

## Guías para el tratamiento de la psoriasis. Retos y opciones: ¿Hacia donde nos dirigimos?

Localizador web

05-016

# ¿Como definir la gravedad de la psoriasis? Retos prácticos y límites

**Gottfried Wozel**

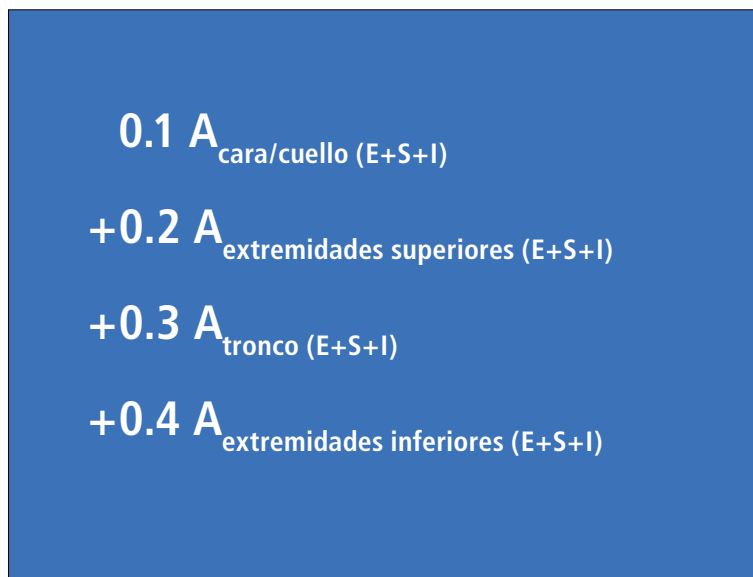
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Carl Gustav Carus. Dresde. Alemania.

En la actualidad, existe un creciente interés en relación con el modo en el que se debe evaluar la gravedad de la psoriasis, tanto a nivel clínico como en los protocolos de investigación. Como resultado de la realización de estos últimos, se han venido desarrollando diferentes métodos para medir el grado de gravedad de la psoriasis de un modo objetivo. No obstante: ¿Son aplicables dichos métodos a la práctica clínica diaria? ¿Existe un consenso acerca de cual es el mejor indicador? La metodología para la evaluación de la gravedad de la psoriasis a nivel de investigación es muy variada, de modo que se emplean parámetros de tipo histológico, instrumental, biológico, de calidad de vida y aquellos basados en signos clínicos o en la extensión de la superficie corporal afectada. De entre los métodos instrumentales, cabe destacar la utilización de la ecografía y la medición del flujo sanguíneo mediante láser Doppler. Los inconvenientes

más importantes de estas técnicas son el excesivo tiempo que se emplea en su realización y el hecho de que se trate de métodos de difícil aplicación clínica. Los parámetros histológicos miden el grosor de la lesión de psoriasis así como la presencia de células inflamatorias, su grado de diferenciación y la actividad proliferativa. Obviamente, el mayor inconveniente es la necesidad de realizar biopsias cutáneas de manera sistemática. Los indicadores biológicos más frecuentemente empleados incluyen la determinación de citoquinas y moléculas de adhesión (ICAM-1, TNF- $\alpha$ , sE-selectina...). No obstante, los niveles de estas moléculas no presentan una correlación precisa con otras medidas de gravedad. La diversidad de parámetros clínicos existentes para evaluar la psoriasis viene reflejada por el hecho de que, en los ensayos clínicos realizados en el periodo comprendido entre 1977-2000, se utilizasen hasta un total

ÁREA		GRAVEDAD	
Cabeza y cuello		Eritema	
Extremidades superiores		Descamación	
Tronco		Induración	
Extremidades inferiores			
1	<10%	0	No
2	10% - <30%	1	Leve
3	30% - <50%	2	Moderado
4	50% - <70%	3	Grave
5	70% - <90%	4	Muy grave
6	90% - 100%		

