
Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Experiencia en el Hospital Universitario Basurto con secukinumab para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave.

Estudio de casos

Autor:

Ana Orbea Sopeña

Director/a:

Rosa Izu Belloso

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 LA PSORIASIS.....	1
1.1.1 Epidemiología.....	1
1.1.2 Patogenia.....	1
1.1.3 Características clínicas	3
1.1.4 Tratamiento.....	6
1.1.4.1 Tratamiento tópico.....	9
1.1.4.2 Tratamiento sistémico	11
1.2 SECUKINUMAB: IL-17A COMO BLANCO TERAPEÚTICO.....	14
1.2.1 IL-17A como blanco terapéutico	14
1.2.2 Secukinumab.....	15
2. OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	17
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
3.1 TIPO DE ESTUDIO	18
3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	18
3.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	19
3.4 RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS.....	19
3.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	19
4. RESULTADOS	20
4.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO	20
4.2 EDAD AL DIAGNÓSTICO	20
4.3 PRESENCIA DE COMORBILIDADES	21
4.4 TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS.....	22
4.5 EVOLUCIÓN DEL PASI DURANTE EL TRATAMIENTO	25
4.5.1 PASI inicial.....	25
4.5.2 PASI 16 semanas	26
4.5.3 PASI 52 semanas	27
4.5.4 Evolución del PASI absoluto.....	27
4.5.5 Evolución del PASI en función del tratamiento previo recibido	29
4.6 EFECTOS ADVERSOS.....	30
4.7 EVOLUCIÓN POST-ESTUDIO	32

4.7.1	Fin de estudio (mes 0)	32
4.7.2	Evolución post-estudio mes 3	33
4.7.3	Evolución post estudio mes 6	34
4.7.4	Evolución global post-estudio según tratamiento recibido.....	35
5.	DISCUSIÓN	38
5.1	DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO	38
5.2	DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES	39
5.3	TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS.....	39
5.4	EFICACIA Y SEGURIDAD	41
5.4.1	Eficacia.....	41
5.4.2	Seguridad.....	43
5.5	EVOLUCIÓN POST-ESTUDIO	44
6.	CONCLUSIÓN.....	46
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	48

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA PSORIASIS

1.1.1 Epidemiología

La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, representando una de cada cinco consultas dermatológicas. Tiene una distribución universal, afecta a un 1-2% de la población mundial y muestra variaciones raciales, siendo más frecuente en la raza blanca, y variaciones geográficas, teniendo más prevalencia en los países escandinavos. Afecta igualmente a ambos sexos y puede aparecer a cualquier edad; no obstante, presenta dos picos de incidencia: el primero alrededor de los 20-30 años, y el segundo a los 50-60 años. Un inicio precoz de la enfermedad suele significar peor pronóstico, siendo en este caso la enfermedad más extensa, más severa y con peor respuesta al tratamiento.^[1]

1.1.2 Patogenia

Se trata de una enfermedad cutánea crónica y recidivante. Existen publicaciones que reconocen la asociación de la psoriasis con una serie de comorbilidades, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y enfermedades autoinmunes como vitíligo, alopecia o tiroiditis de Hashimoto, lo que lleva a considerarla como una enfermedad sistémica con manifestaciones predominantemente cutáneas. Esta asociación se entiende por la constante activación inflamatoria que sufren estos pacientes y por la presencia de auto anticuerpos que explican la relación con otras enfermedades autoinmunes. La psoriasis es considerada hoy en día dentro de un grupo denominado enfermedades inmunomediadas (IMDs=inmune-mediated disease).^[2,3,5]

A día de hoy, se establece que la vía IL-23/Th17 es la clave reguladora en esta enfermedad. Además de linfocitos T, otros fallos inmunológicos en las células dendríticas y en los linfocitos NK juegan un papel importante en la iniciación y mantenimiento de la psoriasis. Estos desequilibrios en el sistema inmune permiten la producción de mediadores inflamatorios y cofactores, que afectan en la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, produciendo una

hiperproliferación y una hiperplasia epidérmica, que da lugar a las lesiones características en esta enfermedad.^[1,5]

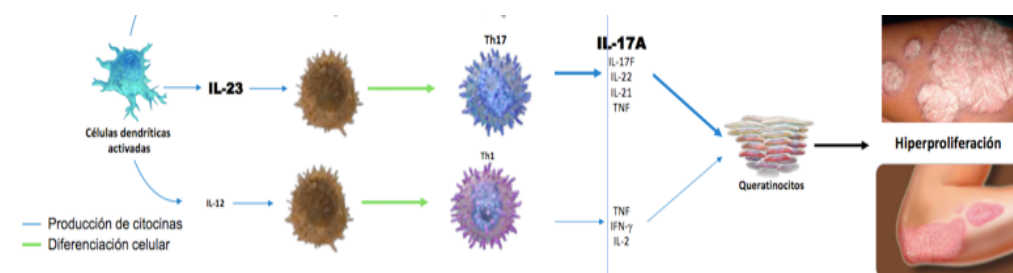


Figura 1. La IL-17A liberada por los linfocitos Th17 provoca la proliferación de los queratinocitos. (Fuente: *N Engl J Med.* 2009; 361:496-509) [20]

Aunque diversos estudios han demostrado la importancia del sistema inmune en la iniciación y el mantenimiento de la enfermedad, no se sabe aún cual es la causa exacta de la psoriasis, esto hace que también se consideren importantes factores genéticos, epigenéticos y ambientales.^[1,5]

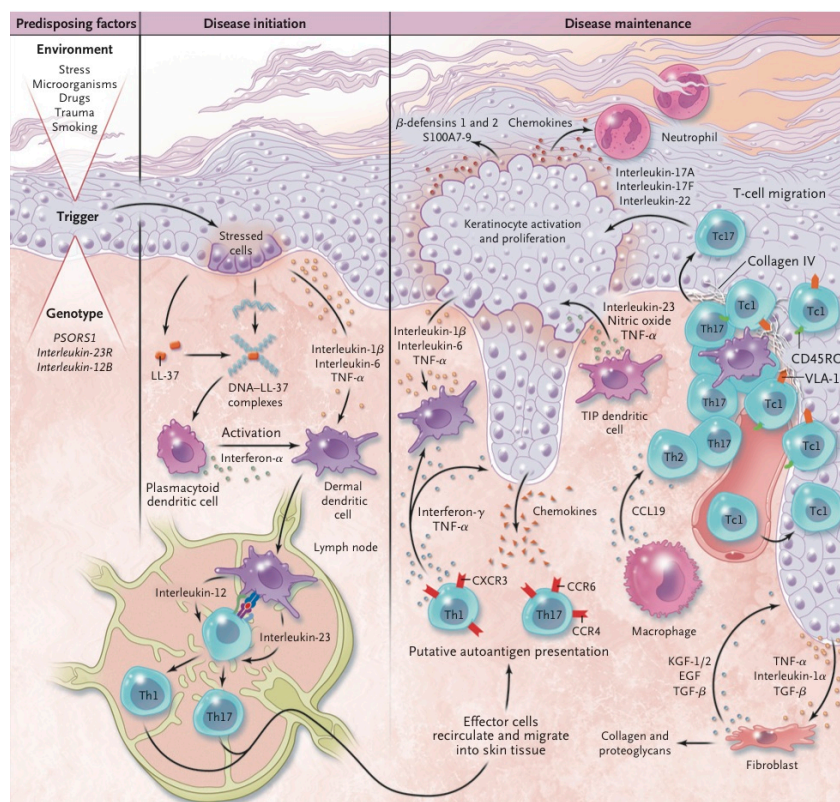


Figura 2. Etiopatogenia de la psoriasis. (Fuente: *N Engl J Med* 2009; 361:496-509) [20]

1.1.3 Características clínicas

La morfología de las lesiones psoriásicas en la piel es muy constante y se acompaña de hallazgos clínicos característicos. La lesión típica es una placa bien delimitada, cubierta de una escama plateada y con base eritematosa, es decir, una placa eritemato-escamosa. El *signo de Auspitz*, que se observa en estas lesiones cuando se procede a descamarlas, consiste en pequeños puntos hemorrágicos sobre la superficie eritematosa (por la papilomatosis típica a nivel microscópico), y el *fenómeno de Koebner*, por el cual observamos la aparición de lesiones de psoriasis en zonas sometidas a micro traumatismos como picaduras, roces o arañazos, son dos hallazgos clínicos muy característicos de esta enfermedad. El tamaño de las lesiones, sin embargo, es muy variable, desde pequeñas pápulas hasta grandes placas.^[1]



Figura 3. Signo de Auspitz. (Fuente: Atlas de Dermatología, Lachapelle JM. UCB Pharmaceuticals)^[21]



Figura 4. Fenómeno de Koebner. (Fuente: Dermatoweb atlas)^[22]

Existen diferentes formas clínicas de psoriasis: ^[1,6]

- Psoriasis en placas: típicamente presenta placas eritematosas con escamas plateadas en zonas extensoras de las extremidades, como codos o rodillas y en espalda, siendo muy frecuente la afectación en región lumbosacra y nalgas. Esta forma clínica es la más común y afecta al 85-90% de los pacientes.



Figura 5. Imagen de paciente con psoriasis en placas (Fuente: Dermatoweb atlas)^[22]

- Psoriasis guttata o psoriasis en gotas: se ve sobre todo tras alguna infección de vías respiratorias altas y presenta las lesiones en forma de gota repartidas por todo el cuerpo, sobre todo en tronco y espalda. Es más frecuente en niños y adolescentes.



Figura 6. Imagen de paciente con psoriasis guttata (Fuente: Servicio de Dermatología del HUB)

- Psoriasis pustulosa: presenta pequeñas pústulas no infecciosas, estériles, y se puede presentar de forma generalizada o localizada (palmoplantar o *acrodermatitis de Hallopeau*)



Figura 7. Imágenes de psoriasis pustulosa generalizada (izquierda) y localizada (derecha) ^[22]
(Fuente: Dermatoweb atlas)

- Psoriasis eritrodérmica: presenta una inflamación en forma de eritema con escamas por todo el cuerpo, cubriendo >90% de la superficie corporal, se acompaña de intenso prurito, edema y dolor. Es muy invalidante y uno de los pocos motivos de ingreso en dermatología.



Figura 8. Paciente con psoriasis eritrodérmica (Fuente: Dermatoweb atlas)^[22]

La afectación de las uñas es bastante frecuente, suele verse en 20-50% de pacientes e incluye pitting ungueal (depresiones puntiformes en la lámina ungueal), manchas en balsa de aceite, de aspecto amarillento e hiperqueratosis subungueal.^[1]

La afectación articular o artropatía psoriásica afecta al 30% de pacientes, es más frecuente si hay afectación ungueal y no siempre se acompaña de psoriasis cutánea. Produce una artritis dolorosa con varias formas de presentación (**Tabla 1**), siendo la más frecuente la artritis periférica asimétrica. La forma interfalángica distal es la forma más característica pero no la más frecuente.^[1,6]

Tabla 1. Formas de presentación de la artritis psoriásica

Forma	%	Características
Periférica asimétrica	80%	Afectación asimétrica de pequeñas articulaciones.
Periférica simétrica	5%	Afectación simétrica distal similar a artritis reumatoide.
Interfalángica distal	5%	Esta forma de afectación articular es casi patognomónica de artritis psoriásica.
Mutilante	5%	Afectación articular destructiva.
Espondilitis psoriática	5%	Afectación inflamatoria de columna similar a la espondilitis anquilopoyética.

La artritis psoriásica suele acompañarse de dactilitis, inflamación y edematización de todo el dedo, y entesopatía, produciendo una entesitis o inflamación de tendones y ligamentos de inserción.^[1]

1.1.4 Tratamiento

Actualmente no existe tratamiento curativo. Sin embargo, hay datos suficientes para considerar la psoriasis como una enfermedad sistémica, que determina una significativa reducción de la calidad de vida en los pacientes, con repercusiones en el ámbito físico, emocional, sexual y laboral-económico. Por todo esto, aunque se puede admitir que es incurable a día de hoy, no se debe dejar a ningún paciente sin tratamiento. Es una enfermedad incurable pero no intratable.^[1,7]

El objetivo del tratamiento es mejorar la vida del paciente, por un lado, permaneciendo el mayor tiempo posible sin lesiones: en este caso se habla de blanqueamiento de la psoriasis. Por otro lado, reduciendo el riesgo de padecer otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes asociadas a la psoriasis, como enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.^[1,2]



Figura 9. Influencia de la obesidad y los hábitos de vida no saludables en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis. (Fuente: Rev Colomb Reumatol 2013;20:228-236)^[23]

Un pilar fundamental en el tratamiento del paciente con psoriasis moderada-grave son los hábitos de vida saludable para evitar la obesidad y sus complicaciones: ejercicio habitual, evitar el tabaco y el alcohol y dieta sana y equilibrada.^[1]

Además existen diferentes formas de tratamiento médico: tratamiento tópico y tratamiento sistémico, que incluye fototerapia, tratamientos sistémicos clásicos y biológicos. Normalmente se administra el tratamiento en dos fases, la fase de inducción y la fase de mantenimiento, con el objetivo de eliminar o minimizar la afectación dérmica y las comorbilidades lo antes posible.^[8]

Las diferentes formas terapéuticas estarán indicadas en función de la severidad de la psoriasis. Los factores que influyen en esta última incluyen la extensión de la enfermedad, la localización de las lesiones, el grado de inflamación, la respuesta al tratamiento y el impacto en la calidad de vida. Existen escalas de valoración de la severidad que se utilizan para clasificar a los pacientes, así como para valorar la respuesta al tratamiento. Entre estas escalas destaca el score PASI (Psoriasis Area and Severity Index), que relaciona el tamaño, eritema, grosor y escamas presentes en el área afecta y otorga un número a cada paciente. Según esta puntuación dividimos la enfermedad en leve si el PASI es <5 , moderada si el PASI está entre 5 y 10 y grave cuando el PASI es >10 . En cuanto a la respuesta, el porcentaje de reducción en el PASI es la medida estándar para medir la efectividad de un tratamiento: se habla de PASI75 y PASI90 cuando se alcanza una mejoría del 75% o del 90%

respectivamente. Por otro lado, si el paciente no alcanza como mínimo un PASI50, se considera que no ha habido respuesta satisfactoria al tratamiento.^[8,9]

Para simplificar el cálculo del PASI, se han diseñado múltiples aplicaciones (app) gratuitas. Una de las más utilizadas es “Psoriasis 360” (Figura 10) que permite calcular el PASI en cinco sencillos pasos. Primero se selecciona la zona del cuerpo con lesiones, para en un segundo tiempo seleccionar el porcentaje de esa zona cubierto por lesiones. En un tercer y cuarto lugar, se elige la gravedad de la lesión, si es leve, moderada, grave o muy grave en función del eritema y de las escamas que presenta. Por último, se añade la gravedad del engrosamiento de la lesión y se obtiene un resultado entre 0 y 72.



