



Atalaya

MÉDICA TUROLENSE

2014

Nº 6



Presidente: Ismael Sánchez Hernández

Vicepresidente: Jesús Ángel Martínez Burgui

Atalaya Medica Turolense es el nombre de la cabecera de la revista que edita el Colegio Oficial de Médicos de Teruel. Esta revista servirá también para publicar aquellos temas que en cada momento interesen o preocupen a la profesión médica: Documentos de ética y deontología, observaciones o recomendaciones sobre aspectos asistenciales, legislación, convocatoria de premios, concursos, temas de interés médico actual, actividades colegiales, etc.

Se trata de una publicación de carácter semestral, abierta a todos los Médicos Colegiados en Teruel.

Comité Editorial:

Director: Jesús Ángel Martínez Burgui

Subdirector: Jesús Sánchez Padilla

Vocales del Colegio de Médicos de Teruel:

Sonia Sebastián Checa

Pedro I. Bono Lamarca

Beatriz Sanchís Yago

Agustín Galve Royo

Miguel Nassif Torbey

Comité Científico:

Coordinador: Jesús Ángel Martínez Burgui

José Manuel Sanz Asín (Servicio de Neurología del Hospital Obispo Polanco)

Clemente Millán Giner (Atención Primaria de Alcañiz)

Antonio Martínez Oviedo (Servicio de Urgencias del Hospital Obispo Polanco)

Carlos Izquierdo Clemente (Atención Primaria de Zaragoza)

Francisco Rodilla Calvelo (Servicio de Farmacología del Hospital Obispo Polanco)

Vicente Estopiñán García (Servicio de Endocrinología del Hospital Obispo Polanco)

Rafael Saenz Guallar (Atención Primaria de Alcañiz)

José Enrique Ruiz Laiglesia (Servicio de Nefrología del Hospital Clínico)

Juan Carlos Cobeta García (Servicio de Reumatología del Hospital Miguel Servet)

Juan Antonio Domingo Morera (Servicio de Neumología del Hospital Miguel Servet)

Ivan Ulises Fernández-Bedoya Korón (Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Obispo Polanco)

Enrique Alonso Formento (Servicio de Urgencias del Hospital Miguel Servet)

DISEÑO y MAQUETACIÓN: M.A. Cano

Edita: Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Teruel

Depósito Legal TE-131-2013

ISSN 2254-2671

Indexada en LATINDEX - Folio 24152



SUMARIO

Editorial

Código deontológico: compromisos y obligaciones de la profesión médica. Luis Ciprés Casasnovas

5

Colaboración científica

Médicos de familia ¿hasta aquí hemos llegado? Carlos Izquierdo Clemente

7

Originales

Hábito tabáquico entre los profesionales de los centros de salud del sector Teruel. B. Sanchis Yago / C. Izquierdo Clemente / C. Iannuzzelli Barroso / C. López Mas / S. Valdearcos Enguidanos / E. García López

Análisis de los tiempos quirúrgicos de las intervenciones de cirugía general y digestivo. J. Martín Pérez

Revisión de la eficacia de pautas de dosificación off-label de fármacos biológicos en psoriasis. A. González Álvarez / E. Giner Serret / V. Caballero Pérez / F. Rodilla Calvelo

12

Notas Clínicas

Glomerulonefritis post-estreptocócica en la infancia. A propósito de tres casos. V. Caballero Pérez / L. Gracia Torralba / E. Carlos López Soler / A. González Álvarez

Absceso cerebral por quemadura eléctrica; una rara complicación. M. León Escalante / W. Pita Merejildo / V. Suárez Contreras / C. Iannuzzelli Barroso

Síndrome de Marshall como causa de fiebre recurrente, a propósito de dos casos. J. Astudillo Cobos / I. Sirbu / O. Myronenko / P. Sanz de Miguel

Paciente con traumatismo y dolor en muñeca. A propósito de dos casos. M. Osca Guadalajara / M^a P. Muñesa Herrero / A. Castro Sauras / J. V. Díaz Martínez

Dolor persistente en muñeca tras traumatismo de 4 meses de evolución. J.V. Díaz Martínez / J.J. Ballester Gimenez / A. Castro Sauras / M. Osca Guadalajara

Dolor torácico. Síndrome de Boerhaave. E. C. López Soler / F. Rodero Álvarez / C. López Mas

Hernia de Spiegel: a propósito de un caso. C. Blanco Pino / F. J. Esteban Fuentes / M. Oset García / D. Soffiantini

