

Administración práctica de la terapia convencional en psoriasis en la era de la terapia biológica

Practical use of conventional therapy in psoriasis in the era of biological therapy.

Manuel Franco,¹ Cesar González,² Ángela Londoño,³ Carolina Velásquez,⁴ Paola Cárdenas,⁵ Lina Colmenares⁴

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel, con afectación sistémica por el ambiente proinflamatorio de estos pacientes. Tiene prevalencia de 2 a 3% con distribución mundial. El objetivo principal del tratamiento de la psoriasis es disminuir las lesiones de la piel y controlar la inflamación sistémica para mejorar la calidad de vida del paciente. Entre los tratamientos de las formas moderadas o severas de la enfermedad hay medicamentos de acción sistémica, como el metotrexato, la ciclosporina, acitretina y fototerapia, con efectos adversos graves que hacen que la elección del tratamiento deba ser la más adecuada, más aún cuando la terapia biológica cada día gana mayor protagonismo aumentando de forma considerable los costos a los sistemas de salud. Esto hace que los dermatólogos debamos tener mayor claridad en la forma apropiada de prescribir los tratamientos convencionales existentes. Con este artículo pretendemos ofrecer herramientas prácticas y sencillas al momento de iniciar alguna terapia sistémica convencional en pacientes con psoriasis moderada a severa de forma sencilla, práctica y segura.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; tratamiento; metotrexato; ciclosporina; acitretina; fototerapia; terapia biológica.

Abstract

Psoriasis is an inflammatory disease of the skin, with systemic involvement due to the proinflammatory environment in these patients. It has a prevalence of 2 to 3% with worldwide distribution. The main objective of the treatment of psoriasis is to reduce skin lesions and control the systemic inflammation to improve quality of life of patients. Among the treatments for moderate or severe forms of the disease, there are systemic drugs such as methotrexate, cyclosporine, acitretin and phototherapy, with serious adverse effects that make that the treatment of choice must be the appropriate for the patient, especially when biological therapy gains more space, increasing the costs to health systems in a considerably way. This means that dermatologists should have greater clarity and knowledge in the proper way to use existing conventional treatments. With this article we intend to offer practical and simple tools at the moment of starting some conventional systemic therapy in patients with moderate to severe psoriasis in a simple, practical and safe way.

KEYWORDS: Psoriasis; Therapeutics; Methotrexate; Cyclosporine; Acitretin; Phototherapy; Biological therapy.

¹ Dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

² Dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia. Consejero para Latinoamérica del Consejo Internacional en Psoriasis (IPC).

³ Dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana. Docente adscrita, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁴ Dermatóloga. Docente adscrita, Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁵ Dermatóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Miembros de la Sociedad Latinoamericana de Psoriasis (SOLAPSO) y del Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriática (COLPSOR).

Recibido: agosto 2018

Aceptado: octubre 2018

Correspondencia

Ángela Londoño García
alonga77@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Franco M, González C, Londoño A, Velásquez C y col. Administración práctica de la terapia convencional en psoriasis en la era de la terapia biológica. Dermatol Rev Mex. 2019 enero-febrero;63(1):68-73.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad de distribución mundial, con prevalencia global de 0.6 a 6.5%, con promedio de 2 a 3%; es más prevalente en los países nórdicos y menos en los ecuatoriales.^{1,2}

En la actualidad la psoriasis está en el grupo de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, enfermedades órgano-específicas en las que las células y las citocinas del sistema inmunitario adaptativo causan inflamación y destrucción celular, de este grupo también forman parte el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal. La inclusión de la psoriasis entre las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente permite considerarla una enfermedad inflamatoria sistémica con gran repercusión en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que la padecen.^{3,4} La psoriasis se considera modelo de investigación inmunológica y se ha relacionado con enfermedades sistémicas, como la artritis, la enfermedad intestinal inflamatoria y el síndrome metabólico.⁵

El objetivo básico del tratamiento de la psoriasis consiste en el rápido control inicial de la enfermedad, disminución del porcentaje de superficie corporal afectada, disminución del tamaño de las placas, generar y mantener remisión prolongada, minimizar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida del paciente.^{6,7}

Los tratamientos agresivos pueden causar el completo y prolongado aclaramiento de las lesiones, pero pueden traer consigo gran riesgo de efectos adversos graves que deben considerarse al escoger la estrategia terapéutica.

