

# Guías para el Manejo del Paciente Dermatológico

1ª edición



carcinoma epidermoide cutáneo - hidradenitis supurativa - melanoma - psoriasis



ASOCIACIÓN  
CASTELLANO-MANCHEGA  
DE DERMATOLOGÍA



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Guías para el Manejo del Paciente Dermatológico

1ª edición

Carcinoma epidermoide cutáneo

Hidradenitis supurativa

Melanoma

Psoriasis

**Coordinadora**

---

Cristina Pérez Hortet

Servicio de Dermatología

Hospital General Universitario de Toledo


Toledo



ASOCIACIÓN  
CASTELLANO-MANCHEGA  
DE DERMATOLOGÍA



PERMANYER  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Esta GPC ha contado para su realización con la colaboración de  **NOVARTIS** \*

\*Novartis ha contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2024 P. Permanyer

Mallorca, 310  
08037 Barcelona, España  
permayer@permayer.com



www.permayer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISBN: 978-84-10072-73-2

Ref.: 10346ABCN241

**Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores llevaran a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Coordinación

## Cristina Pérez Hortet

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Toledo  
Toledo

# Autores

## Carmen Alonso López

Servicio de Oncología Médica  
Gerencia de Atención Integrada de Albacete  
Hospital Universitario de Albacete  
Albacete

## José Manuel Azaña Defez

Servicio de Dermatología  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete  
Albacete

## Iván Cervigón González

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado  
Talavera de la Reina, Toledo

## Esther de Eusebio Murillo

Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Guadalajara  
Guadalajara

## María del Prado Sánchez Caminero

Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Ciudad Real  
Ciudad Real

## Beatriz Díaz Martínez

Servicio de Dermatología  
Hospital Virgen de la Luz  
Cuenca

## Eduardo Escario Travesedo

Servicio de Dermatología  
Gerencia de Atención Integrada de Albacete  
Hospital Universitario de Albacete  
Albacete

## Alejandro García Vázquez

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Albacete  
Albacete

## Silvia Honorato Guerra

Servicio de Dermatología  
Complejo Hospitalario Universitario de Toledo  
Toledo

## Adriana Martín Fuentes

Servicio de Dermatología  
Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara  
Hospital Universitario de Guadalajara  
Guadalajara

## Jaime Martínez Mariscal

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Guadalajara  
Guadalajara

## Javier Medina Martínez

Servicio Oncología Médica  
Hospital General Universitario de Toledo  
Toledo

## Elvira Molina Figuera

Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Toledo  
Toledo

## Marina Montero García

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Ciudad Real  
Ciudad Real

## María Rodríguez Vázquez

Servicio de Dermatología  
Hospital Universitario de Albacete  
Albacete

## Guillermo Romero Aguilera

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Ciudad Real  
Ciudad Real

## Elena Martínez Lorenzo

Servicio de Dermatología  
Hospital General Universitario de Toledo  
Toledo

## María Victoria Villas Martínez

Servicio de Oncología Radioterápica  
Gerencia de Atención Integrada de Albacete  
Hospital Universitario de Albacete  
Albacete



# Abreviaturas

<b>18-FDG</b>	18-fluorodesoxiglucosa	<b>IGRA</b>	ensayo de liberación de interferón-gamma
<b>AEMPS</b>	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	<b>IHS4</b>	<i>International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System</i>
<b>AINE</b>	antiinflamatorios no esteroideos	<b>IL</b>	interleucina
<b>AJCC</b>	<i>American Joint Committee on Cancer</i>	<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>APs</b>	artritis psoriásica	<b>IPT</b>	informes de posicionamiento terapéutico
<b>BAG</b>	biopsia con aguja gruesa	<b>LDH</b>	lactato deshidrogenasa
<b>BSA</b>	porcentaje de superficie corporal afectada	<b>LDL</b>	lipoproteínas de baja densidad
<b>BSGC</b>	biopsia selectiva del ganglio centinela	<b>LES</b>	lupus eritematoso sistémico
<b>CCNM</b>	cáncer cutáneo no melanoma	<b>LMP</b>	leucoencefalopatía multifocal progresiva
<b>CEC</b>	carcinoma epidermoide cutáneo o carcinoma de células escamosas	<b>LT</b>	linfocitos T
<b>CLCI</b>	<i>Cumulativ Life Course Impairment</i>	<b>MCT</b>	mapas corporales totales
<b>CS</b>	corticosteroides sistémicos	<b>NAPS1</b>	<i>Nail Psoriasis Severity Index</i>
<b>CTP</b>	comité pluridisciplinario de tumores	<b>NCCN</b>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
<b>DD</b>	dermatoscopia digital	<b>NET</b>	necrólisis epidérmica tóxica
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i>	<b>NGS</b>	secuenciación genética de última generación
<b>DM</b>	diabetes mellitus	<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>DRESS</b>	<i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>	<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>
<b>EA</b>	efecto adverso/evento adverso	<b>PA</b>	presión arterial
<b>ECO</b>	ecografía	<b>PAAF</b>	biopsia o punción aspiración con aguja fina
<b>EII</b>	enfermedad inflamatoria intestinal	<b>PASI</b>	Índice de área y gravedad de la psoriasis
<b>EM</b>	esclerosis múltiple	<b>PCR</b>	proteína C reactiva
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento	<b>PET</b>	tomografía por emisión de positrones
<b>FA</b>	fosfatasa alcalina	<b>PGA</b>	Evaluación global del médico
<b>FAME</b>	fármacos modificadores de enfermedad	<b>PURE-4</b>	<i>Psoriatic arthritis Unclutted screening Evaluation</i>
<b>FDE-4</b>	anti-fosfodiesterasa 4	<b>PUVA</b>	baño con psoraleno más ultravioleta A
<b>FISH</b>	hibridación fluorescente <i>in situ</i>	<b>RM</b>	resonancia magnética
<b>FRCV</b>	factores de riesgo cardiovascular	<b>RT</b>	radioterapia
<b>G6PD</b>	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa	<b>SEOM</b>	Sociedad Española de Oncología Médica
<b>GC</b>	ganglio centinela	<b>SESCAM</b>	Servicio de Salud de Castilla-La Mancha
<b>GEP</b>	panel de expresión genética	<b>SM</b>	síndrome metabólico
<b>GGT</b>	gamma-glutamilttransferasa	<b>SV</b>	supervivencia
<b>GOT</b>	aspartato aminotransferasa	<b>TBC</b>	tuberculosis
<b>GPT</b>	alanina aminotransferasa	<b>TC</b>	tomografía computarizada
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glucosilada	<b>TG</b>	triglicéridos
<b>HDL</b>	lipoproteínas de alta densidad	<b>TNF</b>	factor de necrosis tumoral
<b>HGC</b>	hibridación genómica comparada	<b>TNF-α</b>	factor de necrosis tumoral alfa
<b>HGNA</b>	hígado graso no alcohólico	<b>TNM</b>	estadificación estadificación histológica (T), estadificación ganglionar (N), estadificación metástasis a distancia (M)
<b>HiSCR</b>	<i>Hidradenitis Suppurativa Clinical Response</i>		
<b>HS</b>	hidradenitis supurativa	<b>tPGA</b>	evaluación global del paciente
<b>HS-PGA</b>	<i>Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment</i>	<b>UVA</b>	rayos ultravioleta
<b>HSQoL-24</b>	<i>HS Quality of life</i>	<b>UVB</b>	ultravioleta B
<b>HTA</b>	hipertensión arterial	<b>VHB</b>	virus de la hepatitis B
<b>IDS</b>	<i>International Dermoscopy Society</i>	<b>VHC</b>	virus de la hepatitis C
<b>IFD</b>	inmunofluorescencia directa	<b>VPH</b>	virus del papiloma humano
<b>IFN</b>	interferón		
<b>IgG</b>	inmunoglobulina G		



# Índice

## capítulo 1

Protocolo de carcinoma epidermoide cutáneo de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento .....	9
---	---

Coordinador: Guillermo Romero Aguilera

Autores: Jaime Martínez Mariscal, Alejandro García Vázquez y Marina Montero García

## capítulo 2

Protocolo de hidradenitis supurativa de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento .....	21
---	----

Coordinador: Iván Cervigón González

Autores: Elvira Molina Figuera, Beatriz Díaz Martínez y José Manuel Azaña Defez

## capítulo 3

Protocolo de melanoma de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento .....	43
--	----

Coordinador: Eduardo Escario Travesedo

Autores: Silvia Honorato Guerra, Adriana Martín Fuentes, Carmen Alonso López, Javier Medina Martínez y María Victoria Villas Martínez

## capítulo 4

Protocolo de psoriasis de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento .....	63
---	----

Coordinadora: Esther de Eusebio Murillo

Autoras: María del Prado Sánchez Caminero, Elena Martínez Lorenzo y María Rodríguez Vázquez





# Protocolo de carcinoma epidermoide cutáneo de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

GUILLERMO ROMERO AGUILERA, JAIME MARTÍNEZ MARISCAL, ALEJANDRO GARCÍA VÁZQUEZ  
Y MARINA MONTERO GARCÍA

## OBJETIVOS

Servir de guía en la evaluación y manejo del paciente con sospecha de Carcinoma Epidermoide Cutáneo o Carcinoma de Células Escamosas (CEC).

Se trata de actualizar con la mejor evidencia disponible dicho manejo e implementar el protocolo de forma unívoca en todas las gerencias de atención especializada de SESCAM.

## INTRODUCCIÓN

El CEC se engloba dentro cáncer de piel no melanoma, con origen en los queratinocitos epidérmicos. Es el segundo cáncer cutáneo en frecuencia, tras el Carcinoma Basocelular, con una incidencia real difícil de calcular, al no existir registros adecuados, pero en claro aumento. El riesgo estimado de desarrollar CEC a lo largo de la vida se estima entre 7 y 11% en la población caucásica, con mayor riesgo para los varones. En España, la tasa de incidencia bruta es de unos 38 casos por 100.000 habitantes/año. Se considera el responsable de 1 de cada 4 muertes por por cáncer de piel, y primera causa en > 85 años.

