y la descamación de las lesiones.

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

S: puntuación correspondiente a la extensión.

E: puntuación correspondiente al eritema.

I: puntuación correspondiente a la infiltración o grosor.

D: puntuación correspondiente a la descamación en cada zona.

Los subíndices *c*, *s*, *t* e *i* corresponden, respectivamente, a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores (incluyendo las nalgas).

Existen plantillas que ayudan a calcular esta fórmula.

El valor resultante es un número comprendido entre 0 y 72, a intervalos de 0,1 unidades.

En la mayoría de los ensayos clínicos efectuados recientemente con fármacos biológicos un PASI superior a 10 o 12 es criterio de inclusión definitorio de psoriasis de moderada a grave, mientras que para algunos autores la psoriasis moderada se define por un PASI comprendido entre 7 y 12 y la grave por un PASI superior a 12.

Esta escala tiene una escasa sensibilidad, con un efecto «suelo» marcado (en general los PASI son inferiores a 40, de modo que la escala es redundante, y el índice es poco sensible por debajo de 12).

3.1.1.2. PGA (Physician's Global Assessment)

Es un instrumento de evaluación subjetiva de la gravedad de la enfermedad. Se emplea para valorar globalmente la psoriasis mediante una puntuación comprendida entre 0 y 6:

0. Blanqueada.

1. Casi blanqueada, mínima.

2. Leve.

3. De leve a moderada (elevación/infiltración leve, eritema/descamación moderados).

4. Moderada.

5. De moderada a grave (elevación/infiltración moderada, eritema/descamación marcados).

6. Grave.

3.1.2. Datos económicos

Por otro lado, los datos económicos se calcularon a partir del PVL (precio de venta del laboratorio) y las unidades retiradas por cada paciente durante el periodo de seguimiento, utilizando para ello el módulo de gestión del programa Farmatools[®].

3.1.3. Calidad de vida

Se estudió mediante encuestas realizadas a los pacientes que se encontraban en tratamiento entre febrero y junio de 2012, y que por consiguiente acudían a recoger la medicación.

La encuesta realizada se basa en el cuestionario DLQI (Dermatology Life Quality Index).

Para poder llevar a cabo la encuesta, se redactó un consentimiento informado, que fue leído y firmado por cada paciente antes de iniciar la encuesta.

4. Resultados

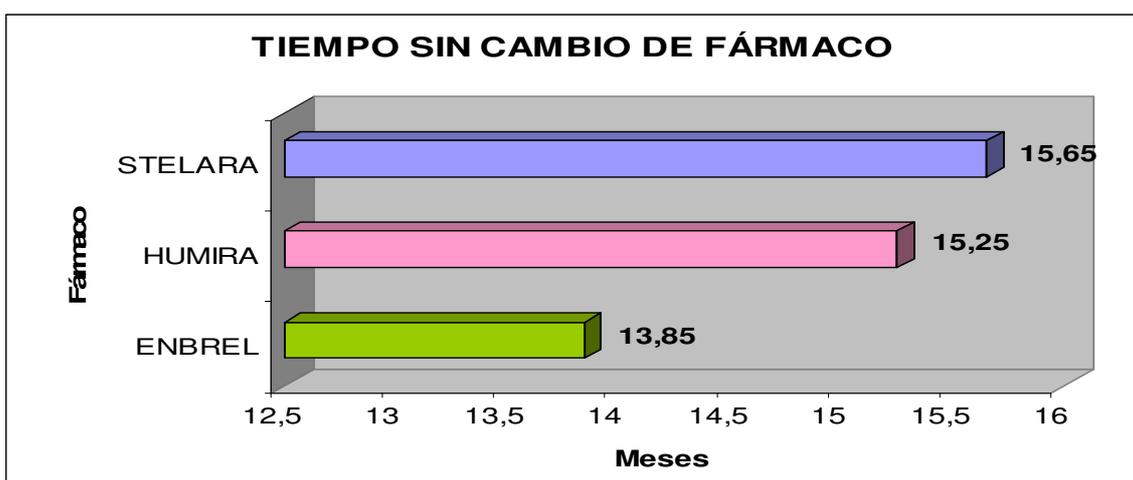
En el estudio se incluyó un total de 117 pacientes, de los cuales 96 eran de seguimiento y 21 de inicio. El 42% eran mujeres y el 58% hombres, con una edad media de $47,79 \pm 15,66$ años.