**Figura 1.** Grado de afectación e índice de gravedad.



**Figura 2.** Grado de afectación e índice de gravedad.

de 44 indicadores. El PGA (Physician's Global Assessment) es un parámetro clínico ampliamente utilizado mediante el cual el investigador establece la gravedad de las placas de psoriasis en una categoría predefinida de entre siete de gravedad creciente. La medición de la superficie corporal afectada se puede realizar siguiendo la *regla de los nueve* con o sin métodos de imagen de apoyo. La gravedad de la psoriasis también se puede medir a través de la evaluación de signos clínicos. Así, se puede atribuir un valor numérico al grado de eritema, descamación o infiltración de las placas de psoriasis. El Psoriasis Area and Severity Index (PASI) es el gold standard en los ensayos clínicos ya que se trata probablemente del parámetro objetivo mejor validado hasta el momento. Además, permite la comparación histórica de distintos tratamientos y presenta buena correlación interobservador. No obstante, no exhibe una clara correlación clínica y la sensibilidad y la especificidad para la psoriasis leve es baja.

La validez de cualquier índice clínico viene dada por la existencia de correlación con el standard, una buena reproducibilidad inter e intraobservador, sensibilidad al cambio y empleo satisfactorio. En un intento de delinear con mayor precisión el grado de gravedad de la psoriasis, han cobrado relevancia en los últimos tiempos los indicadores que miden calidad de vida. Estos parámetros se agrupan en tres categorías: enfermedad-específicos, dermatología-específicos y genéricos. El Salford Psoriasis Index integra el PASI con un índice de calidad de vida y un parámetro que mide la gravedad *histórica* de la enfermedad. No existe en la actualidad, por tanto, un consenso absoluto en lo relativo a como se debe medir la gravedad de la psoriasis en un paciente dado. Por otro lado, se trata de un tema que genera un alto interés entre los expertos en psoriasis. Así, el Copenhagen Psoriasis Working Group (fundado en 2003) estableció como primer objetivo el estudio de los métodos de evaluación clínica de la gravedad de la psoriasis.

# ¿Cuál es la efectividad de un producto compuesto por calcipotriol y dipropionato de betametasona en distintas poblaciones de pacientes afectados de psoriasis?

Peter Van de Kerkhof

Centro Médico Universitario St. Radboud. Nimega. Holanda.

El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad de un producto compuesto por calcipotriol y dipropionato de betametasona en pacientes con psoriasis vulgaris leve, moderada y severa.

Se realizó un meta-análisis de cuatro estudios sobre eficacia y seguridad de Daivobet® en los que participaron aproximadamente 1500 pacientes. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años y con al menos un 10% de afectación de la superficie corporal. Se excluyeron pacientes con psoriasis guttata, eritrodérmica, exfoliativa o pustulosa, pacientes bajo tratamiento sistémico o fototerapia dentro de las cuatro semanas previas al estudio y que aquellos que realizaron tratamiento tópico dos semanas antes del periodo de estudio.

La gravedad basal (antes del tratamiento) fue establecida mediante el índice PASI. Los pacientes que presentaron un PASI dentro del 10% de los valores más altos fueron etiquetados de psoriasis *severa*; mientras que aquellos que tenían un PASI dentro del 10% de los valores más bajos fueron considerados como afectados de psoriasis *leve*. El resto entró dentro de la categoría psoriasis *moderado*. La reducción del PASI a las cuatro semanas de tratamiento se situó alrededor del 70%, sin diferencias significativas entre los tres grupos (Figura 1). De estos resultados se desprende que Daivobet® proporciona un tratamiento altamente efectivo en pacientes con psoriasis, independientemente de la valoración pretratamiento que se haga sobre la gravedad de la misma.