En la etiología el factor más importante es la exposición a la radiación ultravioleta, por lo que 80-90% están en polo cefálico. Otros factores causales son: exposición a radiaciones ionizantes, contacto con sustancias químicas como pesticidas, alquitrán, hidrocarburos policíclicos aromáticos y la exposición al arsénico. Los pacientes inmunodeprimidos presentan mayor incidencia, y comportamiento más agresivo con mayor poder metastatizante, sobre todo trasplantados de órgano sólido, como corazón o riñón. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es otro factor implicado en la patogenia del CEC. La existencia previa de una lesión inflamatoria (lupus discoide, liquen plano), dermatitis por radiación o heridas/úlceras crónicas de largo tiempo de evolución, se consideran también factores de riesgo para formas especialmente agresivas (úlceras de Marjolin).

## Formas clínicas

- Carcinoma Intraepidérmico o CEC *in situ*/Enfermedad de Bowen: Placa roja-rosada, bien delimitada, que puede presentar zonas erosivas. Patrón vascular uniforme punteado característico en la dermatoscopia.
- CEC invasivo o infiltrante: la forma más común, las células neoplásicas invaden la dermis. En forma de placa, nódulo o tumor, de color rojizo que puede presentar una superficie hiperqueratósica o ulcerada.
- Queratoacantoma: pápula o nódulo, eritematoso-rosado, de tamaño variable, con crecimiento rápido centrado por un cráter queratósico. Es característica su capacidad de regresión espontánea tras 6-8 semanas

de crecimiento. La dermatoscopia muestra una zona central queratinizante y vasos en horquilla en periferia. Se consideran una forma anatomoclínica de CEC, pero para otros autores sería un tumor epitelial benigno de origen folicular. Además de asociarse a las radiaciones UV y ionizantes, puede inducirse por traumatismos, cuerpos extraños como tatuajes y a ciertos tratamientos (inhibidores de BRAF y Vismodegib).

- CEC verrucoso: tumor vegetante y exofítico de evolución lenta, muy infiltrativo y con tendencia a la recurrencia, pero raramente metastásico. Se asocian habitualmente a la infección por el VPH en las localizaciones plantares (Cuniculatum), genitales (Condiloma gigante) y orales (Hiperplasia oral florida). Las recidivas después de la exéresis son habituales; la evolución local con afectación ósea no es rara (10%). Se contraindica la RT.

## DIAGNÓSTICO

Sospecha clínica de tumor en áreas fotoexpuestas en forma de pápula/placa con áreas queratósicas si bien diferenciado, o friables y erosivas sin apenas hallazgos queratinizantes en los pobremente diferenciados.

*Dermatoscopia:* si bien diferenciados presentan áreas blanquecinas correspondientes a áreas queratinizantes, círculos blancos perifoliculares, áreas blancas desestructuradas o halos perivasculares blancos rodeando vasos en horquilla o “coiled”. Si mal diferenciados tienen aspecto rojizo por presencia de vasos irregulares, en horquilla, glomerulares, puntiformes, lineales.

La evidencia en práctica clínica real de la microscopía *confocal de reflectancia y de la tomografía de coherencia óptica* es insuficiente para recomendar su uso. La utilidad de la MCR está limitada por la pobre penetración del láser que dificulta la evaluación de la profundidad de la tumoración.

La sospecha clínica de carcinoma epidermoide debe confirmarse siempre con biopsia incisional (punch, huso) en lesiones grandes, o escisional si tamaño menor. Si se opta por tratamiento quirúrgico, el más habitual, el estudio histológico es clave para definir el manejo subsiguiente

Dicho **informe anatomopatológico de la pieza** debe recoger además del diagnóstico:

1. Grado de diferenciación
2. Informar subtipos de peor pronóstico: desmoplásico, adenoescamoso, acantolítico y fusocelular
3. Grado de invasión en mm (medido desde la capa granulosa de una zona con la epidermis intacta). Puede aparecer referido como “breslow”
4. Nivel de Clark
5. Presencia o ausencia de invasión perineural y diámetro de los nervios afectos
6. Presencia o ausencia de imágenes de invasión linfovascular
7. Distancia en mm en márgenes laterales y profundo.

## Clasificación del carcinoma epidermoide cutáneo

- Bajo riesgo
- Alto riesgo
- Localmente avanzado
- Metastásico (locorregional o a distancia)

En primer lugar, se define como **CEC de bajo riesgo**, a aquel que, aún siendo invasivo, no presenta ninguna característica riesgo. El **CEC de alto riesgo** presenta características clínicas o histopatológicas que hacen más probable las recurrencias locales o metástasis en ausencia de estas últimas al momento del diagnóstico.

Se entiende por **CEC localmente avanzado** a aquel que, en ausencia de metástasis nodales o a distancia, no es posible a priori obtener márgenes libres del tumor debido a la invasión de estructuras profundas (planos subcutáneos, óseo o vasculonerviosa) <sup>T3/T4 octava edición de la AJCC</sup>. No se recomiendan indicaciones quirúrgicas cuyo resultado previsto resulte en mutilaciones, deformidades o morbilidad inaceptable.

El **carcinoma epidermoide cutáneo metastásico** define a aquellos con metástasis en tránsito y/o metástasis en ganglios locorregionales <sup>estadio III AJCC</sup> o a distancia <sup>estadio IV AJCC</sup>

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN

- Anotar en historia diámetro clínico en mm y si la lesión es móvil o fija (infiltra en profundidad), así como tomar imágenes clínicas de calidad.
- Exploración física completa del tegumento cutáneo para descartar otras tumoraciones
- Palpación locorregional en los territorios de drenaje linfático del tumor.
- Si sospecha de afectación nodal o extranodal se debe realizar un estudio de extensión con pruebas de imagen, ecografía o tomografía axial computarizada (TAC).

- Se deben confirmar con punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia de aguja gruesa (BAG) aquellas adenopatías o megalias sospechosas a la exploración física.

Las guías internacionales recomiendan pruebas de imagen en carcinomas epidermoides de alto riesgo.

- **Bajo riesgo** (pT1 AJCC8 o ausencia de factores de riesgo): no es preciso realizar otras pruebas de imagen
- **Alto riesgo** (pT2 o > de la AJCC8 o presencia de factores de riesgo): evaluación con TAC o resonancia magnética (RM). La presencia de síntomas como el dolor sugieren invasión neural siendo la RM la herramienta con mayor sensibilidad. En cuanto al TAC es la mejor herramienta para valorar afectación ósea.

## Las pruebas de imagen de elección son:

- Para búsqueda de **enfermedad ganglionar locorregional** se puede utilizar ecografía o tomografía axial computarizada (TAC). Se deben confirmar con punción aspiración con aguja fina (PAAF) o biopsia de aguja gruesa (BAG) aquellas adenopatías o megalias sospechosas a la exploración física o radiológica.

Idealmente estas pruebas deberían hacerse previas a la cirugía siempre que esto no suponga un retraso significativo en la escisión del tumor primario. Esto no siempre es posible, pues hay factores pronósticos histológicos que categorizan al CEC como alto riesgo que solo conoceremos tras la extirpación del tumor primario.

- La **invasión local** puede ser evaluada con TAC o resonancia magnética (RM). La presencia de síntomas como el dolor o parestesia sugieren invasión neural, siendo la RM la herramienta con mayor sensibilidad. En cuanto a la TAC, es la mejor herramienta para valorar afectación ósea.

En este caso las pruebas de imagen deben preceder a la cirugía para poder realizar el tratamiento quirúrgico adecuado del tumor primario.

En cuanto a la biopsia selectiva de ganglio centinela no puede recomendarse su realización a día de hoy, aunque se puede considerar en pacientes de riesgo en CTP.

Dado que no hay un consenso claro entre las distintas guías internacionales en cuanto a los criterios de alto riesgo y que no todos los factores de riesgo tienen el mismo peso; se ha consensuado **dirigir las pruebas de imagen a aquellos CEC de alto riesgo** que reúnan alguno de los **factores de alto riesgo que consideramos tienen mayor repercusión pronóstica:**

- Diámetro > 4 cm (independientemente de la localización).
- Diámetro entre 2 y 4 cm si se encuentra en una localización de alto riesgo (bermellón u oreja).
- Inmunosupresión.
- Pobremente diferenciado.
- Más de 6 mm de invasión profunda o invasión más allá de grasa subcutánea.
- Invasión perineural. Esta puede ser histológica, radiológica o clínica.

También debería considerarse realizar prueba de imagen si combina varios factores pronósticos de alto riesgo que, aunque no los hayamos escrito aquí por ser menos específicos, si se tengan en cuenta en las diversas guías internacionales. Este aspecto se desarrolla de forma extensiva en el siguiente punto y en el ANEXO I (al final del documento).

## FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

En general el pronóstico de este tipo de tumor es bueno con una tasa libre de enfermedad superior al 90% a 5 años. Existen hallazgos clínico-patológicos que predicen comportamientos más agresivos que requieren modificar terapia y seguimiento.

- Basados en las características del paciente
  - Inmunosupresión: trasplantados de órgano sólido, leucemia linfática crónica, VIH (CD4 < 200 células/ml) y/o uso de fármacos inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, corticoterapia prolongada...)
  - Radioterapia o quemadura o cicatriz previa (úlceras de Marjolin)
  - Síntomas locales (dolor)
- Basados en las características del tumor: clínicos y histopatológicos (ver tabla).
  - Tamaño > 2 cm o tamaño < 2 cm con crecimiento rápido (<3 semanas o > 4 mm mes).
  - Localización de riesgo alto (H), medio (M) o bajo (L):
    - **Área H:** Nariz, labios (bermellón y mucosa), párpados, cejas, periorbitario, barbilla, mandíbula, piel preauricular y postauricular, pabellón auricular, sienes, genitales, manos y pies.
    - **Área M:** Mejillas, frente, cuero cabelludo, cuello, zona pretibial.
    - **Área L:** Tronco y extremidades (excluyendo zona pretibial, manos, pies, aparato ungüeal y tobillos).
  - Histológicos: grado de diferenciación, breslow > 6 mm, afectación profunda (fascial, muscular u ósea), invasión perineural (nervio > 0,1 mm) o linfovascular, subtipo de riesgo, margen cercano o afecto.