Figura 10. Imágenes de la aplicación móvil para el cálculo del PASI.

A grandes rasgos, se puede considerar que los tratamientos locales están indicados en la psoriasis leve y los tratamientos sistémicos en la psoriasis moderada o grave; sin embargo, es importante destacar que para que se considere leve, moderada o grave, se tienen en cuenta otros muchos parámetros además del score PASI.^[1,8]

1.1.4.1 Tratamiento tópico

La terapia tópica representa el primer escalón en el tratamiento y dentro de este grupo los corticoides tópicos siguen siendo los fármacos más utilizados, solos o en combinación con otros principios activos. En la **Tabla 2** se resumen los diversos agentes tópicos que se disponen en el arsenal terapéutico.^[10]

Tabla 2. Agentes tópicos para el tratamiento de la psoriasis

Emolientes: Hidratantes grasas
Queratolíticos: Acido salicílico, urea
Alquitranes: Brea de hulla, antralina
Corticoides tópicos: en general de moderada y alta potencia
Retinoides tópicos: Tazaroteno
Derivados de la vitamina D: cacitriol, calcipotriol, tacalcitol
Inmunomoduladores: Pimecrolimus, tacrolimus

La hidratación de la piel es un pilar fundamental en el tratamiento de la psoriasis ya que la piel del paciente psoriásico tiende a la xerosis, por lo que existen líneas cosméticas específicas. Suelen llevar lípidos como la parafina líquida combinado con algún queratolítico como la urea. Mejoran la acción del resto de tratamientos tópicos.^[10]

Los queratolíticos disminuyen el grosor de la capa córnea de las placas eritemato-escamosas y son especialmente útiles en las formas cretáceas y en zonas palmoplantares. Los dos compuestos utilizados son el ácido salicílico que se utiliza

especialmente en vaselina y en loción para cuero cabelludo y la urea a altas concentraciones.^[10]

Los alquitranes se han dejado de utilizar y se usan casi exclusivamente para baños en pacientes ingresados y en champú para el cuero cabelludo.^[1,10]

Los corticoides tópicos revolucionaron en su momento el tratamiento de muchas enfermedades cutáneas y son uno de los principios activos más útiles y utilizados en el tratamiento de la psoriasis. El mecanismo de acción de los corticoides tópicos es múltiple, tienen actividad antiinflamatoria, antimitótica, inmunomoduladora y vasoconstrictora. Los corticoides tópicos se dividen en cuatro grupos según su potencia y como regla general se utiliza el esteroide más débil que pueda cumplir el objetivo, habitualmente en psoriasis se utilizan de potencia media-alta. Este tratamiento tiene dos problemas fundamentales: el primero, los efectos adversos, tanto locales como sistémicos, y el segundo, la taquifilaxia, es decir, pérdida de eficacia por su uso repetido; se ha visto que las lesiones en algunos pacientes se vuelven tolerantes y es necesario ir aumentando la dosis para conseguir el mismo efecto.^[1,10]

El tazaroteno es el primer retinoide tópico aprobado para el tratamiento de la psoriasis, normaliza la diferenciación de los queratinocitos, reduce la hiperplasia epidérmica y tiene poder antiinflamatorio, todo lo cual se traduce en disminución de la descamación, el grosor y en menor medida el eritema de la placa. Suele usarse combinado con corticoides tópicos para disminuir posibles efectos adversos como dermatitis irritativa y también se utiliza asociado a fototerapia.^[10]

Los derivados de la vitamina D inhiben la proliferación de los queratinocitos e inducen su diferenciación, poseen efecto antiinflamatorio e inhiben la síntesis de IL-2 por los linfocitos, IL-6 por las células endoteliales y la función presentadora de antígenos de la célula de Langerhans. Se utilizan tres sustancias: calcitriol, tacalcitol y calcipotriol, que se pueden aplicar aislados o en combinación con otras terapias tópicas. Uno de los fármacos más utilizados es una combinación de calcipotriol y betametasona (corticoide), ya que ambos derivados se potencian y permite administrar menor cantidad de corticoide.^[1,10]

Los inmunomoduladores son inhibidores de la calcineurina que bloquean la producción de IL-2 y otras citoquinas. Se utilizan sobre todo en zonas de piel fina.^[10]

1.1.4.2 Tratamiento sistémico

Entre los tratamientos sistémicos, se dispone de la fototerapia, la fotoquimioterapia (fototerapia asociada a agentes fotosensibilizantes), los agentes sistémicos convencionales o clásicos y los agentes biológicos (**Tabla 3**).^[1]

Tabla 3. Agentes sistémicos para el tratamiento de la psoriasis.

Fototerapia: PUVA, UVB
Tratamientos sistémicos convencionales: <ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Ciclosporina • Retinoides: Acitretina
Tratamientos biológicos: <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept • Infliximab • Adalimumab • Ustekinumab • Secukinumab • Ixekizumab

La fototerapia basa su eficacia en la observación del efecto beneficioso de la luz solar en los enfermos con psoriasis. Entre los distintos métodos de administración, cabe destacar la PUVAterapia, que combina la administración de psoralenos (P), medicamento que aumenta la sensibilidad frente a la radiación ultravioleta, y radiación ultravioleta A (UVA). Sin embargo, la PUVAterapia tiene algunos efectos secundarios, como mala tolerancia gastrointestinal o sensación de quemazón cutánea y efectos secundarios a largo plazo como el desarrollo de carcinomas especialmente espinocelulares. Otro método es el ultravioleta B de banda estrecha (UVB-NB

narrow band) que utiliza la franja de 296-311 nm de UVB disminuyendo el efecto carcinogénico de este tipo de radiación. No requiere la administración oral de psoralenos y la duración de las sesiones es menor por lo que es más cómoda y más segura para el paciente. No obstante, la PUVAterapia ha demostrado ser más eficaz.^[1]

Los tratamientos sistémicos convencionales, utilizados en psoriasis desde hace muchos años, supusieron un avance en el control de psoriasis moderada o grave en la que el tratamiento tópico o la fototerapia no eran suficientes, siendo en la actualidad la primera línea de tratamiento en estos casos.^[10]

El metotrexato es un análogo del ácido fólico que inhibe la dihidrofolato reductasa y la timidilato sintetasa, actuando como inmunomodulador al disminuir los niveles de ácido fólico y ácido timidílico necesarios para la síntesis de RNA y DNA. Además es un potente antiinflamatorio al aumentar la concentración tisular de adenosina. Está indicado en psoriasis moderada-grave, siendo de elección en artritis psoriásica. Es un fármaco no exento de efectos adversos por lo que requiere una monitorización basal y de seguimiento que incluya hemograma, perfil hepático y test de embarazo entre otras cosas.^[10]

La ciclosporina es un péptido derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que inhibe la calcineurina disminuyendo la producción de citoquinas, entre ellas IL-2, activadora de linfocitos T. Se utiliza en psoriasis moderada-grave siendo eficaz en la forma palmoplantar y pustulosa y es el tratamiento de elección en casos severos de eritrodermia psoriásica y en el tratamiento en mujeres embarazadas, donde el metotrexato está contraindicado por sus efectos teratógenos. Este tratamiento también requiere monitorización de perfil hepático, lipídico, perfil renal y tensión arterial debido a sus múltiples posibles efectos secundarios.^[10]

Los retinoides orales, como la acitretina reducen la proliferación, diferenciación y cornificación de las células epidérmicas. Están indicados en psoriasis moderada-grave, con mucha eficacia en formas eritrodérmicas, pustulosas localizadas o generalizadas y psoriasis palmoplantar. Se pueden utilizar también en combinación con la fototerapia en el método ReUVB, donde se utiliza acitretina en combinación con ultravioleta B o RePUVA, en la que se combina con psoralenos y ultravioleta A.

Este tratamiento también requiere analítica basal y de seguimiento que incluya hemograma, perfil hepático, lipídico y renal y test de embarazo debido a sus efectos secundarios. En mujeres en edad fértil exige contracepción durante el tratamiento y hasta 2 años después de finalizado, por lo que no es una buena alternativa para mujeres en esa franja de edad.^[10]

El reconocimiento de los factores inmunes en la psoriasis ha hecho que se desarrollen medicaciones dirigidas a interferir en los diferentes procesos de la inmunopatogénesis de la psoriasis: los tratamientos biológicos (**Tabla 4**)^[1]. Con la continua investigación sobre el papel del sistema inmune en la patogenia de esta y otras enfermedades, se considera este sistema la diana terapéutica más importante actualmente.

Tabla 4. Biológicos aprobados dirigidos a interferir en los mecanismos patogénicos de la psoriasis.

Tratamiento	Características	Actividad
Ustekinumab (Stelara [®])	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad IL-12/IL-23
Etanercept (Enbrel [®]) (Biosimilar: Benepali [®])	Proteína de fusión	Inhibe TNF- α e inhibe síntesis de múltiples citoquinas
Infliximab (Remicade [®]) (Biosimilar: Inflectra [®])	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad del TNF- α
Adalimumab (Humira [®])	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad TNF- α
Secukinumab (Cosentyx [®])	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad de IL-17A
Ixekizumab (Taltz [®])	Anticuerpo monoclonal	Inhibe la actividad de IL-17A

Los tratamientos biológicos están diseñados para bloquear de forma específica determinadas dianas moleculares relevantes en la patogenia de la psoriasis, por lo que presentan un perfil de eficacia/riesgo favorable. Ustekinumab, etanercept, infliximab, adalimumab, secukinumab e ixekizumab han sido aprobados por la

European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave en adultos. La elección del tratamiento biológico debe ser individualizada, teniendo en cuenta factores como la presencia de enfermedades concomitantes, artropatía psoriásica, edad, peso y riesgo de posibles efectos adversos, así como las características de la enfermedad, la respuesta a tratamientos previos y el grado de actividad en el momento de la prescripción. Otro factor a tener en cuenta es la exposición a tratamientos biológicos previamente ya que se ha descrito en diferentes estudios una mayor respuesta a los tratamientos biológicos la primera vez que el paciente se expone a ellos.^[10]

Cabe destacar que, aunque las nuevas guías americanas de tratamiento establecen la opción del tratamiento biológico como primera línea junto con los convencionales sistémicos, en España, según las últimas directrices (2013)^[7], los tratamientos biológicos están indicados de forma general en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis moderada-grave que no han respondido, tienen contraindicación o presentan intolerancia o efectos adversos a otro tratamiento sistémico convencional incluyendo ciclosporina, metotrexato o fototerapia.^[7,10]

Los biológicos han cambiado la historia de la enfermedad y la vida de muchos pacientes por su eficacia y seguridad siendo la mayor pega su elevado precio por lo que su uso está restringido a pacientes con psoriasis moderada-grave que hayan fracasado a otras líneas terapéuticas. La aparición de medicamentos biosimilares; actualmente existen biosimilares de infliximab (Inflectra®) y etanercept (Benepali®) quizás nos permita ampliar el número de pacientes tratados de una manera precoz.

Actualmente hay que tener muy en cuenta la farmacoeconomía para poder disfrutar de un sistema sanitario sostenible.

1.2 SECUKINUMAB: IL-17A COMO BLANCO TERAPEÚTICO

1.2.1 IL-17A como blanco terapéutico

El entendimiento de la patogénesis de la psoriasis avanzó con el descubrimiento de los linfocitos Th del tipo 17 (Th17), que regulan la inmunidad innata y adaptativa. La citoquina proinflamatoria IL-17A, además de ser el efector principal de estos linfocitos Th17, es también producida en pequeñas cantidades por otro tipo de

células como linfocitos CD8, neutrófilos, mastocitos y linfocitos NK. La familia de la interleuquina 17 incluye seis tipos (IL-17A a IL-17F) y estimula los queratinocitos para que secreten quimiocinas y otros mediadores proinflamatorios como IL-6 e IL-8 que reclutan células inflamatorias adicionales como neutrófilos, linfocitos Th17, células dendríticas y células linfoides innatas. Los estudios sugieren por tanto que la familia IL-17 y en particular la IL-17A actúa como una citoquina fundamental en la patogénesis de la psoriasis.^[13] Niveles elevados de IL-17A han sido detectados en la piel lesionada y sangre de pacientes con psoriasis y parece relacionarse incluso con la severidad de la enfermedad.^[13,14] Por lo anteriormente expresado, el bloqueo de la IL-17A interrumpe la transducción de señales inflamatorias y parece un blanco terapéutico acertado en la psoriasis. Por este motivo, han sido desarrollados nuevos agentes terapéuticos dirigidos contra esta interleuquina entre los que destaca el fármaco estudiado en este trabajo: secukinumab.