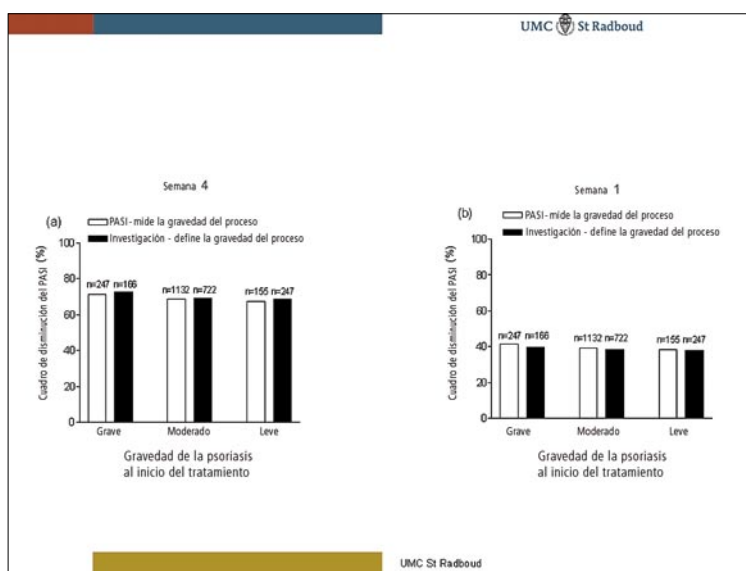


Figura 1. Daivobet® es efectivo en psoriasis moderada a grave susceptible de tratamiento tópico

Localizador web

05-018

# ¿Qué se sabe acerca del uso repetitivo de los corticoides tópicos en el tratamiento de la psoriasis? Una revisión sobre datos de eficacia y seguridad

**Frédéric Cambazard**

Servicio de Dermatología. Hospital Nord. Marsella. Francia.

Los corticoides tópicos son los agentes más utilizados para el control de la psoriasis leve/moderada ya que son efectivos, cosméticamente aceptables y además no son irritantes cuando se aplican en áreas sensibles.

Mil novecientos cincuenta y dos supuso el inicio de la corticoterapia tópica. Posteriormente se han venido desarrollando compuestos corticoideos cada vez más potentes y con efectos adversos minimizados.

Los corticoides tópicos tienen una función antiinflamatoria, inmunosupresora y antimitótica. Los efectos secundarios están en relación con la acción no específica que estos agentes ejercen sobre los fibroblastos (estrías, atrofia), las células endoteliales (púrpura), los receptores androgénicos (acné, hirsutismo), los receptores de mineralcorticoides, etc...

En cuanto al manejo de los corticoides tópicos cabe destacar que tanto la oclusión como la hidratación, así como el aumento de temperatura, favorecen su penetración. No obstante, la utilización de oclusión aumenta la probabilidad de infección bacteriana o candidiasis. Los corticoides tópicos deberían ser aplicados a última hora de la tarde. Esto es debido a que la máxima potencia de dichos agentes se alcanza cuando los niveles de esteroides endógenos son más bajos (medianoche), teniendo en cuenta que la máxima absorción ocurre a las dos horas de la aplicación y la máxima vasoconstricción a las seis. La frecuencia de dicha aplicación debe ser de una o dos veces al día durante dos o cuatro semanas, de modo que cuando se obtenga el aclaramiento casi total de las placas de psoriasis, se debería pasar a un régimen intermitente (tres veces por semana por ejemplo).

Los efectos secundarios cutáneos de los corticoides tópicos están en relación fundamentalmente con la potencia del agente empleado. A nivel epidérmico los esteroides producen atrofia (sobre todo en cara, periné y pliegues) vía

disminución del tamaño y número de los queratinocitos. En la dermis tiene lugar un efecto sobre los fibroblastos con disminución de la síntesis de colágeno y la subsiguiente atrofia dérmica y formación de estrías. En cuanto a los vasos sanguíneos, inicialmente ocurre una vasoconstricción beneficiosa; mientras que a largo plazo, los corticoides tópicos provocan vasodilatación permanente, púrpura y telangiectasias. Además los esteroides pueden favorecer o exacerbar infecciones cutáneas, producir hipertriosis, acné esteroideo, dermatitis perioral, rosácea, dermatitis irritativa e incluso dermatitis de contacto (al vehículo o al principio activo).