A continuación, se recogen los criterios de alto riesgo de las distintas guías:

**Tabla 1. Criterios de alto riesgo de CEC cutáneo recogidos en las diferentes guías**

Guía europea 2023	Guía NCCN 2023	Guía británica 2020
Diámetro > 20 mm	Diámetro > 40 mm	Diámetro > 40 mm
Localización en labio, oreja, sien	-	-
Grosor > 6 mm	Grosor > 6 mm	Grosor > 6 mm
Invasión más allá de la grasa subcutánea	Invasión más allá de la grasa subcutánea	Invasión más allá de la grasa subcutánea
Erosión ósea	-	Erosión ósea
Pobremente diferenciado	Pobremente diferenciado	Metástasis en tránsito
Inmunosupresión	-	Inmunosupresión
Invasión perineural (microscópica, sintomática o radiológica)	Invasión perineural microscópica en plano inferior a dermis ó > 0,1 mm	Invasión perineural microscópica en plano inferior a dermis ó > 0,1 mm
Márgenes quirúrgicos afectos	-	Márgenes quirúrgicos afectos ó a < 1 mm
Subtipo histológico desmoplásico	Subtipo histológico desmoplásico	Subtipos desmoplásico, adenoescamoso, fusocelular, sarcomatoide, metaplásico

**Tabla 1 bis. Estratificación de riesgo según la Guía Británica (BAD 2020)**

	Low risk	High risk	Very high risk
Tumour factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tumour diameter ≤ 20 mm (= pT1)</li> <li>– Tumour thickness ≤ 4 mm</li> <li>– Invasion into dermis</li> <li>– No perineural invasion</li> <li>– Well differentiated or moderately differentiated histology</li> <li>– No lymphovascular invasion</li> </ul> <p>(All above factors should apply to denote a low-risk tumour)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diameter &gt; 20-40 mm (= pT2)</li> <li>– Thickness &gt; 4 mm - 6 mm</li> <li>– Invasion into subcutaneous fat</li> <li>– Perineural invasion present - dermal only; nerve diameter &lt; 0.1 mm</li> <li>– Poorly differentiated histology</li> <li>– Lymphovascular invasion</li> <li>– Tumour site ear or lip</li> <li>– Tumour arising within scar or area of chronic inflammation</li> </ul> <p>(Any single factor denotes a high-risk tumour)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diameter &gt; 40 mm (= pT3)</li> <li>– Thickness &gt; 6 mm</li> <li>– Invasion beyond subcutaneous fat</li> <li>– Any bone invasion</li> <li>– Perineural invasion present in named nerve; nerve ≥ 0.1 mm; or nerve beyond dermis</li> <li>– High-grade histological subtype-adenosquamous, desmoplastic, spindle/sarcomatoid/metaplastic</li> <li>– In-transit metastasis</li> </ul> <p>(Any single factor denotes a very high-risk tumour)</p>
Margin status	Clear pathology margins in all dimensions (≥ 1 mm)	One or more involved or close (< 1 mm) pathology margin in a pT1 tumour. Close pathology margins (< 1 mm) in a pT2 tumour	One or more involved or close (< 1 mm) pathology margin in a high-risk tumour
Patient factors	Immune-competent	Iatrogenic immunosuppression or biological therapies; frailty &/or comorbidities likely to cause some degree of immune compromise; HIV infection stabilise on HAART	As for high-risk especially; solid organ transplant recipients; haematological malignancies such as chronic lymphocytic leukaemia or myelofibrosis; other significant immunosuppression
Referral to MTD (Scotland has no LSMDT/SSMDT division)	– LSMDT discussion not needed	<ul style="list-style-type: none"> <li>– LSMDT discussion of patient with close or involved pathology margins; if margins are not involved other factors alone may not require LSMDT discussion unless more than one factor pertains</li> <li>– Patient factor increase risk, but do not mandate LSMDT discussion in absence of tumour risk factors</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– SSMDT discussion should be considered for all patients with very high-risk tumours except those which require straightforward standard surgical excision</li> <li>– A referral to or opinion from an appropriate site-specific MDT may be required to ensure the best management</li> </ul>
Follow-up	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Follow-up in secondary care not needed after single post-treatment appointment, where appropriate</li> <li>– Full skin check, examination of regional lymph node basin, discussion of diagnosis and patient education, this may take place before the histological diagnosis</li> <li>– Patient education about sun protection and skin surveillance is advised. Patients and their GPs should be informed of the risk of further cSCCs. There is a 40% risk of a further keratinocyte cancer within 5 years. If this is suspected, refer via the 2-week wait pathway</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 4-monthly for 12 months (+ 6-monthly for the second year) especially if several risk factors apply.</li> <li>– Full skin check examination of regional lymph node basin, *discussion of diagnosis and patient education</li> <li>– Advise patient education about sun protection and skin surveillance</li> <li>– Patients with more than one prior keratinocyte carcinomas have a 80% risk of a further keratinocyte cancer within 5 years</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 4-monthly for 2 years and 6-monthly for a third year.</li> <li>– Full skin check, examination of regional lymph node basin</li> <li>– *discussion of diagnosis and patient education</li> <li>– Advise patient education about sun protection and skin surveillance</li> <li>– Patients with more than one prior keratinocyte carcinomas have a 80% risk of a further keratinocyte cancer within 5 years</li> </ul>

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación debe basarse en las características clínicas e histológicas del tumor, exploración física y pruebas de imagen si estuvieran indicadas. Existen hasta cuatro sistemas de estadificación disponibles para el carcinoma epidermoide a nivel mundial. El más completo y utilizado en nuestro medio es el de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), siendo la versión más reciente la de su 8ª edición (2017) I bis, que se muestra a continuación:

**Tabla 2. 8ª edición de la Clasificación de la American Joint Committee of Cancer (AJCC, 2017) sólo para tumores de cabeza y cuello (excluyendo párpados)**

T (estadificación tumoral)	Tis	– Carcinoma <i>in situ</i>
	T1	– ≤ 2 cm de diámetro mayor
	T2	– > 2 cm y < 4 cm de diámetro mayor
	T3	– ≥ 4 cm o con erosión ósea menor o invasión perineural* o invasión profunda**
	T4	T4a – Invasión cortical ósea grosera y/o de médula ósea
		T4b – Invasión ósea de la base del cráneo y/o del esqueleto axial foramen occipital o vertebral afectando espacio epidural
N (estadificación linfática)	N0	– Sin metástasis ganglionares
	N1	– Un ganglio ipsilateral único ≤ 3 cm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
	N2	N2a – Un ganglio ipsilateral único ≤ 3 cm de diámetro mayor, con extensión extranodal, o – Un ganglio ipsilateral único > 3 cm y ≤ 6 cm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
		N2b – Múltiples ganglios ipsilaterales, todos ≤ 6 cm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
		N2c – Uno o más ganglios, bilaterales o contralaterales, todos ≤ 6 cm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
	N3	N3a – Uno o más ganglios > 6 cm de diámetro mayor, sin extensión extranodal
		N3b – Uno o más ganglios > 3 cm de diámetro mayor, con extensión extranodal, o – Múltiples ganglios ipsilaterales, con extensión extranodal, o – Uno o más ganglios, bilaterales o contralaterales, con extensión extranodal
M (metástasis a distancia)	M0	– Sin metástasis a distancia
	M1	– Con metástasis a distancia

\*La invasión perineural: presencia de células tumorales en la vaina nerviosa de un nervio sub dermis y/o calibre igual o mayor de 0,1 mm o con nombre con afectación nerviosa clínica o radiológica sin invasión de la base del cráneo.

\*\*La invasión profunda se define como aquella que sobrepasa la grasa subcutánea y/o un espesor tumoral de > 6 mm (medido desde el estrato granuloso de la epidermis normal adyacente hasta la base del tumor)

## TRATAMIENTO

### Pretratamiento:

- Tras confirmación AP obligada, discutir riesgo beneficio de las diferentes opciones de terapia respecto a resultados, función y estética, con paciente/familiares/cuidadores
- Recoger diámetro clínico en mm previo a tto realizado, tratamiento previos realizados (cirugía, margen y plano, campo radiado,...), y estado inmunitario del paciente. Tomar imágenes clínicas de calidad.

## Tratamiento del tumor primario

La cirugía es de elección como primera opción independientemente de la edad y localización en tumores resecables. El objetivo es extirpación completa con márgenes libres, intentando preservar al máximo funcionalidad y estética. Pueden plantearse cirugías convencional y micrográfica de Mohs.

### *Cirugía convencional*

Incluye tumor y margen seguridad, así como análisis histopatológico detallado de tumor y bordes quirúrgicos. Determinar margen clínico requiere limpieza de la lesión, luz intensa y en ocasiones dermatoscopia u otras técnicas.

La mayoría de guías consideran **márgenes clínicos de 4-6 mm** como suficientes, al menos 4 mm si bajo riesgo, > 6 mm en alto riesgo y > 10 mm en muy alto riesgo. Considerar cirugía micrográfica si alto y muy alto riesgo, o si interesa ahorrar tejido o bien no se puede asegurar adecuado margen con cirugía convencional.

Es obligado obtener un **margen histológico de al menos 1 mm** en márgenes laterales y profundo, es clave orientar y marcar las piezas quirúrgicas, y mejor documentar con imagen clínica. El estudio AP es clave para determinar el manejo subsiguiente.

En **lesiones móviles** el margen profundo debería incluir al menos tejido celular subcutáneo en un plano aparentemente libre, que incluya galea si es cuero cabelludo. En **lesiones fijas** (infiltración clínicamente profunda) se puede requerir reseca pericondrio/periostio, fascia, músculo o hueso si afectos. Esta afectación puede determinarse clínicamente o por imagen. Si margen dudoso tomar **segundas piezas adecuadamente orientadas** y marcadas. Se puede requerir más de un procedimiento, que se cubre temporalmente con apósitos, y requiriendo intervención por diferentes especialistas. En márgenes afectos por el tumor, siempre que posible considerar la reextirpación.

### *Manejo en comités tumores pluridisciplinarios (CTP)*

Casos de bajo riesgo con márgenes AP > 1 mm no precisan discusión en CTP.

Si margen dudosamente afecto revisar AP. Si margen libre a < 1 mm y bajo riesgo se puede observar si no es localización de riesgo.