37

Vocalía de Jubilados

Emponderamiento en torno al mayor ante el conflicto económico del desequilibrio demográfico. J. Sánchez Padilla

73

Celebraciones y eventos

Cursos impartidos

Concurso Navideño 2014

81

Original entregado 13/11/2014

Aceptado 05/12/2014

REVISIÓN DE LA EFICACIA DE PAUTAS DE DOSIFICACIÓN OFF-LABEL DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN PSORIÁSIS

Dr. Alejandro González Álvarez¹ / Dr. Emilio Giner Serret² / Dra. Victoria Caballero Pérez³ / Dr. Francisco Rodilla Calvelo¹

¹ Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Reumatología. Hospital Obispo Polanco. Teruel

³ Servicio de Pediatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria, de curso habitualmente crónico, que afecta a un 1-2 % de la población en los países occidentales industrializados, y produce una reducción marcada de la calidad de vida de los pacientes. Los datos obtenidos muestran que el uso de regímenes de dosificación no aprobados (off-label) para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave es una realidad en la práctica clínica, sin embargo se debe considerar el potencial beneficio-riesgo de la interrupción del tratamiento, ya que dicha interrupción puede afectar a la eficacia del tratamiento y seguridad.

PALABRAS CLAVE

Eficacia, seguridad, psoriasis, agentes biológicos, retratamiento.

OFF-LABEL BIOLOGIC REGIMENS IN PSORIASIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EFFICACY

ABSTRACT

Psoriasis is an inflammatory skin disease that is generally chronic and that affects between 1 % and 2 % of the population in industrialized Western countries and it is associated with a marked decline in quality of life. Off-label dosing of biologics for the treatment of moderate-to severe psoriasis is a clinically relevant and important issue in real-world practice settings. Nevertheless, in patients where interrupted therapy is considered, the clinician needs to carefully weigh the benefit-risk ratio of interrupted therapy, because the duration of interruption may affect subsequent treatment efficacy and safety.

KEY WORDS

Efficacy, safety, psoriasis, biologic agents, re-treatment

INTRODUCCIÓN

La psoriasis (Pso) es una enfermedad inmunológica mediada por linfocitos T que afecta al 2% de la población. En el caso de la población española este porcentaje alcanza el 1,4%, con diferencias geográficas (1,2% a 1,9%)¹. Se trata de una enfermedad eritematoescamosa, crónica y recidivante, que desde el punto de vista clínico puede concebirse como un espectro de diferentes manifestaciones cutáneas, donde la lesión elemental de la Pso es una placa eritematosa cubierta de una escama blanquecina cuyo tamaño y morfología varía de unos pacientes a otros, y en el mismo paciente^{2,3}.

Se ha demostrado que los pacientes con Pso presentan con más frecuencia enfermedades como diabetes mellitus o arteriosclerosis y donde cerca del 30% de los enfermos desarrollan artritis psoriásica (APs)⁴, todo ello contribuye a una tasa de mortalidad aumentada^{5,6}. Además, supone un impacto negativo muy significativo en la calidad de vida, con repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y laboral-económico de los pacientes⁷.

Para definir la gravedad de la enfermedad en la práctica clínica dermatológica se utiliza normalmente el porcentaje de superficie corporal afectada (Body Surface Area, BSA) (considerando la palma de la mano como un 1% de dicha superficie o el Psoriasis Area and Severity Index (PASI)⁸. Otras medidas que se han empleado como parámetros de gravedad de la Pso y para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas son el Physician's Global Assessment (PGA) y parámetros de calidad de vida como el Dermatology Life Quality Index (DLQI). Existe una buena correlación entre el PASI y el PGA, pero el primero está mejor validado y es el parámetro de elección para determinar la respuesta en los ensayos clínicos⁹.

Estudios recientes sobre inmuno-patofisiología de la Pso han mostrado que las citoquinas, en particular el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-12 (IL-12) e interleuquina-23 (IL-23) representan dianas terapéuticas importantes en dicha patología^{10,11}.

El tratamiento disponible para la Pso es variado. En la terapia de primera línea se dispone de medicamentos tópicos basados en cremas o ungüentos con corticoides, derivados de la vita-

mina D (calcipotriol) o retinoides tópicos (tazaroteno).

Los tratamientos sistémicos aprobados para su uso en Pso moderada/grave comprenden: la fototerapia (radiación ultravioleta A, ultravioleta B o ultravioleta de banda estrecha), fotoquimioterapia (psoralenos más radiación ultravioleta A, PUVA), agentes sistémicos clásicos (metotrexato, ciclosporina, acitretina) y más recientemente agentes biológicos (adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab).