Los efectos sistémicos adversos son más frecuentes cuando se usan corticoides potentes, en el caso de ancianos o niños, si se aplican en pliegues o cara y en presencia de agentes queratolíticos. Los corticoides tópicos pueden producir o empeorar una diabetes o una hipertensión arterial de base, retrasar el crecimiento en los niños o provocar un síndrome de Cushing vía depresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal. Otro efecto secundario sistémico de relevancia es la osteonecrosis de ambas cabezas femorales que ocurre más frecuentemente en pacientes jóvenes.

Los corticoides tópicos de alta potencia son el tratamiento preferido por los dermatólogos para el control de la psoriasis limitada. Estos agentes han demostrado su eficacia en numerosos protocolos clínicos, siendo hasta la fecha los agentes tópicos más eficaces para el tratamiento de la psoriasis. No obstante, la psoriasis es una enfermedad crónica, y los ensayos clínicos habitualmente se refieren a periodos de tiempo cortos, por lo que no reflejan fielmente la situación clínica de los pacientes afectados de psoriasis.

En resumen, las ventajas de los corticoides tópicos son su uso fácil, amplio rango de potencia, disponibilidad y variedad en cuanto a la preparación y el vehículo. Por el contrario,

los inconvenientes incluyen la ausencia de efecto a largo plazo (no curan sino alivian temporalmente), la existencia de recurrencia y/o resistencia y por supuesto, el desarrollo de efectos adversos.

Para superar las limitaciones de los corticoides tópicos han aparecido en los últimos años los tratamientos tópicos combinados, que intentan potenciar la eficacia y disminuir los efectos secundarios potenciales. De entre ellos, cabe destacar los regímenes combinados de betametasona y calcipotriol que han demostrado una mayor eficacia que el tratamiento sólo con betametasona. Asimismo, se han venido imponiendo combinaciones entre corticoides tópicos y tratamientos sistémicos como el PUVA, los retinoides, el

metrotexate y la ciclosporina. Estos esquemas terapéuticos obtienen mejores resultados con menos efectos adversos, comparados con los corticoides tópicos en monoterapia.

Un abordaje racional de la psoriasis en el momento agudo, incluiría la utilización de corticoides tópicos de alta potencia o Daivobet®, mientras que a largo plazo uno de los objetivos primarios debería ser limitar los efectos secundarios relacionados con los esteroides. Esto se puede conseguir con la realización de pautas intermitentes que incluyan corticoides tópicos y análogos de la vitamina D, o incluso añadiendo un tratamiento sistémico sino se controlan las lesiones de psoriasis.

Localizador web  
05-019

# ¿Cómo es de seguro el uso repetitivo de un producto compuesto por calcipotriol y dipropionato de betametasona en el tratamiento de la psoriasis? Resultados de un estudio sobre seguridad de 52 semanas de duración

**Knud Kragballe**  
Hospital Universitario de Aarhus. Dinamarca.

El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia del uso repetitivo de Daivobet® en pacientes con psoriasis. Este trabajo tiene como antecedentes que lo justifican la seguridad y efectividad a corto plazo demostrada por Daivobet® en estudios previos, el hecho de que la seguridad y eficacia de Daivonex® a largo plazo esté bien documentada en la literatura y, finalmente la preocupación existente en relación con los efectos secundarios a largo plazo que producen los corticoides tópicos. Seiscientos treinta y seis pacientes afectados de psoriasis en placas, de al menos gra-

do moderado, que no realizaban otros tratamientos (tópicos o sistémicos) fueron incluidos en el protocolo. Los pacientes fueron distribuidos en tres brazos terapéuticos (Figura 1): Daivobet® durante cincuenta y dos semanas (grupo 1), Daivobet® alternando con calcipotriol cada cuatro semanas durante cincuenta y dos semanas (grupo 2) y Daivobet® durante cuatro semanas seguido de cuarenta y ocho semanas de calcipotriol (grupo 3), todos ellos aplicados a razón de una vez diaria. La Figura 2 muestra el porcentaje de pacientes que experimentaron algún tipo de efecto relacionado o no