1.2.2 Secukinumab

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG1κ producido en células ováricas de hámster chino que actúa selectivamente sobre la IL-17A, que, como se ha mencionado anteriormente, juega un papel clave en la patogénesis de la enfermedad.^[11]



Figura 11. Secukinumab unido a IL-17A.

La eficacia y seguridad de secukinumab se ha evaluado en cuatro estudios de fase III, aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo y

etanercept, llevados a cabo en pacientes con psoriasis en placas moderada o grave. Además en otro estudio se evaluó un régimen terapéutico crónico en comparación con la pauta de “repetición del tratamiento en caso de necesidad”^[11].

Se han aprobado en España tres formas farmacéuticas de secukinumab: polvo para solución inyectable que cada vial contiene 150mg, solución inyectable en jeringa precargada que contiene 150mg en 1mL y solución inyectable en pluma precargada que contiene 150mg en 1mL. Todas las presentaciones son para administración subcutánea.^[11]

1.2.2.1 Eficacia

En el primer estudio, el estudio ERASURE^[13], se demostró la eficacia de secukinumab en dosis 150mg y 300mg frente a placebo en un periodo de 52 semanas en pacientes con psoriasis moderada-grave. En el segundo estudio, el estudio FIXTURE^[13] se demostró su eficacia frente a etanercept (dosis 50mg semanales). En el tercer estudio, el estudio FEATURE^[14], se demostró la eficacia y la administración exitosa de secukinumab en jeringa precargada, sosteniendo el uso de este dispositivo para permitir a los pacientes una mejora en el manejo de su enfermedad. En el cuarto estudio, el estudio JUNCTURE^[15], similar al anterior, se demostró la eficacia y facilidad de uso de una pluma precargada, también llamado autoinyector. La pluma precargada ofrece a los pacientes una mejora en el manejo de su enfermedad. En el quinto estudio, el estudio SCULPTURE^[16], se evaluó la posibilidad de administrar la terapia de mantenimiento con la pauta “repetición de la pauta en caso de necesidad” en vez de un régimen terapéutico con intervalos de dosis prefijados. Este estudio mostró claros beneficios en la administración del fármaco en intervalos fijos para mantener la eficacia.

1.2.2.1 Seguridad

Un total de 4498 pacientes han recibido secukinumab en los ensayos clínicos realizados para diversas indicaciones y en todos ellos se evaluó su seguridad. Las reacciones adversas más notificadas fueron las infecciones de vías respiratorias altas, con mayor frecuencia rinofaringitis y rinitis. La mayoría de naturaleza leve o

moderada. Otros efectos adversos descritos como frecuentes fueron herpes oral, rinorrea, diarrea y urticaria. Debido al mecanismo de acción del fármaco y a la participación de la IL-17 en la defensa de enfermedades microbianas mucocutáneas y su rol en la granulopoyesis, las candidiasis y la neutropenia son también efectos adversos frecuentes y esperables para este tratamiento.^[11]

Secukinumab está contraindicado en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a alguno de los excipientes, en pacientes con infecciones activas clínicamente importantes como tuberculosis activa y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal requiere una vigilancia estrecha ya que se han observado casos de exacerbaciones, algunas de ellas graves.^[11]

2.OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los inhibidores de la IL-17 son los últimos biológicos que han llegado al mercado y por lo tanto con los que menos experiencia de uso se tiene. Además, en Osakidetza existe una priorización para instaurar tratamientos biológicos, quedando secukinumab en tercera línea de tratamiento en pacientes en los que hayan fallado o estén contraindicados adalimumab y/o ustekinumab. Debido a esta limitación en la prescripción y uso clínico de esta molécula la mayor parte de los pacientes estudiados provienen de ensayos clínicos que tenían una duración en general de 52 semanas, periodo tras el cual debía suspenderse el fármaco o cambiar a otro tratamiento sistémico o biológico, según las directrices de Osakidetza. Esta “curiosa” pauta justifica este estudio ya que tener que suspender un fármaco a las 52 semanas no es la práctica habitual y se quería estudiar, además de la eficacia y seguridad del fármaco, como influía esto en la evolución de los pacientes. A pesar de las restricciones en su prescripción se ha conseguido reunir una muestra que permite valorar cómo funciona este nuevo fármaco biológico.

El objetivo principal de este trabajo es realizar un estudio descriptivo retrospectivo y valorar la respuesta de los pacientes con psoriasis moderada-grave a secukinumab, así como su evolución y los efectos adversos.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realiza un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo de la respuesta y complicaciones asociadas al tratamiento con secukinumab durante 52 semanas así como de la evolución post-tratamiento en pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave y tratados con el fármaco a estudio en el Hospital Universitario de Basurto (HUB).

3.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyen todos los pacientes tratados con secukinumab, con indicación para la psoriasis moderada-grave, ya sean pacientes tratados en el contexto de ensayo clínico (OPTIMISE, PROSE, CLEAR), como pacientes tratados desde la consulta conjunta de reumatología-dermatología por psoriasis resistentes a todos los tratamientos de primera, segunda y tercera línea. En general, se incluyen pacientes mayores de 18 años con capacidad de comprender y cumplir los requisitos del tratamiento, como la administración de inyecciones subcutáneas en su casa, y que presentan psoriasis en placas moderada-grave diagnosticada al menos tres meses antes del inicio del tratamiento. Entre los criterios de exclusión para el tratamiento con secukinumab se incluyen formas diferentes a la psoriasis en placas, pacientes tratados previamente con cualquier fármaco dirigido a la IL-17A, mujeres embarazadas o en edad fértil que no estén utilizando un método de barrera eficaz, pacientes con enfermedades inflamatorias activas, pacientes con enfermedades subyacentes graves y pacientes con infecciones sistémicas activas durante las dos últimas semanas. Se excluyeron del trabajo pacientes que recibieron el tratamiento por otra causa como espondilitis anquilopoyética o artritis psoriásica.

Se obtienen los datos de los pacientes tratados con el fármaco a través de la farmacia del Hospital Universitario de Basurto (HUB) y se estudian con la base de datos OSABIDE GLOBAL a la que se accede a través del personal del servicio de Dermatología del Hospital.

3.3 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se revisan las historias clínicas de los 17 participantes en el ensayo OPTIMISE, de los 19 participantes en el ensayo PROSE y de los 2 participantes en el ensayo CLEAR. También se obtiene desde la farmacia del Hospital la lista de todos los pacientes que reciben actualmente el tratamiento y se revisan sus historias. Todas las historias fueron revisadas empleando la plataforma de historia clínica electrónica OSABIDE GLOBAL, donde se analizan los evolutivos desde que comienzan con el tratamiento hasta el último evolutivo post-tratamiento.

3.4 RECOLECCIÓN Y REPRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Se recogen los datos obtenidos en una base de datos en Excel incluyendo las siguientes variables:

- Datos generales: número de historia, sexo, fecha de nacimiento, tipo de psoriasis, comorbilidades, fecha de diagnóstico de psoriasis y fecha de comienzo del tratamiento, así como tratamientos previos recibidos.
- PASIs: PASI inicial, PASIs a las 16 y 52 semanas y reducción del PASI en la semana 24.
- Efectos adversos presentados.
- Datos de la evolución post-estudio: se recogen los PASIs y los tratamientos recibidos después del estudio, en la fecha de fin (semana 52), a los 3 meses, a los 6 meses, al año y al año y medio.

3.5 ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realiza el análisis estadístico empleando el software IBM SPSS v23 y Stata SEv14 y se consideró un nivel de significación estadística si $p < 0,05$.

Las variables categóricas se describen mediante recuento y porcentajes; las variables cuantitativas, mediante la media (desviación estándar) y/o mediana (rango intercuartil), según corresponda.

Para el análisis de la asociación entre variables categóricas se emplea la prueba de Chi² de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según corresponda.

Para la comparación de las variables cuantitativas por grupos, se emplea la prueba t de Student, o la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en caso de no cumplirse las condiciones de aplicación de la primera.

4.RESULTADOS

4.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Como se observa en la **Figura 12**, de los 43 pacientes totales, 14 son mujeres (32,6% de los casos totales) y 29 son varones (67,4% del total)

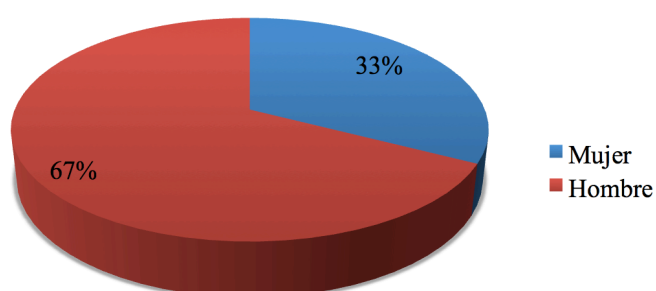


Figura 12. Distribución por sexo de los pacientes tratados con secukinumab en el HUB

4.2 EDAD AL DIAGNÓSTICO

Como aparece en la **Tabla 5**, la edad mínima fue 4 años y la edad máxima 66, la edad media fue de 25 años con una desviación estándar de 15 y una mediana de 20 años con un rango intercuartil de 24. En cuanto a la edad al inicio del tratamiento con secukinumab, la edad mínima fue de 18 años y la máxima de 69 con una media de 47 años y una desviación estándar de 13,71.

Tabla 5. Edades de los pacientes en el momento del diagnóstico de psoriasis y del tratamiento.

	N (n° pacientes)	Mínimo (años)	Máximo (años)	Media (años)	Desviación estándar (años)	Mediana (años)	Rango intercuartil (años)
Edad al diagnóstico	43	4	66	25,53	15,51	20	24
Edad al inicio del tratamiento	43	18	69	47	13,71	50	21

4.3 PRESENCIA DE COMORBILIDADES

Se analizó la presencia de comorbilidades en los pacientes tratados con secukinumab: se recogió la presencia o ausencia de tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipemia, cardiopatía isquémica, arritmias, hipotiroidismo, asma, alergias, celiaquía, migrañas, trastornos psiquiátricos, artropatía psoriásica, uveitis e infección tuberculosa detectada por prueba de tuberculina. Se vió que de la muestra de 43 pacientes, 37 presentaban al menos una comorbilidad y solo 6 pacientes no presentaron ninguna. 25 pacientes presentaron una o dos comorbilidades, 11 pacientes presentaron tres o cuatro comorbilidades y 1 paciente presentó hasta cinco comorbilidades.

La patología asociada más frecuentemente encontrada es el tabaquismo con un porcentaje de 44,2% de fumadores o exfumadores en la muestra. La dislipemia es la segunda comorbilidad más frecuentemente encontrada con un 23,3% de pacientes dislipémicos. El tercer lugar lo ocupa la hipertensión arterial con 16,3% de pacientes hipertensos (**Figura 13**).

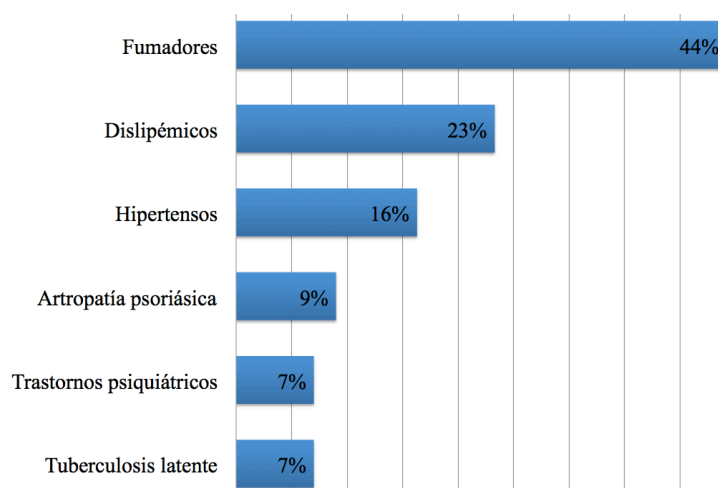


Figura 13. Distribución de las comorbilidades más frecuentes

Cabe destacar que un 9% de los pacientes estudiados presentaban artropatía psoriásica, un 7% trastornos psiquiátricos y que un 7% tuvieron que recibir quimioprofilaxis para tuberculosis por prueba de tuberculina positiva antes del inicio del tratamiento biológico con secukinumab.

4.4 TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS

Se recogieron datos sobre el tratamiento previo recibido antes de iniciar el tratamiento con secukinumab. Se dividió el tratamiento en tópico, fototerapia, tratamientos sistémicos convencionales y tratamientos biológicos y se recogió información sobre estos apartados.

El 100% de los pacientes estudiados había recibido previamente tratamientos tópicos, un 67,4% había sido tratado con fototerapia, un 62,8% recibió tratamientos sistémicos convencionales y un 23,3% recibió algún tratamiento biológico previo **(Figura 14)**.