Los tratamientos biológicos están diseñados para bloquear específicamente dianas moleculares relevantes en la patogenia de la Pso, y presentan un perfil de eficacia y seguridad previamente contrastado en ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con a placebo o en estudios post-comercialización¹².

Aunque algunos paneles de expertos proponen emplear tratamientos biológicos como agentes terapéuticos de primera línea de la Pso moderada a grave, su elevado coste y la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y el consenso de un grupo de expertos, cuyo objetivo debe ser proporcionar el máximo beneficio terapéutico a los pacientes y optimizar la prescripción eficaz y segura.

Al mismo tiempo, en los últimos años la evaluación económica se está consolidando en los distintos Sistemas Sanitarios Europeos, destacando las acciones llevadas a cabo por el National Institute for Care Excellence (NICE) en Reino Unido. En nuestro país, este interés queda constatado con la entrada en vigor del RD 16/2012¹³, donde para la financiación de medicamentos por parte del Sistema Nacional de Salud, se incluyen criterios tales como el coste-efectividad o el grado de innovación de los nuevos medicamentos.

La incorporación de estos fármacos biológicos en el tratamiento de otras patologías como la APs, artritis reumatoide y espondiloartropatías ha supuesto un importante impacto económico para el Sistema Nacional de Salud, tal como muestran algunos estudios publicados recientemente^{14,15}. Ello hace pensar que la incorporación de estos mismos fármacos al tratamiento de esta patología puede contribuir de manera importan-

te al coste global en comparación con la terapia convencional.

Por otro lado, los pacientes con Pso suelen recibir tratamientos de forma intermitente y rotativa. Tradicionalmente, este enfoque ha estado motivado en gran medida por las toxicidades acumulativas y dosis-dependiente de metotrexato, ciclosporina o psoralen con luz ultravioleta A (PUVA). A pesar de ello, siempre es deseable reducir la exposición a los distintos fármacos, lo que permite minimizar el riesgo de aparición de efectos adversos al tratamiento. En ocasiones, la práctica clínica diaria puede conllevar cambios en las pautas posológicas aprobadas y optar por reducciones o espaciado de los intervalos de administración e incluso por discontinuación o intermitencia de la terapia biológica, en cuyo caso es necesario determinar el tiempo en el que la enfermedad se mantiene controlada, evaluar el riesgo de recidiva y las características de la misma, así como determinar si una vez producida la recidiva, se puede restablecer el control de la enfermedad al instaurar nuevamente el tratamiento.

Por ello, el objetivo de la presente revisión es determinar la eficacia de los regímenes de dosificación off-label de fármacos biológicos en pacientes adultos con Pso, incluyendo reducciones de dosis o frecuencia de administración y tratamientos intermitentes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se efectuó una revisión de la literatura referente a metaanálisis, ensayos clínicos y estudios de extensión que evaluaban los regímenes de dosificación no aprobados (off-label) con un único fármaco biológico para el tratamiento de la Pso en placa moderada/grave en pacientes adultos. Se emplearon las bases de datos Medline, Embase, Web of Knowledge, así como Up to Date, en el periodo comprendido desde enero de 1990 hasta agosto de 2013. Los términos utilizados en la búsqueda fueron “psoriasis”, “etanercept”, “adalimumab”, “infiximab”, “ustekinumab”, términos del Medical Subject Headings (MeSH) de Index Medicus.

Los criterios de inclusión abarcaron estudios en inglés o en castellano, pacientes adultos y estudios que evaluaran fármacos biológicos en

regímenes de dosificación off-label, que incluyeran pautas de reducción de dosis o ampliación de intervalos de administración y tratamiento intermitente o retratamiento, así como datos disponibles de variables primarias basadas en la escala PASI o PGA. Los estudios que combinaban la terapia biológica con otros tratamientos tales como metotrexato no fueron incluidos en la revisión.

Definición de parámetros

Off-label

En esta revisión se definió el término “off-label” como regímenes de dosificación de agentes biológicos no aprobados actualmente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes con Pso moderada/grave. Estos regímenes consistían en la reducción de dosis o ampliación del intervalo posológico o terapia intermitente, consistente en múltiples ciclos de tratamiento interrumpidos por periodos regulares sin tratamiento.

Psoriasis moderada/grave

Se definió como la que requiere (o ha requerido previamente) tratamiento sistémico, incluyendo fármacos convencionales, agentes biológicos y/o foto (quimio) terapia, según los criterios del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venerología¹².

