

Full English text available at  
www.actasdermo.org

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

# Medicina de precisión en psoriasis

## Precision Medicine in Psoriasis

R. Rivera-Díaz<sup>a,\*</sup> e I. Belinchón<sup>b</sup>



<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre & Universidad Complutense, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario General de Alicante & Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España

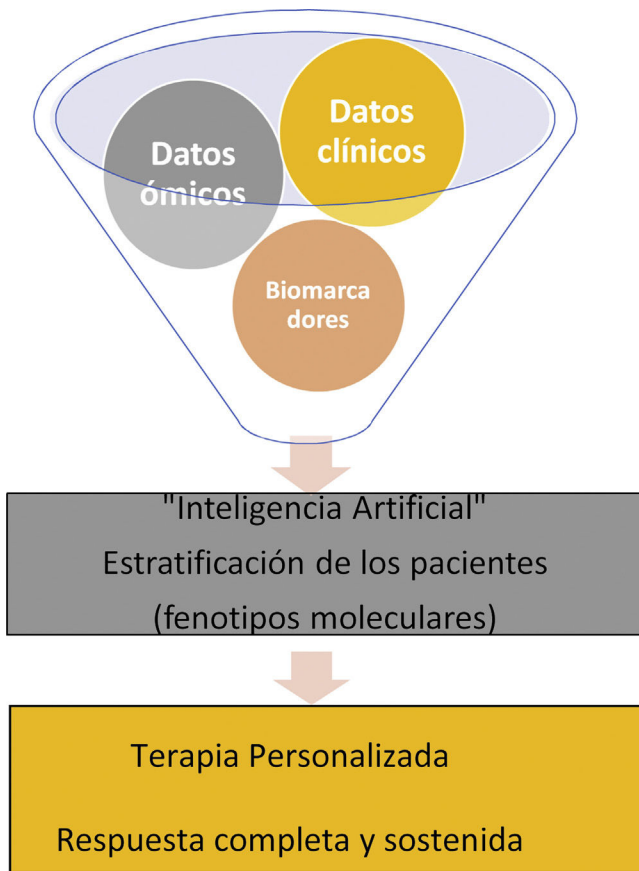
La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de carácter sistémico que presenta múltiples comorbilidades, como artritis psoriásica y enfermedades cardiovasculares que pueden incluso reducir la esperanza de vida, y se acompaña de una gran carga física, mental y social<sup>1</sup>. Actualmente el arsenal terapéutico para la psoriasis moderada-grave es muy extenso: fototerapia, fármacos sistémicos convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretina, fumaratos), moléculas sintéticas de nueva generación (apremilast y próximamente deucravacitinib) y terapias biológicas incluyendo algunos biosimilares (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, til-drakizumab, guselkumab, risankizumab y próximamente bimekizumab). Sin embargo, no todos los pacientes responden igual al tratamiento y, por otro lado, el acceso a los tratamientos más eficaces (la terapia biológica) suele estar restringido a un número pequeño de pacientes con psoriasis moderada-grave. Además, el alto impacto económico de las nuevas terapias biológicas ha favorecido que actores no clínicos, como gestores y pagadores, sean elementos de peso en la elección de estos tratamientos<sup>2</sup>. Para la prescripción de la terapia biológica hay establecidos una serie de requisitos que para algunos pacientes suponen un retraso en recibir su primer fármaco biológico; esto puede suponer una pérdida de oportunidad de conseguir respuestas más permanentes e incluso de evitar la progresión a formas más graves de la enfermedad, como la afectación articular<sup>3</sup>.

La *medicina de precisión* o *medicina estratificada* persigue la elección del tratamiento según las características individuales del paciente, como un traje a medida<sup>4</sup>. Esta estrategia es bien conocida desde hace años en el mundo de la oncología, como el uso de inhibidores de BRAF en pacientes con melanoma BRAF mutado que han demostrado un aumento en la supervivencia en fases avanzadas combinados con un inhibidor de MEK<sup>5</sup>, pero no tanto en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, mucho más heterogéneas y que requieren un tratamiento crónico a veces de por vida y con frecuencia de alto coste. La medicina tradicional se basa en el uso de patrones clínicos para diagnosticar una enfermedad y en el método ensayo-error para seleccionar el tratamiento. En la medicina de precisión, en función de múltiples datos multi-ómicos combinados con datos clínicos obtenidos y analizados gracias a los avances tecnológicos actuales, se clasifican a los pacientes en distintos fenotipos moleculares (o endotipos) para la elección de tratamientos dirigidos y personalizados, que permitan un aclaramiento prolongado de la enfermedad en todos los pacientes y de una manera coste-efectiva. La medicina de precisión se basa en la idea de que hay subpoblaciones dentro de una categoría de enfermedad que pueden ser identificadas por biomarcadores, preferiblemente antes de iniciar el tratamiento o en las fases más iniciales<sup>6</sup> (fig. 1).

