



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: Tratamiento con ustekinumab de placa de
psoriasis moderada a severa cuando la escala de
intensificación con adalimumab falla**

Autores: Sara Arjona Redondo y César Díaz Sanguino

D.N.I.: 53458909D y 53445610G

Tutor: Benito Diaz García

Convocatoria: Junio

Índice

1. Resumen.
2. Introducción y antecedentes.
 - 2.1 Tipos de psoriasis.
 - 2.2 Etiopatogenia de la psoriasis.
 - 2.3 Tratamiento de psoriasis.
 - 2.4 Tratamiento tópico.
 - 2.5 Fototerapia ultravioleta o fotoquimioterapia.
 - 2.6 Tratamiento sistémico.
 - 2.7 Tratamiento biológico.
3. Objetivos.
4. Metodología.
5. Resultados: Casos clínicos.
6. Discusión.
7. Conclusiones.
8. Bibliografía.

1. Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria con un importante impacto en la calidad de vida de los pacientes. Los tratamientos sistémicos convencionales para la psoriasis no son fármacos seguros y eficaces a largo plazo. Las novedades inmunológicas en las que están implicados los linfocitos T en la patogenia de la psoriasis ha orientado la investigación, mediante tecnología recombinante de ADN, a la búsqueda de nuevos fármacos que bloqueen pasos específicos de la formación de placas de psoriasis. Los tratamientos biológicos actúan inhibiendo la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, inhibiendo la activación y proliferación de los linfocitos T, desviando la respuesta inmune del tipo 1 al 2, reduciendo el número de linfocitos T de memoria activados y bloqueando la acción de las citocinas. Adalimumab y Ustekinumab son los tratamientos biológicos en los que vamos a enfocar este estudio.

2. Introducción y antecedentes

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunitario, mediada por linfocitos T. Aunque algunos hechos apuntan a que existe una predisposición genética para desarrollar psoriasis, hay factores que pueden actuar como desencadenantes, como pueden ser las infecciones, el estrés físico o psicológico, algunos medicamentos y los factores medio-ambientales (clima)¹.

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica y recidivante que se estima que afecta a un 1,4 % de la población española². Afecta por igual a hombres y mujeres y puede aparecer a cualquier edad, aunque es más frecuente alrededor de los 20-30 años y entre los 50 y 60¹. Se considera como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas³. Su curso clínico es variable, siendo la forma más frecuente la psoriasis en placas y su historia natural poco conocida.

Desde hace pocos años es posible el tratamiento de la psoriasis con terapias biológicas, lo que ha supuesto un gran avance en la eficacia y seguridad del tratamiento de esta enfermedad que aunque raramente compromete la vida, la psoriasis puede cursar con una elevada morbilidad y disminución de la calidad de vida. Las comorbilidades más frecuentemente asociadas con la psoriasis son: artropatía psoriásica, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, hígado graso no alcohólico, enfermedad inflamatoria intestinal, linfoma y cáncer de piel, ansiedad y depresión⁴.

2.1 Tipos de psoriasis.

Puede presentarse de distintas formas clínicas que pueden aparecer de forma aislada o coincidir varias en una misma persona.

Las lesiones en la piel son rojas, abultadas y están cubiertas de escamas blanquecinas brillantes que se desprenden fácilmente. Las lesiones pueden picar, doler y a veces, se agrietan y sangran. Las zonas más afectadas son los codos, las rodillas, el cuero cabelludo y la región sacra, aunque pueden afectar a cualquier parte del cuerpo. En algunas personas puede provocar la inflamación de algunas articulaciones conociéndose como artritis psoriásica.

- Psoriasis en placas: la forma más frecuente⁵. Se caracteriza por placas rojas, delimitadas que pueden medir desde pocos milímetros hasta varios centímetros de la piel. Si cubren gran parte de la superficie corporal se conoce como psoriasis generalizada.

Generalmente en rodillas, codos y zona sacra.

