

Bibliografía

1. Armstrong AW, Bagel J, et al. Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of The National Psoriasis Foundation. JAMA Dermatol. 2015; 151: 432-8
2. Ara M, Gracia T, Pastushenko E. Tratamiento combinado con etanercept y fármacos sistémicos/ fototerapia en psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2015; 106: 180-8
3. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic-agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. Am J Clin Dermatol 2014; 15:467-78
4. Carretero G, Ribera M, Belinchón I, et al, grupo de psoriasis de la AEDV. Acitretina: guía de uso en psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2013; 104: 598-616
5. Puig L, Carrascosa JM, Carretero G, et al. Grupo español de psoriasis de la AEDV 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: 694-709
6. Bailey EE, Ference EH, et al. Combination treatments for psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Arch Dermatol 2012; 148: 511-22
7. Labandeira García J. Terapias biológicas en psoriasis. Guía práctica clínica. Oct 2012. Ed. Publicidad Just in time S.L.
8. Carretero G, Puig L, Dehesa L, et al, Grupo de psoriasis de la AEDV Metotrexato: guía de uso en psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2010; 101: 600-13
9. Belinchón I, Ballester I. Terapia combinada con etanercept y fármacos sistémicos o fototerapia. Actas Dermosifiliogr 2010; 101: 40-4
10. Vanaclocha Sebastian F, Grupo Español de psoriasis de la AEDV. Tratamiento sistémico de la psoriasis. 2006. Ed. Farmalia Comunicación S.L

Por el Grupo de Trabajo de Psoriasis de la AEDV (GPs)



TRATAMIENTOS COMBINADOS

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica, que cursa a brotes y que carece de tratamiento curativo. El objetivo es hacer desaparecer las lesiones ("blanquear") o conseguir, al menos, una gran mejoría mantenida en el tiempo. El tratamiento dependerá de la gravedad, extensión o localización de las lesiones, así como circunstancias del propio paciente que hagan más conveniente un medicamento u otro. Además, la respuesta a cada terapia varía en cada individuo y, en ocasiones, la respuesta inicial no se mantiene en el tiempo, por lo que será necesario cambiar a otro o utilizar varios a la vez.

Cada vez es más frecuente en la práctica clínica la combinación de diferentes tratamientos para manejar los brotes de psoriasis. Pueden combinarse tanto fármacos tópicos como sistémicos entre sí. De esta manera conseguimos no solo aumentar la eficacia de cada tratamiento por separado, sino que logramos minimizar sus efectos secundarios al poder emplear menores dosis de cada fármaco.

COMBINACIÓN DE TRATAMIENTOS TÓPICOS

Muchos estudios demuestran que la combinación de terapias de uso tópico es más efectiva que la monoterapia. Está muy extendida la asociación de diferentes principios activos vía tópica para el tratamiento de la psoriasis, algunos incluso comercializados en pomadas, cremas o lociones.

Los corticoides potentes son la base del tratamiento tópico, pero el riesgo de atrofia y absorción cutánea cuando se aplican en grandes superficies y la discutida taquifilaxia o pérdida de eficacia con el uso continuado, entre otros, limitan su uso.

Los derivados de la vitamina D como el calcipotriol, o los alquitranes, tienen efecto antiinflamatorio, pero por sí mismos poseen una eficacia modesta y además pueden causar irritación.

El ácido salicílico, los retinoides tópicos como el tazaroteno, o la urea a concentraciones altas, ejercen un efecto queratolítico que permite descamar las lesiones más queratósicas, sobre todo en palmas y plantas y cuero cabelludo, aunque su eficacia es moderada en monoterapia y también pueden irritar.

Es muy frecuente la combinación de corticoides tópicos con los fármacos antiinflamatorios o queratolíticos mencionados, ya que aumentan la absorción de los primeros con mayores respuestas y menos efectos secundarios, y reducen la irritación de los segundos.

También se pueden utilizar asociados tanto a la fototerapia como a los tratamientos sistémicos para controlar las lesiones más recalcitrantes

FOTOTERAPIA EN COMBINACIÓN

La combinación de radiación ultravioleta (UV) con **corticoides tópicos** puede acelerar la respuesta terapéutica pero no influye en el resultado final, y podría incluso favorecer una recurrencia más rápida. En cambio puede ser útil su aplicación en zonas poco accesibles a la radiación, tales como pliegues o cuero cabelludo.

En cuanto a la combinación de fototerapia con **análogos de vitamina D o retinoides tópicos**, no hay datos concluyentes que sugieran un aumento de eficacia, aunque parece más probable con éstos últimos, pero la irritación que, en ocasiones generan, limita su uso.