En general, los medicamentos tópicos deben prescribirse cuando el daño es leve o localizado, mientras que la fototerapia y los medicamentos sistémicos se reservan para formas moderadas a severas de la enfermedad. Sin embargo, los

tratamientos sistémicos y la fototerapia pueden prescribirse en psoriasis leve cuando existe falla terapéutica a los medicamentos tópicos o cuando los efectos secundarios y la disminución en la calidad de vida justifican la administración de la terapia sistémica, teniendo en cuenta los riesgos que pueden estar relacionados con éstas.⁶

Los tratamientos sistémicos pueden ser extremadamente efectivos, aunque también pueden tener efectos adversos potencialmente significativos. La decisión de elegir uno u otro tratamiento es compleja y requiere conocimiento, experiencia y buen juicio.⁷

Todas las guías de práctica clínica en todo el mundo incluyen en el arsenal terapéutico la terapia convencional, como metotrexato, ciclosporina, acitretina y fototerapia. Sin embargo, cada día la terapia biológica gana mayor protagonismo en el manejo de la enfermedad, por lo que es necesario que los dermatólogos tengamos mayor claridad en la forma apropiada de prescribir los tratamientos convencionales existentes. Este conocimiento permite que los pacientes reciban los tratamientos sistémicos de forma más segura y obtengan de ellos todo el potencial terapéutico.

La terapia biológica debe prescribirse a los casos en los que esté claramente justificada su administración, con el fin de favorecer realmente a los pacientes que lo requieran, pero a la vez ser consecuente con el efecto farmacoeconómico que tiene su prescripción.

Este artículo pretende ofrecer algunas recomendaciones simples, fruto de la bibliografía publicada en consensos, guías de manejo y opinión de expertos, de manera que pueda ser destinada a los dermatólogos que requieran iniciar alguna terapia sistémica en pacientes con psoriasis moderada a severa de forma sencilla, práctica y segura.

Metotrexato

El metotrexato es un antimetabolito del ácido fólico, inhibidor competitivo de la enzima dihidrofolato reductasa que cataliza la reducción del ácido dihidrofólico (FH2) en tetrahidrofólico (FH4).⁸ El metotrexato interfiere en la vía metabólica del ácido fólico, inhibiendo competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y, por ende, su activación a ácido folínico. Esta inhibición impide la síntesis del ácido desoxitimidílico (dTTP), indispensable para la síntesis de ADN.

En psoriasis se prescriben dosis bajas de metotrexato que logran efectos antiinflamatorios, aumentan las concentraciones de adenosina, modulan las células inmunitarias y disminuyen el factor tumoral alfa (TNF- α), entre otros efectos (**Cuadro 1**).^{9,10}

Ciclosporina

La ciclosporina es un decapeptido cíclico, fuertemente hidrófobo y neutro que se compone de 11 aminoácidos. Es derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina en unión con la ciclofilina (una inmunofilina citoplásmica) inhibe la actividad de la fosfatasa del complejo calcineurina-calmodulina y de ahí, la translocación de NFAT y, por tanto, la producción de citocinas dependientes de NFAT (IL-2 e INF- γ).¹⁰⁻¹³ **Cuadro 2**

Acitretina

La acitretina es un retinoide sistémico. Los retinoides sistémicos son medicamentos derivados de la vitamina A. Se desconoce su mecanismo de acción exacto en la psoriasis, pero se cree que tienen propiedades en la modulación de la proliferación y diferenciación de la epidermis y tienen algunos efectos inmunomoduladores

Cuadro 1. Administración práctica del metotrexato

Dosis

Comenzar con dosis mayores o iguales de 15 mg semanales o aumentar la dosis rápidamente, conduce a mayor y más rápida mejoría del PASI 75 en comparación con dosis de 7.5 mg semanales