- Psoriasis en las palmas y las plantas: placas muy secas e hiperqueratósicas, la piel suele agrietarse, sangrar y doler. La afectación plantar puede ocasionar problemas de movilidad.

- Psoriasis en el cuero cabelludo: muy frecuente. Pudiendo llegar a ser la única localización de la enfermedad. Se presenta en forma de descamación seca muy adherida (caspa gruesa) sobre una zona roja del cuero cabelludo. En ocasiones se extiende hacia la frente, la nuca o detrás de las orejas. Suele producir mucho picor y las escamas se desprenden fácilmente.

- Psoriasis en uñas: es muy variable. Pueden asociarse a cualquier tipo de psoriasis. El diagnóstico es difícil porque todas las enfermedades de las uñas se parecen mucho.

- Psoriasis en cara: es poco frecuente, pero cuando ocurre afecta mucho a la vida personal y profesional. Más delicada de tratar porque pueden producir irritación u otros efectos secundarios. Puede confundirse con dermatitis seborreica.

- Psoriasis de los pliegues: Placas más rojas y menos descamativas. Afecta a cualquier pliegue cutáneo. Forma dolorosa e invalidante si se producen fisuras en el fondo de los pliegues.

- Psoriasis en gotas: las lesiones son pequeñas, menores de 2 centímetros, numerosas y con distribución irregular por todo el cuerpo. Más frecuente en niños y jóvenes. Responde muy bien al tratamiento tópico y a la fototerapia.

- Psoriasis eritrodérmica: cuando afecta a casi toda la superficie cutánea. Piel muy roja, caliente y se descama de forma abundante. Forma grave de psoriasis que suele requerir el ingreso hospitalario.
- Psoriasis pustulosa: complicación grave y poco habitual. Aparecen pústulas estériles (granos de pus no infecciosos) sobre las placas. Hay una forma localizada normalmente en manos y en pies y otra generalizada.
- Artritis psoriásica: forma de inflamación crónica de las articulaciones que se caracteriza por rojez, hinchazón y dolor de las articulaciones afectadas. Afecta fundamentalmente a los dedos de las manos, pies, columna lumbar y sacra, las muñecas y las rodillas. En algunos casos, si no se trata, puede provocar daños irreversibles en las articulaciones.

Valoración de la intensidad de la psoriasis:

Para escoger el tratamiento adecuado, es conveniente poder clasificar los afectados según la intensidad de la psoriasis: leve, moderada o severa.

Para determinar en qué grupo puede incluirse un afectado, hay que valorar la extensión de las lesiones (porcentaje de superficie corporal afectada), su localización, el grosor o relieve de las placas, la rojez y la descamación, y el grado de afectación de su calidad de vida.

Se considera leve cuando afecta a menos del 3% de la superficie cutánea, moderada cuando afecta entre el 3 y el 10% y grave cuando afecta más del 10%⁶. También se consideran graves las formas pustulosas, independientemente de la superficie afectada⁶. Asimismo es posible que alguien con lesiones poco extensas pero que se sienta psicológicamente muy afectado y se clasificará de moderada o grave.

Hay otros métodos más complejos para valorar la intensidad de la psoriasis. El procedimiento más utilizado es el índice de intensidad y gravedad de la psoriasis, Psoriasis area and severity index (PASI)⁷, valora la extensión, enrojecimiento, el grosor y la descamación de las placas, y mediante una fórmula se obtiene una calificación. Si la puntuación va entre 0 y 7 se considera que es psoriasis leve, si ésta va de 7 a 12 es moderada, y si es superior a 12, se considera grave. El objetivo principal de los estudios es conocer el porcentaje de pacientes que alcanzan por lo menos el 75 % de mejoría en su PASI (PASI-75)⁸.