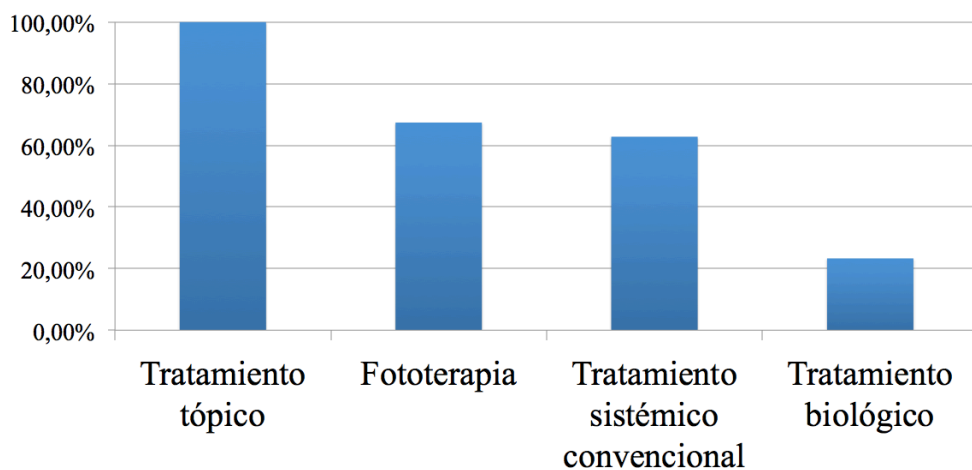


Figura 14. Distribución de los tratamientos previos recibidos

Como se muestra en la **Figura 15**, de los 27 pacientes (63%) que habían recibido tratamiento sistémico convencional previo, 56% recibieron solo un tratamiento, 33% habían recibido previamente dos tratamientos diferentes y 11% habían recibido hasta tres tratamientos diferentes previamente.

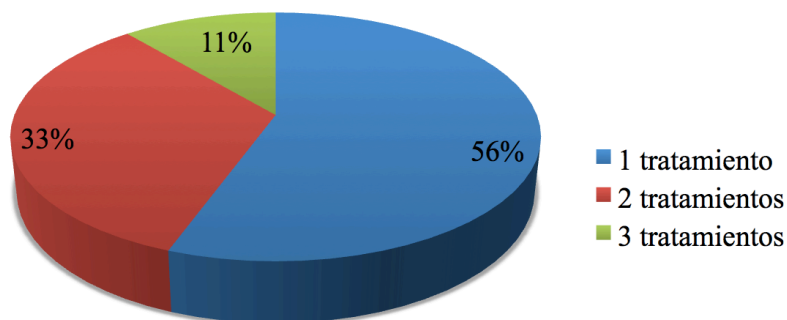


Figura 15. Número de tratamientos sistémicos convencionales recibidos.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento sistémico convencional previamente, la ciclosporina fue el fármaco empleado en un 70,4% de los pacientes, el metotrexato en un 48,1% y la acitretina en un 37% (**Figura 16**).

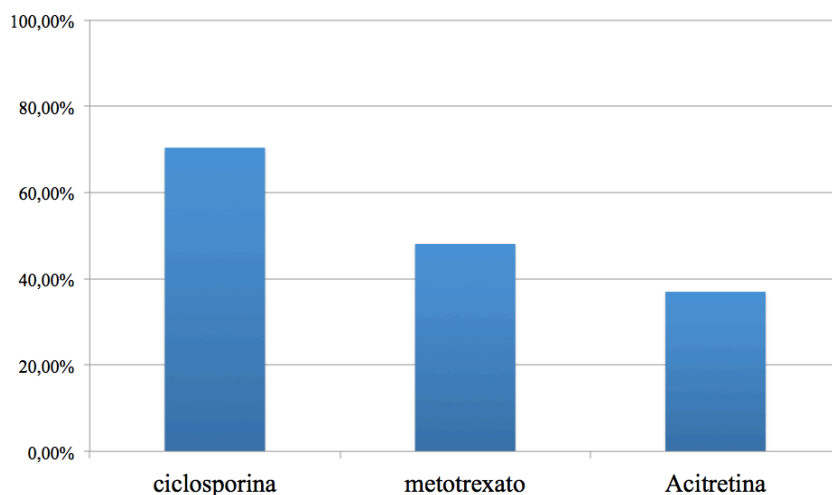


Figura 16. Distribución de los fármacos empleados como tratamiento sistémico convencional.

De la misma manera, como se puede ver en la **Figura 17**, entre los pacientes que recibieron tratamiento biológico previamente (10 pacientes, 23%), 50% habían recibido solo uno, 10% había recibido dos biológicos diferentes y 40% llegaron a recibir hasta tres biológicos diferentes.

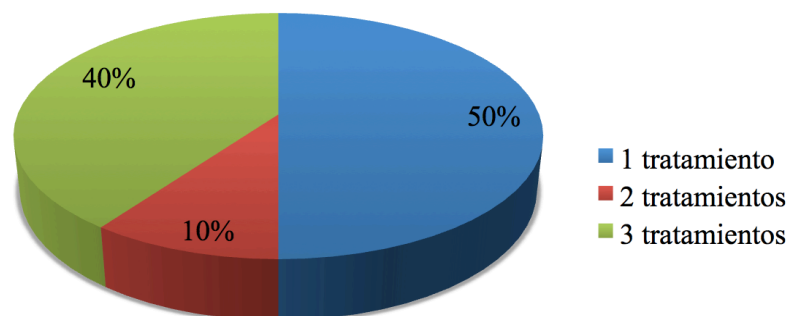


Figura 17. Número de tratamientos biológicos recibidos.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento biológico previo, ustekinumab (Stelara®) fue empleado en un 60% de pacientes, etanercept (Enbrel®) en un 50%, adalimumab (Humira®) fue empleado en 40% de ellos, efalizumab (Raptiva®) en un 30% y golimumab (Simponi®) en un 10% (**Figura 18**).

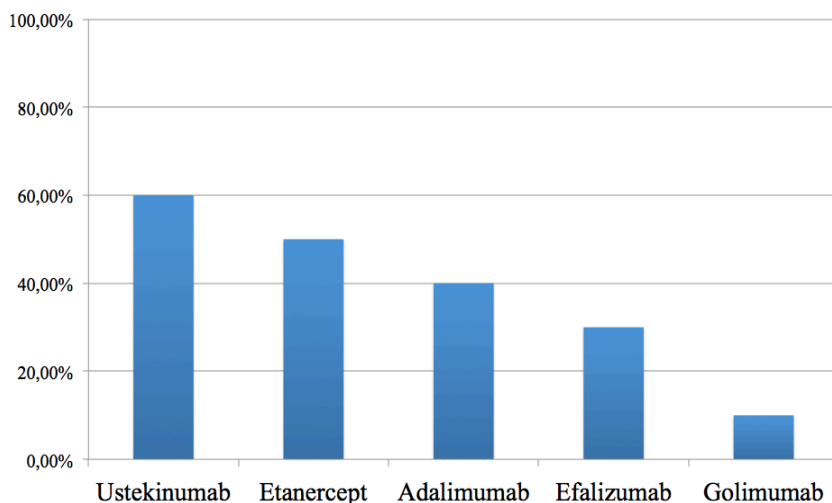


Figura 18. Distribución de los fármacos empleados como tratamiento biológico.

4.5 EVOLUCIÓN DEL PASI DURANTE EL TRATAMIENTO

Se analizó el PASI de los pacientes al inicio del tratamiento, a las 16 semanas y a las 52 semanas y se clasificó a los pacientes según su score en psoriasis leve (<5), moderada (5-10) y grave (>10).

4.5.1 PASI inicial

Como se observa en la **Tabla 6**, la media del PASI inicial en los pacientes es de 21,99 con una desviación estándar de 9,64.

Tabla 6. PASI al inicio del tratamiento.

	N (nº pacientes)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASI inicial	43	4	61,8	21,99	9,64

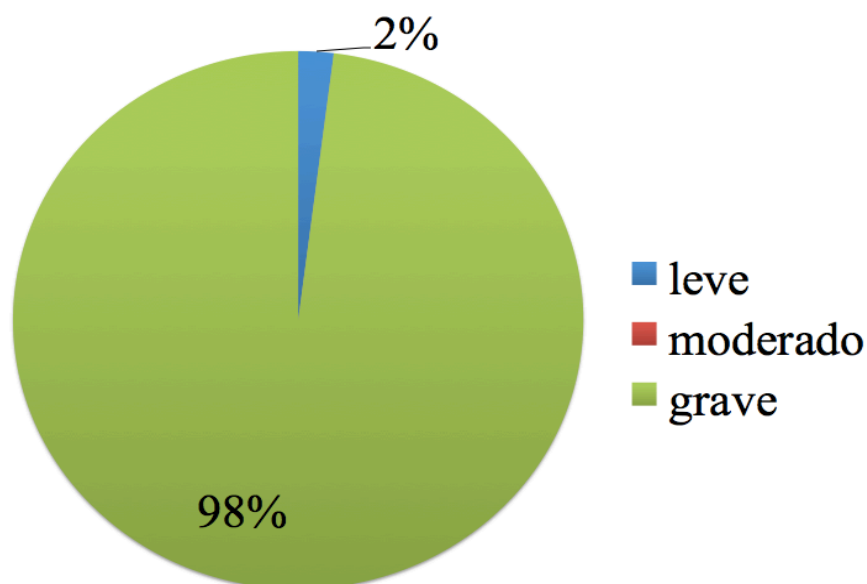


Figura 19. Distribución de los pacientes según gravedad al inicio

4.5.2 PASI 16 semanas

Como se observa en la **Tabla 7**, la media del PASI a las 16 semanas en los pacientes es de 1,35 con una desviación estándar de 1,56.

Tabla 7. PASI a las 16 semanas de tratamiento.

	N (nº pacientes)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASI 16 semanas	43	0	5,6	1,35	1,56

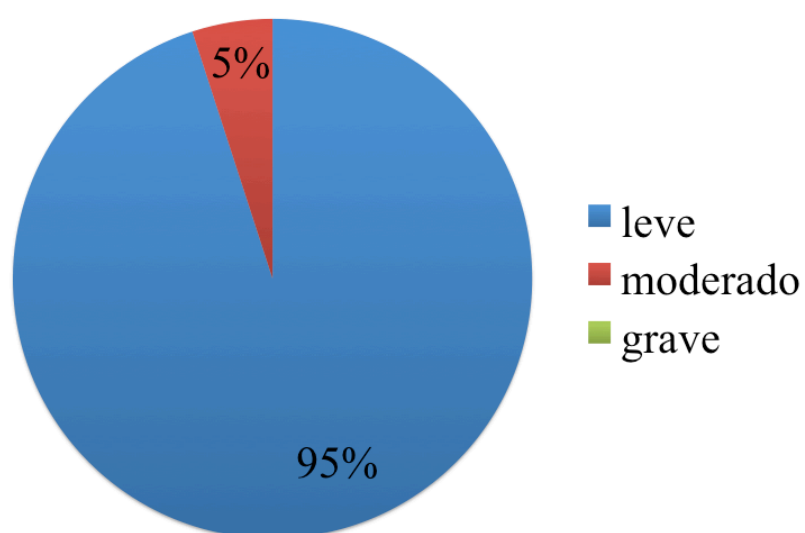


Figura 20. Distribución de los pacientes según gravedad en la semana 16

4.5.3 PASI 52 semanas

Como se observa en la **Tabla 8**, la media del PASI a las 52 semanas en los pacientes es de 2,5 con una desviación estándar de 3,94. También se puede observar que en la semana 52 la muestra se redujo a 40 pacientes ya que 3 abandonaron el estudio, uno por no cumplir los criterios de inclusión del estudio OPTIMISE, otro por desaparecer y el último se tuvo que interrumpir el tratamiento antes de llegar a 52 semanas y se cambió por mala respuesta a ixekizumab.

Tabla 8. PASI a las 52 semanas de tratamiento.

	N (nº pacientes)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASI 52 semanas	40	0	18,2	2,5	3,94

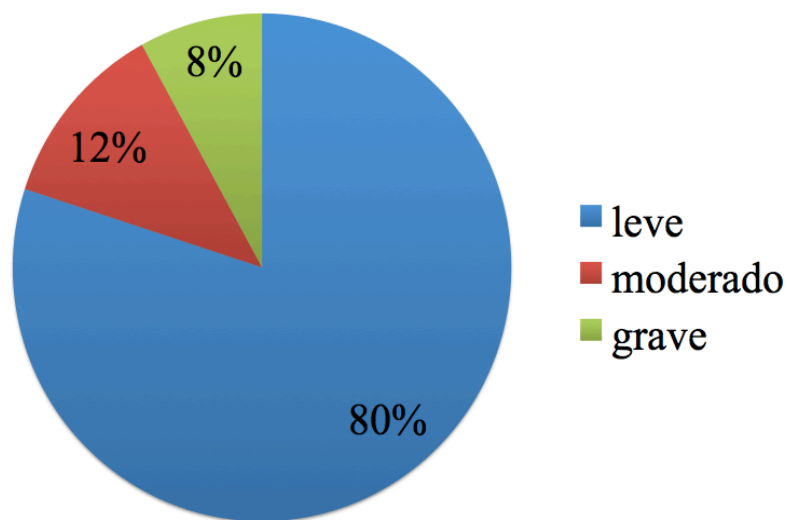


Figura 21. Distribución de los pacientes según gravedad en la semana 52

4.5.4 Evolución del PASI absoluto

En la **Figura 22** se expone una gráfica donde se observa la evolución de la media de los PASIs durante el tratamiento con secukinumab desde el inicio hasta la semana 52.