Si uno o mas márgenes afectos (o cercanos de < 1 mm en pacientes de riesgo) ofrecer Mohs o RT adyuvante

Si afectación perineural sintomática, y/o radiológica, plantear cirugía si posible seguido de RT adyuvante.

### *Cirugía micrográfica de Mohs*

La cirugía de micrográfica con análisis (intraoperatorio o diferido) de márgenes histológicos consigue mayores tasas de resección completa y menor riesgo de recidiva. Sin embargo, es técnicamente más compleja e incrementa costes, por lo que se plantea en carcinomas epidermoides con factores de alto riesgo, recurrencias y localizaciones especiales donde se precise ahorro de tejido para conservar función (p. ej párpados).

### *Radioterapia*

La radioterapia es una alternativa válida siempre discutiéndolo en CTP.

Puede ser **primera opción** en pacientes en los que la cirugía curativa no sea posible, sea mutilante o por elección del paciente. En tumores de < 2 cm de diámetro se recomiendan dosis de 60-64 Gy en fracciones de 2 Gy (u otros esquemas con dosis equivalentes) (ver tabla). Para tumores de > 2 cm se recomiendan 60-70 Gy en fracciones de 2 Gy (o esquemas con dosis equivalentes). Los posibles efectos secundarios asociados a la radioterapia obligan a ser más cautos en pacientes jóvenes menores de 60 años.

La **radioterapia adyuvante** se considera en márgenes cercanos si pacientes de alto riesgo o tumores T3 extirpados completamente (> 6 mm profundidad o invasión más allá de la grasa), márgenes afectos en los que la reextirpación no sea posible, o haya alto riesgo de recurrencia (invasión perineural, recurrencia previa o IS).

No se recomienda radioterapia adyuvante tras extirpación quirúrgica completa de carcinomas epidermoides de bajo riesgo.

De forma general, se debe evitar esta terapia en pacientes menores de 60 años, pero en caso de indicarse, conviene realizar fracciones más conservadoras (2 a 2.5 Gy por fracción).

**Tabla 3. Pautas de radioterapia en el CEC cutáneo**

Características del tumor	Dosis y fraccionamiento
Tumor < 2 cm	60-64 Gy en 6-7 semanas 50-55 Gy en 3-4 semanas 40 Gy en 2 semanas 30 Gy en 2-3 semanas (> 3Gy por fracción aplicada)
Tumor > 2 cm, T3/T4 o invasión profunda	60-70 Gy en 6-7 semanas 45-55 Gy en 3-4 semanas (> 2.5 Gy por fracción aplicada)
Tras cirugía si márgenes afectos	60-64 Gy en 6-7 semanas 50 Gy en 4 semanas

### Tratamientos alternativos

Otros tratamientos como el curetaje con electrocoagulación, la criocirugía o láser ablativo en lesiones pequeñas de menos de un cm y pacientes no de riesgo. La inyección de citostáticos es una alternativa en carcinomas de bajo riesgo y queratoacantomas. Se han utilizado el 5-fluorouracilo, el metotrexato o la bleomicina.

El imiquimod y la terapia fotodinámica en carcinoma epidermoide *in situ*.

Si hubiera dudas diagnósticas o si no se consigue la regresión completa del tumor con cualquiera de estas modalidades de tratamiento, habrá que plantear la exéresis quirúrgica para descartar que exista invasión tumoral o criterios de alto riesgo.

### Tratamiento de la afectación ganglionar

**PRE-Tratamiento:** No se considera estudio rutinario de imagen para diagnóstico a no ser que sospecha clínica, excepto en T3 o T2 en labio, eco de alta resolución es de elección. Se puede considerar BSGC en pacientes de alto riesgo discutiéndolo en CTP.

Si existe sospecha clínica se debe **confirmar con PAAF o BAG**, y hacer estudio de imagen (TAC).

Si estadio III confirmado ofrecer **linfadenectomía terapéutica**, siempre previa imagen, preferiblemente TAC área de drenaje, añadiendo tórax en cefálicos y MMSS; y Tórax/pelvis/abdomen si MMII. La extensión de la resección quirúrgica debería adaptarse a las características individuales del paciente, y discutirse en un comité multidisciplinar. Si afectación parotídea pero cuello N0, parotidectomía superficial más niveles I-III. Si tumor posterior, se puede preservar nivel I, pero quitar post-lat (niveles II-V). Si central e inferior, se puede preservar el nivel V.

La radioterapia adyuvante se recomienda si alto riesgo (> pN1). Cuando no pueda realizarse la cirugía, la radioterapia puede considerarse como una alternativa.

Si ha escapado a cirugía/RT, se planteará inmunoterapia excepto en trasplantados o enfermedad autoinmune significativa.

### Tratamiento de las metástasis en tránsito

De primera elección es la extirpación quirúrgica, al igual que en el tumor primario. Si esta no fuera posible, podría plantearse la radioterapia. Es opcional también la eletroQT en un entorno paliativo. En casos en los que no puedan realizarse cirugía ni radioterapia, podría plantearse la inmunoterapia discutiéndolo en CTP.

### Tratamiento de la enfermedad avanzada

Son pacientes con carcinoma epidermoide localmente avanzado o con metástasis viscerales que no son subsidiarios de cirugía o radioterapia con intención curativa.

### Inmunoterapia / inhibidores de puntos de control inmunitario

El tratamiento sistémico que mejores tasas de respuesta y supervivencia ha mostrado es la inmunoterapia con inhibidores del PD-1, y debería plantearse como primera opción. El único inhibidor del PD-1 autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para carcinoma epidermoide metastásico o localmente avanzado es el cemiplimab, aunque en España existe decisión de no financiación en esta indicación. Como alternativas se puede usar el pembrolizumab o el nivolumab.



## Inhibidores del EGFR

El más estudiado para carcinoma epidermoide cutáneo es el cetuximab, que podría plantearse como segunda línea en pacientes que no han respondido a inmunoterapia o que no la toleran.

Las terapias combinadas de cetuximab + radioterapia o cetuximab + quimioterapia con platinos han demostrado ser más eficaces que el cetuximab en monoterapia para carcinomas localmente avanzados y metastásicos.

## PRONÓSTICO

Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, tras la cirugía, es de > 90%:

El pronóstico es muy bueno cuando el tratamiento se realiza precozmente y de forma correcta, con tasas de curación de más del 90% a los 5 años. Se han descrito tasas de recurrencia local de entre el 2,7-4,6% y tasas de metástasis de entre el 1-4%, con una mortalidad de en torno al 2% a los 10 años. La mayoría de metástasis ocurren con carcinomas localizados en cabeza y cuello, y las localizaciones más frecuentes de las metástasis parecen ser los ganglios de cabeza, cuello y parótida. Las recurrencias y metástasis se producen fundamentalmente en los siguientes 2 años tras el diagnóstico del tumor primario.

## SEGUIMIENTO

Es fundamental, teniendo en cuenta que 70% a 80% de recurrencias o metástasis se producen dentro de los dos primeros años, y aproximadamente el 95% ocurre dentro de los primeros cinco años.

Es clave tratamiento precoz antes de un mes del diagnóstico, y visita postquirúrgica antes de 3- 4 semanas para confirmar con la AP que el tratamiento ha sido adecuado y decidir si se precisan terapias complementarias.

Fundamental EDUCAR al paciente en autoexploración de nuevas lesiones, recidivas y aparición de adenopatías, con información oral y escrita que debe incluir consejos de fotoprotección (Incluir en la web de CLM).

Incluir vía de acceso rápido para detección precoz de recidivas.

Visitas según el estadio tras tratamiento inicial se recomienda:

**a. Enfermedad local:** si bajo riesgo cada 6 meses 1 año. Después anual. Evaluación clínica exclusiva, a no ser que tumores de alto riesgo, y entonces puede añadirse eco ganglionar y/o TAC de control, así como visitas cada 4 meses primera año y semestrales segundo año.

**b. Enfermedad regional:** cada 3-4 meses 2 años. Cada 6 meses hasta los 5 años. Después anual. Evaluación clínica + TAC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: AJCC; 2017.
- Cañueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartín O, et al. Revisión de los términos que definen un carcinoma epidermoide cutáneo asociado a mal pronóstico. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111:281-90.
- Esteban D, García G, Azinovic I. Protocolo cáncer de piel no melanoma, radioterapia. *Genesis care.* 2018.
- Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al.; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol.* 2021;184(3):401-14.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Squamous Cell Skin Cancer. NCCN; 2020.
- Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Eur J Cancer.* 2020;128:83-102.
- Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318.

## ANEXO I. RIESGO EN CEC. CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE CARCINOMA DE LABIO

### ¿Qué es un CEC de alto riesgo?

Un CEC de alto riesgo se define como aquel con mayor probabilidad de presentar una recurrencia local o metástasis ganglionares. Se identifican según si cumplen o no una serie de factores de mal pronóstico.

Respecto a esto, debemos tener presente dos cosas:

1. No existe un consenso sobre qué factores de riesgo definen un CEC de alto riesgo.  
Aunque entre las distintas guías siguen unas ideas comunes, difieren mucho en los detalles específicos, importantes a la hora de la toma de decisiones.
2. Categorizar los CEC como alto riesgo o bajo riesgo es una división artificial. Implica considerar el riesgo como un concepto dicotómico, y la realidad es que existe una escala de grises muy amplia. Sabemos que no todos los factores de riesgo tienen el mismo peso, al igual que no es lo mismo tener un factor de riesgo que tener una combinación de varios. En este aspecto, contamos con guías (la NCCN y la guía británica) que establecen tres divisiones en vez de dos (bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo).

Los factores pronósticos que definen un CEC como alto riesgo según **la última actualización de la guía europea son:**

- Diámetro mayor de 20 mm.
- Localización en labio, oreja o sien.
- Profundidad > 6 mm.
- Invasión más allá de la grasa subcutánea.
- Desmoplasia.
- Invasión perineural microscópica, radiológica o clínica.
- Pobremente diferenciado.
- Erosión ósea.
- Inmunosupresión.
- Márgenes quirúrgicos positivos.