2.2. Etiopatogenia de la psoriasis⁹

La psoriasis es un proceso mediado por los linfocitos T. Se cree que las células presentadoras de antígeno, detectan un antígeno de psoriasis, aún no identificado. Estas células se activan, maduran y se dirigen por los vasos linfáticos aferentes a los ganglios de drenaje regional, donde un linfocito T *naive* (virgen o no sensibilizado) interactúa con ellas y reconoce al antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y se activa para transformarse en un linfocito efector. Estos linfocitos T (la mayoría de memoria) entran en la circulación y atraviesan el endotelio para migrar a la piel, donde se reencuentran con el antígeno y la célula presentadora de antígeno, lo que condiciona la reactivación de los linfocitos y la secreción de citocinas.

1. Maduración de la célula presentadora de antígeno

El antígeno o los antígenos de psoriasis entran en contacto con la célula presentadora de antígeno que migra desde la piel por los vasos linfáticos aferentes a los ganglios linfáticos regionales. Durante la migración tiene lugar el procesamiento antigénico y la activación y la maduración de la célula presentadora de antígeno. El antígeno es procesado de modo que el CMH de la célula presentadora de antígeno muestra fragmentos del antígeno en su superficie. La célula presentadora de antígeno, en su maduración, va expresando en mayor número moléculas que van a intervenir en la posterior activación del linfocito T como CD40, B7 y moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1).

2. Activación y proliferación de linfocitos T

En general los linfocitos T necesitan dos señales para activarse: una primera señal o presentación inicial y posteriormente otras señales de coestimulación. La célula presentadora de antígeno presenta al antígeno (unido al CMH) al receptor de células T (TCR). Para que esta unión sea posible es necesaria la unión del antígeno de función linfocitaria 1 (LFA-1) presente en el linfocito con la ICAM-1 de la célula presentadora de antígeno. La primera señal está entonces constituida por el reconocimiento del antígeno por el TCR del linfocito T y por la unión LFA-1/ICAM-1. Cuando el antígeno va unido al CMH-I, la presentación se realiza a linfocitos T CD8+; cuando va unida al CMH-II es presentado a células CD4+.

La unión de LFA-1 con ICAM-1 también interviene en los pasos restantes (segunda señal) necesarios para la completa activación del linfocito. En la segunda señal participan parejas de moléculas de superficie celular situadas en la célula presentadora de antígeno y el linfocito T

como LFA-3/CD2, CD40/CD40L y B7/CD287. La familia de moléculas B7 está constituida por la B7-1 (CD80) y la B7-2 (CD86). Tras la activación de las células T, se produce la diferenciación y expansión clonal de linfocitos T efectores de memoria CD45RO+.

Inicialmente, la estimulación es favorecida por la interleucina 12 (IL-12) secretada por la célula presentadora de antígeno y a continuación por las propias citocinas tipo 1 sintetizadas por el linfocito.

3. Diferenciación a linfocito T tipo 1

Los linfocitos efectores en la psoriasis son de tipo 1, y se producen linfocitos T *helper* (CD4+) tipo 1 y linfocitos T citotóxicos tipo 1 (CD8+). Los linfocitos tipo 1 liberan IL-2, interferón α (IFN- α) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La diferenciación a linfocito T tipo 1 se ve favorecida por citocinas como la IL-2 producida por los linfocitos y la IL-12 e IL-23, que son producidas por las células presentadoras de antígeno activadas.

4. Migración del linfocito T

Los linfocitos, una vez activados, migran a la piel por medio de la circulación periférica. La inflamación induce la síntesis, en el endotelio, de proteínas de superficie, como las selectinas P y E, ICAM-1 y molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) que favorecen el paso del linfocito de la circulación periférica a la dermis y la epidermis. Las selectinas P y E del endotelio de las vénulas cutáneas poscapilares interactúan con el antígeno asociado a linfocito cutáneo y son responsables del enlentecimiento y el rodamiento lento del linfocito T. A continuación, y mediada por diversas citocinas, se produce la unión de las integrinas de los linfocitos T, LFA-1 (antígeno asociado a función linfocitaria) y VLA-4 (*very late antigen-4*) con el ICAM-1 y VCAM-1 presentes en el endotelio, que produce la parada y aplanamiento de los linfocitos que después atraviesan el vaso sanguíneo.

