

# Psoriasis: Manejo y tratamiento con medicamentos biológicos

## Reina M. González Barreto, MD

Especialista en Medicina Interna  
Fellow en Dermatología Reumatológica  
Dermatology Research Fellow, Ponce School of Medicine

## Lillian Rivera, MD, FAAP

Especialista en Pediatría  
Profesora Asociada, Ponce School of Medicine

## José R. González Chávez, MD, FAAD

Especialista en Dermatología  
Profesor Asociado (retirado), Dept. de Dermatología  
Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico  
Fundador de la Clínica de Psoriasis, Centro Médico de PR

## Néstor P. Sánchez, MD, FAAD

Profesor de Dermatología y Patología  
Escuela de Medicina, Universidad de Puerto Rico  
Profesor de Dermatología y Dermatopatología  
Ponce Health Sciences University  
Consultor, Hospital Menonita, Aibonito

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que se presenta con diversas manifestaciones clínicas. Una compleja interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos contribuyen a su fisiopatología y explican su amplio espectro de características cutáneas y sistémicas.<sup>1-3</sup> A lo largo de los años, se han desarrollado múltiples modalidades de tratamiento, siendo los medicamentos biológicos los más recientes y prometedores.

Los tratamientos tradicionales, como la fototerapia y los medicamentos tópicos, siguen teniendo un rol importante en el manejo de la enfermedad. Sin embargo, sabemos que un número considerable de pacientes con enfermedad moderada a severa van a requerir escalar en la terapia. A pesar de ello, algunos estudios demuestran que muchos médicos se sienten incómodos recetando medicamentos sistémicos, especialmente biológicos, y limitan la terapia al tratamiento convencional, lo que a menudo conduce a resultados inadecuados y a la insatisfacción del paciente.

La selección del tratamiento para pacientes con psoriasis debe considerar la severidad de la enfermedad, el impacto en la calidad de vida, la respuesta a terapias previas y la presencia de comorbilidades. Los medicamentos biológicos tienen una tolerabilidad favorable y una excelente eficacia a corto y a largo plazos, lo que los hace una opción real para el tratamiento de la psoriasis moderada a severa.<sup>4</sup>

## Principios básicos

Los productos biológicos bloquean partes específicas del sistema inmunológico, como las proteínas que promueven la inflamación, silenciando así la hiperactividad causada por la psoriasis. A diferencia de la terapia sistémica inmunomoduladora con metotrexato o ciclosporina, por ejemplo, la terapia biológica es inmunosupresora.<sup>1</sup> Por lo tanto, el perfil del paciente y del medicamento biológico a seleccionar deben ser evaluados cuidadosamente para garantizar los resultados óptimos con el mínimo riesgo posible.

Todo paciente considerado para recibir terapia biológica debe tener un historial médico detallado, *screening* (cribado o *cernimiento*) de cáncer, vacunaciones apropiadas para su edad, pruebas de sangre básicas y de enfermedades infecciosas. Cada fármaco biológico tiene características únicas a considerar que mencionaremos brevemente a continuación. Cabe anotar también que, muchas veces, la elección está guiada por el costo de la terapia o el seguro médico.

## Perfil del paciente con psoriasis

Tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos, la severidad de la psoriasis a menudo se categoriza como leve, moderada y severa. Sin embargo, en 2019 el Consenso Delphi del Consejo Internacional de Psoriasis (IPC) rechazó estas categorías en favor de una definición dicotómica relacionada con el tratamiento: **candidatos para terapia tópica o candidatos para terapia sistémica.**<sup>3,5</sup>

Según el consenso, los **candidatos para terapia sistémica** son pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes tres criterios:

- Área de superficie corporal afectada mayor al 10%;
- Enfermedad que afecta a zonas especiales como cuero cabelludo, cara, palmas, plantas, uñas, genitales; y/o
- Fracaso de la terapia tópica.<sup>5</sup>

Sin embargo, es importante resaltar que los pacientes que reciben terapia sistémica probablemente seguirán necesitando algunos agentes tópicos para el alivio de los síntomas y para ayudar así a reducir las dosis requeridas de medicamentos sistémicos. Los pacientes con psoriasis moderada o severa tienen muchas veces manifestaciones multisistémicas que requieren un cuidado integrado de múltiples especialistas, incluyendo de salud mental, además de su médico primario y del dermatólogo.