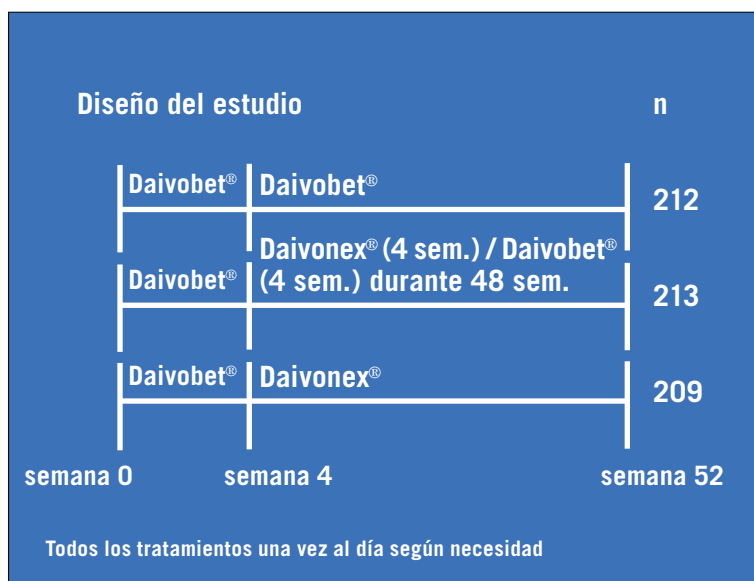
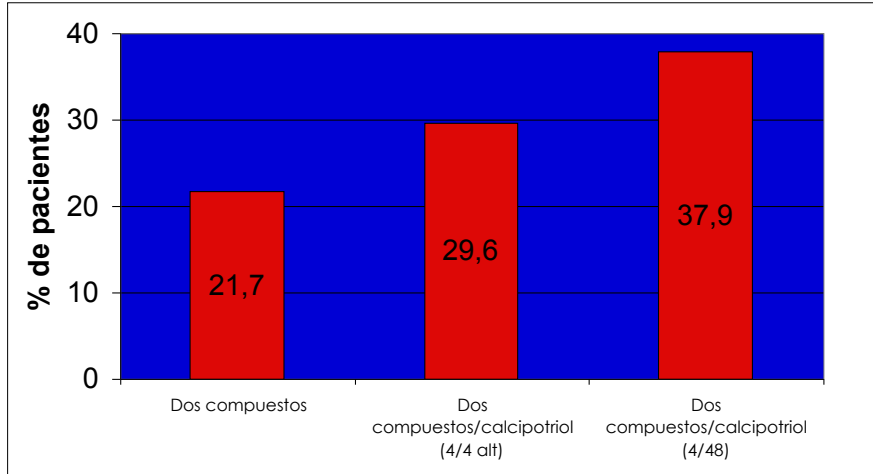


Figura 1. Daivobet® en tratamientos prolongados.