Una vez en la piel, la mayoría de los linfocitos T CD4+ se dirigen a la dermis, mientras que los linfocitos CD8+ se dirigen a la epidermis. La mayoría de estas células T son de memoria (CD45RO+).

5. Reactivación de linfocitos y secreción de citocinas

En la piel, los linfocitos T de memoria entran en contacto de nuevo con la célula presentadora de antígeno y su antígeno, lo que provoca la reactivación del linfocito con la consiguiente secreción de citocinas como TNF- α , IFN- α e IL-2. Las citocinas, junto con interacciones de los linfocitos intraepiteliales, estimulan la proliferación de queratinocitos y la

angiogénesis. Así mismo, las citocinas estimulan los linfocitos T citotóxicos, que producen un daño subletal en los queratinocitos, que a su vez estimula la cascada inflamatoria.

2.3. Tratamiento de la psoriasis

Los tratamientos para la psoriasis pueden hacer desaparecer las lesiones u ocasionar una gran mejoría, pero no existe un tratamiento que logre la curación definitiva¹⁰.

El objetivo es librar la piel de lesiones durante un periodo lo más largo posible, lo que se llama “blanquear, limpiar o aclarar las lesiones”, o conseguir su remisión.

El dermatólogo puede aconsejar medicamentos para aplicar en la piel, terapia tópica. También puede recomendar la exposición a la luz ultravioleta (fototerapia) y finalmente, para la psoriasis más intensa puede aconsejar medicamentos orales, subcutáneos, intramusculares o intravenosos (tratamientos sistémicos). Todas las modalidades pueden administrarse solas o combinadas.

2.4 Tratamiento tópico:

En la terapéutica tópica, la elección del excipiente o vehículo (crema, pomada, champú, loción, gel) es tan importante como el principio activo (medicamento).

Hay que procurar aplicar los tratamientos tópicos sólo en la zona de piel afectada. Es aconsejable aplicarlos después del baño porque la piel bien hidratada es más permeable a los medicamentos. Tras su aplicación hay que realizar un masaje durante unos minutos hasta su completa absorción.

Como tratamientos tópicos tenemos: hidratantes y emolientes, queratolíticos, corticosteroides tópicos, derivados de la vitamina D (como el calcipotriol), retinoide tópico (tazaroteno), inmunomoduladores tópicos (tracolumus y pimecrolimus), alquitranes y fórmulas magistrales.

2.5 Fototerapia ultravioleta y fotoquimioterapia (PUVA)

La radiación ultravioleta natural (solar) y artificial tiene efectos positivos y negativos sobre la piel. Los positivos se producen porque se disminuye la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T y mejora las lesiones¹¹. Los negativos pueden ocurrir durante el tratamiento en forma de quemaduras si se sobrepasa el tiempo de exposición o si se toman medicamentos fotosensibilizantes.

Hay que encontrar un equilibrio entre el beneficio que produce la radiación ultravioleta y el daño que ésta pueda originar.

Hay varios tratamientos en uso como la helioterapia, que consiste en baños de sol como tratamiento coadyuvante. La fototerapia, donde la radiación UVB puede administrarse sola o en combinación con otros tratamientos tópicos como la antralina y alquitranes. Consiste en la exposición del paciente a la irradiación ultravioleta en cabinas de UVB de banda estrecha de tres a cinco veces a la semana. La fotoquimioterapia se conoce también como terapia PUVA (psoraleno + UVA) y es muy eficaz para el tratamiento de la psoriasis¹². Consiste en la aplicación de un psoraleno o en la ingesta de un psoraleno unas horas antes de exponerse a una fuente de irradiación UVA de dos a cuatro veces a la semana. El blanqueamiento se consigue en 20-25 sesiones¹³. La fototerapia PUVA como la UVB no debe usarse como terapia de mantenimiento, y una vez blanqueado el paciente deben suspenderse.