En general, los factores de riesgo de los CEC **pueden dividirse en tres grupos: factores de riesgo histológicos, clínicos del tumor y clínicos del paciente.** A continuación voy a comentar los factores de riesgo contemplados en la guía europea, comparándolos con los que se reflejan en otras guías.

### Factores de riesgo clínicos del tumor

- Diámetro mayor: el punto de corte para considerarse como alto riesgo varía entre las guías entre 2 y 4 mm. Siendo, por tanto, 4 mm el punto de corte más específico. Guías como la americana y la NCCN cambian el punto de corte dependiendo de la localización del tumor. Este es el único factor de riesgo clínico que según la NCCN puede directamente categorizar a un paciente como de muy alto riesgo, el resto de criterios serían histológicos.
- Localización: el labio, la oreja y la sien son localizaciones muy específicas del CEC de alto riesgo, presentes en la práctica totalidad de las guías. De forma menos específica se ha contemplado también genitales, manos, pies, zona centrofacial, cuero cabelludo... La guía americana es muy detallista en este sentido, y describe tres áreas diferentes según el riesgo:
  - Área L (bajo riesgo): tronco y extremidades, sin contar manos, pies, tobillos, uñas ni zona pretibial.
  - Área M (alto riesgo): cuero cabelludo, frente, mejillas, cuello y zona pretibial.
  - Área H (muy alto riesgo): zona centro-facial, párpados, cejas, piel periorbital, nariz, labio, barbilla, mandíbula, piel periauricular y postauricular, sien, oreja, genitales, manos y pies.

En la guía americana considerarán un CEC de alto riesgo si:

- Se encuentra en el área L y es  $\geq 20$  mm.
- Se encuentra en el área M y es  $\geq 10$  mm (podría considerarse de alto riesgo también independientemente de su tamaño).
- Se encuentra en el área H, independientemente de su tamaño.

## Factores de riesgo del paciente

### Inmunosupresión

Este es un factor transversal, presente en todas las guías como un factor de riesgo importante. Para considerar un paciente como inmunodeprimido podemos tomar de referencia la definición que da la guía británica, pues es la más específica en este aspecto. En esta guía se divide a los pacientes inmunodeprimidos en dos grupos según el riesgo:

- Inmunodeprimido de alto riesgo:
  - Pacientes con tratamientos inmunosupresores.
  - Comorbilidades o fragilidad.
  - VIH controlada.
- Inmunodeprimidos de muy alto riesgo:
  - Trasplante de órgano sólido.
  - Enfermedades hematológicas malignas/mielofibrosis.
  - Otra inmunosupresión significativa.

### CEC que asienta sobre zona de inflamación crónica

Este es un factor de riesgo que solo aparece en las guías NCCN y americana. Se ha demostrado que un CEC que asienta sobre una zona con inflamación crónica o sobre una cicatriz, especialmente si es de larga evolución o de una quemadura previa, tiene un peor pronóstico.

## Factores histológicos

- Espesor tumoral: el espesor se ha identificado como el factor predictivo más importante para el desarrollo de metástasis, aumentando la probabilidad de estas de forma exponencial según aumenta el espesor.
- Invasión más allá de grasa subcutánea: es una medida que complementa al espesor tumoral, pues hay lesiones con muy poco espesor, que sin embargo infiltran más allá de la grasa subcutánea, lo cual justifica su mal pronóstico. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, con el CEC del bermellón.
- Invasión perineural: las guías que dividen el riesgo bajo, alto y muy alto, colocan a los CEC que cumplen este factor directamente en la categoría de MUY alto riesgo.
- Desmoplasia: dentro de los subtipos histológicos, el desmoplásico es aquel que más se repite en las distintas guías como alto riesgo. Hay otros subtipos (adenoide, adenoescamoso y metaplásico) que también se han relacionado con un peor pronóstico, especialmente por su riesgo de recurrencia local, pero con baja evidencia.
- Diferenciación histológica: un tumor moderadamente diferenciado no se considera nunca un factor de alto riesgo. Sin embargo, cuando nos encontramos un tumor pobremente diferenciado, en aquellas guías que subdividen el riesgo en alto y muy alto, colocan estos CEC directamente en la categoría de MUY ALTO riesgo.

## Técnica de imagen en el CEC

### *¿Cuándo está indicado realizar una prueba de imagen en un CEC primario sin ganglios palpables?*

Según la guía europea, solo en los CEC de alto riesgo o los CEC localmente avanzados.

### *¿Cuándo debemos realizar la prueba de imagen respecto a la cirugía?*

Ninguna guía especifica cuándo realizar la prueba de imagen en cuanto a si hacerlo antes o después de la cirugía del tumor primario. Está claro que no siempre va a ser posible hacerlo previamente a la cirugía, pues en ocasiones solo será clasificado el CEC como de alto riesgo tras el examen histológico. Dada la falta de evidencia y directrices claras al respecto, se debería individualizar cada caso, barajando si realizar una prueba de imagen previa a la cirugía supondría el retraso de esta y cómo un resultado positivo nos cambiaría el manejo.

## ¿Qué prueba de imagen pedir?

Depende de lo que queramos valorar.

Para detección de metástasis ganglionares se recomienda la TAC o la ecografía. Un estudio sobre metástasis ganglionares en CEC vulvares demostraba que la ecografía era una técnica más sensible, con mayor valor predictivo negativo respecto a la TAC, pero también menos específica y con menor valor predictivo positivo.

Para la valoración de invasión local, se recomienda TAC o RM en función de sospecha del tejido invadido.

## Carcinoma de labio

Anatómicamente e histológicamente podemos dividir la piel del labio en tres partes:

- La piel glabra.
- La mucosa oral, que comienza en el lugar de aposición entre el labio superior e inferior.
- El bermellón, localizado entre la piel glabra y la mucosa oral, corresponde a la zona de transición entre ambas partes.

El carcinoma epidermoide de labio, dependiendo de la localización que tome respecto a la división previa, tiene unos factores de riesgo, características biológicas y pronósticos diferentes.

El CEC que surge sobre la piel glabra del labio, considerado a efectos prácticos un CEC cutáneo, tiene como factor de riesgo predominante la radiación UV y un pronóstico en general muy favorable. Por otro lado, el CEC de mucosa oral tiene como factores de riesgo principales el tabaco y el alcohol; y exhibe un comportamiento clínico mucho más agresivo, con mayor riesgo de metástasis ganglionares y peor supervivencia.

El CEC que nace sobre el bermellón se ha considerado históricamente dentro del grupo de los CEC de mucosa oral. Sin embargo, en el año 2018, con la publicación de la 8.<sup>a</sup> edición de la AJCC, pasó a recategorizarse como un carcinoma cutáneo, al reconocerse el papel de la luz ultravioleta en su patogenia.

El bermellón conforma una zona de transición entre la mucosa oral no queratinizante y la piel glabra queratinizante; y como tal, los CEC del bermellón suelen mostrar un pronóstico intermedio entre el CEC cutáneo y el CEC oral. La piel del bermellón se caracteriza por tener papilas dérmicas altamente vascularizadas y localizarse sobre el músculo orbicular, el cual está dotado de una rica inervación que se encuentra relativamente superficial. También es importante recalcar que el grosor medio de la epidermis, la dermis y el tejido celular subcutáneo del bermellón es de 0,06, 1,4, y 0,35 mm respectivamente, no llegando en total a los 2 mm de profundidad. Todo esto implica que un CEC sobre el bermellón tiene muchas más probabilidades de reunir, en etapas tempranas de su desarrollo, una serie de factores conocidos de mal pronóstico, como son: la invasión más allá de la grasa subcutánea (hacia el músculo orbicular, lo cual categoriza un tumor como T3), la invasión perineural y la invasión linfovascular.

En conclusión, a pesar de que el CEC de bermellón haya pasado a categorizarse como un CEC cutáneo, debemos siempre tener presente que se trata de un tumor que asienta sobre una región anatómica con características únicas, que dotan a estos tumores de un peor pronóstico respecto al resto de CEC cutáneos, y realizar un manejo de estos en consecuencia.



# Protocolo de hidradenitis supurativa de Castilla-La Mancha.

## Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

IVÁN CERVIGÓN GONZÁLEZ, ELVIRA MOLINA FIGUERA, BEATRIZ DÍAZ MARTÍNEZ  
Y JOSÉ MANUEL AZAÑA DEFEZ

### OBJETIVOS

Elaborar una guía que recoja las principales recomendaciones sobre hidradenitis supurativa (HS) para lograr un manejo óptimo e integral de la enfermedad.

### INTRODUCCIÓN

La HS es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente y progresiva cuya prevalencia se estima en torno al 1% de la población. Suele aparecer tras la pubertad y es más frecuente en mujeres.

Su etiopatogenia no se conoce con exactitud y es multifactorial. En un 40% de los pacientes hay antecedentes familiares.

Probablemente, en personas genéticamente predispuestas se produce una inflamación de la unidad pilosebácea y un desequilibrio del sistema inmunitario, donde participan distintas citocinas proinflamatorias. La flora microbiana, que coloniza los folículos y puede formar *biofilms*, actúa como un estímulo que activa y perpetúa la cascada inflamatoria responsable de la enfermedad.

Factores desencadenantes de los brotes son tabaco, obesidad, irritación/oclusión, andrógenos y algunos fármacos (litio, isotretinoína).

Clínicamente la enfermedad cursa con lesiones dinámicas inflamatorias (nódulos y abscesos dolorosos, fístulas/túneles superficiales) que, sin tratamiento, pueden progresar a lesiones estáticas fibróticas cuya solución es la cirugía (fístulas/túneles complejos o profundos, cicatrices retráctiles).

Las localizaciones más frecuentes son las áreas ricas en glándulas apocrinas (axilar, inguinal, submamaria, anogenital), aunque también pueden aparecer en otras zonas.

La HS puede clasificarse según su gravedad mediante diversas escalas (Hurley, Hurley modificada, Sartorius, Sartorius modificada, *Hidradenitis suppurativa Physician Global Assessment* [HS-PGA], *International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System* [IHS4]).

También podemos clasificarla según fenotipos clínicos, localización de las lesiones o perfiles de progresión (ver tabla 1).