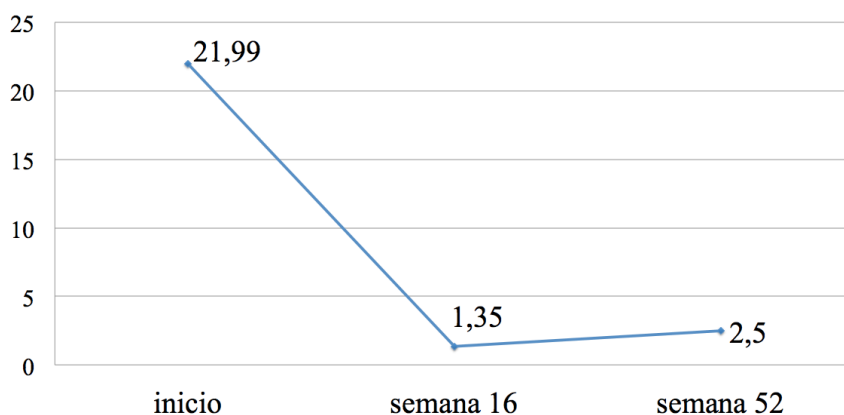


Figura 22. Evolución del PASI durante el tratamiento con secukinumab

Además se calculó el porcentaje de reducción del PASI respecto al PASI inicial en la semana 16, en la semana 24 y en la semana 52 y se clasificó a los pacientes según si obtuvieron o no una reducción del 75% del PASI (PASI75) o 90% del PASI (PASI90) en la semana 16 y semana 52.

Como vemos en la **Tabla 9**, la media de reducción del PASI en la semana 16 es de 93%, en la semana 24 de 95% y en la semana 52 de 87%.

Tabla 9. Porcentaje de reducción del PASI.

	Semana 16	Semana 24	Semana 52
Reducción media del PASI	93%	95%	87%

En cuanto a los PASI75 y PASI90 a las 16 semanas se obtienen los siguientes resultados:

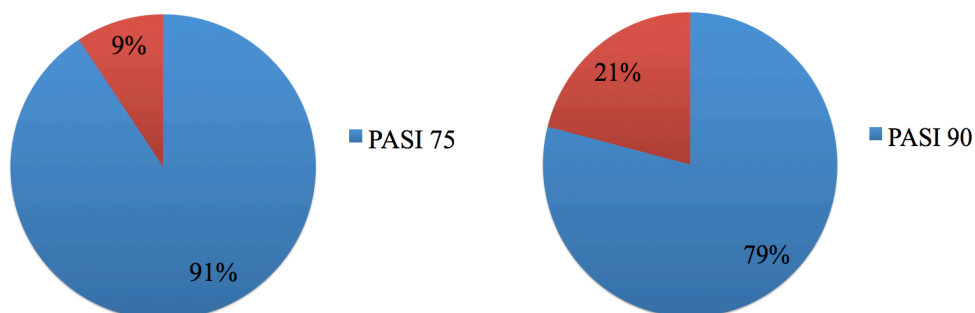


Figura 23. Distribución de pacientes que obtienen PASI 75 y PASI 90 en semana 16

Como vemos en la **Figura 23**, en la semana 16 el 91% de los pacientes obtuvieron un PASI75 y un 79% obtuvieron el PASI90.

Y a las 52 semanas de tratamiento las cifras para el PASI75 y PASI90 son como siguen:

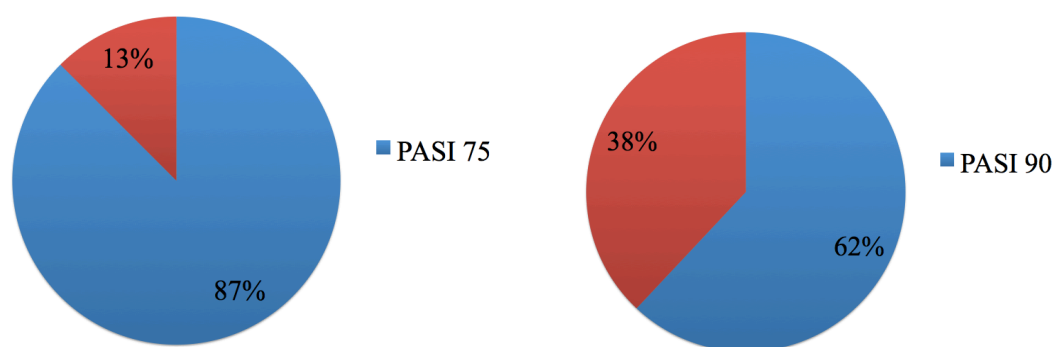


Figura 24. Distribución de pacientes que obtienen PASI 75 y PASI 90 en semana 52.

Como vemos en la **Figura 24**, en la semana 52, 87% de los pacientes obtuvieron un PASI75 y 62% obtuvieron el PASI90.

4.5.5 Evolución del PASI en función del tratamiento previo recibido

Por otro lado, se analiza la obtención o no del PASI75 y PASI90 en la semana 16 y 52 en función del tratamiento previo recibido. Se objetivaron diferencias significativas en el grupo que recibió previamente tratamiento biológico. Entre los pacientes que consiguen el PASI75 en la semana 16 y 52, la mayoría (82% y 86% respectivamente) era “naive” para tratamiento biológico, es decir que nunca había recibido ningún biológico (**Figura 25**).

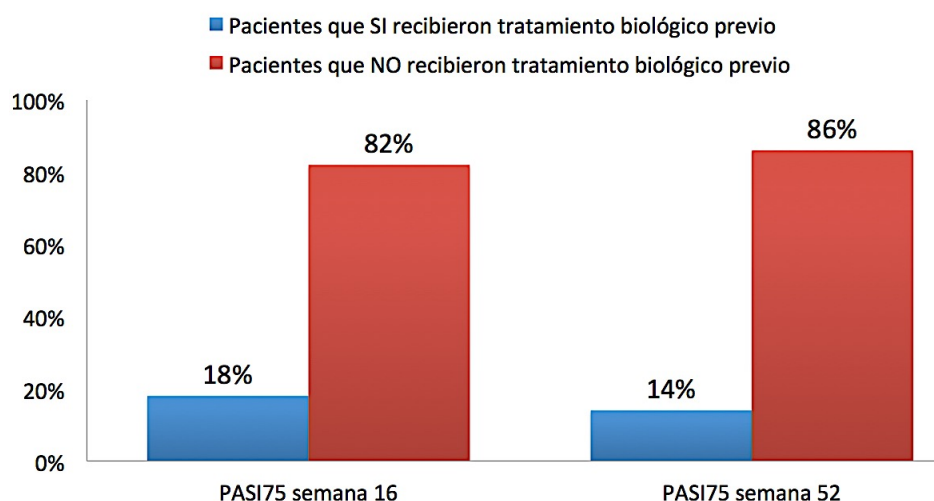


Figura 25. Distribución de pacientes que obtienen PASI75 en semana 16 y 52 en función del tratamiento previo recibido.

4.6 EFECTOS ADVERSOS

Se revisaron los siguientes efectos adversos:

- cuadros de vías respiratorias superiores (“catarro”, rinitis...)
- faringoamigdalitis
- malestar general (artralgias inespecíficas, mialgias, apatía,...),
- náuseas o vómitos
- cefalea
- candidiasis (orofaríngea, vaginal o intertrigo)
- infección dental
- otras infecciones bacterianas (infección del tracto urinario, otitis media aguda, foliculitis, piodermatitis)
- otras infecciones víricas (herpes, condilomas o conjuntivitis)
- psoriasis paradójica

Como se observa en la **Figura 26**, de los 43 pacientes, 38 (88,3%) presentaban al menos un efecto adverso y solo 5 (12,7%) pacientes no presentaron ninguno. El efecto adverso más frecuentemente encontrado fue un cuadro “catarral” de vías respiratorias superiores con un porcentaje de 72,1%. Las infecciones, agrupando en este grupo faringoamigdalitis, infección del tracto urinario, otitis media externa, foliculitis, piodermatitis, infección dental, candidiasis e infecciones víricas, fueron, con

un porcentaje de 62,8%, los efectos adversos más encontrados tras los cuadros de vías altas. El tercer lugar lo ocupa el malestar general, definido como artralgias inespecíficas, mialgias o apatía, y la cefalea con un porcentaje de 23,3%. Por último, se ha observado que un 7% de los pacientes presentaron náuseas o vómitos.

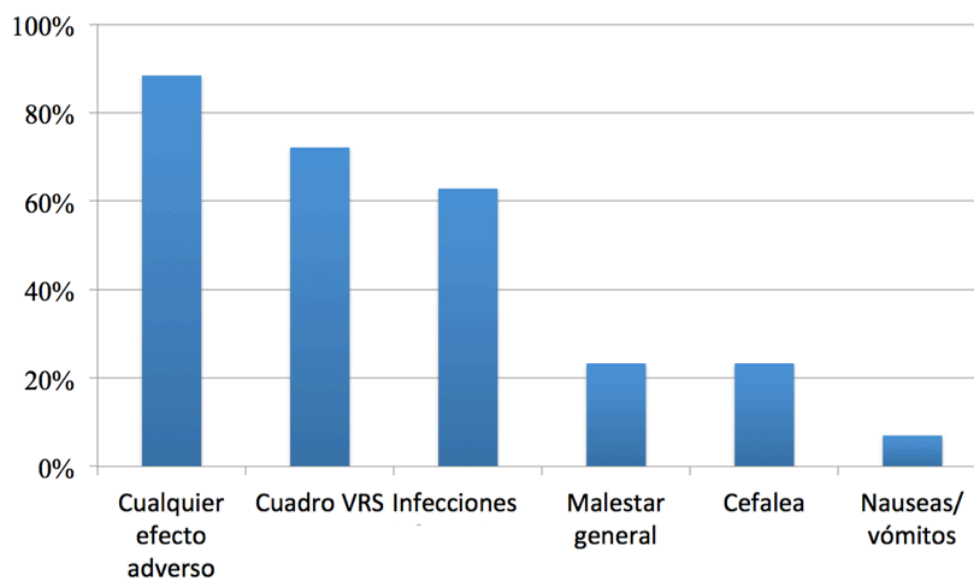


Figura 26. Distribución de efectos adversos

Cabe destacar que un 11,6 % de los pacientes estudiados presentaron candidiasis, efecto adverso muy relacionado con el fármaco por su mecanismo de acción y que un paciente tuvo psoriasis paradójica, en forma de psoriasis pustulosa palmoplantar (Figura 27).



Figura 27. Imágenes de paciente con psoriasis pustulosa palmoplantar como forma de psoriasis paradójica durante el tratamiento con secukinumab. (Fuente: Servicio de Dermatología del HUB)

4.7 EVOLUCIÓN POST-ESTUDIO

A la semana 52 de tratamiento, se dan por terminados los ensayos y los datos tras esta fecha se consideran evolución post-estudio, incluyendo los pacientes que no provenían de un ensayo clínico. Se recogen datos del PASI y el tratamiento recibido a partir de esa fecha en el mes 0, que equivale a la visita de la semana 52, a los 3 meses y a los 6 meses. Aunque algunos pacientes han tenido un seguimiento mayor el punto de corte se ha establecido a los 6 meses post-estudio porque la mayoría de los pacientes tenían ese seguimiento completo.

4.7.1 Fin de estudio (mes 0)

Como ya hemos observado en la **Tabla 8**, la media del PASI al final del estudio es de 2,5 con una desviación estándar de 3,94. El 80% de los pacientes presentaban una psoriasis leve, el 12% moderada y un 8% psoriasis grave (**Figura 21**).

En cuanto al tratamiento recibido tras la finalización del estudio, en la **Figura 28** se muestra la distribución de tratamiento.

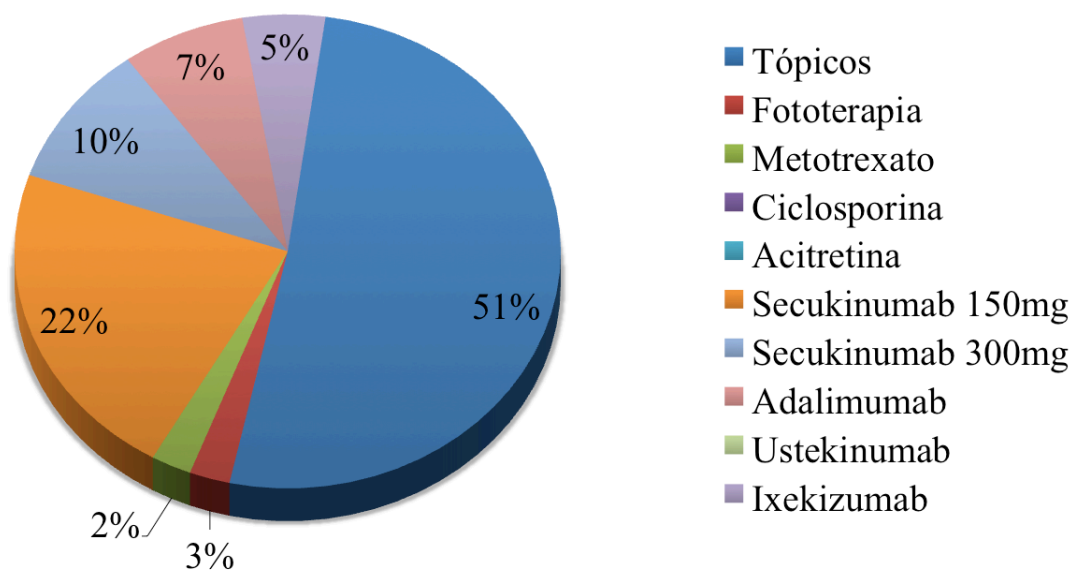


Figura 28. Tratamiento recibido al final del estudio

4.7.2 Evolución post-estudio mes 3

Como se observa en la **Tabla 10**, la media del PASI a los tres meses es 5,3 con una desviación estándar de 6,85.

Tabla 10. PASI a los tres meses post-estudio.