Fracaso o fallo terapéutico primario

Incapacidad para alcanzar una respuesta PASI50 (50% de mejoría con respecto al PASI basal) o umbral de eficacia, durante la fase de inducción terapéutica¹⁶.

Eficacia u objetivo terapéutico

Mejoría de por lo menos el 75% con respecto al PASI basal (respuesta \geq PASI 75) durante la fase de inducción. Se definió respuesta óptima como mejoría de al menos el 90% (respuesta \geq PASI 90, equivalente a la ausencia de manifestaciones clínicas, blanqueamiento o mínimos signos de enfermedad¹²).

RESULTADOS

La revisión inicial de las distintas bases de datos incluyó un total de 353 publicaciones que cumplieron los criterios de búsqueda. Tras la lectura de los abstracts de los estudios y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión de-



Fig. 1. Molécula 3D de etanercept adaptada de "DrugBank."

finidos, finalmente se incluyeron un total de 12 estudios.

ETANERCEPT (ETN)

Etanercept es una proteína dimérica construida genéticamente por fusión del dominio extracelular soluble del receptor-2 del factor de necrosis tumoral humano (TNFR2/p75), unido al dominio Fc de la IgG1 humana, obtenida por tecnología del ADN recombinante a partir de un cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO) (Fig. 1).

Posología aprobada por la EMA

La dosis aprobada por la EMA para el tratamiento de la Pso es de 25 mg administrados dos veces por semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden administrarse 50 mg dos veces por semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces por semana o 50 mg semanales. El tratamiento con ETN debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas, y continuando más allá de este periodo en algunos pacientes¹⁷.

Reducción de dosis/ampliación de intervalos posológicos

Se localizaron dos estudios que investigaron reducciones de dosis de ETN abarcando un total de 724 pacientes^{18,19}. Leonardi et al¹⁸ comparó las dosis de 25 mg semanal (SE), 25 mg dos veces a la semana (2SE) y 50 mg 2SE durante un periodo

de 24 semanas. En la semana 12 de tratamiento, el 14% de los pacientes que recibieron la dosis de 25 mg SE y el 38% de los que recibieron 25 mg 2SE alcanzaron el valor PASI 75, con respecto al 49% de aquellos a los que se les administró ETN a dosis altas (50 mg 2SE) ($p < 0,001$ para los tres grupos respecto placebo). Estos datos fueron similares a los obtenidos en la semana 24, donde los porcentajes alcanzados fueron 25%, 44% y 59% para el valor PASI 75 respectivamente¹⁸.

El estudio de Cassano et al¹⁹ estableció dos grupos de tratamiento con ETN 50 mg SE y 50 mg 2SE como dosis de inducción, donde los porcentajes del valor PASI 50 alcanzados en la semana 12 fueron del 75% y 92% respectivamente ($p = 0,06$)¹⁹.

Tratamiento intermitente/retratamiento

Un total de 5 estudios fueron localizados relativos al tratamiento intermitente con ETN^{20,21,22}.

En el primer estudio llevado a cabo por Gordon et al²⁰, los pacientes con respuesta al tratamiento (definida esta como una mejoría $\geq 50\%$ del PASI respecto al periodo basal) en la semana 24, suspendieron el tratamiento con ETN. Los pacientes en los que reapareció la enfermedad comenzaron a recibir nuevamente tratamiento con ETN a las dosis inicialmente asignadas (50 mg 2SE, 25 mg 2SE y 25 mg SE). Se constató que la mediana de tiempo transcurrido hasta la recidiva (pérdida de al menos la mitad de la mejora numérica en el PASI conseguido entre el periodo basal y la semana 24) fue de 85 días. Además la mediana de tiempo en perder el valor PASI 75 en los pacientes que alcanzaron un PASI 75 en la semana 24 fue de 57 días.

En conjunto, el 93% de los pacientes con respuesta PASI 75 en la semana 12 de tratamiento activo inicial consiguieron una respuesta PASI 50 en la semana 12 de retratamiento.