El objetivo terapéutico es la disminución al mínimo de la carga inflamatoria de las lesiones dinámicas, con lo que se consigue un control del dolor y se reduce la evolución a fístulas o túneles y secuelas cicatriciales.

El tratamiento médico precoz es, por tanto, una excelente oportunidad para evitar la progresión de las lesiones y las cirugías amplias. En la mayoría de los pacientes, sin embargo, es necesario combinar tratamientos médicos y quirúrgicos para el adecuado control de la enfermedad.

**Tabla 1. Clasificación por fenotipos, localización o progresión**

Fenotipos	Fenotipos ampliada	Localización lesiones	Perfiles progresión
Axilomamario	Normal	Típicas	Folicular/no progresor
Folicular	Forúnculo-friccional	Atípicas	Inflamatorio/progresor
Glúteo	Foliculitis cicatricial		
	Conglobata		
	Sindrómico		
	Ectópico		

La HS, además, puede asociarse a diversas comorbilidades y afecta muy negativamente a la calidad de vida de los pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

La HS, a pesar de ser una patología frecuente y de fácil diagnóstico, aún sigue siendo una gran desconocida para la sociedad y para el sistema sanitario.

Este desconocimiento general provoca retrasos diagnósticos excesivos y suelen pasar años desde la aparición de las primeras lesiones hasta la identificación correcta del problema.

Esta demora diagnóstica conlleva la pérdida de oportunidad de un tratamiento precoz, individualizado e integral que minimice la progresión hasta formas graves con secuelas que solo va a solventar una cirugía mutilante, muchas veces combinada con terapias de alto coste.

## OBJETIVOS

1. Dar visibilidad a la HS, tanto a nivel de la opinión pública como del ámbito sanitario.
2. Reducir el retraso diagnóstico de la enfermedad mediante algoritmos y protocolos.
3. Estadificar correctamente la gravedad de la enfermedad mediante el uso de escalas validadas.
4. Fomentar el empleo de la ecografía como complemento indispensable a la valoración clínica.
5. Recomendaciones para mejorar el manejo de los pacientes. Tratamiento precoz. Tratamiento médico-quirúrgico adecuado.
6. Detección temprana de comorbilidades asociadas, establecer criterios de derivación de estas y pautas para su manejo.
7. Seguimiento de los pacientes para evaluar la respuesta al tratamiento y las necesidades específicas que pueden aparecer posteriormente.

## METODOLOGÍA

Revisión de la literatura y de las diversas guías publicadas sobre la enfermedad. Recomendaciones de expertos.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la HS es clínico y se basa en los siguientes criterios:

- Tipo de lesiones: comedones abiertos, nódulos, abscesos, fistulas/túneles y/o cicatrices.
- Localización: axilas, ingles, glúteos, perianal, perineal e inframamaria; menos frecuente en región occipital, hipogastrio y retroauricular.
- Recurrencia: dos o más brotes o persistencia de lesiones en los últimos seis meses.

Apoya el diagnóstico la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad.

El diagnóstico diferencial se establece con piodermitis localizadas (foliculitis, forúnculos, abscesos simples, erisipela y celulitis), manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Crohn, neoplasias primarias o secundarias, linfogranuloma venéreo, actinomicosis o escrofuloderma.

## Pruebas complementarias

### Exámenes de laboratorio

En casos moderados y graves, candidatos a tratamiento biológico, conviene solicitar una analítica sanguínea que incluya bioquímica básica con perfiles hepático y lipídico, serología de virus hepatotropos, Mantoux y ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA). También se debe realizar una radiografía simple de tórax.

En determinados pacientes puede ser necesario completar la analítica con otros parámetros como reactivos de fase aguda, niveles de vitamina D, VIH y calprotectina.

También se pueden considerar analíticas periódicas para descartar efectos secundarios de fármacos empleados en el tratamiento, comorbilidades y/o complicaciones sistémicas.

### Biopsia cutánea

El examen histopatológico no es necesario de forma sistemática. Debe considerarse en caso de sospecha de transformación maligna o dudas diagnósticas.

Los hallazgos histopatológicos más comunes incluyen hiperqueratosis folicular, hiperplasia folicular y oclusión folicular con infundibulofoliculitis espongiiforme añadida. Estos cambios pueden estar asociados con dilatación folicular, ruptura folicular y formación de quistes que contienen queratina, abscesos, tractos sinusales, granulomas, fibrosis y cicatrices.

### Ecografía cutánea

Es una técnica muy accesible. Es necesario disponer de ecógrafo con sonda lineal > 15 MHz con *Doppler* color o *Power Doppler*.

La ecografía es una herramienta indispensable en la evaluación, diagnóstico y tratamiento del paciente con HS. La exploración física es poco objetiva y subestima la gravedad de las lesiones. Con la valoración ecográfica estadificamos mejor la enfermedad. Es una técnica útil que puede modificar nuestra actitud terapéutica con el paciente, dado que nos permite detectar fístulas que no hemos apreciado clínicamente.

La presencia de Doppler se correlaciona con la actividad inflamatoria y el dolor que presenta el paciente. Se trata de un parámetro dinámico que refleja un aumento de la vascularización en un área anatómica, confirmando el estado activo de la enfermedad en dicha zona, lo cual nos permite monitorizar la actividad inflamatoria.

Las lesiones elementales ecográficas son:

- Fibrosis/ensanchamiento dérmico (lesión subclínica).
- Dilatación de folículos pilosos (lesión subclínica).
- Nódulos o pseudoquistes dérmicos: lesiones hipoecoicas ovaladas o redondas localizadas en dermis. Pueden ser no inflamatorias o inflamatorias (flujo Doppler en su interior, halo hipoecoico periférico).
- Abscesos o colecciones fluidas: colecciones líquidas hipoecogénicas o anecogénicas en dermis y tejido celular subcutáneo, conectadas a la base de un folículo dilatado, con aumento de flujo Doppler en su interior o periferia. Pueden observarse digitaciones periféricas hipoecoicas que se extienden por los septos de la hipodermis.
- Trayectos fistulosos o túneles: estructuras lineales o en banda hipo/anecoicas localizadas en dermis y/o hipodermis (Tabla 2).

Se debe considerar realizar una evaluación ecográfica en los siguientes casos:

- Cuando hay dudas en la caracterización clínica del tipo de lesiones.
- En la determinación de la actividad inflamatoria.
- Para documentar la progresión clínica de las lesiones.
- Para valorar la respuesta terapéutica al tratamiento médico. En primer lugar veremos disminución o ausencia de actividad Doppler. Posteriormente aparecerán haces hiperecogénicos/isoecogénicos ocupando las áreas donde previamente había colecciones o fístulas.
- Mapeo de pacientes candidatos a cirugía. El marcaje ecográfico del campo quirúrgico permite aumentar el área de extirpación y reduce las recidivas.
- Infiltración ecoguiada de corticosteroides en las lesiones, evitando dañar estructuras adyacentes.



**Tabla 2. Patrones fistulosos en hidradenitis supurativa. Clasificación ecográfica de fistulas/túneles de Martorell**

Tipo	Definición clínica	Definición ecográfica	Respuesta a tratamiento médico
A: fistula dérmica	Fístula inflamada, no drenante (sin apertura a la piel), no cicatricial	Banda dérmica sin conexión con la epidermis ni la grasa subcutánea	Posible
B: fistula dermoepidérmica	Fístula inflamada, no cicatricial, con apertura a la piel por donde a veces supura	Banda dérmica en estrecha conexión con la unión dermoepidérmica	Posible
C: fistula compleja	Fístula con varios trayectos comunicados, con abundante tejido cicatricial circundante, en un área anatómica	> 2 bandas dérmicas hipo/anecoicas rodeadas de estructuras fibróticas hiperecoicas en una misma región anatómica	No (solo responden a cirugía)
D: fistula subcutánea	Fístula profunda inflamada. Área hiperpigmentada mal definida que conecta 2 regiones diferentes sin afectar a otros órganos	Banda dérmica anecoica que penetra a través de la grasa subcutánea y la fascia muscular sin extensión a otros órganos	No (solo responden a cirugía)

## Resonancia magnética pélvica

Está indicada en localización perianal y en enfermedad glútea extensa. Nos permite visualizar mejor que la ecografía las lesiones fistulosas subcutáneas graves y profundas.

En aquellos pacientes con fístulas perianales la resonancia magnética es necesaria para descartar enfermedad de Crohn. Las lesiones de Crohn suelen ser unilaterales, presentan aumento en el grosor de la pared rectal y se aprecia conexión con el complejo de los esfínteres. En estos pacientes también es necesaria la realización de procedimientos endoscópicos y derivación al servicio de gastroenterología.

## Escalas

Existen diversos modelos de clasificación de la gravedad, cualitativos y cuantitativos, estáticos y dinámicos. La adecuada definición de la gravedad y de fenotipos clínicos nos permite un abordaje más adecuado e individualizado. Desgraciadamente ninguna de las escalas es perfecta.

Es conveniente, además de las escalas de gravedad, emplear herramientas para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida.

## Escalas de Hurley

Escala estática que permite una clasificación visual rápida y sencilla de la gravedad. No evalúa la inflamación que presenta en ese momento el paciente ni permite monitorizar la respuesta al tratamiento.

**Tabla 3. Escala de Hurley**

Estadio 1	Uno o más abscesos sin fístulas/cicatrices
Estadio 2	Abscesos recurrentes con fístulas/cicatrices separados por piel sana
Estadio 3	Afectación completa de un área anatómica con abscesos/fístulas/cicatrices

## International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHSS)

Es la escala dinámica más empleada. Es una escala sencilla de usar, validada y que tiene en cuenta la naturaleza de lesiones.

Se calcula sumando:

$$1 \times (\text{número de nódulos}) + 2 \times (\text{número de abscesos}) + 4 \times (\text{número de fístulas/túneles drenantes})$$

**Tabla 4. International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4)**

Estadio	Puntos
Leve	≤ 3
Moderado	4-10
Grave	≥ 11

### Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)

Escala dinámica muy usada en ensayos clínicos y que evalúa la presencia de nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas/túneles drenantes.