2.6 Tratamientos sistémicos:

Los tratamientos sistémicos clásicos disponibles para la enfermedad moderada o grave están asociados a potenciales efectos secundarios graves, sobretodo en tratamientos prolongados. Los utilizados hasta ahora son ciclosporina, acitetrino y metotrexato. Los ésteres del ácido fumárico se utilizan con cierta frecuencia en Alemania, y, en algunos países de Europa, se emplean ocasionalmente la hidroxiurea y la sulfasalazina en el tratamiento de la psoriasis moderada o grave. Se administran por vía oral, vía subcutánea, en el músculo o por vía intravenosa. Están indicados para el control de la psoriasis moderada e intensa. Se pueden clasificar en clásicos (metotrexato, acitretina y ciclosporina) y en nuevos o biológicos.

Metotrexato: es un citostático que para la psoriasis se usa en dosis bajas. Se administra por vía oral repartida en tres tomas separadas por intervalos de 12 horas una vez a la semana¹⁴. También puede administrarse la dosis completa de una vez por vía oral o inyectada por vía intramuscular, una vez a la semana¹⁵.

Existe riesgo de efectos secundarios grave, por lo que hay que realizar un análisis de sangre entre los 10 y 15 días del inicio del tratamiento y de forma periódica controlar el hemograma (glóbulos blancos y rojos) y el funcionamiento del hígado.

Acitretina: es un retinoide sintético. Su efecto es lento, su máxima mejoría se obtiene alrededor de 6 meses¹⁶. Puede provocar la elevación de las grasa de la sangre (colesterol y triglicéridos) y toxicidad hepática con elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas)¹⁷. Suelen revertir al suspender el tratamiento, pero obligan a un control analítico periódico. Es

muy teratógeno, tanto si lo toma durante el embarazo, como si la mujer no ha esperado 2 años para quedarse embarazada tras finalizar el tratamiento¹⁸.

Ciclosporina A: es un inmunosupresor utilizado para evitar el rechazo en casos de transplantes de órganos. Su efectividad en la psoriasis se considera una evidencia del importante papel de la inmunidad celular (linfocitos T) en el origen de la psoriasis. Es muy eficaz y de rápida acción en el tratamiento de las formas graves de psoriasis¹⁹. La mejoría se alcanza al cabo de 4 o 6 semanas, pero es casi constante la recidiva de las lesiones a los pocos meses de suspenderla²⁰. Se aconseja no superar los dos años de tratamiento sin interrupción. Puede dañar el riñón y producir hipertensión, por lo que hay que controlar la presión sanguínea y realizar análisis de sangre periódicamente para controlar el funcionamiento de los riñones²¹.

Corticosteroides: no son aconsejables ni por vía oral ni por vía intramuscular por sus efectos secundarios y el efecto rebote que se produce en la psoriasis. En pocas semanas la psoriasis vuelve a reagudizarse²².

2.7 Terapias biológicas:

A diferencia de los tratamientos sistémicos convencionales, los tratamientos biológicos ofrecen nuevas opciones terapéuticas más selectivas que pueden minimizar los efectos secundarios, y como resultado, permitir tratamientos a largo plazo²³. No producen toxicidad orgánica, es decir que no dañan el hígado, riñón, ni otros órganos²⁴. Otra de sus ventajas es que no interaccionan con otros medicamentos, y los que se administran por vía subcutánea se pueden inyectar de forma cómoda por el mismo paciente.

Los tratamientos biológicos en la psoriasis van dirigidos contra citocinas o proteínas de superficie de los linfocitos ya que bloquean pasos específicos de la patogénesis de la psoriasis. Se pueden clasificar en anticuerpos monoclonales, proteínas de fusión y citocinas. Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos que se unen a proteínas localizadas en la superficie celular. Pueden ser quiméricos, humanizados y humanos. Los humanos son 100% de origen humano; los quiméricos están constituidos por una fracción constante de origen humano (Fc) y una fracción variable (Fab) de origen murino, y los anticuerpos humanizados presentan una fracción constante de origen humano y una fracción variable mixta (humana y murina). Las proteínas de fusión son moléculas que están constituidas por la unión de secciones de diferentes proteínas.