	N (nº pacientes)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASI 3 meses post	31	0	25	5,3	6,85

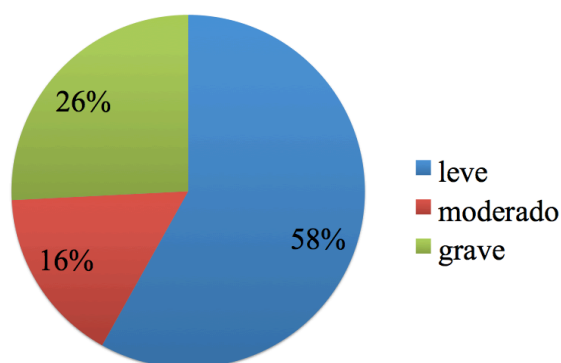


Figura 29. Distribución de los pacientes según gravedad a los tres meses post-estudio

En cuanto al tratamiento recibido a los tres meses del estudio, en la **Figura 30** se muestra la distribución de tratamiento.

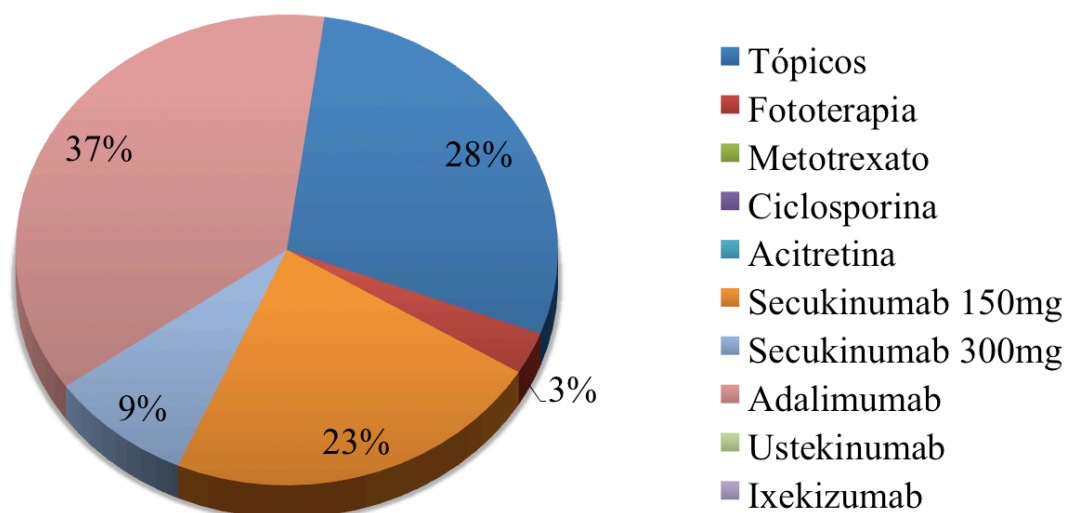


Figura 30. Tratamiento recibido a los tres meses post-estudio

4.7.3 Evolución post estudio mes 6

Como se observa en la **Tabla 11**, la media del PASI a los seis meses es 5,1 con una desviación estándar de 9,4.

Tabla 11. PASI a los seis meses post-estudio.

	N (nº pacientes)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASI 6 meses post	26	0	44	5,1	9,4

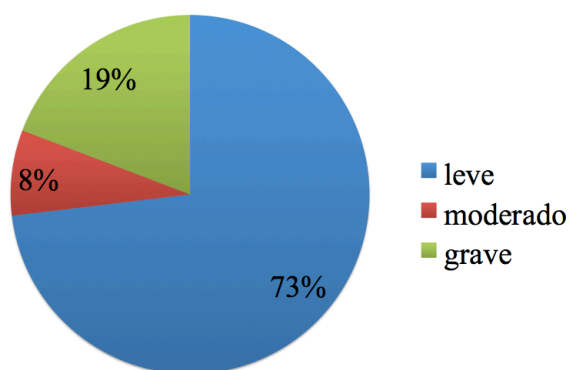


Figura 31. Distribución de los pacientes según gravedad a los seis meses post estudio

En cuanto al tratamiento recibido a los seis meses del estudio, en la **Figura 32** se muestra la distribución de tratamiento.

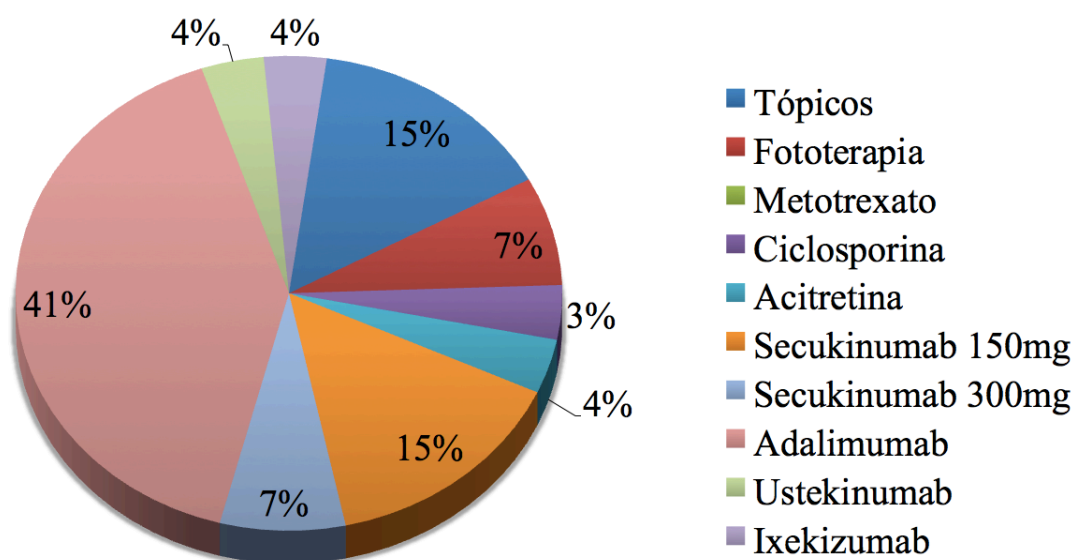


Figura 32. Tratamiento recibido a los seis meses post-estudio

4.7.4 Evolución global post-estudio según tratamiento recibido

Como se resume en la **Figura 33**, de los 21 pacientes (51%) que permanecieron solo con tratamiento tópico a demanda al acabar el estudio, la media de PASI empeoró de 1,68 a 5,64 en tres meses. A los 3 meses, 9 pacientes de los 21 empezaron un tratamiento. De estos, el 100% recibió tratamiento con adalimumab. De los 12 pacientes restantes, 10 continúan solo con tratamiento tópico a demanda y la media del PASI a los 6 meses es de 4,14. A los 6 meses, 3 pacientes recibieron tratamiento sistémico, 2 adalimumab y 1 fototerapia, 4 continúan con tratamiento tópico a demanda y 3 se pierden en el seguimiento.

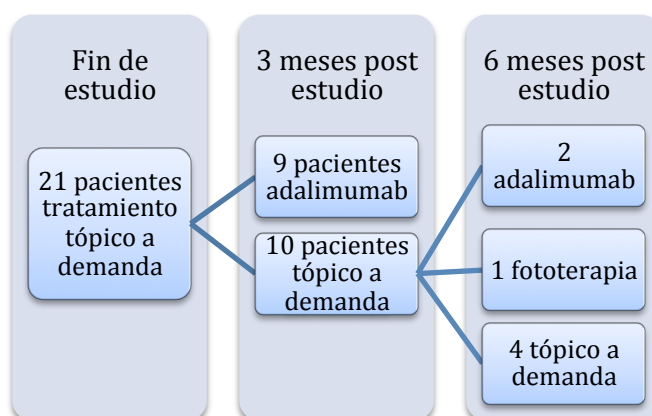


Figura 33. Evolución de los pacientes que inicialmente recibieron solo tratamiento tópico a demanda. A los 3 meses, se pierden 2 pacientes en el seguimiento y a los seis meses se pierden 3 pacientes.

En cuanto a los 9 pacientes que recibieron secukinumab 150mg (22%) al acabar el estudio, la media del PASI pasó de 0,53 a 3 en tres meses. A los 3 meses, 8 continuaron el tratamiento con dosis a 150mg y 1 cambió a secukinumab 300mg. A los 6 meses la media del PASI es 2,62, 6 pacientes persisten con el mismo tratamiento, 1 cambió de tratamiento a adalimumab y 1 se pierde en el seguimiento (**Figura 34**).

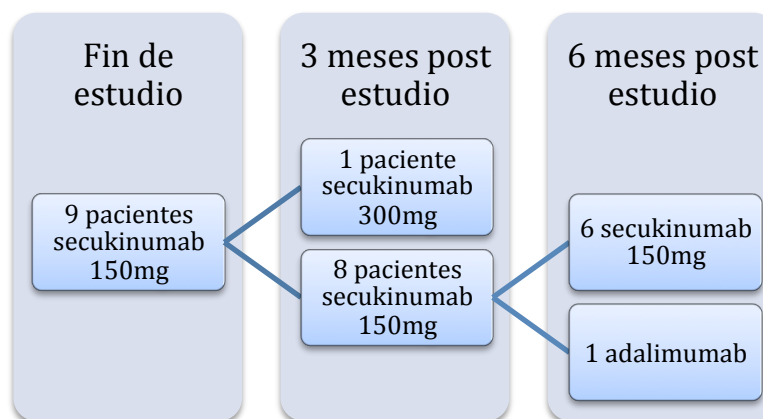


Figura 34. Evolución de los pacientes que inicialmente recibieron secukinumab 150mg. A los 6 meses, se pierde 1 paciente en el seguimiento.

De los 4 pacientes que recibieron secukinumab 300mg (10%) al acabar el estudio, la media del PASI pasó de 3,5 a 5,9 en tres meses. A los 3 meses, 3 pacientes siguen con el tratamiento y 1 cambia a adalimumab. A los 6 meses, la media del PASI es 18, 1 paciente empieza a tratarse con ixekizumab y 2 pacientes siguen en tratamiento con secukinumab 300mg (**Figura 35**).

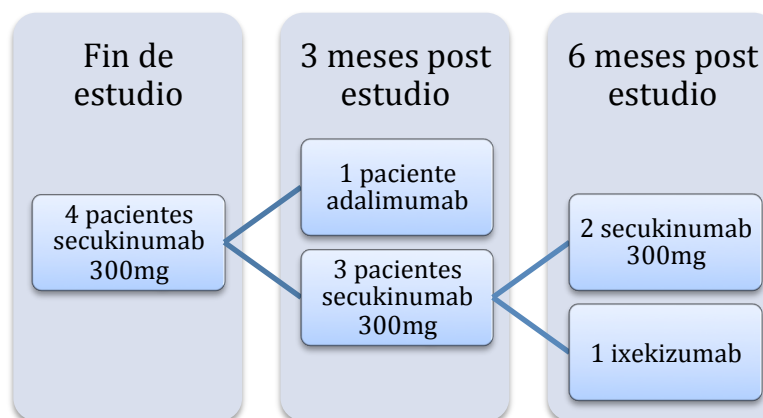


Figura 35. Evolución de los pacientes que inicialmente recibieron secukinumab 300mg.

En relación a los 3 pacientes que recibieron adalimumab (7%) al final del estudio, la media del PASI pasó de 10,3 a 5,8 en tres meses. A los 3 meses, 2 pacientes siguieron con el mismo tratamiento y 1 paciente cambió a secukinumab 300mg. A

los 6 meses , solo se encuentran datos de un paciente que sigue con este tratamiento y tiene un PASI 0 (**Figura 36**).

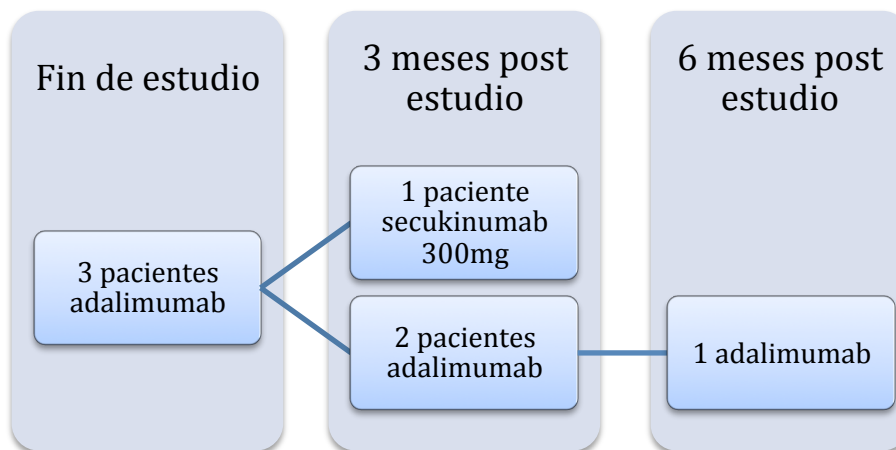


Figura 36. Evolución de los pacientes que inicialmente recibieron adalimumab. En el mes 6 se pierde un paciente en el seguimiento

En la **Figura 37**, se resume la trayectoria de los pacientes en el seguimiento post-estudio:

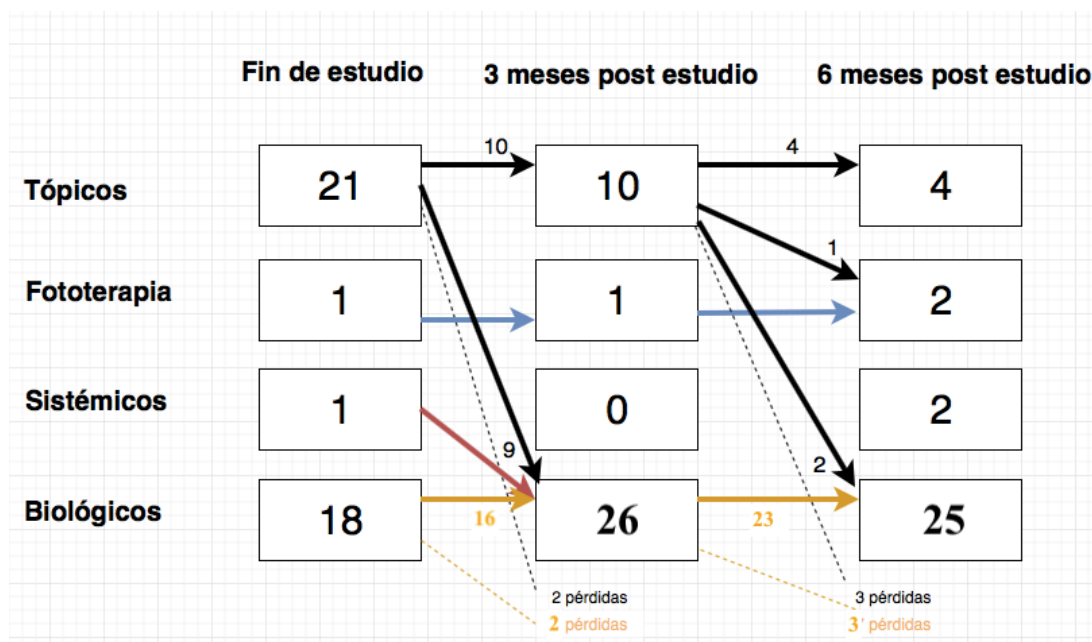


Figura 37. Evolución post-estudio.