4.1. Persistencia

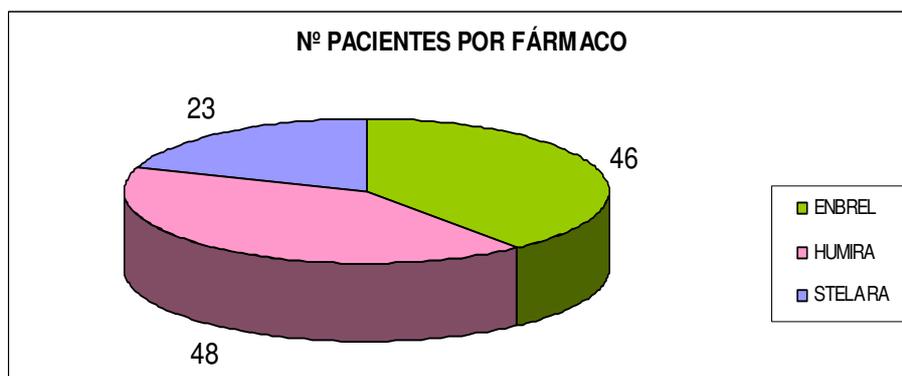
En primer lugar se analizó la persistencia, que se define como el periodo durante el cual el paciente mantiene el tratamiento sin cambios de fármaco.

La persistencia se estudió por grupos según el fármaco utilizado.

Se observó que la persistencia en el tiempo difiere según el fármaco, siendo mayor en el caso de Stelara[®].

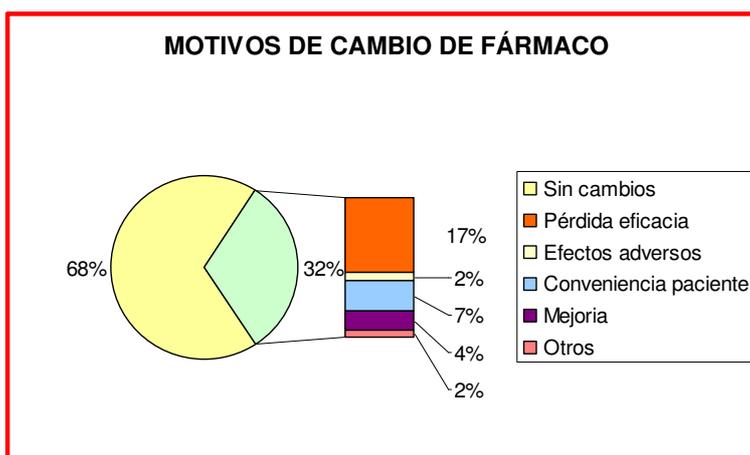


El número de pacientes tratados con cada fármaco es similar en el caso de Enbrel® y Humira®, aunque es ligeramente superior con este último.



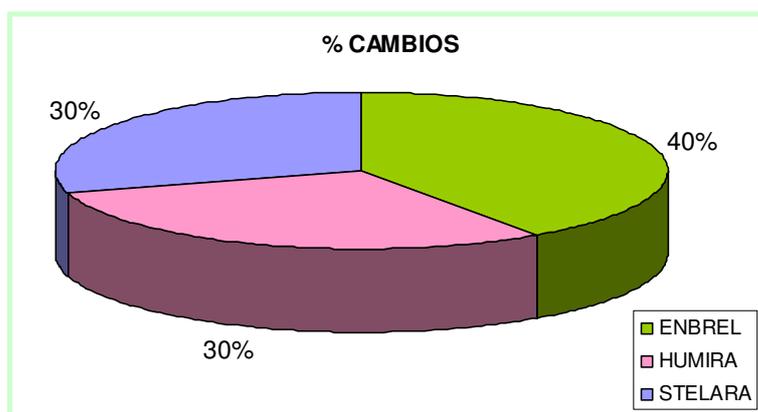
4.2. Motivos de cambio

Por otra parte, al 32% de los pacientes se les realizó un cambio de fármaco. Estos cambios se clasificaron en 5 grupos según el motivo. El cambio con mayor prevalencia fue la pérdida de eficacia.