### Contraindicaciones

Un historial médico completo permite detectar aquellas condiciones que restringen el uso de la terapia biológica. Es importante preguntar al paciente sobre un historial de insuficiencia cardíaca, enfermedad de intestino irritable, esclerosis múltiple, cáncer, depresión, hepatitis B (VHB) o C (VHC), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tuberculosis (TB) y reacciones alérgicas a algún producto biológico.<sup>3,6,7</sup> Si el paciente presentara signos o síntomas de alguna de estas condiciones previo a –o durante– la terapia, debe ser referido a un especialista o subespecialista, según sea el caso.

### Descartar infecciones o malignidad

El riesgo de desarrollar una infección grave sigue siendo la mayor preocupación, por lo que el descarte de enfermedades infecciosas antes de recetar un fármaco biológico es esencial.<sup>3</sup> También es importante descartar los siguientes tipos de cáncer según sus respectivas guías antes de comenzar el tratamiento: cáncer de piel tipo no melanoma, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón.<sup>3</sup> La determinación del mejor tratamiento de la psoriasis en pacientes con infección por VHB, VHC, VIH, TB o malignidad interna es un desafío porque los datos sobre el tratamiento de la psoriasis en estas poblaciones son aún limitados.<sup>3,6,8</sup> Algunas recomendaciones disponibles sobre el uso de medicamentos biológicos en estos grupos de pacientes se detallan en la próxima sección.

### Vacunación

La administración de vacunas vivas atenuadas como sarampión–paperas–rubéola, varicela, influenza intranasal, fiebre tifoidea oral, fiebre amarilla, virus de polio oral, vacuna/viruela, BCG y rotavirus se debe realizar de 2 a 4 semanas antes de comenzar los productos biológicos. Las vacunas inactivadas se pueden administrar antes o durante el uso de terapia biológica según le aplique al paciente (hepatitis A o B, varicela, virus del herpes zóster, meningococo, neumococo, virus del papiloma humano, influenza inactivada y COVID-19).<sup>3</sup>

### Comorbilidades

La psoriasis se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de comorbilidades como:

- Artritis psoriásica;
- Síndrome metabólico;
- Enfermedad de intestino irritable;
- Uveítis; y
- Depresión.

Los pacientes con psoriasis deben ser evaluados periódicamente para detectar signos y síntomas de estas comorbilidades, ya que su presencia es considerada en la selección del tratamiento.<sup>2,4,9</sup>

### Perfil de los medicamentos biológicos

Las características de cada fármaco biológico son diferentes, y su selección se hace en base a múltiples factores que inciden en la condición de cada paciente incluyendo edad, comorbilidades, embarazo, entre otros. Se toman en cuenta la potencia, rapidez, durabilidad y perfil de seguridad de cada medicamento.<sup>2</sup> Todos los fármacos biológicos son administrados por vía subcutánea, excepto infliximab, que se administra por vía intravenosa.

Si bien los productos biológicos son generalmente seguros, el riesgo de infección –en particular la reactivación de la TB latente– está bien documentado. Las anomalías de laboratorio son raras, pero también pueden ocurrir.<sup>8</sup> Por esto, se recomienda la realización de pruebas de laboratorio antes de comenzar un tratamiento biológico, incluyendo un hemograma con diferencial, transaminasas hepáticas, serología de la hepatitis B y C (anti-Hbc Ag, Hbs Ag, anti-HCV) y una prueba cutánea de tuberculina (TST o PPD) o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA).<sup>3</sup> Se

recomienda que la prueba de TB se repita anualmente, en particular en pacientes con inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y con factores de riesgo. En pacientes con historial de hepatitis B –aguda o crónica–, se requiere la colaboración cercana del hepatólogo para implementar y monitorear la terapia de biológicos en el paciente. La prueba de VIH previa al tratamiento se hará a discreción del médico de acuerdo a los factores de riesgo del paciente.<sup>2,3,6</sup>

Las visitas de seguimiento van desde dos veces al año hasta cada 3 meses, de acuerdo con el tiempo de tratamiento, la respuesta y la tolerabilidad del medicamento. La evaluación de la respuesta a la mayoría de los medicamentos biológicos se determina después de 12 semanas de terapia continua.