Se presenta en la **Figura 38** la evolución del PASI de los pacientes estudiados desde el final del estudio hasta los seis meses en función del tratamiento recibido al finalizar el estudio.

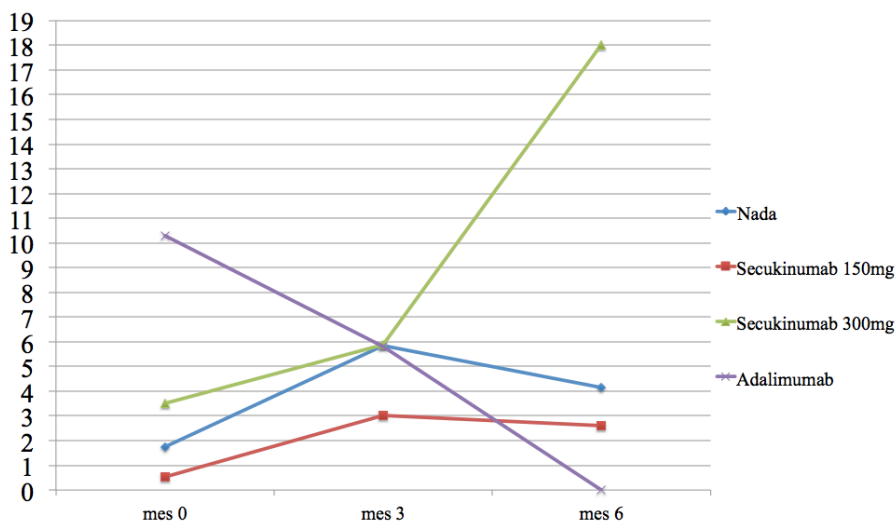


Figura 38. Evolución del PASI según tratamiento recibido

5.DISCUSIÓN

5.1 DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD AL DIAGNÓSTICO

Comparando los resultados obtenidos en el HUB con los datos que aparecen en los ensayos que demuestran la eficacia de secukinumab^[13-16], se observa que coinciden los resultados obtenidos en cuanto a la distribución por sexo; ya que en ambos se ha visto que el mayor porcentaje de los casos eran hombres. Esto se debe a que un requisito para el tratamiento con secukinumab es presentar una psoriasis moderada-grave y esta última es más frecuente en varones.

En cuanto a la edad al diagnóstico, los datos coinciden con la epidemiología de la enfermedad, ya que la media de edad al diagnóstico en los pacientes analizados es de 25,53 y uno de los picos de incidencia de psoriasis descritos en la literatura es entre los 20 y 30 años.

La edad media al inicio del tratamiento en el estudio realizado es de 47 años, dato que también coincide con la edad media de los ensayos realizados con secukinumab^[13-16], donde la media de edad es en torno a 45 años.

En cuanto al tiempo desde el diagnóstico de psoriasis, también se han obtenido cifras muy similares, se observa que en los ensayos es en torno a 19 y 20 años y en el estudio realizado es de 22 años.

Por último, la media de PASI al inicio del tratamiento en los pacientes de los ensayos de secukinumab^[13-16] es 22,46 y en el estudio realizado es 21,99.

Por lo tanto, los datos generales de los pacientes de la muestra estudiada son comparables a los de los ensayos realizados con secukinumab.

5.2 DISTRIBUCIÓN SEGÚN COMORBILIDADES

En cuanto a las comorbilidades observadas, la mayoría de los pacientes asocian tres de los factores de riesgo cardiovascular más importantes: tabaquismo, dislipemia e hipertensión arterial. Como se ha mencionado en el apartado de patogenia, hay evidencia suficiente para considerar el tabaquismo como un factor ambiental desencadenante de la enfermedad y para asociar la psoriasis con enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico, estimando la psoriasis como una enfermedad sistémica. El estudio apoya estas hipótesis, observándose un porcentaje alto de pacientes fumadores en la muestra y un aumento de factores de riesgo cardiovascular asociados con la constante inflamación que sufren los pacientes con psoriasis.

Sin embargo, la asociación descrita con otras enfermedades autoinmunes no se ha visto reflejada en este estudio ya que el porcentaje de pacientes con otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo o celiaquía fue muy bajo.

En cuanto al porcentaje de pacientes que presentaba artropatía psoriásica, se determina un número menor en la muestra (9,3%), que en los ensayos^[13-16] realizados con secukinumab (19,2%).

5.3 TRATAMIENTOS PREVIOS RECIBIDOS

Según los datos analizados, todos los pacientes recibieron tratamientos tópicos previos al estudio. Este tratamiento supone el primer escalón terapéutico de la psoriasis y el tratamiento en caso de psoriasis leve. De media, pasaron 22 años desde el diagnóstico de psoriasis en estos pacientes y el comienzo del tratamiento con secukinumab, por lo que es adecuado pensar que los pacientes estudiados

presentaron periodos de mejoría de su enfermedad siendo suficiente el tratamiento tópico o que han utilizado tratamientos tópicos concomitantemente con otras terapias en el curso de su psoriasis.

Por su parte, la fototerapia es el segundo tratamiento más frecuentemente recibido por los pacientes, ya que se considera el segundo escalón terapéutico.

En cuanto al tratamiento sistémico convencional, se recoge que un 63% recibió al menos uno previamente. En los ensayos realizados con secukinumab^[13-16], se observa una cifra parecida de pacientes que recibieron tratamientos sistémicos convencionales previos (53%). Según las guías de tratamiento existentes, se pueden utilizar indistintamente los tres tratamientos sistémicos convencionales aprobados para la psoriasis: metotrexato, ciclosporina y acitretina. En el ensayo JUNCTURE^[15], el fármaco más utilizado previamente fue el metotrexato mientras que en el estudio realizado en el HUB es la ciclosporina.

En el caso de los biológicos, el porcentaje de pacientes que recibió un tratamiento biológico previamente fue menor tanto en el estudio realizado (23%) como en los ensayos^[13-16] del fármaco (26,3%), esto se debe a que algunos ensayos excluían a los pacientes que hubieran usado biológicos previamente y que, generalmente, los biológicos quedan en tercera o cuarta línea de tratamiento, cuando existe contraindicación o fracasan otras líneas terapéuticas. De la misma manera que con los sistémicos clásico, las guías aprueban el uso de adalimumab, etanercept, infliximab y ustekinumab indistintamente. En los pacientes analizados, al igual que en los ensayos de secukinumab, se determina que los biológicos más utilizados previamente fueron los anti-TNF α (etanercept, infliximab y adalimumab).

Por lo tanto, los datos descritos en la bibliografía y los ensayos realizados con secukinumab^[13-16] sobre el tratamiento quedan apoyados por los resultados obtenidos en el HUB, reflejándose que la primera línea de tratamiento es el tratamiento tópico y la última línea el tratamiento biológico.

Por otro lado, es importante resaltar que el porcentaje de pacientes que han recibido un tratamiento biológico previo, tanto en el estudio realizado como en los ensayos, es muy bajo. Esto quiere decir que la mayoría de pacientes estudiados reciben secukinumab como primer tratamiento biológico y por el hecho de ser el primero,

son más propensos a responder a él. Sin embargo, en la práctica clínica habitual el tratamiento con secukinumab raramente se utiliza como primera línea, empleándose habitualmente como tercera línea cuando fallan adalimumab y/o ustekinumab. Por lo tanto, los datos obtenidos en este estudio y en los ensayos son aplicables si el tratamiento con secukinumab se emplea como primera línea dentro de la terapia con biológicos pero no cuando se utiliza si fracasan otros tratamientos biológicos como se hace habitualmente en nuestro medio.

Esto es importante a la hora de valorar la eficacia de un fármaco ya que los resultados que se obtienen en la práctica clínica habitual difieren, y a veces con un gran margen, de los resultados de los ensayos clínicos que se realizan habitualmente con pacientes “ideales”.

5.4 EFICACIA Y SEGURIDAD

5.4.1 Eficacia

Según los datos analizados, a la semana 16, el 91% de los pacientes consiguen el PASI75 y 79% el PASI90; en la semana 52, 87% consiguen el PASI75 y 62% el PASI90, cifras similares a las que se obtienen en los ensayos previos con secukinumab^[13] (**Figura 39**).

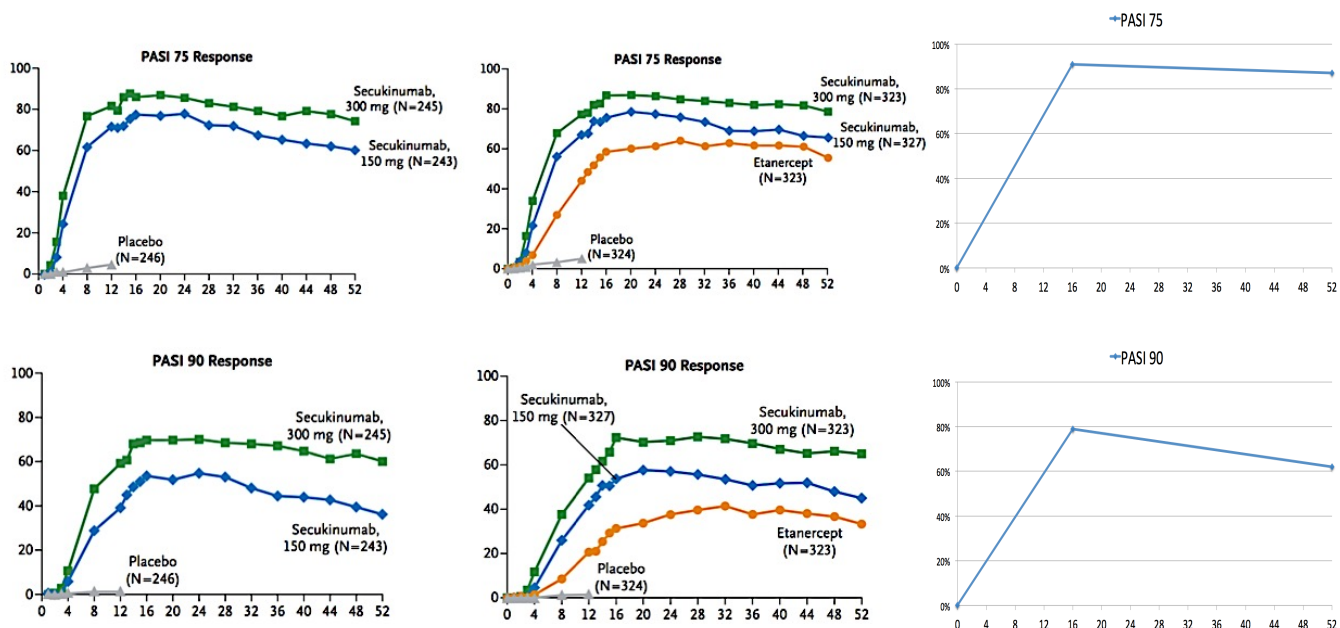


Figura 39. Eficacia de secukinumab en el ensayo FEATURE^[13], FIXTURE^[13] y en el estudio (Eje de abscisas: semanas de tratamiento. Eje de ordenadas: porcentaje de pacientes que adquieren el PASI).

Comparando los resultados del estudio realizado con los datos concluidos en los ensayos, se puede decir que ambos coinciden en que secukinumab presenta una mayor respuesta en los primeros meses de tratamiento, con una respuesta máxima alrededor de la semana 16. Esto quiere decir que una de las cualidades del fármaco es su rapidez de acción.