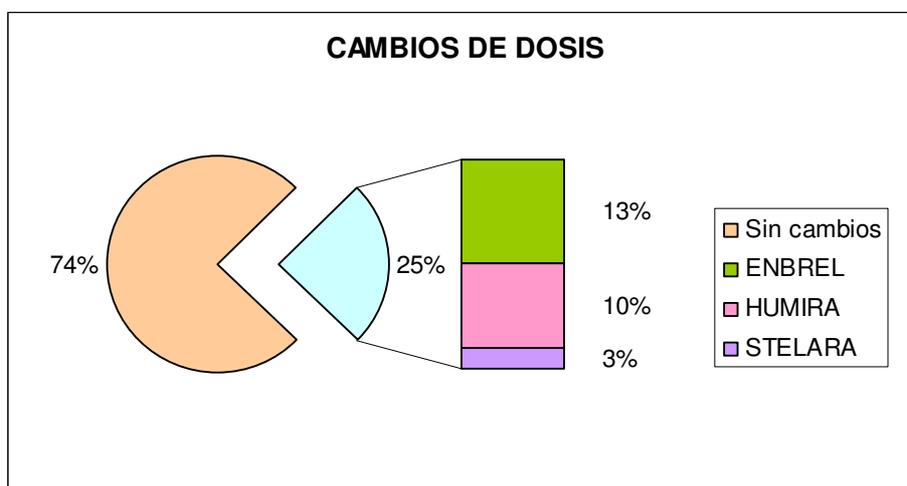
Se analizaron los datos mediante la prueba de la χ^2 y se obtuvo una $p= 0,32$; por tanto, las diferencias en los motivos del cambio no alcanzaron significación estadística.

Por otro lado, se observó que el fármaco con el que más cambios se llevaron a cabo fue Enbrel®.



Se analizaron los datos mediante la prueba de la χ^2 y se obtuvo una $p= 0,57$; tampoco en este caso las diferencias en los motivos del cambio tuvieron significación estadística.

Del 68% (n= 80) de pacientes que no cambiaron de fármaco, el 25% (n= 20) sí tuvieron cambio de dosis. Enbrel® fue el fármaco que más cambios de dosis registró.



De los 20 pacientes que cambiaron la dosis del fármaco, el 30% la aumentó y el 70% la disminuyó. Los aumentos se debieron a un empeoramiento de la enfermedad y las disminuciones a una mejoría.

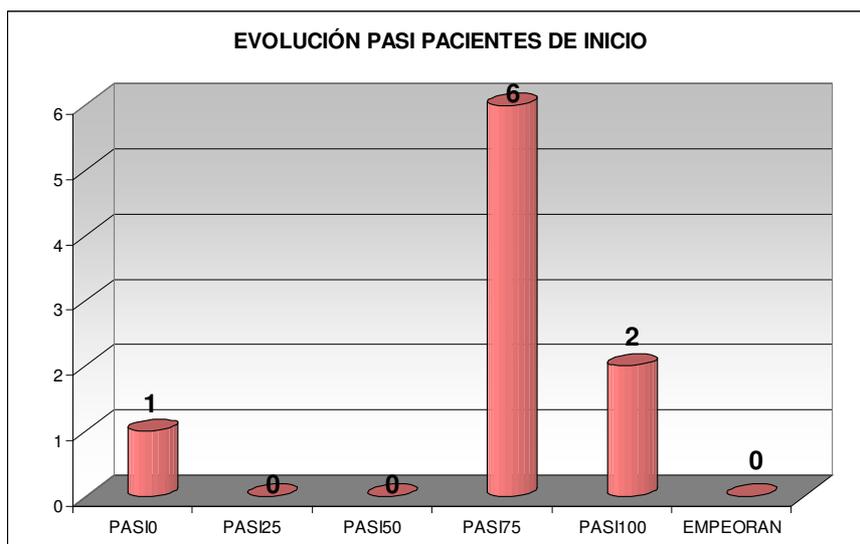
4.3. Eficacia en los pacientes de inicio

De los 21 pacientes de inicio, sólo se pudo comprobar la eficacia en 9, debido a falta de datos; de estos 9 pacientes, 1 se mantiene, 6 alcanzan un PASI 75 y 2 alcanzan un PASI 100.