### Antagonistas de TNF- $\alpha$

Los antagonistas de TNF- $\alpha$  aprobados por la FDA son *adalimumab*, *certolizumab*, *etanercept* e *infliximab*. TNF- $\alpha$  es secretada y actúa sobre varias células en la respuesta inmune, así como los queratinocitos y, por lo tanto, el bloqueo de esta citoquina reduce la gravedad de los síntomas de psoriasis en la mayoría de los pacientes. Los antagonistas del TNF- $\alpha$  se encuentran entre los primeros productos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis y la artritis psoriásica. Como clase, tienen la mayor cantidad de datos de seguridad y de eficacia a largo plazo.

Todos los inhibidores de TNF- $\alpha$  cargan una advertencia de caja negra por el riesgo aumentado, aunque infrecuentes, a infecciones como TB, y malignidades, como el linfoma. Los efectos adversos más comunes son reacción en el lugar de la inyección y conversión de la prueba de ANA (anticuerpos antinucleares) a positivo.<sup>3,8</sup>

El uso de antagonistas de TNF- $\alpha$  está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a severa o enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica).<sup>4</sup> Igualmente, estos se evitan por lo general en pacientes con infección previa de VHB debido al riesgo de reactivación de la enfermedad. Por otro lado, esta es una de las terapias biológicas indicadas para pacientes con infección por VHC, siempre que cuente con el apoyo y seguimiento cercano de un hepatólogo. Los inhibidores de TNF- $\alpha$  deben usarse

con precaución y junto con la terapia antiviral y la terapia antituberculosa en pacientes con infección por VIH y TB latente, respectivamente.<sup>3,6,8</sup>

### Inhibidor de IL 12/23

Aprobados por la FDA: *Ustekinumab*.

*Ustekinumab* es el único biológico aprobado en esta categoría, en la que ambas citocinas IL-12 e IL-23 son atacadas a la vez. Los efectos adversos más comúnmente reportados (>5%) son nasofaringitis, infección de sistema respiratorio alto y dolor de cabeza. Infecciones serias se reportan en un 0,1% a 5%, mientras que la pulmonía no infecciosa y leucoencefalopatía posterior reversible se reportan en un 0,1% de los casos. Por su mecanismo de acción, hay un riesgo teórico aumentado de malignidades, aunque no se han registrado casos.<sup>3</sup>

*Ustekinumab* es una terapia biológica preferida en pacientes con infección por VHB o VHC, siempre que sea factible la consulta con un hepatólogo y un seguimiento cercano. Entre los pacientes con infección VIH, *Ustekinumab* se reserva principalmente para la psoriasis refractaria en pacientes que pueden ser monitoreados de cerca para determinar la actividad del VIH. *Ustekinumab* es un agente biológico preferido para pacientes con TB latente siempre que los pacientes también reciban terapia anti-TB.<sup>3,6,8</sup>

### Inhibidores de IL-17

Los inhibidores de IL-17 aprobados por la FDA son *brodalumab*, *ixekizumab*, *secukinumab*. Los inhibidores de IL-17 se han establecido como unos de los medicamentos más efectivos para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a severa. Un estudio de metaanálisis de 2020 reveló que los pacientes que recibieron estos inhibidores de IL-17 mostraron la mejoría más significativa de su enfermedad, en comparación con otros medicamentos biológicos.<sup>10</sup>

Existe un riesgo bajo de enfermedad de intestino irritable con el uso de inhibidores de IL-17, por lo que se recomienda evitar su uso en esta población. De igual manera, ha habido casos de ideación suicida y suicidios consumados durante el tratamiento con *brodalumab*, razón por lo cual el mismo tiene una advertencia caja negra, y, de utilizarse, debe ser indicado a través de un programa restringido de *Evaluación de Riesgos* y

*Estrategia de Mitigación (REMS).*<sup>3</sup> El tratamiento con inhibidores de IL-17 se asocia con un mayor riesgo de infección, particularmente de candida mucocutánea.<sup>3,8</sup>