A dosis de 7.5 a 15 mg se alcanza un PASI 75 en 25% de los pacientes a las 12 semanas de tratamiento, mientras que a dosis de 15 a 22.5 mg se alcanza un PASI 75 en 60% de los pacientes a la semana 12

Se recomienda la administración en una sola dosis. Si ocurre intolerancia gastrointestinal, se sugiere dividir la toma en tres dosis cada 12 horas

La dosis semanal máxima recomendada es 25 mg

La dosis acumulativa máxima es de 3.5-4 g

Administrar de manera complementaria ácido fólico 5 mg durante tres días, 48 horas después de la última toma del metotrexato

La vía parenteral (subcutánea o intramuscular) es superior en términos de biodisponibilidad con menos efectos secundarios¹³⁻¹⁷

Una vez alcanzado el PASI esperado, disminuir 2.5 mg cada tres meses hasta tener la mínima dosis con la que se mantiene esa respuesta

Precauciones

Mielosupresión: trombocitopenia y leucopenia en cualquier momento, más frecuente en los 7 a 10 primeros días de tratamiento

Hemograma: realizar pretratamiento, a la semana y luego cada dos a tres meses

Enzimas hepáticas: realizar pretratamiento, a los 15 días, luego cada dos a tres meses

Si hay elevación de tres veces suspender el medicamento, si es de dos veces reducir la dosis y repetir exámenes

Biopsia hepática: hoy día menos recomendada. Es más adecuado hacer elastografía hepática ecográfica

En caso de mucositis, debe suspenderse el tratamiento Se recomienda en pacientes VIH positivos, está contraindicado en pacientes con hepatitis B o C

Tamizaje mandatorio para TBC. En caso de TBC latente dar tratamiento

Vacunas vivas: se deben aplicar tres meses antes de iniciar metotrexato^{11,16,17,21}

Interacciones

Nunca en embarazo, lactancia, enfermedad hepática severa, insuficiencia renal o úlcera péptica aguda

Es segura su administración en pacientes oncológicos

En pacientes geriátricos: ajustar la dosis a la baja, tener precaución con pacientes con hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis por el riesgo de toxicidad hepática

Interacción medicamentosa con AINES, sulfonamidas, etanol, retinoides^{16,18}

Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal

Cuadro 2. Administración práctica de la ciclosporina**Dosis**

Siempre administrar la misma marca farmacéutica. Existen soluciones lipofílicas e hidrofílicas que cambian las concentraciones del medicamento a una misma dosificación

Dosis de 2.5 a 5 mg/kg cada 12 horas

Tomar con leche o jugo de naranja, nunca con jugo de uvas porque éste inhibe la CYT P450^{18,23}

La dosis diaria de 3 mg/kg alcanza mejoría PASI 75 en 50 a 70% de los pacientes y PASI 90 entre 30 y 50% de los pacientes

Precauciones

Es el medicamento de elección en exacerbaciones severas de la enfermedad, en psoriasis eritrodérmica y pustulosa. Una vez que se logra el control debe disminuirse la dosis reduciendo 1 mg/kg cada semana durante cuatro semanas o de 0.5 a 1 mg/kg cada dos semanas, y nunca debe darse por periodos mayores a un año

Si hay elevación de la creatinina basal por encima de 30% repetir a las dos semanas, si persiste elevada, suspender tratamiento

Si hay elevación de la presión arterial mayor de 140/90 mmHg debe hacerse toma durante dos semanas, si persiste elevada, iniciar antihipertensivo tipo amlodipino

Tamizaje mandatorio para TBC, VIH y virus hepatotropos

Se pueden elevar las concentraciones de colesterol total y triglicéridos durante el tratamiento, por lo que se requiere control de perfil lipídico

Las vacunas con agentes vivos están contraindicadas mientras se está en tratamiento con ciclosporina

En caso de hiperplasia gingival, recomendar estricto aseo bucal y dar tratamiento con metronidazol oral^{17,18,22,23}