Posteriormente, se realizó un estudio abierto, aleatorizado para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento continuo durante 24 semanas con ETN frente al tratamiento intermitente durante 12 semanas²¹. Todos los pacientes recibieron tratamiento con ETN 50 mg 2SE durante las 12 primeras semanas, seguido de un tratamiento continuo ($n = 1.272$) con ETN 50 mg SE o intermitente ($n = 1.274$) con 50 mg SE en las 12 semanas siguientes en función de la respuesta PGA.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con respuesta (puntuación ≤ 2 en la PGA y una mejoría respecto a la situación basal) en la semana 24. En la semana 12, las tasas de respuesta en el grupo de tratamiento continuo e intermitente fueron 71,3% y 72% respectivamente sin diferencias entre grupos. Sin embargo, la proporción de pacientes con respuesta en la semana 24 fue mayor para el tratamiento continuo (71,0% frente al 59,5%; $p < 0,0001$).

El estudio CRYSTEL²², un estudio abierto con un total de 720 pacientes incluidos, donde se asignó aleatoriamente a dos grupos de tratamiento continuo o con pausas durante 54 semanas (25 mg 2SE y 50 mg 2SE respectivamente durante un máximo de 12 semanas hasta alcanzar una puntuación PGA ≤ 2). El PGA promedio de los pacientes durante las 54 semanas del estudio fue significativamente menor en los que recibieron una administración continua (1,98 frente a 2,51; $p < 0,001$). El PASI promedio también disminuyó significativamente desde valores basales (21,9 y 22,8) hasta la semana 54 con el tratamiento continuo e intermitente (7,1 y 9,5; $p < 0,01$).

ADALIMUMAB (ADA)

Anticuerpo monoclonal humano recombinante de tipo IgG1 frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) expresado en células de CHO (Fig. 2).

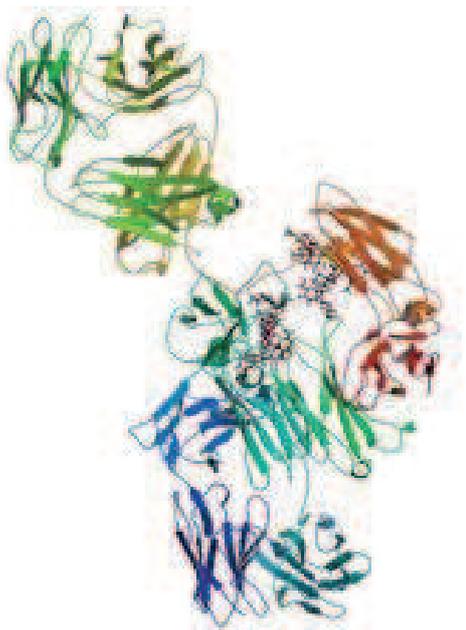


Fig. 2. Molécula 3D de adalimumab adaptada de "DrugBank."

Posología aprobada por la EMA

La posología recomendada para pacientes adultos con psoriasis es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial²³.

Reducción de dosis/ampliación de intervalos posológicos

Tras la búsqueda bibliográfica, un único estudio fue localizado²⁴, que incluyó tan sólo un total de 17 pacientes. Tras una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas hasta un total de 24 semanas, los pacientes fueron asignados a dos ramas de tratamiento. Un grupo (n=7) siguió con la administración de 40 mg de ADA cada dos semanas, mientras que el otro se le asignó una dosis de 40 mg mensual (n=10). La eficacia del tratamiento fue evaluada mediante la proporción de pacientes que alcanzaban un valor de PASI 75 respecto al periodo basal en las semanas 36, 48 y 60.

En la semana 24, sólo un paciente de cada grupo no alcanzó el valor PASI 75. De todos los pacientes que alcanzaron este valor en ambos grupos, también mantuvieron la respuesta PASI 75 hasta la semana 60 de tratamiento.

Tratamiento intermitente/retratamiento

Dos estudios examinaron la retirada y re-tratamiento con ADA^{25,26}. Menter et al²⁵ evaluó 1.212 pacientes a lo largo de tres periodos de tratamiento con el objetivo de determinar la eficacia a corto (16 semanas) y largo plazo (33 semanas) (periodos A y B) e investigar la pérdida de respuesta adecuada tras la interrupción del tratamiento en comparación con el tratamiento continuo (periodo C). Todos los pacientes (n= 490) que mantuvieron una respuesta \geq PASI 75 en la semana 33 y que fueron asignados a la rama de ADA en el periodo A (40 mg cada 2 semanas), fueron de nuevo aleatorizados en el período C para recibir ADA (tratamiento continuo) o placebo (interrupción de tratamiento) durante 19 semanas más. En la semana 52 (final del periodo C), el 28% de los paciente (68/240) con respuesta PASI 75 que fueron asignados a placebo experimentaron una pérdida de respuesta adecuada (definida como mejoría $< 50\%$ de la respuesta PASI respecto al valor basal con un aumento de al menos 6 puntos

de la puntuación PASI respecto a la semana 33) entre las semanas 33 y 52, mientras que sólo el 5% (12/250) de los que fueron tratados de forma continua con ADA experimentaron pérdida de respuesta ($p < 0,001$).