Dosificaciones aprobadas por FDA para pacientes adultos con psoriasis <sup>3</sup>	
Antagonistas del TNF- $\alpha$	
Adalimumab	Dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg una semana después y, luego, cada 2 semanas
Etanercept	50 mg 2 veces por semana durante los primeros 3 meses, luego 50 mg por semana
Infliximab:	5 mg/kg administrados en las semanas 0, 2, 6, luego cada 8 semanas
Certolizumab:	400 mg en las semanas 0, 2 y 4, seguido de 200 mg en semanas alternas
Inhibidor de IL 12/23	
Ustekinumab	45 mg en las semanas 0, 4 y cada 12 semanas a partir de entonces; 90 mg para pacientes >100 kg
Inhibidores de IL-17	
Brodalumab	210 mg en las semanas 0, 1, 2 y luego cada 2 semanas
Ixekizumab	160 mg en la semana 0, seguido de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10, 12 y luego cada 4 semanas
Secukinumab	300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, luego cada 4 semanas
Inhibidores de IL-23	
Guselkumab	100 mg en las semanas 0, 4 y luego cada 8 semanas
Risankizumab	150 mg en las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas
Tildrakizumab	100 mg en las semanas 0, 4 y luego cada 12 semanas
*Algunos pacientes podrían necesitar dosificaciones más frecuentes para controlar mejor su condición. Por lo general, se prefiere utilizar regímenes de dosificación de menor frecuencia en pacientes con fobia a las agujas, problemas de cumplimiento y pacientes pediátricos. Todos los biológicos listados –con excepción de brodalumab y tildrakizumab– están también aprobados para artritis psoriásica.	
Las Guías de la Academia Americana de Dermatología y la Fundación Nacional de Psoriasis (AAD-NPF) de 2019 sobre el manejo y tratamiento de la psoriasis con productos biológicos ofrecen información adicional para casos específicos que requieren una modificación a la dosificación habitual. <sup>3</sup>	

Se recomienda tener precaución en pacientes con infección por VHB, VHC o VIH debido a la falta de datos a largo plazo, y se recomienda la consulta y seguimiento con los especialistas correspondientes. Los inhibidores de IL-17 se consideran terapias biológicas

preferidas en pacientes con TB latente, en terapia antituberculosa concomitante. Los estudios a corto plazo no han encontrado un mayor riesgo de tumor sólido o malignidad linfocitaria en pacientes con psoriasis tratados con inhibidores de IL-17.<sup>8</sup>

### Inhibidores de IL-23

Los inhibidores de IL-23 aprobados por la FDA incluyen *guselkumab*, *risankizumab*, *tildrakizumab*. Los inhibidores de IL-23 brindan nuevas opciones terapéuticas para abordar problemas de eficacia y horarios de administración difíciles. La tasa de eliminación o casi eliminación de la psoriasis es muy alta con estos medicamentos y tienden a producir remisiones duraderas.<sup>11</sup>

Se recomienda precaución con el uso de inhibidores de IL-23 en pacientes con infección por VHB, VHC o VIH debido a la falta de datos a largo plazo. Están indicados la consulta y el seguimiento cercano con especialistas correspondientes. Los inhibidores de IL-23 se consideran terapias biológicas preferidas en pacientes con TB latente, siempre que los pacientes estén en terapia antituberculosa. Los estudios a corto plazo no han encontrado un mayor riesgo de malignidades internas en pacientes con psoriasis tratados con inhibidores de IL-23.<sup>2,3</sup>

### Otras consideraciones

#### COVID-19

La literatura hasta el momento es consistente en reafirmar la conclusión de la National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force, acerca de que los tratamientos para la psoriasis y/o para la artritis psoriásica no alteran significativamente el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, ni empeoran el COVID-19.<sup>12,13</sup> Por lo tanto, en la mayoría de los casos, los pacientes que no están infectados con SARS-CoV-2 deben continuar con sus terapias biológicas u orales para la psoriasis y/o artritis psoriásica; esto vale también para aquellos que van a recibir una vacuna COVID-19 basada en ARNm.<sup>14</sup> Hasta ahora la literatura existente es alentadora pero limitada, por lo que se requiere más estudios poblacionales a gran escala.

#### Embarazo y lactancia

Los inhibidores del TNF- $\alpha$  son seguros durante el embarazo y la lactancia. *Certolizumab* es el agente preferido por su mínima transferencia placentaria.