Por otro lado, en los ensayos se determina que la respuesta aumenta en el periodo de la semana 12 a la semana 16, se estabiliza tras la semana 16, y se mantiene alta en la mayoría de pacientes hasta la semana 52^[13]. No obstante, en la serie del HUB, en un porcentaje no despreciable de pacientes, especialmente en los que habían conseguido un PASI90, el tratamiento pierde eficacia al final del estudio. Si observamos la distribución de psoriasis leve, moderada y grave al inicio, en la semana 16 y en la semana 52 (**Figura 40**), se ve una pérdida de eficacia después de la semana 16:

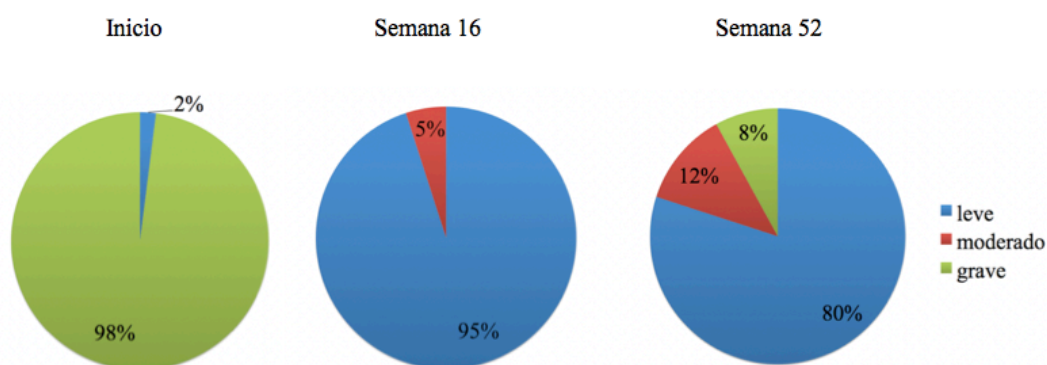


Figura 40. Mejoría espectacular a la semana 16 y cierta pérdida de eficacia en semana 52.

Existen estudios publicados^[17] que apoyan los resultados obtenidos en el HUB sobre la pérdida de eficacia de secukinumab en la semana 52; un estudio reciente sugiere que el porcentaje de pacientes que mantiene una buena respuesta en la semana 52 de tratamiento con secukinumab es menor en la práctica clínica habitual que en los ensayos que demuestran la eficacia, incluso se concluye que la mayoría de pacientes dejan el tratamiento en la semana 40 por falta de respuesta. Además, en un estudio sobre la supervivencia entre los tratamiento biológicos y biosimilares aprobados para la psoriasis moderada-grave^[18], secukinumab es el fármaco que presentó una menor

supervivencia, es decir mantuvo menos tiempo la respuesta a largo plazo.

Por lo tanto, se puede decir que una de las cualidades de secukinumab es su gran rapidez de acción y uno de sus principales inconvenientes su supervivencia a largo plazo.

Por otro lado, en el estudio realizado se ha determinado que, entre los pacientes que adquieren el PASI75 en la semana 16 y 52, hay diferencias significativas entre los que han recibido un tratamiento biológico previo a secukinumab y los que no, determinando un mayor porcentaje de adquisición del PASI75 en los pacientes “naive” a biológico y que reciben secukinumab como primer tratamiento biológico. Esto apoya lo ya mencionado sobre la mayor respuesta al primer biológico recibido y determina una mayor respuesta a secukinumab cuando se emplea como primera línea dentro del tratamiento biológico.

5.4.2 Seguridad

Los datos obtenidos sobre el perfil de seguridad de secukinumab se han comparado con el perfil reflejado en los diferentes ensayos y en concreto se han evaluado frente a los resultados del ensayo FIXTURE^[13], ya que es el estudio con el número de casos más amplio (936) (**Tabla 12**).

Tabla 12. Comparación entre ensayo FIXTURE y estudio en HUB sobre efectos adversos

	FIXTURE	Estudio HUB
Cualquier efecto adverso	79,05%	88,4%
Muerte	0%	0%
Infecciones	54,38%	62,8%
Efectos adversos más comunes:		
• Cuadro VRS	39,7%	72,1%
• Malestar general	11,4%	23,3%
• Cefalea	11,2%	23,3%
• Nauseas/vómitos	2,2%	7%

En el estudio en el HUB la frecuencia de efectos adversos es mayor que en el ensayo FIXTURE y en general, todos los efectos adversos son más frecuentes. Se observa que en el ensayo, el efecto adverso más frecuente es la infección y el segundo lugar lo ocupan los cuadros de vías respiratorias altas, sin embargo, en el HUB estos dos se invierten, siendo el más frecuente el cuadro de vías altas y el segundo la infección. Los demás efectos adversos estudiados siguen el mismo orden de frecuencia siendo todos más frecuentes en el HUB. Otros efectos adversos reflejados en los ensayos como diarrea, prurito y hipertensión no se han observado en el estudio realizado. Las infecciones por *Cándida*, importantes en el estudio de secukinumab por su mecanismo de acción se han visto en un 11,6% de los pacientes. Sin embargo, la neutropenia, otro efecto adverso descrito como esperable por la actividad granulopoyética de la IL-17A, no se observó entre los pacientes del estudio.

Cabe destacar que, en el estudio realizado, un paciente presentó una psoriasis paradójica, que se define como la aparición o la exacerbación de una forma de psoriasis mientras se trata por otra diferente, que normalmente responde bien al tratamiento. En este caso, mientras que la psoriasis en placas por la que recibía el tratamiento estaba bien controlada, presentó una psoriasis pustulosa palmoplantar. Sin embargo, se han publicado ensayos^[19] en los que se demuestra que secukinumab puede convertirse en una opción terapéutica adecuada en la psoriasis pustulosa. Esta situación que ocurrió durante uno de los ensayos realizados en el HUB es por lo tanto muy “paradójica”.

5.5 EVOLUCIÓN POST-ESTUDIO

Al final del estudio, la media de PASI es de 2,5 y un 20% de los pacientes presenta una psoriasis moderada-grave. A más de la mitad de los pacientes (51%) se les pauta tratamiento tópico a demanda (principalmente betametasona+calcipotriol). A los tres meses, el PASI es de 5,3 y un 42% de los pacientes presenta una psoriasis moderada-grave. La mayoría de los pacientes (72%) recibe un tratamiento sistémico y el tratamiento más usado, aunque lo más lógico hubiera sido que los pacientes que presentaran un PASI >1 siguieran con secukinumab, fue adalimumab por priorización de Osakidetza. A los seis meses, la media de PASI es 5,1 con un 27% de psoriasis moderada-grave. En este caso, igual que en el anterior, la mayoría de los

pacientes (85%) reciben tratamiento sistémico y el tratamiento más prescrito fue adalimumab.

Si se analiza la evolución general de los pacientes después de las 52 semanas de tratamiento con secukinumab, independientemente del tratamiento que reciben después del estudio, se observa que el PASI absoluto aumenta hasta la visita de los tres meses post-estudio y disminuye tras esta. Esto se debe a que los pacientes que empeoran en los tres primeros meses post-estudio y que por tanto contribuían a la media con un PASI superior y la desplazaban hacia puntuaciones superiores, empiezan a ser tratados y mejoran para la visita a los seis meses post-estudio haciendo que la media del PASI baje.

Por otro lado, si se analizan los datos según el tratamiento que siguen tras el estudio, se observa que los pacientes que reciben solo tratamiento tópico a demanda, que son más de la mitad, empeoran en los tres primeros meses y presentan una falsa mejoría para el sexto mes, que se explica porque los pacientes que se quedan con tratamiento tópico a demanda tras el estudio y empeoran para la visita del tercer mes, empiezan a recibir un tratamiento sistémico y dejan de pertenecer a este grupo. Sin embargo, los que persisten con tratamiento tópico son los que mejor están a los tres meses y por tanto tienen un PASI más bajo a los seis meses. De todas formas, cabe destacar que los pacientes que permanecen solo con tratamiento tópico en los tres primeros meses no presentan un empeoramiento muy marcado, lo que podría interpretarse como que secukinumab tiene cierto efecto mantenido tras las 52 semanas de tratamiento permaneciendo los pacientes más tiempo sin lesiones o que eran pacientes con psoriasis “estables” que tardan más tiempo en volver a activarse.

Además, se puede observar que de los 21 pacientes que empiezan con tratamiento tópico a demanda, 11 acaban recibiendo tratamiento biológico y 2 tratamiento sistémico convencional. De los pacientes que tuvieron que empezar un tratamiento biológico al tercer mes post-estudio, dos tuvieron que cambiar tres meses después; uno, de adalimumab a secukinumab 300mg por persistir con un PASI de 8, y el segundo, de adalimumab a ustekinumab por mala tolerancia.

En lo que respecta al grupo de pacientes que fueron buenos respondedores a la vía IL-17 y que por tanto recibieron tratamiento con secukinumab 150mg, dosis que

había demostrado eficacia en ensayos previos, más de la mitad mantiene una respuesta aceptable. En algún paciente fue necesario subir la dosis a 300mg, en teoría más eficaz.

En cuanto a los que son tratados con adalimumab nada más terminar el ensayo con secukinumab, presentan una gran mejoría. Esto se explica porque posiblemente su vía más adecuada es la del TNF α y sin embargo, son malos respondedores a la vía IL-17, pero la muestra es demasiado pequeña para establecer conclusiones al respecto (3 pacientes).

El estudio post-tratamiento presenta inconvenientes a la hora de interpretarse ya que a medida que pasan los meses, se van perdiendo pacientes y la muestra va siendo cada vez más pequeña y menos representativa. Se desconocen los motivos exactos por los que los pacientes dejan de acudir a las citas tras el estudio. Una hipótesis es que están mejor y se olvidan de la cita.

Otro factor a tener en cuenta es que la elección del tratamiento al final de los ensayos no está determinada por el PASI con el que acaban el estudio si no por problemas de presupuesto del HUB, ya que cuando finalizaron los primeros pacientes el ensayo OPTIMISE no había presupuesto y prácticamente todos se quedaron sin tratamiento por este motivo, sin embargo, los pacientes que terminaron cuando había presupuesto sí pudieron ser tratados con tratamientos biológicos.

Queda como tarea para otro trabajo futuro hacer un análisis farmacoeconómico de este grupo de pacientes y analizar si no hubiera sido más eficiente dejar con tratamiento biológico a los buenos respondedores y buscar otras alternativas al resto de pacientes.

6. CONCLUSIÓN

Secukinumab ha demostrado ser un tratamiento eficaz en pacientes con psoriasis moderada-grave, sobre todo cuando es utilizado como primera terapia biológica. La principal ventaja de secukinumab es su rapidez de acción, con una respuesta máxima en los primeros meses de tratamiento. El mayor inconveniente es la supervivencia del fármaco, mostrando una menor eficacia a medida que avanzan las semanas de tratamiento.

En cuanto a la seguridad del fármaco, llama la atención el elevado número de acontecimientos adversos a los que se asocia, si bien todos ellos son de carácter leve.

En lo que se refiere a la evolución post-estudio, el recorrido de los pacientes es muy heterogéneo pero podemos destacar lo siguiente:

- Es curioso el elevado número de pacientes que permanece medianamente controlado sólo con tratamiento tópico. No existen herramientas que permitan adivinar qué paciente puede tolerar descansos relativamente largos sin terapia biológica, aunque sería algo deseable.
- La dosis de 150 mg de secukinumab como pauta de mantenimiento puede ser perfectamente válida en aquellos pacientes buenos respondedores, lo que permite ahorrar costes.
- Suponemos que en el futuro existirán pruebas que permitan discernir la diana biológica más adecuada para cada paciente y por lo tanto optimizar los tratamientos, ya que se ha visto en este estudio que los malos respondedores, que fueron rescatados al final del estudio, respondieron bien a la vía del TNF α (adalimumab).

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolff K, Johnson R, Saavedra A. Fitzpatrick, atlas de dermatología clínica. Mexico D.F: Mc Graw Hill Education; 2014.
2. Puig L. Cardiometabolic Comorbidities in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;19(1):58.
3. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology.* 2018;
4. Prinz J. Autoimmune aspects of psoriasis: Heritability and autoantigens. *Autoimmunity Reviews.* 2017;16(9):970-979.
5. Woo Y, Cho D, Park H. Molecular Mechanisms and Management of a Cutaneous Inflammatory Disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(12):2684.
6. Nair P, Bradi T. Psoriasis. StatPearls Publishing. 2017;.
7. Puig L, Carrascosa J, Carretero G, de la Cueva P, Lafuente-Urrez R, Belinchón I 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;104(8):694-709.
8. Clay Cather J, Young M, Bergman M. Psoriasis and Psoriatic arthritis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;3(1):16-25.
9. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Treatment Approaches to Moderate to Severe Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(11):2427.
10. Curso Aula AEDV Formación continuada online: El reto de la Psoriasis. 2014. Coordinadores Dr. Vanaclocha, Dra.Rivera.

11. Ficha técnica Cosentyx 150mg [Internet]. CIMA. 2018 [cited 13 April 2018]. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980004/FT_114980004.html
12. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J. Dermatol.* 2017;45(3):264-272.
13. Langley R, Elewski B, Lebwohl M, Reich K, Griffiths C, Papp K et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *N. Engl. J. Med.* 2014;371(4):326-338.
14. Blauvelt A, Prinz J, Gottlieb A, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br. J. Dermatol.* 2014;172(2):484-493.
15. Paul C, Lacour J, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *JEADV.* 2014;29(6):1082-1090.
16. Mrowietz U, Leonardi C, Girolomoni G, Toth D, Morita A, Balki S et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;73(1):27-36.e1.
17. Egeberg A, Ottosen M, Gniadecki R, Broesby-Olsen S, Dam T, Bryld L et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2018;178(2):509-519.
18. Georgakopoulos J, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: a 52-week, multicenter, retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;

19. Imafuku S, Honma M, Okubo Y, Komine M, Ohtsuki M, Morita A et al. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J. Dermatol.* 2016;43(9):1011-1017.
20. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009; 361:496-509
21. Lachapelle JM. Atlas de Dermatología. UCB Pharmaceuticals
22. Dermatoweb.net [Internet]. Dermatoweb2.udl.es. 2018 [cited 18 April 2018]. <http://dermatoweb2.udl.es/>
23. Londoño Á, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev. Colomb. de Reumatol.* 2013;20(4):228-236.