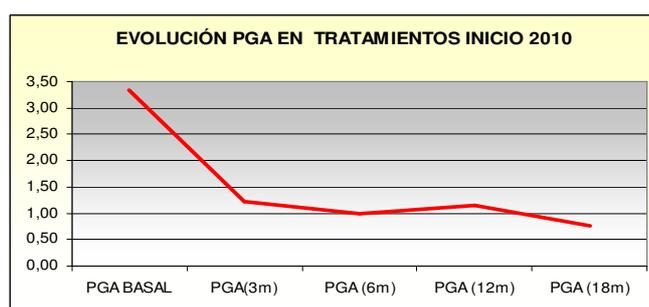
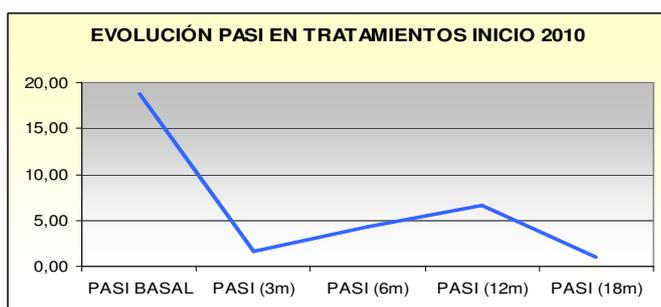
Un PASI 0 significa que no se ha experimentado mejoría.

Un PASI 75 representa una mejoría del 75% en la enfermedad.

Un PASI 100 significa una mejoría del 100%.



La evolución a lo largo de los 18 meses de seguimiento, tanto del PASI como del PGA, muestra una clara mejoría en la gravedad de la enfermedad.

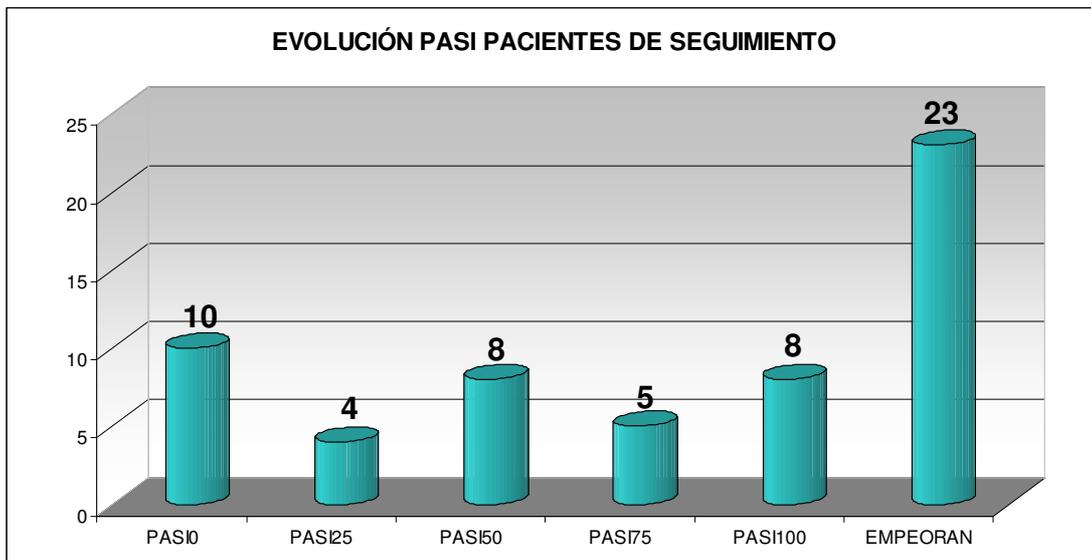


4.4. Eficacia en los pacientes de seguimiento

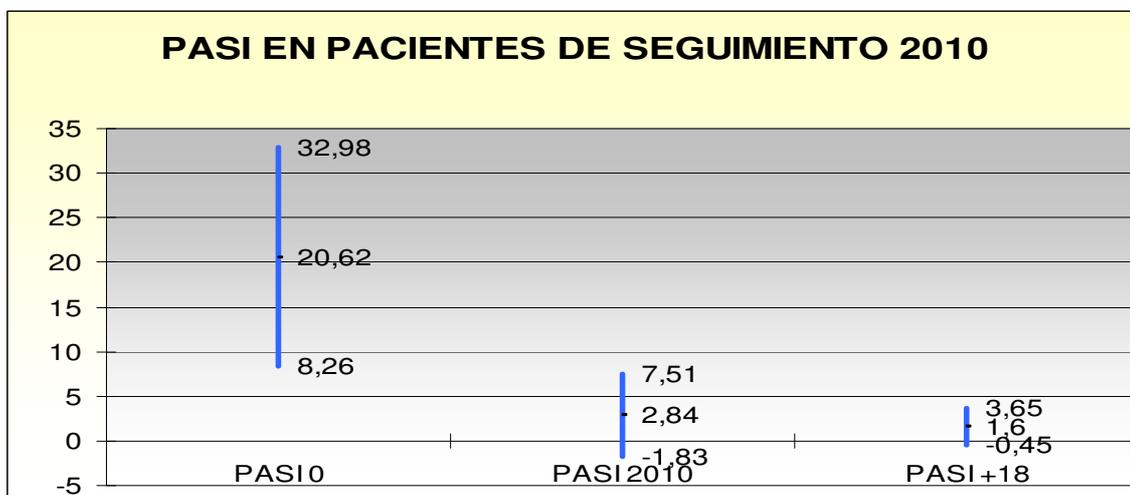
De los 96 pacientes de seguimiento, se pudo seguir a 58. De ellos, 23 empeoraron, 10 se mantuvieron como al inicio, 4 alcanzaron un PASI 25, 8 un PASI 50, 5 un PASI 75 y 8 un PASI 100.