*Etanercept* es una buena alternativa por su transferencia placentaria menor que *Infliximab* y *Adalimumab*. Aunque existen algunos datos disponibles, la seguridad de los inhibidores de IL-17 e IL-23 durante el embarazo y la lactancia es incierta. Se recomienda a las mujeres embarazadas o planificando quedar embarazadas que, junto a la ayuda de su dermatólogo y ginecólogo, tomen una decisión informada sobre la interrupción de sus productos biológicos. Todos los biológicos son probablemente aceptables en hombres intentando concebir con su pareja.<sup>3,15</sup>

### Cirugía


La terapia biológica puede continuarse durante procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo. La continuación o interrupción de la terapia biológica debe evaluarse según cada caso en instancias de procedimientos quirúrgicos de moderado o alto riesgo. El periodo para interrumpir y reanudar la terapia biológica debe determinarse según el criterio del médico.<sup>3,16,17</sup> Existen guías sobre el uso y manejo perioperatorio de la terapia biológica que los profesionales de la salud deben conocer y a las que deben hacer referencia.

### Descontinuación y reiniciación

Se recomienda descontinuar la terapia en presencia de enfermedad febril. En caso de infecciones no complicadas, la determinación se toma según el criterio del médico. El tratamiento se puede reiniciar después de la resolución completa de los síntomas y/o signos de infección y la finalización de cualquier curso de antibióticos. La repetición de la dosis de inducción depende de la gravedad de la enfermedad y del número de dosis omitidas. Hay que considerar repetir la dosis de inducción al reiniciar la medicación si el paciente está exacerbado y/o si han pasado más de 3 a 4 vidas medias desde la dosis anterior.<sup>3</sup>

### Conclusión

La terapia biológica actualmente disponible para el tratamiento de la psoriasis ha demostrado ser muy efectiva, incluso a largo plazo, con un perfil de seguridad favorable.<sup>18</sup> Recientemente, las tasas de respuesta secundaria a la terapia de biológicos según la escala de severidad de psoriasis PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) ha alcanzado puntajes de 90% e incluso 100% con mayor frecuencia, y se está utilizando cada vez más

como objetivo de tratamiento.<sup>10,19</sup> La terapia biológica nos ha llevado a un nuevo paradigma terapéutico en el que no solo se busca alcanzar una mejoría, sino la eliminación completa de la psoriasis.<sup>19</sup> En base al trabajo coordinado del médico tratante con el dermatólogo, se podrá elegir la mejor opción para cada paciente. 

### Referencias

1. Poelman SM, et al. Practical Guidelines for Managing Patients With Psoriasis on Biologics. *J Cutan Med Surg*. 2019; 23:3S-12S.
2. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 01 2019;80(1):27-40.
3. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. Apr 2019;80(4):1029-1072.
4. Al-Janabi A, Yiu ZZN. Biologics in Psoriasis. *Psoriasis*. 2022; 12:1-14.
5. Strober B, Ryan C, et al. Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2020; 82(1):117-122.
6. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(1):43-53.
7. Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2020; 183(4):628-637.
8. Ferris L, Reddy S. Psoriasis and Psoriatic Arthritis. In: Garg A, Merola JF, Fitzpatrick L, eds. *Interdisciplinary Approaches to Overlap Disorders in Dermatology & Rheumatology*. Springer; 2022.
9. Elmets CA, Leonardi CL, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4):1073-1113.
10. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 1:CD011535.
11. Masson R, et al. Time to Relapse After Discontinuing Systemic Treatment for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(4): 433-447.
12. Talamonti M, Galluzzo M. Safety of COVID-19 vaccines in patients with psoriasis undergoing therapy with anti-interleukin agents. *Expert Opin Biol Ther*. 2021; 21 (11): 1535-1537.
13. Zeng H, Wang S, Chen L, Shen Z. Biologics for Psoriasis During the COVID-19 Pandemic. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8:759568.
14. Gelfand JM, Armstrong AW, et al. National Psoriasis Foundation COVID-19 Task Force guidance for management of psoriatic disease during the pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84(5): 1254-1268.
15. Gottlieb AB, Ryan C, Murase JE. Clinical considerations for the management of psoriasis in women. *Int J Womens Dermatol*. 2019; 5(3): 141-150.
16. Choi YM, Debbaneh M, et al. Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(4):798-805.e7.
17. Goodman SM, Springer BD, et al. American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res*. 2022; 74(9): 1399-1408.
18. Naidu H, Karagaiah P, Patil A, et al. New Biologics and Oral Drugs in Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. *J Drugs Dermatol*. Aug 01 2022;21(8):826-831.
19. Kircik LH. The New Psoriasis Paradigm: Striving for Complete Clearance. *J Drugs Dermatol*. Jun 01 2020;19(6):652-656.