**Tabla 5. Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment (HS-PGA)**

0 - Limpio	Ausencia nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas/túneles
1 - Mínimo	Solo hay nódulos no inflamatorios
2 - Leve	< 5 nódulos inflamatorios o 1 absceso o 1 fístula/túnel drenante sin nódulos inflamatorios
3 - Moderado	> 5 nódulos inflamatorios o 1 absceso o fístula/túnel drenante y nódulos inflamatorios o 2-5 abscesos o fístulas/túneles drenantes y < 10 nódulos inflamatorios
4 - Grave	2-5 abscesos o fístulas/túneles drenantes y > 10 nódulos inflamatorios
5 - Muy grave	> 5 abscesos o fístulas/túneles drenantes

### Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR)

Evalúa la respuesta clínica al tratamiento.

Se define como la reducción de al menos el 50% del total de la suma de nódulos y abscesos, con una ausencia de aumento de abscesos o fístulas/túneles drenantes.

Como es un parámetro exigente, se ha propuesto considerar a los que logren una reducción del 25-50% como respondedores parciales.

### Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Es una escala de calidad de vida habitual en dermatología.

**Tabla 6. Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

Categoría	Puntuación
No afecta en nada la vida del paciente	0-1
Pequeño efecto en la vida del paciente	2-5
Moderado efecto en la vida del paciente	6-10
Gran efecto en la vida del paciente	11-20
Extremadamente gran efecto en la vida del paciente	21-30

1. Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor, dolor o escozor</b> en la piel?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	
2. Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a o cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	
3. Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6. Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel?	Mucho <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
7. Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente <b>trabajar</b> o <b>estudiar</b> ? Si la respuesta es "No": durante los últimos 7 días ¿le han molestado sus problemas de piel en su <b>trabajo</b> o en sus <b>estudios</b> ?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Bastante <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> Nada <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

**Figura 1.** DLQI.

## HS Quality of life (HSQoL-24)

Es una escala de calidad de vida específica para HS.

Consta de 24 ítems agrupados en seis dominios: psicosocial ítems 1, 3, 5, 7, 10, 12, 15, 17, 20, 22, 23 y 24; económico ítem 2; laboral ítems 4 y 8; relacional ítems 6, 9, 13 y 18; personal ítems 11 y 14, y clínico ítems 16, 19 y 21. Cada ítem puntúa entre 0 y 4, correspondiendo el 0 a la respuesta «nunca», 1 «raramente», 2 «a veces», 3 «a menudo» y 4 «siempre». Excepto los ítems 9, 12 y 16 que puntúan de forma inversa.

Una vez obtenidas las respuestas a cada pregunta del cuestionario, se calcula la suma de las puntuaciones para cada uno de los dominios de la escala. Finalmente, las puntuaciones de cada dominio y la puntuación general se deben ajustar a 100, que se obtiene multiplicando el valor obtenido por una constante.

**Tabla 7. HS Quality of life (HSQoL-24)**

Dominio	Valor de la constante
Global	1,04166
Psicosocial	2,08333
Económico	25,0
Laboral	12,5
Relacional	6,25
Personal	12,5
Clínico	8,33

**Tabla 8. HS Quality of life (HSQoL-24)**

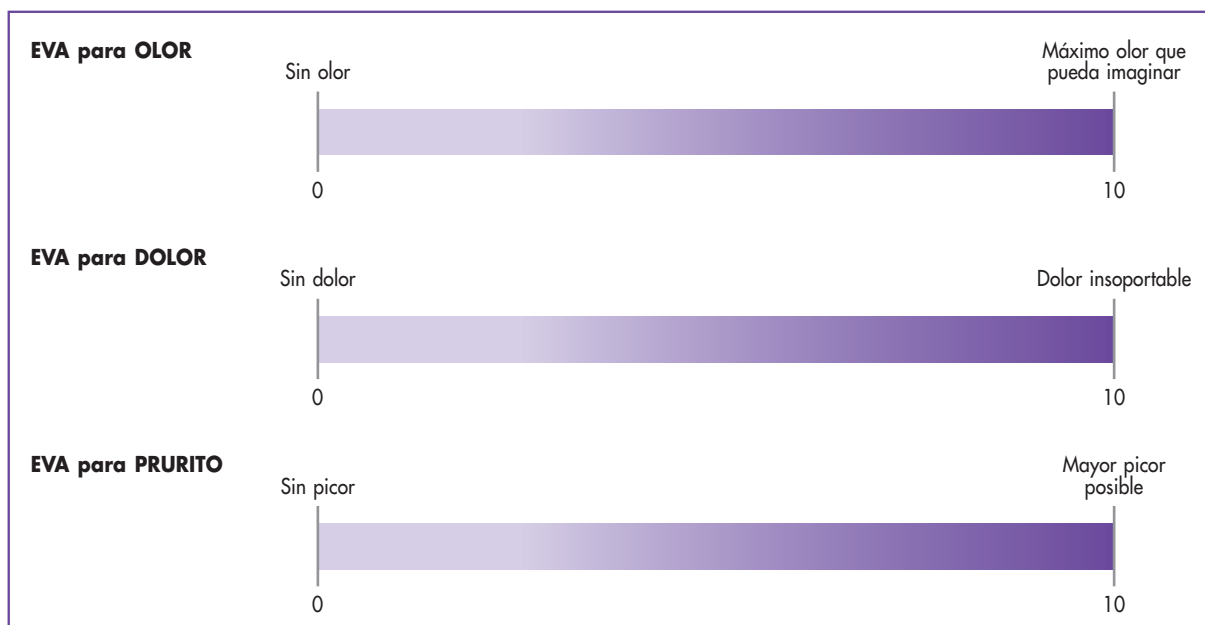
Categoría	Puntuación
No afectación de calidad de vida	0-24
Afectación leve	25-31
Afectación moderada	32-43
Afectación grave	> 44

	HSQoL-24	Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Siempre
1	Mi enfermedad de la piel afecta a mi estado de ánimo.					
2	Me preocupa el coste económico de los tratamientos.					
3	Mi enfermedad de la piel empeora con el estrés.					
4	Mi enfermedad de la piel dificulta realizar mi actividad laboral.					
5	Vivo mi enfermedad de la piel con resignación					
6	Mi enfermedad de la piel afecta mis relaciones personales.					
7	La ineficacia de los tratamientos me preocupa.					
8	Me preocupa la falta de protección laboral a causa de mi enfermedad de la piel.					
9	La familia constituye el mayor apoyo en mi enfermedad de la piel.					
10	Me siento solo/a o aislado/a por mi enfermedad de la piel.					
11	El agua empeora mis lesiones cutáneas (baño, ducha).					
12	La información sobre mi enfermedad de la piel me ayuda a aceptarla.					
13	Me preocupa tener que dejar de hacer actividades por mi enfermedad de la piel.					
14	Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño.					
15	Mi enfermedad de la piel me ha hecho pensar en suicidarme.					
16	Valoro positivamente las iniciativas de los profesionales para mejorar mi enfermedad de la piel.					
17	Me preocupa que alguno de mis hijos/as pueda tener mi enfermedad de la piel.					
18	Mi enfermedad de la piel es un problema para tener relaciones íntimas.					
19	Seguir los tratamientos y controles de mi enfermedad es difícil en ocasiones.					
20	Me preocupa el mal olor que produce mi enfermedad de la piel.					
21	Estoy preocupado/a por los efectos adversos de los tratamientos para mi enfermedad cutánea.					
22	Evito hablar de mi enfermedad de la piel.					
23	Me preocupa ser rechazado/a por mi enfermedad de la piel.					
24	Me siento avergonzado/a por mi enfermedad de la piel.					

© Servando E. Marrón 2018. Actas Dermosifiliogr. 2019;110(7):554-560.

**Figura 2.** HSQoL-24.

### Escala Visual Analógica (EVA) para olor, dolor y picor



**Figura 3.** EVA.

## TRATAMIENTO

### Objetivos

- El manejo debe ser individualizado dependiendo de la gravedad y la carga inflamatoria, con un abordaje terapéutico multidisciplinario.
- Control del brote de acuerdo con el estadio de la enfermedad y la actividad inflamatoria.
- Control de la inflamación crónica y las lesiones estructurales persistentes (fibrosis, fístulas o túneles).
- Considerar aspectos sistémicos de la HS.

### Medidas generales

Los pacientes con HS suelen relacionar los brotes inflamatorios con determinados desencadenantes como el estrés, el ejercicio y la sudoración, la dieta, el tabaco, la ganancia ponderal, la menstruación o la fricción. Actuar sobre estos desencadenantes podría resultar de utilidad en el manejo de la enfermedad, aunque la mayoría de las recomendaciones están basadas en opiniones de expertos más que en estudios controlados.

También es fundamental el control de la supuración mediante apósitos adecuados y el manejo del dolor.

### Tabaco

Hasta el 75% de los pacientes con HS son fumadores.

El tabaquismo se ha relacionado con mayor gravedad de la enfermedad y peor respuesta al tratamiento. Los productos químicos contenidos en el tabaco podrían aumentar la producción de citocinas proinflamatorias y la nicotina, por medio de la estimulación de receptores de la unidad pilosebácea-apocrina, aumentar la oclusión folicular.

Una mejoría de la gravedad de la enfermedad se observa en aquellos pacientes que dejan de fumar. El empleo de fármacos o medidas de intervención psicológica puede ser necesario.

### Dieta

Hasta el 75% de pacientes con HS presentan sobrepeso u obesidad en algunas series y, aunque los estudios presentan resultados contradictorios, se ha asociado el índice de masa corporal con la gravedad de la enfermedad.

En la mayoría de los pacientes la disminución de peso se asocia a una mejoría clínica de la HS. Por tanto, el empleo de dietas con bajo índice glicémico, bajas calorías, la dieta mediterránea, podrían resultar de utilidad. La restricción de productos específicos (carbohidratos, lácteos,...) ofrece resultados contradictorios en los distintos estudios.

### Suplementos dietéticos

Se ha investigado el empleo de la vitamina D, el zinc y el inositol en la HS, aunque los resultados no tienen una evidencia fuerte.

Se han encontrado niveles bajos de zinc en pacientes con HS, y el aporte podría resultar efectivo en mejorar la enfermedad por sus efectos moduladores de la respuesta inmunitaria innata. Se han usado dosis de 90-100 mg de gluconato de zinc al día durante periodos de 3-4 meses, no más prolongado para no inducir una deficiencia de cobre.