**Figura 2.** Daivobet® en tratamientos prolongados. Porcentaje de pacientes con ADRs de cualquier tipo.

**Control de seguridad en todos los grupos**  
Efectos de los esteroides identificados en el panel siguiente:

AEs	Comb Nº pacientes %	Comb/Calc (4/4 alt) Nº pacientes %	Comb/Calc (4/48) Nº pacientes %
Insuficiencia adrenal	0 0.0	0 0.0	1 0.5
Celulitis	0 0.0	0 0.0	1 0.5
Equimosis	1 0.5	0 0.0	0 0.0
Foliculitis	3 1.4	1 0.5	0 0.0
Forúnculos	0 0.0	2 0.9	0 0.0
Hipertricosis	0 0.0	0 0.0	1 0.5
Púrpura	1 0.5	0 0.0	1 0.5
Erupción pustular	0 0.0	1 0.5	0 0.0
Atrofia cutánea	4 1.9	1 0.5	2 1.0
Hipocromia	2 1.0	0 0.0	0 0.0
Verrugas	0 0.0	1 0.5	0 0.0
Estrías atróficas	0 0.0	1 0.5	0 0.0
<b>Total nº de AEs</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>6</b>
<b>Total nº de pacientes(%)</b>	<b>10 4.8</b>	<b>6 2.8</b>	<b>6 2.9</b>

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas

**Figura 3.** Daivobet® en tratamientos prolongados.

con los esteroides. En cuanto a los efectos adversos relativos a la aplicación per se del tratamiento (quemazón, irritación prurito, eritema o empeoramiento de la psoriasis), se pudo objetivar que el grupo 3 presentó una incidencia de dichos efectos adversos significativamente mayor que la del grupo que fue tratado únicamente con Daivobet®. Con respecto a los efectos indeseables (locales o sistémicos) relacionados con los corticoides, cabe destacar que el porcentaje

de pacientes que presentaron tales reacciones fue muy bajo (4.8%, 2.8% y 2.9% respectivamente) y que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos (Figura 3). A tenor de estos resultados se puede concluir que el uso de Daivobet® ya sea en solitario o alternando con Daivonex® cada cuatro semanas es seguro y bien tolerado a largo plazo.

Localizador web  
05-020

# Opciones terapéuticas en la psoriasis ¿Hacia dónde nos dirigimos? La importancia de los tratamientos tópicos y biológicos en la psoriasis

Christopher Griffiths

Servicio de Dermatología. Hope Hospital. Manchester. Reino Unido.

La reciente aparición de los denominados *agentes biológicos* para el tratamiento de la psoriasis ha abierto un nuevo y esperanzador panorama en el manejo de los pacientes que sufren esta afección. No obstante, el modo en como deben ser integrados estos fármacos en las pautas de tratamiento clásicas es un tema de creciente interés entre los expertos. Los agentes biológicos se clasifican en dos grupos según su estrategia terapéutica: a) los que tienen como objetivo el linfocito T (alefacept y efalizumab) y b) aquellos que intervienen en la modulación de citocinas (infliximab y etanercept). Alefacept (Amemive®) es una proteína de fusión IgG (de administración IV o IM) aprobada en USA en 2003 para el tratamiento de la psoriasis. Parece exhibir un inicio de acción algo lento (8 semanas aproximadamente); aunque algunos

enfermos podrían presentar largos periodos de remisión. Como precaución ineludible, es obligatorio realizar recuentos periódicos de los linfocitos CD4. Efalizumab (Raptiva®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra al antígeno CD11a del linfocito T. Se administra de forma subcutánea (1mg/kg/semana) y parece proporcionar un efecto más rápido que alefacept. Es un fármaco seguro, siendo el efecto secundario más frecuente el desarrollo de trombocitopenia en menos del 0.5% de los pacientes. En el caso de efalizumab, el PASI75 (porcentaje de pacientes que obtienen al menos una disminución del PASI de un 75%) a la semana doceava de tratamiento, se sitúa entre el 22 y el 39% (Figura 1). El etanercept (Enbrel®) es un fármaco seguro y de probada eficacia en monoterapia en pacientes