Las proteínas de fusión empleadas en la psoriasis están formadas por un receptor de una proteína humana unida a la fracción constante de una inmunoglobulina. Para constatar su origen reciben diferentes nombres que acaban en *ximab* si son anticuerpos quiméricos, *zumab* si son anticuerpos humanizados, *umab* si son anticuerpos humanos o *cept* si son proteínas de fusión.

En la actualidad, los que están disponibles actúan bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa, una molécula mediadora en la inflamación que se halla aumentada en las lesiones de psoriasis (infliximab, etanercept, adalimumab); bloqueando la activación de los linfocitos T (alefacept); o bloqueando la acción de las interleuquinas IL-12 e IL-23, citoquinas implicadas en la activación de la cascada inflamatoria implicada en la psoriasis (ustekinumab)²⁵.

Un punto importante es que deben conservarse en nevera, sin romper nunca la cadena de frío, ya que el medicamento podría perder su eficacia.

Los principales inconvenientes es que se desconocen los efectos adversos a largo plazo y el elevado coste económico del tratamiento.

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas EMA	Posología recomendada en psoriasis	Vía de administración
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 humano que se une con elevada afinidad a TNF α	Artritis reumatoide juvenil Artritis psoriasisica Artritis reumatoide Colitis ulcerosa Enfermedad de Crohn Psoriasis Espondilitis anquilosante	Induccion: 80 mg semana 0 y 40 mg semana 1 Mantenimiento: 40 mg cada 14 días	Subcutanea
Etanercept	Proteina de fusion humana formada por el receptor TNF α fusionado con la fraccion Fc de la IgG humana, que se une e inactiva el TNF α	Psoriasis en placa moderada-grave Psoriasis infantil Artritis psoriasisica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide juvenil Artritis reumatoide	Induccion: 50 mg 2 veces a la semana durante maximo 12 semanas Mantenimiento: 50 mg semanales	Subcutánea
Infliximab	Anticuerpo monoclonal	Psoriasis Artritis psoriasisica	Induccion: 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6	Intravenosa

	quimerico que se une a TNF α	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante	Mantenimiento: 5 mg/kg cada 8 semanas	
Ustekinumab	Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23	Psoriasis en placa moderada-grave Artritis psoriasica	Induccion: 45 mg (por peso superior a 100 kg, 90 mg) las semanas 0 y 4 Mantenimiento: 45 mg (por peso superior a 100 kg, 90 mg) cada 12 semanas	Subcutánea

Tabla 1. Mecanismos de acción de tratamientos biológicos²⁶

3. Objetivos

1.- Comparar la respuesta clínica de los pacientes psoriásicos que reciben tratamiento con ustekinumab tras haber recibido adalimumab.

2.- .Analizar la reducción de las placas de psoriasis durante un periodo de tiempo más prolongado y con menor número de recidivas tras cambiar el tratamiento biológico de adalimumab a ustekinumab.

4. Metodología

El diseño del estudio es observacional y retrospectivo en el que evaluamos la eficacia de los tratamientos biológicos adalimumab y ustekinumab. Incluimos 3 pacientes varones de cualquier edad con placas de psoriasis de moderada a grave, que están en seguimiento y siendo tratados en el Hospital Universitario Severo Ochoa, y no habían respondido a otros tratamientos sistémicos incluyendo acitretino, metotrexato y ciclosporina. Recogimos la información de los informes clínicos de los pacientes en los que aparecen las valoraciones del dermatólogo correspondiente. Analizamos los datos según el PASI y la descripción de la extensión y características de las placas de psoriasis escrita por el dermatólogo.