El llamado **método de Goeckerman** consiste en la aplicación de luz UV previo a la aplicación de coal tar que permanecerá durante varias horas. Se trata de un tratamiento eficaz pero está en desuso debido a los efectos secundarios como irritación, pigmentación cutánea, fotosensibilidad y al mal olor, entre otros.

Del mismo modo, el **método de Ingram**, en el que se administra luz UV y después se aplica antralina en la zona a tratar de 2 a 4 horas, es también eficaz pero su uso se ve limitado por los efectos adversos locales frecuentes, como la irritación, tinción de ropa, piel y uñas.

La asociación de retinoide oral (acitretina) a la radiación UV, conocida como **RePUVA, ReUVB**, según se aplique radiación UVB o PUVA, ha demostrado ser más eficaz que solo radiación UV, sobre todo en las formas de psoriasis con placa más hiperqueratósica. El retinoide actúa en la queratinización disminuyendo el grosor de la lesión y permitiendo de esta

manera una mayor penetración de la luz UV. Además tiene acción antiproliferativa por lo que es de suponer que prevendrá en cierta medida la aparición de cáncer de piel no melanoma que estaría incrementado en la exposición a la radiación UV sola. Con esta combinación podemos permitirnos mejores respuestas con menores dosis de ambos tratamientos.

La asociación de **fototerapia y metotrexato** potencia los efectos de ambos tratamientos, pero se debe valorar riesgo/beneficio ya que ambos podrían aumentar la inmunosupresión y, por lo tanto, el riesgo de cáncer cutáneo no melanoma, aunque no está demostrado. Además el metotrexato podría inducir fototoxicidad aguda al asociarse a radiación UV.

La asociación de **fototerapia y ciclosporina** está desaconsejada por el riesgo de incremento de carcinogénesis cutánea por inmunosupresión de ambos tratamientos.

La fototerapia puede ser útil combinada con los **fármacos biológicos** en los periodos de respuesta parcial o en los episodios de pérdida de respuesta, permitiendo aumentar la supervivencia de estos medicamentos.

SISTÉMICOS EN COMBINACIÓN

En cuanto a la combinación de tratamientos sistémicos no hay pautas estandarizadas. Las dosis deberían ser ajustadas individualmente, según respuesta y tolerancia del paciente.

Por lo general no deben combinarse retinoides orales y metotrexato, ambos con riesgo hepatotóxico, ni ciclosporina oral con otros sistémicos, ya que tiene efecto inmunosupresor y nefrotóxico, y además por sí sola es lo suficientemente efectiva en general para usarla en monoterapia, aunque debido al riesgo de efectos secundarios no puede mantenerse largas temporadas.

Es frecuente la combinación de sistémicos con fármacos tópicos, fototerapia (en especial acitretina oral), así como con fármacos biológicos.

BIOLÓGICOS

Actualmente no hay aprobada ninguna combinación de fármacos biológicos y sistémicos para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, pero es frecuente en la práctica clínica diaria. No hay pautas estandarizadas y el manejo se realiza según la experiencia acumulada en estos años.

La combinación de **fototerapia**, sobre todo UVB de banda estrecha, o **fármacos sistémicos** a los medicamentos biológicos puede ser de gran utilidad en casos de respuesta parcial, para acelerar la respuesta clínica, en los periodos de transición entre fármacos biológicos, o incluso en casos de pérdida de respuesta a los mismos. Además de mejorar la eficacia clínica con ésta combinación, podemos reducir el coste económico al evitar aumentar la dosis o reducir el intervalo de administración del fármaco biológico para mantener la respuesta, aumentando así la supervivencia del mismo.

El fármaco que más comúnmente se combina con estos medicamentos es sin duda el **metotrexato**, sobre todo en los casos asociados a artritis psoriásica ya que tiene beneficio añadido sobre las articulaciones. No es raro que esta asociación se mantenga en el tiempo con dosis mínimas eficaces de metotrexato. Además es especialmente útil con fármacos biológicos que generan anticuerpos antifármaco que neutralizan su efecto, evitando así la pérdida de eficacia.

Algunos autores consideran a acitretina como el fármaco ideal para su uso combinado con fármacos biológicos, puesto que aumenta la respuesta sin riesgo de inmunosupresión añadida.

La ciclosporina, por su potencial inmunosupresor, sería el fármaco menos recomendado en combinación, aunque su eficacia es alta y podría utilizarse de manera puntual en casos seleccionados.

No hay experiencia y por lo tanto no deben combinarse fármacos biológicos entre sí.