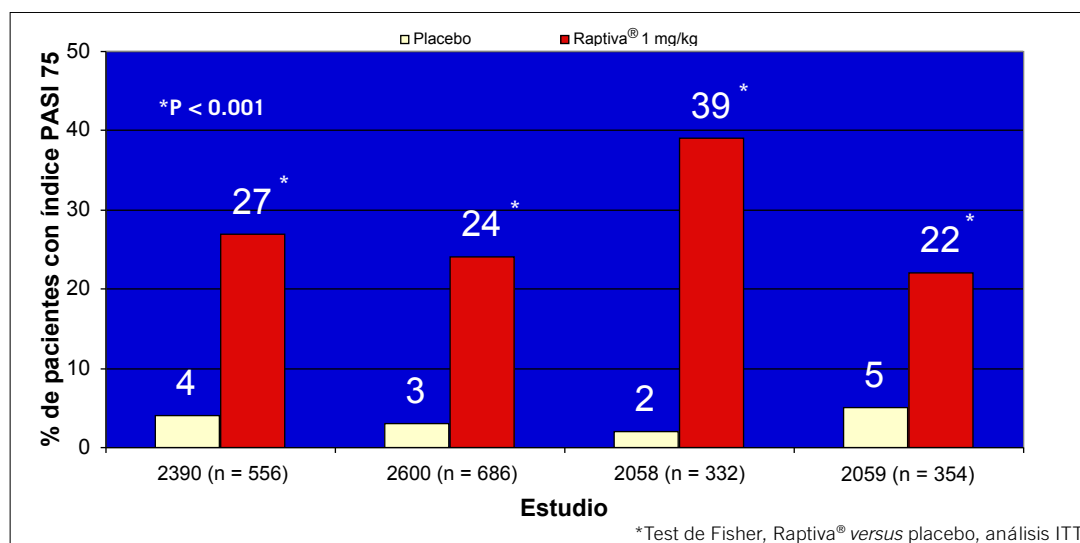


Figura 1. Estudios placebo-control a las 12 semanas de tratamiento con efalizumab en pacientes con índice PASI 75.

con psoriasis. Se trata además de un agente que podría proporcionar beneficio clínico sostenido (Figura 2). Finalmente, infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el TNF- $\alpha$ . Se trata del agente biológico de acción más rápida y posiblemente el más eficaz (Figura 3). Aunque se tratan de fármacos seguros, los agentes biológicos *anti-TNF- $\alpha$*  (sobre todo infliximab), presentan una serie de efectos adversos infrecuentes pero característicos, a saber: reactivación de tuberculosis, desmielinización/síndrome tipo esclerosis múltiple, fallo cardíaco, linfoma de células B y aparición de anticuerpos antinucleares y dsDNA aunque rara vez desarrollo de LES. Finalmente, la Figura 4 muestra un esquema comparativo sobre la eficacia de distintos tratamientos sistémicos para la psoriasis.

En resumen, los agentes biológicos son efectivos en algunos pacientes pero no obligatoriamente en todos, tienen un coste muy elevado, deben ser integrados dentro de los esquemas clásicos de tratamiento y además ser empleados siempre de forma individualizada. Los tratamientos tópicos pueden ser utilizados en monoterapia en caso de psoriasis extensa y no deben ser en ningún caso desplazados de la práctica clínica por los agentes biológicos. Por el contrario, los tratamientos sistémicos pueden ser adecuados en casos de psoriasis leve, particularmente en pacientes con artropatía psoriásica o afectación ungueal grave.

Futuros estudios deben evaluar la eficacia de los agentes biológicos frente a otros tratamientos sistémicos dentro de períodos de estudio y variables próximos a la realidad clínica.

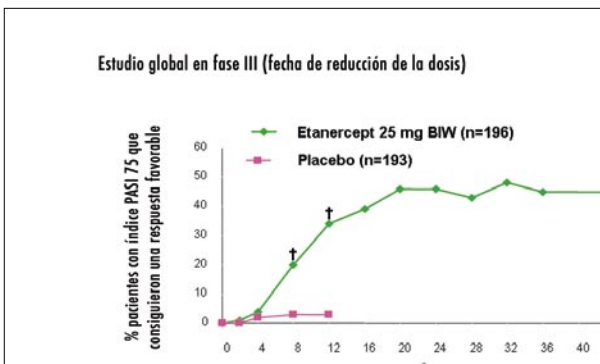


Figura 2. Etanercept: Confirmado el beneficio del tratamiento a la semana 48.