5. Resultados: Casos clínicos

Caso clínico 1:

Un hombre de 48 años y 75 kg con diagnóstico psoriasis severa desde hace varios años. Estuvo en tratamiento con ciclosporina oral, metotrexato(Mtx) oral, PUVA, acitretino, efalizumab y etanercept. Comenzó tratamiento con adalimumab con 40 mg el 07/09/09 junto con Mtx, pero se suspende Mtx un mes después del comienzo. (PASI/valoración) Estuvo tratado con adalimumab cada 15 días durante 14 semanas, momento en el que se intensifica a dosis de 40 mg semanal. El tratamiento con una dosis semanal duró 28 semanas. Presentaba lesiones en extremidades y manos a fecha del 02/02/10, y al no haber mejoría un mes más tarde, se pautó tratamiento con ustekinumab 45 mg en la semana 0, 4, 12 y desde ahí, 45 mg cada 3 meses. A los dos meses de recibir la segunda dosis (09/10), el PASI era de 4. Cuatro años después, en septiembre de 2014, comienza a recibir la dosis de 45 mg cada cuatro meses. Aún continúa en tratamiento tras la administración de 20 dosis.

Caso clínico 2:

Un hombre de 48 años, más de 100 kg de peso y diagnosticado de psoriasis vulgar extensa grave que además tiene anemia megaloblástica y déficit de B12 y ácido fólico. Estuvo en tratamiento con ciclosporina (200-0-300), Mtx acitretino (suspendido por falta de respuesta o intolerancia) y comenzó el tratamiento con adalimumab en octubre de 2014 con una primera dosis de 80 mg, 40 mg a la semana siguiente y desde aquí, 40 mg cada 15 días durante 8 semanas. En diciembre de 2014 se ve una mejoría (PASI 50) y se intensifica a 40 mg cada 10 días. Empeora con la última dosis de adalimumab recibida el 16/01/15 (PASI 16) por lo que se recomendó el cambio a ustekinumab, dando comienzo el 9/2/15 con una dosis de 90 mg (dosis doble en >100 kg). Sigue con diproderm c/12 h y crema hidratante, pendiente de la 2ª dosis de ustekinumab el 9/3/15. En consulta antes de recibir la 2ª dosis, el paciente ha empeorado ligeramente y tras la administración del inyectable, el 25/03/15, se nota una mejoría (PASI 25-30). El paciente continúa en tratamiento con diproderm crema 1 vez/día, crema hidratante, tor plus emoliente diario y recomendación de baños de sol, pendiente de recibir la 3ª dosis de Stelar en junio de este año.

Caso clínico 3:

Varón de más de 100 kg de 39 años con tratamiento actual de ustekinumab desde el 25/5/2014, con un PASI de 75. Como tratamientos previos a ustekinumab tuvo: corticoides, derivados vit D, metotrexato, ciclosporina A y acitretino. Comenzó con tratamientos

biológicos en concreto con adalimumab el 18/8/2008, tomando 40mg cada 15 días, teniendo un PASI antes de iniciar adalimumab menor de 10. Suspendió el tratamiento 59 meses después por mejoría y blanqueamiento. El 09/07/2013 comenzó con dosis dobles de adalimumab, es decir 40mg cada 7 días, obteniendo un PASI entre 75-90 y estuvo con ese tratamiento 1 mes. El 25/5/2014 comienza un tratamiento nuevo con Ustekinumab de 45mg cada 12 semanas por empeorar la psoriasis, siendo el tratamiento que lleva en la actualidad, alcanzando un PASI de 75.

6. Discusión:

En el 100% de los casos, los pacientes recibieron, como primera opción, tratamientos sistémicos y se comenzó el tratamiento biológico con adalimumab, en el 66% de los casos con un PASI <10, que se intensificó por falta de eficacia o por interrupción del tratamiento²⁷. Se cambió el tratamiento a ustekinumab como alternativa al anti TNF-alfa^{28,31}.

Con adalimumab, se ve una mejoría en el PASI de los pacientes, que revierte a medio y largo plazo. En todos ellos fue preciso intensificar la dosis de adalimumab y no fue suficiente para el control adecuado de la enfermedad. Sin embargo, con ustekinumab, que actúa a través de la vía de las interleucinas, no inhibiendo el TNF α , los datos que obtenemos son de una mejoría a medio y largo plazo²⁹ con persistencia de un PASI >75 hasta 108 meses de seguimiento. Los pacientes además utilizaban otros tratamientos no sistémicos ni biológicos en combinación con ustekinumab³⁰.