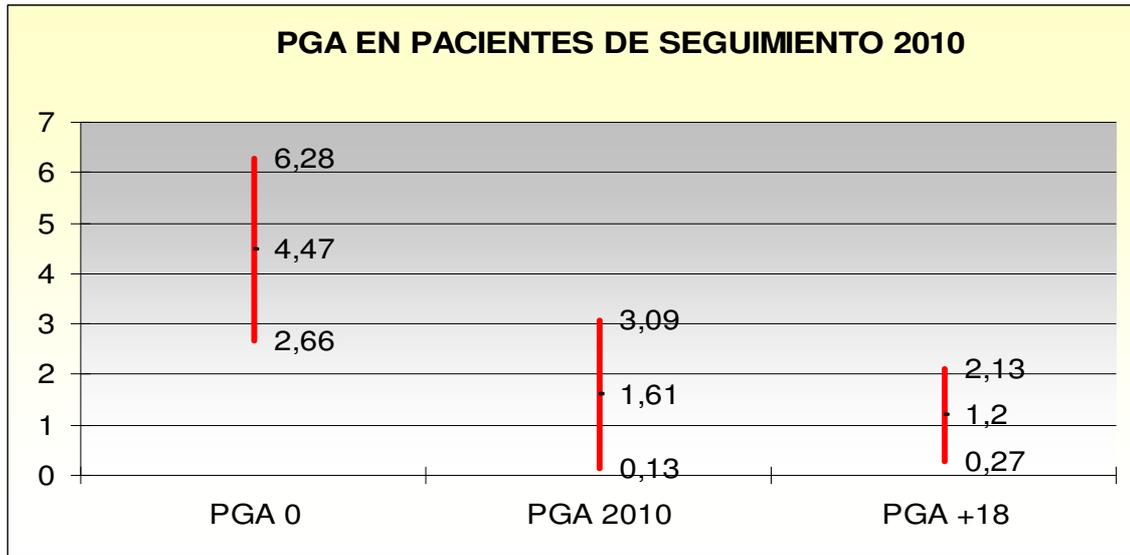
Un PASI 25 significa una mejoría del 25% en la enfermedad.

Un PASI 50 significa una mejoría del 50%.



Por otro lado, observamos que tanto el PASI como el PGA disminuyen como consecuencia del inicio del tratamiento. A su vez, cabe destacar que ambos indicadores se mantienen estables durante los 18 meses que duró el estudio.