Interacciones

Evitar: medicamentos nefrotóxicos (aminoglicósidos, ciprofloxacina, fibratos y azoles), medicamentos que disminuyen la función renal (AINES y CYT P450) y tetraciclinas (riesgo de pseudotumor cerebral)^{18,23}

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión arterial mal controlada, infecciones severas; no debe prescribirse de forma concomitante con fototerapia PUVA, en pacientes con antecedente de malignidad (excepto carcinoma basocelular o escamocelular *in situ* tratados) o enfermedad maligna activa

Contraindicación relativa: haber recibido > 1000 J/cm² PUVA, administración simultánea con retinoides

y antiinflamatorios, como la disminución de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular, disminución de la migración epidérmica de los neutrófilos e inhibición en la inducción de la respuesta Th17 a través de la IL-6 (**Cuadro 3**).¹¹

Fototerapia

La fototerapia es uno de los principales tratamientos contra la psoriasis y tiene diferentes modalidades: fototerapia UVB de banda ancha (UVB-BA 290-320 nm), fototerapia UVB de banda estrecha (UVB-BE 311-313 nm) y fotoquimioterapia PUVA (psoraleno más luz ultravioleta A 320-400 nm). En la actualidad se considera que la fototerapia UVB-BE es la terapia de primera línea contra la psoriasis extensa en placas, es más efectiva que la UVB-BA y con mejor perfil de seguridad y tolerancia que la PUVA.^{12,14}

Cuadro 3. Administración práctica de acitretina**Dosis**

Dosificación de 30 mg/d. Su inicio de acción es muy lento (3-6 meses).

Mejoría del PASI 75 entre 30 y 50%

Se debe tomar con comidas grasas o leche entera para mejorar su absorción^{19,24}

Indicación: psoriasis pustulosa generalizada y psoriasis palmoplantar

Precauciones

No genera inmunosupresión, por lo que puede prescribirse en pacientes VIH positivos o inmunosuprimidos
Aumento de la sequedad en mucosas, dislipidemia, alteración de la cicatrización^{19,24}

Interacciones

Anticoncepción indicada durante todo el tratamiento y hasta tres años después de finalizada su toma

De igual forma no se debe donar sangre por el mismo periodo^{19,24}

La fototerapia ejerce su acción mediante varios mecanismos, como la inducción de inmunosu-

presión y del efecto antiinflamatorio que incluye la disminución de la presentación antigénica, induce el aumento de células T reguladoras (TREG) y restaura su función, controla la migración de las células de Langerhans, disminuye la proliferación de queratinocitos, inhibe la activación de los linfocitos T, reduce la producción de interleucinas (IL) 1, 2, 5, 6, 17A, TNF- α y aumenta la IL-10.^{12,14-18} Con la fototerapia UVB puede alcanzarse un PASI 75 de 70% (**Cuadro 4**).^{16,18}

CONCLUSIONES

La psoriasis es, sin duda, uno de los grandes retos a los que se ve enfrentado el dermatólogo en su práctica diaria, no sólo por la complejidad de la

enfermedad, sino por la posibilidad de inducir cambios significativos en la capacidad funcional, el desempeño laboral y en la calidad de vida de los enfermos que la padecen.

Los pacientes con psoriasis tienen manifestaciones cutáneas diversas con gran efecto físico y psicológico de su enfermedad debido a la coexistencia de comorbilidades y a la existencia de artropatía psoriásica. Al tener en cuenta las dificultades económicas propias del sistema de salud de México y las características de nuestros pacientes, es indispensable ofrecer un abordaje terapéutico integral donde tome importancia la visión sistémica de la psoriasis que pueda conducir a la administración temprana de medicamentos sistémicos capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad.