En un segundo estudio llevado a cabo Papp K et al²⁶ los pacientes que alcanzaron un control estable de la Pso en la fase de tratamiento, se discontinuó el tratamiento con ADA hasta recaída y se monitorizaron durante 40 semanas. Tras la recaída o si los pacientes alcanzaban la semana 40 sin haber recaído, se inició el retratamiento durante 16 semanas (ADA 80 mg dosis inicial mas 40 mg cada 2 semanas). La mediana de tiempo hasta recaída fue de 141 (93-202) días, o casi 5 meses. Entre los pacientes que recayeron previo a la semana 40, el 69% (123/178) alcanzaron PGA 0 o 1 al final del periodo de retratamiento comparado con el 89% (95/107) de los pacientes que no sufrieron recaída en ese periodo. Respecto al PASI 75 como variable secundaria, los autores mostraron que el 83% de los pacientes que recaían en el periodo de retirada de tratamiento alcanzaban el valor PASI 75, a diferencia del 93% de aquellos que no recaían.

INFLIXIMAB (IFX)

Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano humano-murino quimérico producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante.

Posología aprobada por la EMA

La posología para el tratamiento de la Pso en placas moderada a grave aprobada es de 5 mg/kg administrados en perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente cada 8 semanas²⁷.

Tratamiento intermitente/retratamiento

Se identificaron 3 ensayos clínicos en los que se estudiaba la retirada y retratamiento con IFX en pacientes adultos con psoriasis^{28,29,30}.

El primer estudio de este tipo con IFX realizado en 2003²⁸ asignó a los pacientes a dos grupos de tratamiento con IFX a dosis de 10 mg/kg IV y 5 mg/kg IV durante un primer periodo de 16 semanas. Tras este periodo, los pacientes respondedores, aquellos que alcanzaron un valor PGA 0

o 1 se discontinuó el tratamiento y se monitorizaron hasta recaída (definida ésta como la pérdida de al menos la mitad de la mejora PASI en la semana 10). Tras la recaída, los pacientes fueron tratados con la misma dosis de IFX a la del grupo al que fueron asignados, siendo ésta una dosis única con este fármaco. Los autores concluyeron que la pérdida de respuesta en los pacientes asignados a la dosis de 5mg/kg comenzaban a perder la respuesta a las 8 semanas, por las 12 semanas del grupo tratado con 10 mg/kg.

En el estudio de Menter et al²⁹ 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 14. En los pacientes tratados con la dosis de 5 mg/kg se observó una menor eficacia a la semana 50 que en los pacientes tratados a demanda, 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%.

Por último, Gottlieb et al³⁰ determinó la eficacia de una dosis única de IFX tras un periodo de 20 semanas de retirada de tratamiento. Al inicio de dicho estudio, los pacientes fueron asignados a una dosis de IFX de 3 mg/kg o 5 mg/kg IV en las semanas 0, 2 y 6. Desde la semana 6 hasta la 26, todos los pacientes discontinuaron tratamiento. Durante este periodo de retirada, en la semana 10, el valor PASI 75 se alcanzó en el 71,9% de los pacientes con dosis de 3 mg/kg y el 87,9% con dosis 5 mg/kg. En la semana 26, aquellos pacientes con PGA ≥ 4 (enfermedad moderada o severa) (114/198) fueron seleccionados para la administración de una dosis única de IFX. Aproximadamente en la semana 30, el valor PGA ≤ 3 (blanqueada, mínima o leve-moderada), se consiguió en el 38% de aquellos que fueron retratados con una infusión de IFX 3 mg/kg y 64% de los retratados con 5 mg/kg.

USTEKINUMAB (USTK)

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del

mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

Posología aprobada por la EMA

La posología recomendada consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis ustekinumab es de 90 mg administrados por vía subcutánea, en semanas 0, 4 y cada 12 semanas³¹.

Tratamiento intermitente/retratamiento

Respecto al tratamiento intermitente con USTK en el ensayo PHOENIX 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 dosis³².