En el control de la psoriasis, se buscan tratamientos que sean eficaces, seguros a largo plazo, que se toleren bien y cuya duración de respuesta al interrumpir el tratamiento sea prolongada.

Tras analizar los casos clínicos de varios pacientes en tratamiento previo con adalimumab y posterior cambio a ustekinumab se ha observado una mejoría notable en las placas de psoriasis y en el PASI que presentan con el tratamiento actual de ustekinumab. Además, el tratamiento con ustekinumab, es más cómodo para el paciente, ya que el número de dosis que recibe es menor y con periodos de tiempo más largos entre cada una, lo que supone un menor número de inyecciones. Se ha visto también, que en la interrupción del tratamiento con adalimumab, la eficacia era más efímera que la de ustekinumab en la misma situación³¹.

7. Conclusiones

Intensificar el tratamiento con adalimumab cuando el paciente no responde a la dosis establecida en la ficha técnica no funciona en todos los pacientes, siendo necesaria la modificación en el fármaco. Sustituir adalimumab por un fármaco con mecanismo de acción diferente es lo más conveniente, como ustekinumab.

Los pacientes observados tuvieron buena adherencia al tratamiento con Ustekinumab. Además, se vio una reducción, a corto, medio y largo plazo, de las placas de psoriasis sin la reaparición de las mismas ni interrupción del tratamiento.

8. Bibliografía

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25(6):535-46.
2. Ferrandiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I) *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001; 15:20-3.
3. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifilogr*. 2007; 98:396-402.
4. Reyes Gamo^a, José L López-Estebanz^a. Terapia biológica y psoriasis. Servicio de Dermatología. Hospital Fundación de Alcorcón. Madrid. España. 2006.
5. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifilogr*. 2007; 98:396-402.
6. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 14.
7. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2005; 210:194-9.
8. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, Korman NJ, Ritchlin CT, Strober BE, et al. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Arch Dermatology*. 2007; 143; 239-42.
9. Reyes Gamo y José L. López-Estebanz, Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifilogr* 2006; 97(1):1-17. 2-4
10. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 19.
11. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 24.
12. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 28.
13. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 28.
14. Ficha técnica de Metotrexato oral en comprimidos.
15. Ficha técnica de Metotrexato oral en comprimidos.
16. Miquel River Pibernat. Dermatólogo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 30.
17. Contraindicaciones. Ficha técnica de Acitretineína.

18. Contraindicaciones. Ficha técnica de Acitretineína.
19. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 30.
20. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 30.
21. Ficha técnica de Ciclosporina A.
22. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 31.
23. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 32.
24. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 32.
25. Miquel River Pibernat. Dermatologo del hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Psoriasis. Psoriasis. Guía de tratamientos. 2009; 32.
26. Núria Padullés Zamora¹ y Jaume Notario Rosa. Tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos. Servicio de Farmacia. Servicio de dermatología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL.
27. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. Department of Dermatology, Bispebjerg Hospital, and Faculty of Health Science, University of Copenhagen, Denmark.
28. Takahashi N¹, Noda S¹, Taniguchi T¹, Adachi M¹. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital, Kanagawa, Japan.
29. Van den Reek JM¹, Zweegers J, Kievit W, Otero ME, van Lümig PP, Driessen RJ, Ossenkoppele PM, Njoo MD, Mommers JM, Koetsier MI, Arnold WP, Sybrandy-Fleuren BA, Kuijpers AL, Andriessen MP, van de Kerkhof PC, Seyger MM, de Jong EM. 'Happy' drug survival of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis in daily practice care: results from the BioCAPTURE network. Department of Dermatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands.
30. Heinecke GM, Lubert AJ, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center.

31. Puig L¹, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. Department of Dermatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.