Cuadro 4. Administración práctica de la fototerapia

Dosis

La UVB-BE es la fototerapia de elección en psoriasis por su mejor tolerabilidad, debe aplicarse tres veces por semana y con base en la dosis eritematogénica mínima o según el fototipo del paciente

En caso de no obtener respuesta adecuada, se recomienda pasar a tratamiento con PUVA

La fototerapia UVB-BE es el método de elección de terapia sistémica en mujeres embarazadas^{20,21,25,26}

Precauciones

Las terapias en combinación con fototerapia (metotrexato, biológicos, tópicos) generan resultados altamente efectivos

La combinación con ciclosporina aumenta el riesgo de carcinoma escamocelular^{21,26}

Inicialmente produce eritema, prurito y en ocasiones ampollas, por lo que debe ajustarse las dosis

Está contraindicada en pacientes con xeroderma pigmentoso o porfiria, síndrome de Gorlin, epidermodisplasia verruciforme y lupus

La PUVA está contraindicada en mujeres embarazadas o en lactancia

Contraindicación relativa: epilepsia, claustrofobia

Se ha relacionado con la aparición de cáncer de piel cuando se reciben > 300 sesiones; también se ha asociado con fotodaño y fotoenvejecimiento^{17,19}

La dosis promedio de UVB acumulada en psoriasis es de 20,000 mJ/cm²

Interacciones

Las interacciones medicamentosas con el metotrexato pueden ocurrir con otros agentes fotosensibilizantes, como antiinflamatorios no esteroides, diuréticos, antifúngicos, neurolépticos, tetraciclinas y fluoroquinolonas^{21,26}

REFERENCIAS

1. Echeverri MA, Londoño AM, Velásquez MM. Papel de las células Th17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2009;17:S3-S9.
2. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352:1899-912.
3. Chalela JG, González C, Castro L. Guías Colombianas de Psoriasis. Consenso Colombiano. Editorial Nomos. 2008.
4. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. *Arch Dermatol Res* 2006 Dec;298(7):309-19.
5. Londoño A, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol* 2013;20(4):228-236.
6. González C, Castro L, Londoño A, Vargas A, Velásquez M. Psoriasis: Aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos. En: Olmos E. *Texto de Dermatología*. Servicio de Dermatología, Hospital San José. 2ª ed. 2013 Tomo II, pág. 655-673.
7. González C, Londoño A, Castro L, et al. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. Editorial Panamericana, 2012.
8. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, et al. Grupo de Psoriasis de la AEDV. *Actas Dermosifilogr* 2010;101:600-13.
9. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
10. Raaby L, Zachariae C, Østensen M, Heickendorff L, Thiel-sen P, et al. Methotrexate use and monitoring in patients

- with psoriasis: a consensus report based on a Danish expert meeting. *Acta Derm Venereol* 2017 Apr 6;97(4):426-432.
11. Kolios A, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke W, Borradori L, Conrad C, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 2016;232:385-406.
 12. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010 May;62.
 13. Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, et al. National Psoriasis Foundation Medical Board. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2012 Jan;148(1):95-102.
 14. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;(5):936-49.
 15. Gyulai R, Bagot M, Griffiths CE, Luger T, Naldi L, Paul C, et al. Current practice of methotrexate use for psoriasis: results of a worldwide survey among dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Feb;29(2):224-31.
 16. Menting SP, Dekker PM, Limpens J, Hooft L, Spuls PI. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol* 2016;96:23-28.
 17. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol* 2018 Jan 25.
 18. Rácz E, Prens EP. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol* 2017;996:287-294.
 19. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci* 2018 Jan;33(1):173-180.
 20. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, et al. Methotrexate in moderate to severe psoriasis: Review of the literature and expert recommendations. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(3):194-206.
 21. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - the updated knowledge. *Postep Derm Alergol* 2014;XXXI(6):392-400.
 22. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris—Update 2015—Short version—EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 Dec;29(12):2277-94.
 23. Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:949-72.
 24. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Acitretin in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013 Nov-Dec;79(6):759-71.
 25. Almutawa F, Alnomair N, Wang Y, Hamzavi I, Lim HW. Systematic review of UV-based therapy for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2013;14:87-109.
 26. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Oct 23;(10):CD009481.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