DISCUSIÓN

La Psoriasis es una enfermedad crónica, recurrente y remitente que necesita tratamiento a largo plazo. En la práctica clínica, son aplicables regímenes de dosificación no aprobados, permitiendo una individualización del tratamiento del paciente. Por ejemplo, pacientes que presentan una respuesta subóptima a la terapia biológica estándar pueden requerir una intensificación de la dosis, mientras que la cirugía mayor o episodios infecciosos pueden requerir el cese temporal del tratamiento biológico.

Por lo tanto, es importante sintetizar la evidencia disponible para los regímenes de dosificación no aprobados (off-label) y hacer extensible esta evidencia a la práctica clínica habitual.

No existen guías publicadas para el uso de terapia biológica "off label" en dosis escaladas, reducidas, interrumpidas, o regímenes intermitentes. Con ellos, a través de esta revisión sistemática, sintetizamos los datos de 12 estudios basados en tratamientos no estandarizados con etanercept, adalimumab, infliximab y ustekinumab para la psoriasis en placas moderada-severa en adultos.

Consideraciones de la reducción

Todos los estudios encontrados de reducción de dosis de terapia biológica dan por resultado un empeoramiento de las medidas comparado con el tratamiento biológico estándar. La reducción de la inducción y tratamiento de mantenimiento de etanercept a 25 mg una vez a la semana y 25 mg 2 veces a la semana dan como resultado una disminución de la mejoría del PASI comparado con la dosis estándar¹⁸.

Consideraciones de tratamiento intermitente y retratamiento

El análisis de los datos de los diferentes estudios indica que la terapia continua se recomienda con todos los biológicos revisados. En muchos estudios sólo los respondedores (definidos como pacientes que alcanzan PASI 75 o PGA "limpio" o "muy limpio") eran candidatos a entrar en periodos de tratamiento intermitente y retratamiento. Además, varios de los datos del tratamiento intermitente y retratamiento no pueden ser extrapolados directamente a no respondedores. Los estudios también usan diferentes definiciones para la enfermedad recidivada además de medidas de resultado de eficacia para el retratamiento, lo cual permite observar la gran heterogeneidad existente.

Para pacientes con etanercept, los datos obtenidos muestran una mediana de tiempo hasta la pérdida de PASI 75 de 85 días, y el 52% de los pacientes respondedores iniciales recuperaban PASI 75 con retratamiento²⁰.

Para adalimumab fueron necesarios aproximadamente 5 meses de tratamiento intermitente para que los respondedores recidivaran de la enfermedad moderada, y el 85% de los pacientes recuperaron el PASI 75 después del retratamiento²⁶.

Por otro lado, debido a la formación de anticuerpos anti-fármaco para el caso de infliximab debido a su naturaleza quimérica (alto porcentaje murino), se hizo necesaria la terapia continua para el control de la psoriasis.

En algunos estudios se ha demostrado que la adición de metotrexato a la terapia con infliximab podría prevenir la formación de anticuerpos anti-fármaco e incrementar la eficacia, sin embargo, estos datos son insuficientes debido a la calidad y cantidad de los estudios relativos a este

aspecto, lo cual plantea dudas sobre la eficacia potencial de la adición de metotrexato.

Finalmente, los pacientes con ustekinumab después de una mediana de 15 semanas de tratamiento intermitente recayeron (expresada como pérdida de respuesta PASI 50), y el 85,6% de los respondedores iniciales recuperaron PASI 75 tras retratamiento³².

Consideraciones de seguridad

Las consideraciones de seguridad son importantes para evaluar la relación beneficio-riesgo de administrar terapia biológica en pacientes candidatos con psoriasis. Para los regímenes de dosificación estándar de agentes anti-TNF, la asociación del uso a corto plazo de agentes anti-TNF con infección y malignidad, demostró que había un pequeño riesgo de sobreinfección y no se incrementaba el riesgo de infección severa o malignidad³³.

Por otro lado, el inconveniente de los estudios que incluyen regímenes de dosificación off-label de agentes biológicos es el reducido número de pacientes y registro de eventos adversos, al no ser estudios elaborados con un adecuado rigor metodológico, lo cual dificulta su interpretación y la obtención de conclusiones concretas. Es por ello que, a pesar de los datos de eventos adversos publicados con agentes biológicos con pautas posológicas autorizadas, la modificación de las mismas (dosificaciones off-label) podría generar cambios en la incidencia de estos eventos, pudiendo llegar a ser superior en estos casos.

Así pues son necesarios más estudios para comprender los datos de seguridad que existen

con modelos de dosis incrementada, reducida, o tratamiento intermitente-retratamiento.