Los avances en el conocimiento en diferentes aspectos de la psoriasis, así como el desarrollo de la inteligencia artificial, permiten que esta individualización pueda empezar a aplicarse en la práctica diaria. Por ejemplo, en el campo de la genética la presencia del alelo *Human Leukocyte Antigen* (HLA)-Cw6 se ha relacionado con una afectación cutánea más extensa, con un comienzo

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rriveradiaz@hotmail.com (R. Rivera-Díaz).



**Figura 1** Medicina personalizada y estratificada en psoriasis.

precoz de la enfermedad y con un menor riesgo de desarrollar artritis psoriásica<sup>7</sup>; también con una mejor respuesta a metotrexato<sup>8</sup> y ustekinumab<sup>9</sup> y su ausencia con una mejor respuesta a adalimumab<sup>10</sup>. Respecto a secukinumab, hay resultados discordantes, estudios que no encuentran asociación<sup>11</sup> frente a otros que sí observan una excelente respuesta en pacientes con HLA-Cw6<sup>12</sup>. Con los nuevos inhibidores de IL23 hay poca información, nosotros no hemos encontrado relación entre la efectividad y la presencia o no de HLA-Cw6 (observación personal). Por otro lado, el hallazgo de mutaciones en formas de psoriasis pustulosa en los genes IL36RN, AP1S3 y CARD14, ha permitido encontrar nuevas dianas terapéuticas frente a IL-1 e IL-36 que están en fases avanzadas de investigación<sup>13</sup>. En relación al tratamiento, los niveles de adalimumab y ustekinumab en una fase temprana podrían usarse para predecir y mejorar los resultados en los pacientes<sup>14-15</sup>. Respecto al fenotipo de los pacientes, también puede ser de utilidad al seleccionar el tratamiento; en el registro BIOBADADERM, las mujeres tenían más riesgo de acontecimientos adversos, pero la supervivencia de los tratamientos era similar a la de los varones<sup>16</sup>. También en este registro español encontramos que el aumento de índice de masa corporal se asociaba a una mayor discontinuación del tratamiento por falta de efectividad y mayor riesgo de acontecimientos adversos<sup>17</sup>. Por otro lado, la influencia del exposoma (ambiente + estilo de vida) en el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento también es interesante, por ser factores potencialmente modificables. Hay una relación directa entre el tabaco y

la prevalencia y gravedad de la psoriasis<sup>18</sup>, también fumar se asocia a una menor eficacia de las terapias biológicas<sup>19</sup>. Respecto al alcohol, también es más frecuente en pacientes con psoriasis y, además, puede ser un desencadenante de brotes<sup>20</sup>.

El disponer de biomarcadores, que probablemente surgirán de una combinación de datos demográficos, fenotípicos, genómicos y bioquímicos ayudará a comprender mejor la historia natural de la psoriasis, los factores pueden predecir su aparición y los brotes, el desarrollo de comorbilidades y la respuesta a la terapia de cada individuo. Hoy en día tenemos la oportunidad de aprovechar los datos de registros y el uso de la salud digital, permitirá la recopilación de datos en remoto y/o continuo que, junto con los avances en la inteligencia artificial, permitirán desarrollar algoritmos para enfocar de forma individualizada el manejo de los pacientes con psoriasis, como ya recomendaba la Organización Mundial de la Salud en el año 2016, en su informe global dedicado a esta enfermedad<sup>21</sup>. Se trata, en definitiva, de seleccionar el fármaco correcto, para el paciente correcto y en el momento correcto.

### Conflictos de intereses

El Dr. Rivera-Díaz ha participado como asesor/ponente/investigador en ensayos clínicos promovidos por compañías que producen fármacos para el tratamiento de psoriasis, incluyendo Janssen Pharmaceuticals Inc, Almirall SA, Boehringer-Ingelheim, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo-Pharma y UCB.