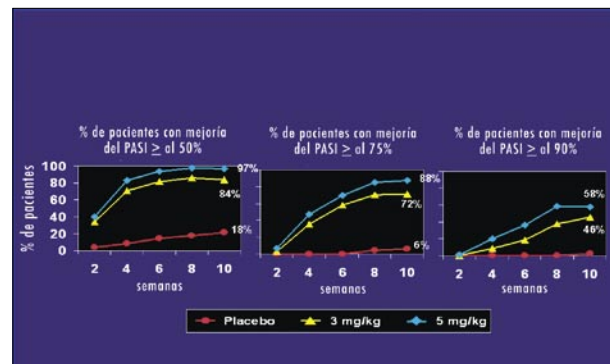


Figura 3. Respuesta del PASI después de las semanas

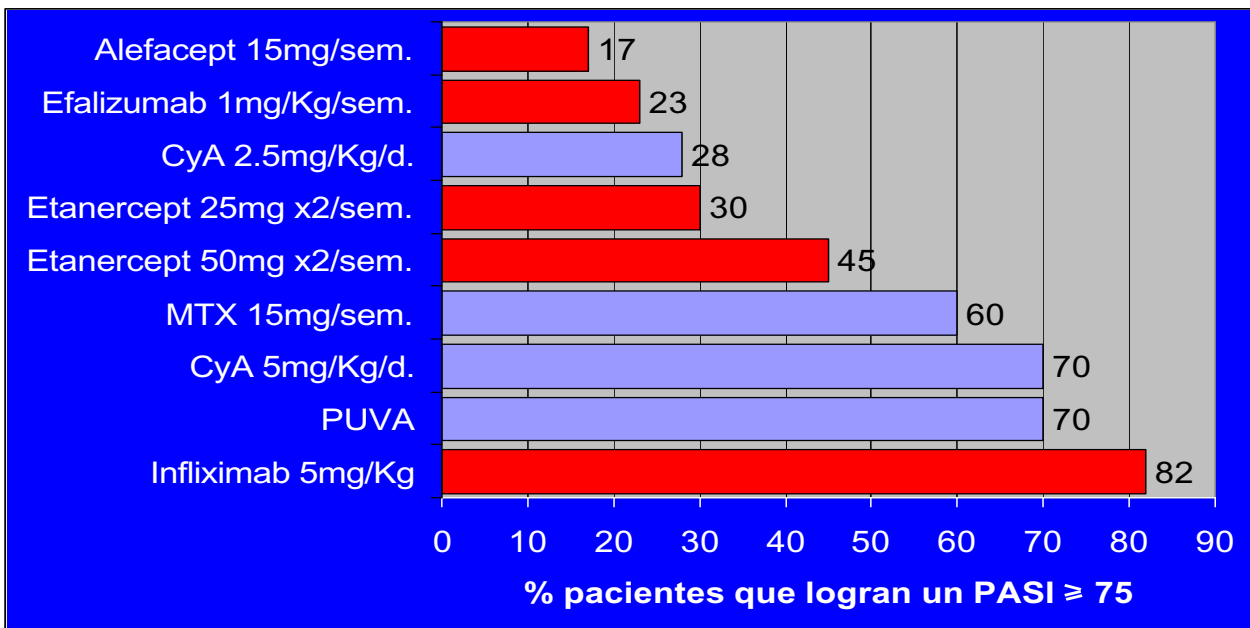


Figura 4. Tabla comparativa de tratamientos seleccionados en la psoriasis moderado-grave.