CONCLUSIONES

La terapia biológica representa una alternativa bien establecida en el manejo de la psoriasis moderada y grave. Sin embargo, su elevado coste, la experiencia relativamente limitada en su empleo clínico y la abundancia de publicaciones existentes hacen necesario el desarrollo de unas directrices basadas en la evidencia científica disponible y en el consenso de un grupo de expertos.

Aunque la evidencia disponible permite comparar de forma directa o indirecta la eficacia y las posibilidades de fracaso terapéutico primario o secundario de los diferentes fármacos según parámetros objetivos, las limitaciones en la extrapolación de los ensayos clínicos a la clínica diaria condicionan que la elección del fármaco y de la pauta de administración se realicen de forma individualizada en función de las características de cada paciente.

Por otro lado, el uso de regímenes de dosificación no aprobados (off-label) para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave es una realidad en la práctica clínica. En los pacientes donde se consideren interrupciones o discontinuaciones del tratamiento (en casos de infecciones severas, cirugías invasivas, embarazo o en pacientes que han alcanzado un control de la enfermedad) se debe considerar el potencial beneficio-riesgo de la interrupción del tratamiento, ya que dicha interrupción puede afectar a la eficacia del tratamiento o producir un empeoramiento en el control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
2. Christopher E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg, Eisen, Wolff, Austen, Goldsmith, Katz, et al., eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*: McGraw-Hill 1999:595-21.
3. Baker H, Wilkinson DS. Psoriasis. In: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, eds. *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1972:1315-67.
4. Mallbris L, Ritchlin CT, Stahle M. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006 Oct;8(5):355-63.
5. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Apr;54(4):614-21.
6. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol*. 2009 Jun;145(6):700-3.
7. Van Voorhees AS, Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med*. 2009 Jul;121(4):154-61.
8. 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.
9. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:369-75.
10. Prinz JC (2003) The role of T cells in psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 17: 257-270.
11. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, et al. (2007) A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 356: 580-592.
12. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, De la Cueva P, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis con agentes biológicos, 2013. I. Consideraciones de eficacia y selección del tratamiento. *Actas Dermosifiliogr*. 2013.
13. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE de 24 de Abril de 2012:98. Disponible en: URL: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf> (acceso 30 enero 2013).
14. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serrer EJ. Adalimumab versus etanercept en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp*. 2013;37(4):286-294.
15. González Álvarez A, Gómez Barrera M, Borrás Blasco J, Giner Serrer EJ. Análisis del impacto presupuestario de adalimumab y etanercept en artritis reumatoide y espondiloartropatías. *Farm Hosp*. 2013;37(3):192-197.
16. Reich K, Mrowietz U. Treatment goals in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:566-74.
17. Enbrel [consultado 2 febrero 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/esES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
18. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, et al. (2003) Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 349: 2014-2022.
19. Cassano N, Loconsole F, Miracapillo A, Travaglini M, Di-giuseppe MD, et al. (2010) Treatment of psoriasis with different dosage regimens of etanercept: preliminary results from the Talpharanta Plastic Study Group. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23: 797-802.
20. Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, Elewski BE, Wang A, et al. (2006) Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat* 17: 9-17.
21. Moore A, Gordon KB, Kang S, Gottlieb A, Freundlich B, et al. (2007) A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 56: 598-603.
22. Ortonne JP, Taieb A, Ormerod AD, Robertson D, Foehl J, et al. (2009) Patients with moderate-to-severe psoriasis recapture clinical response during retreatment with etanercept. *Br J Dermatol* 161: 1190-1195.
23. Humira [consultado 2 de febrero de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/esES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
24. Taniguchi T, Noda S, Takahashi N, Yoshimura H, Mizuno K, Adachi M. An observational, prospective study of

- monthly adalimumab therapy for disease maintenance in psoriasis patients: a possible new therapeutic option for good responders to the initial induction treatment. *JEADV* 2012. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04610.x.
25. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, et al. (2008) Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 58: 106–115.
 26. Papp K, Crowley J, Ortonne JP, Leu J, Okun M, et al. (2011) Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *British Journal of Dermatology* 164: 434–441.
 27. Remicade [consultado 2 febrero de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf.
 28. Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, et al. (2003) Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 48: 829–835.
 29. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, et al. (2007) 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* 56: 31 e31–15.
 30. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, et al. (2004) Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 51: 534–542.
 31. Stelara [consultado 2 de febrero de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf.
 32. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, et al. (2008) 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* 371: 1665–1674.
 33. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, et al. (2011) The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 64: 1035–1050.