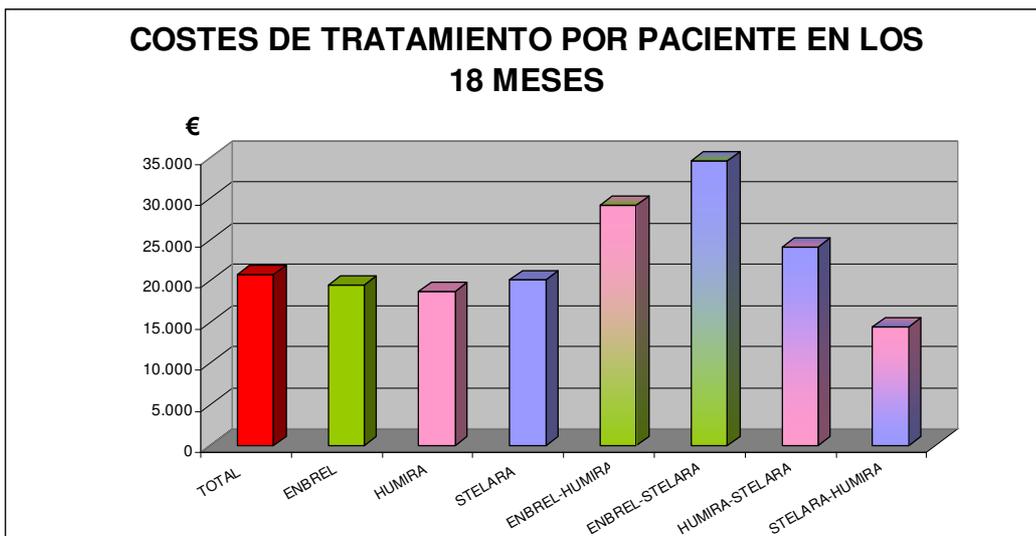
4.5. Costes

Los costes se analizaron por paciente y tratamiento, teniendo en cuenta los cambios de dosis y fármaco.

Se observa que los pacientes que cambiaron de tratamiento durante el periodo de estudio suponen un mayor gasto económico, destacando el paso de Enbrel® a Stelara®.

A su vez, el coste de los pacientes tratados con un solo fármaco durante el tiempo de estudio fue ligeramente mayor en los que recibieron Stelara® que en los tratados con Enbrel®.

El paso de Stelara® a Humira® es una excepción, puesto que sólo se dio en un paciente, que, casualmente, no pudo ser seguido durante los 18 meses establecidos.



4.6. Calidad de vida

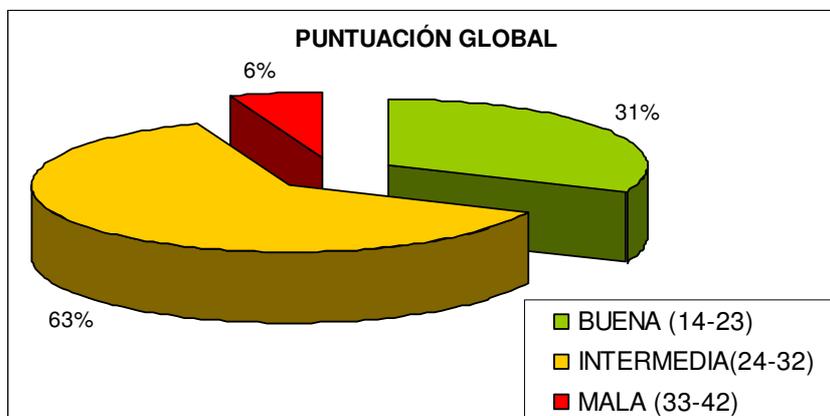
La encuesta realizada a los pacientes que se encontraban en tratamiento con fármacos biológicos durante el periodo comprendido entre febrero y junio de 2012 fue puntuada en función de las respuestas, obteniéndose una puntuación total mínima de 14 y máxima de 42, dividida en los siguientes rangos de influencia en el día a día:

14-23: nada

24-32: poco

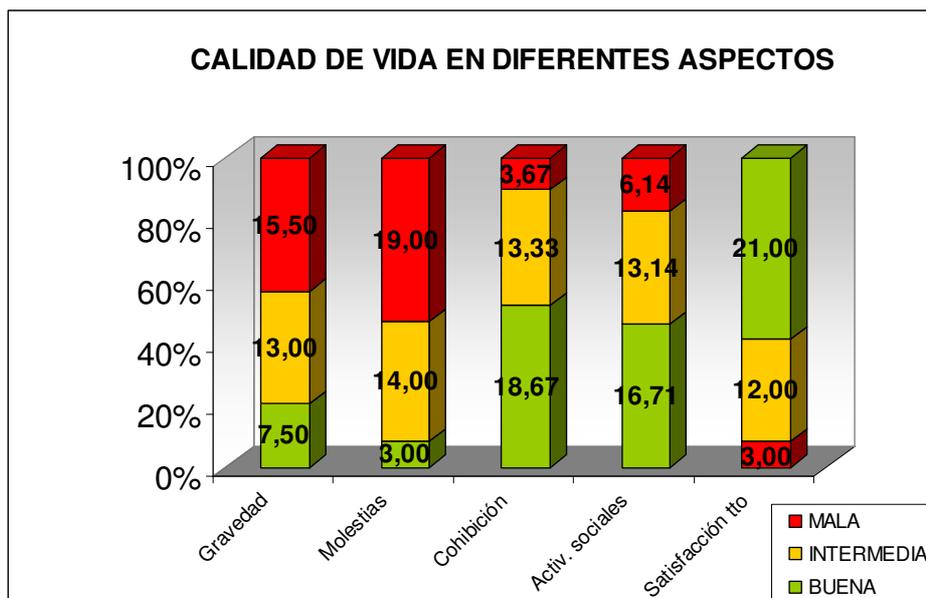
33-42: mucho

De los resultados obtenidos se observa que más del 90% de los pacientes presentaron un valor de calidad de vida entre intermedio y bueno.



La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad de moderada a grave. Por lo tanto, sufrían molestias importantes.

Sin embargo, tras recibir el tratamiento se mostraron satisfechos con él, y consideraban que la enfermedad tenía una menor relevancia en su vida.



5. Conclusiones

5.1. Persistencia

- El número de pacientes que se mantienen sin cambio es superior con adalimumab.
- El tiempo medio sin cambios en el tratamiento es de 15 meses.
- El tiempo sin cambios fue mayor con ustekinumab, seguido de adalimumab y etanercept.

5.2. Cambios

- Un tercio de los pacientes tuvieron un cambio de fármaco en el periodo de seguimiento.

- El motivo de cambio mayoritario fue la pérdida de eficacia del fármaco.
- El fármaco que más cambios registró fue etanercept.
- Un 25% de los pacientes que no cambiaron de fármaco sí sufrieron cambios de dosis o pauta.

5.3. Eficacia

- La evolución a lo largo de los 18 meses de seguimiento en los pacientes de inicio muestra una clara mejoría en la gravedad de la enfermedad.
- La mayoría de los pacientes de seguimiento mejoraron o se mantuvieron estables durante los 18 meses del estudio.

5.4. Costes

- Los pacientes que cambiaron de tratamiento durante el periodo de estudio representan un mayor gasto económico que los que utilizaron un único fármaco.
- El paso de etanercept a ustekinumab fue el que más gasto conllevó.
- El coste de los pacientes tratados con un solo fármaco fue ligeramente superior en los casos de ustekinumab, seguido de etanercept y por último de adalimumab.

5.5. Calidad de vida

- Más del 90% de los pacientes presentaron un valor de calidad de vida entre intermedio y bueno.
- La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad de moderada a grave. Por tanto, sufren molestias importantes.
- La mayoría de pacientes se mostraron satisfechos con el tratamiento y consideraron que la enfermedad tenía una menor relevancia en su vida.

Bibliografía

1. www.accionpsoriasis.org
2. www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000434.htm

3. Guías de asistencia para el manejo de la psoriasis y la artritis psoriásica. Presentaciones basadas en casos y conclusiones basadas en la evidencia. Sección 6. Desde la Academia.
4. www.todopsoriasis.com
5. Griffiths CE, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *New Engl J Med.* 2010; 362(2): 118-128.
6. Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012; 166(1): 179-188.
7. Historias clínicas (material facilitado por el Dr. Daudén).
8. <http://psoriasis.about.com/od/psoriasisfaqs/f/pasi.htm>

Agradecimientos

Nos gustaría dar las gracias, en primer lugar, al Hospital Universitario La Princesa, en el que llevamos a cabo buena parte del trabajo. Más concretamente, queremos mostrar nuestro agradecimiento al personal del Servicio de Farmacia por su apoyo y dedicación, y muy especialmente a nuestra tutora, Concepción Martínez Nieto, por realizar junto a nosotras el seguimiento del presente estudio, así como al jefe de servicio, Alberto Morell Baladrón, por ofrecernos apoyo y consejo.

Por otra parte, debemos dar las gracias también al Dr. Daudén, por facilitarnos el acceso a las historias clínicas, interesarse por el progreso de nuestra labor y mostrarse siempre dispuesto a ayudarnos en todo lo posible.

Asimismo, agradecemos también la colaboración del Departamento de Estadística del Instituto de Investigación Sanitaria del hospital.

Por último, deseamos mencionar la gran labor de nuestro profesor de prácticas tuteladas, Jesús Gastelut San Felipe, y agradecer su disponibilidad, así como su extraordinaria dedicación para que nuestra formación fuera lo más completa posible.