El Dr. Belinchón ha participado como asesor/ponente/investigador en ensayos clínicos promovidos por compañías que producen fármacos para el tratamiento de psoriasis, incluyendo Janssen Pharmaceuticals Inc, Almirall SA, Lilly, AbbVie, Novartis, Celgene, Biogen Amgen, Leo-Pharma, Pfizer-Wyeth, MSD y UCB.

### Bibliografía

1. Dauden E, Blasco AJ, Bonanad C, Botella R, Carrascosa JM, González-Parra E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2018;32:2058–73, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15177>.
2. Carrascosa JM, Puig L, Belinchón Romero I, Salgado-Boquete L, del Alcázar E, Andrés Lencina JJ, et al. Actualización práctica de las recomendaciones del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venerología (GPS) para el tratamiento de la psoriasis con terapia biológica. Part 1. "Conceptos y manejo general de la psoriasis con terapia biológica". *Actas Dermosifiliogr*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2021.10.003>. Disponible online el 3 de diciembre de.
3. Paolo Gisondi, Francesco Bellinato, Giovanni Targher, Luca Idolazzi, Giampiero, Girolomoni. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jun 18, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219961>.
4. Reid C, Cordingley L, Warren RB, Griffiths CEM. Progress to Date in Advancing Stratified Medicine in Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21:619–26.
5. Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueroas M, González-Cao M, Moreno-Ramírez D, et al. Guía de práctica clínica de melanoma de la Academia

- Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr.* 2021;112:142–52.
6. Castillo R, Scher JU. Not your average joint: Towards precision medicine in psoriatic arthritis. *Clin Immunol.* 2020;217:108470, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108470>.
  7. Bowes J, Ashcroft J, Dand N, Jalali-Najafabadi F, Bellou E, Ho P, et al. Cross-phenotype association mapping of the MHC identifies genetic variants that differentiate psoriatic arthritis from psoriasis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1774–9.
  8. West J, Ogston S, Berg J, Palmer C, Fleming C, Kumar V, et al. HLA-Cw6-positive patients with psoriasis show improved response to methotrexate treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2017;42:651–5.
  9. Van Vugt LJ, van den Reek J, Hannink G, Coenen M, de Jong E. Association of HLA-C\*06:02 Status With Differential Response to Ustekinumab in Patients With Psoriasis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:708–15.
  10. Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis CJ, Lee SH, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:2120–30.
  11. Costanzo A, Bianchi L, Flori ML, Malara G, Stingeni L, Bartzaghi M, et al. Secukinumab shows high efficacy irrespective of HLA-Cw6 status in patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: SUPREME study. *Br J Dermatol.* 2018;179:1072–80.
  12. Morelli M, Galluzzo M, Madonna S, Scarponi C, Scaglione GL, Galluccio T, et al. HLA-Cw6 and other HLA-C alleles, as well as MICB-DT, DDX58, and TYK2 genetic variants associate with optimal response to anti-IL-17A treatment in patients with psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21:259–70.
  13. Bachelez H, Choon S, Marrakchi S, Burden A, Tsai T, Morita A, et al. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *New Engl J Med.* 2019;380:981–3.
  14. Wilkinson N, Tsakok T, Dand N, Bloem K, Duckworth M, Baudry D, et al. Defining the therapeutic range for adalimumab and predicting response in psoriasis: a multicenter prospective observational cohort study. *J Invest Dermatol.* 2019;139:115–23.
  15. Tsakok T, Wilson N, Dand N, Loeff FC, Bloem K, Baudry D, et al. Association of serum ustekinumab levels with clinical response in psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1235–43.
  16. Hernández-Fernández CP, Carretero G, Rivera R, Ferrándiz C, Daudén E, de Cueva P, et al. Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. *Acta Derm Venereol.* 2021;101:adv00354, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-3711>.
  17. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I, Carretero G, Vana-clocha F, Daudén E, et al., BIOBADADERM Study Group. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:907–14.
  18. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis and smoking: a systematic literature review and meta-analysis with qualitative analysis of effect of smoking on psoriasis severity. *J Cutan Med Surg.* 2016;20:221–7.
  19. Warren RB, Marsden A, Tomenson B, Mason KJ, Soliman MM, Burden AD, et al. Identifying demographic, social and clinical predictors of biologic therapy effectiveness in psoriasis: a multicentre longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:1069–76, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16776>.
  20. Svanström C, Lonne-Rahm S-B, Nordlind K. Psoriasis and alcohol. *Psoriasis (Auckl).* 2019;9:75–9.
  21. World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016 [consultado 30 Oct 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>.