También se han detectado niveles bajos de vitamina D, especialmente en formas graves de HS, y la suplementación podría resultar beneficiosa.

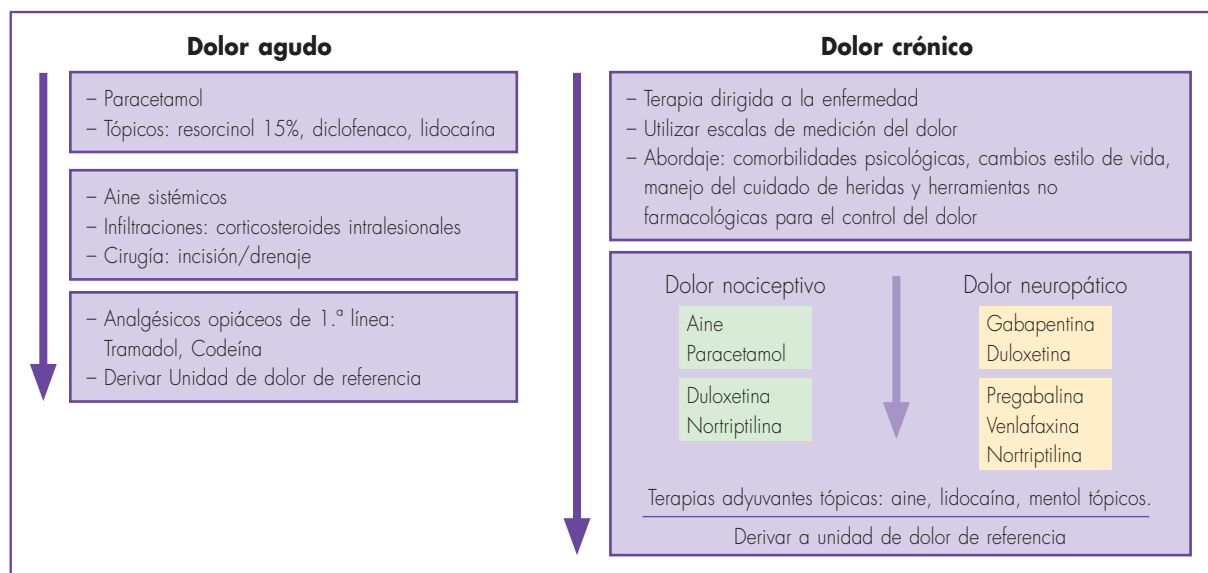
El inositol ayudaría a reducir la resistencia a la insulina que, al inducir aumento de niveles de insulina, determina un incremento de los niveles de andrógenos y de la sensibilidad del receptor de andrógenos y favorece la oclusión folicular.

### Ejercicio, vestimenta, depilación

El roce, la fricción y el exceso de sudoración se ha relacionado con la aparición de brotes inflamatorios.

El uso de prendas que se amoldan a los pliegues con tejidos que absorben la humedad podría disminuir la irritación.

La disminución de la sudoración mediante el empleo de desodorantes para pieles sensibles o el tratamiento con toxina botulínica también ayudaría a reducir el efecto de la sudoración excesiva durante la actividad física.



**Figura 4.** Tratamiento del dolor.

Se debe evitar el afeitado o la depilación mediante depilatorios químicos o ceras de las áreas afectas por su efecto irritante; la depilación mediante láser (Nd:YAG láser, Alejandrita) o luz pulsada (IPL) puede resultar beneficiosa, particularmente durante la ventana de oportunidad terapéutica.

## Antisépticos

No existen evidencias de que el uso sistemático de clorhexidina u otros antisépticos sea de utilidad. La flora bacteriana de superficie no parece desempeñar un papel significativo en la etiopatogenia de la enfermedad.

## Apósitos

La supuración de las lesiones es frecuente, afectando de manera importante a la calidad de vida de los pacientes. Se debe recomendar el empleo de apósitos absorbentes no irritantes, que mantengan la zona seca y eviten el mal olor.

## Manejo del dolor

El dolor en pacientes con HS tiene un gran impacto en la calidad de vida y se correlaciona, incluso más que la gravedad de la enfermedad, en la puntuación en los índices de calidad de vida. Es importante una evaluación correcta para poder determinar qué tratamiento es más adecuado y se recomienda utilizar escalas para el dolor.

El dolor en la HS puede ser de dos tipos, dolor nociceptivo y dolor neuropático:

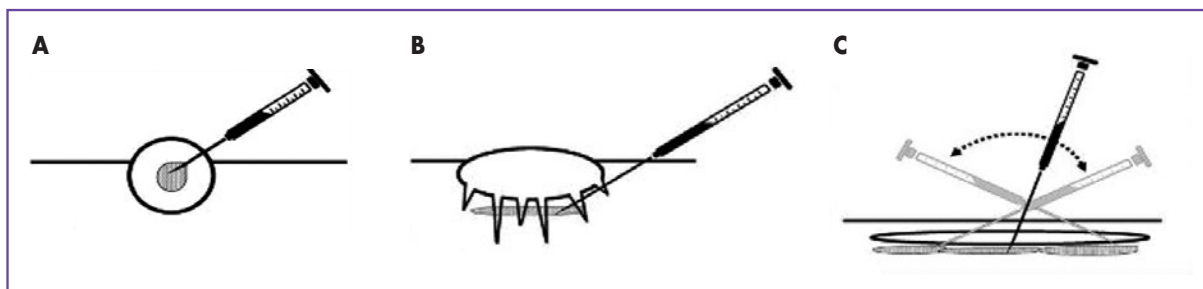
- El dolor nociceptivo ocurre por la liberación de moléculas de señalización por daño tisular que estimulan los receptores para el dolor.
- El dolor neuropático es debido a la disfunción del sistema nervioso somatosensorial.

En la HS, el dolor nociceptivo probablemente sea el resultado de la inflamación y el dolor neuropático puede ser el resultado de la inflamación crónica que causa cambios neuroplásticos periféricos y sensibilización central.

- **Tratamiento del dolor agudo:** como primera opción terapéutica al dolor agudo leve se recomienda el uso de paracetamol y antiinflamatorios y/o anestésicos tópicos (resorcinol 15%, diclofenaco 1% en gel, lidocaína 5%). Si persiste se recomienda antiinflamatorios no esteroideos (AINE) junto con otras medidas como infiltración de corticosteroides intralesionales o drenaje/incisión de lesiones. Si empeora o persiste, considerar opiáceos de primera línea como el tramadol o la codeína (Fig. 4).

- **Tratamiento del dolor crónico:** evaluación correcta, como se ha señalado anteriormente, para intentar diferenciar entre dolor nociceptivo o neuropático (Fig. 4).

- De primera línea para el dolor crónico nociceptivo se recomienda paracetamol y AINE, de segunda línea duloxetina o nortriptilina.
- Para el dolor crónico neuropático se recomienda, en primera línea, gabapentina y duloxetina; en segunda línea se recomiendan pregabalina, venlafaxina y nortriptilina.



**Figura 5.** Técnicas de inyección dependiendo del tipo de lesión.

Además, al igual que en el dolor agudo, como adyuvantes en el dolor crónico se pueden usar antiinflamatorios tópicos, lidocaína o mentol tópicos.

Es importante el abordaje de comorbilidades psicológicas, cambios estilo de vida, manejo del cuidado de heridas y herramientas no farmacológicas para el control del dolor. Si persiste considerar derivar al paciente a unidad del dolor de referencia (Fig. 5).

## Tratamientos tópicos

Recomendado en monoterapia para estadios leves y enfermedad localizada, y como coadyuvante a las terapias sistémicas en la HS moderada y grave.

### Resorcinol tópico 15%

El resorcinol (1,3-dihidroxibenceno) se utiliza preparado como formula magistral al 15%. Se utiliza en HS por su efecto queratolítico, antiséptico y antipruriginoso. Se recomienda en lesiones inflamatorias nodulares, comenzando a días alternos, y posteriormente continuar con dos aplicaciones al día. Entre los posibles efectos adversos puede generar descamación y dermatitis de contacto irritativa o hiperpigmentación en pacientes con pieles oscuras. Se recomienda evitar aplicar en zonas muy supurativas por riesgo de irritación y en zonas muy extensas por riesgo de absorción sistémica.

No está recomendada su utilización en niños menores de 10 años. El resorcinol se engloba en la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA), no existe evidencia de su uso en embarazadas y lactantes.

### Clindamicina tópica 1%

Tiene actividad frente a bacterias anaerobias, estreptococo y estafilococo, además de acción antiinflamatoria e inhibitoria de formación de *biofilm*. Es recomendada por la mayoría de las guías para manejo en estadios leves y como coadyuvante en estadios moderados y graves. Se recomienda 2 veces al día hasta 12 semanas y en general es bien tolerado. En un estudio en 27 pacientes el efecto más significativo se observó en lesiones superficiales, es decir, foliculitis, pápulas y pústulas; el efecto en las lesiones profundas, como los nódulos y los abscesos, fue muy bajo. Las reacciones adversas fueron prurito, irritación de la piel y resistencia bacteriana. Algunos estudios advierten de que su uso prolongado puede incrementar el riesgo de resistencias a *Staphylococcus aureus* en pacientes con HS. La asociación con peróxido de benzoilo puede reducir el riesgo.

## Tratamiento sistémico, no biológico

### Antibióticos

Se utilizan tanto en brotes agudos, por su efecto antimicrobiano, como en pautas prolongadas para disminuir la carga bacteriana (microbioma) y la eliminación del *biofilm*. Los microorganismos de baja patogenicidad que colonizan las lesiones suponen un estímulo para la respuesta inflamatoria y tienen un papel relevante en la patogenia de la HS.

Siempre que se pueda, se deberá tender a usar ciclos antibióticos no muy prolongados y no muy repetidos, a veces como terapia puente previa a biológicos o cirugías, para minimizar el riesgo de resistencias. Los tratamientos antibióticos han de pautarse en ciclos cortos y como terapia puente hacia otras terapias o como control prequirúrgico, evitando ciclos repetidos para disminuir el riesgo de resistencias (Tabla 9).

**Tabla 9. Antibióticos sistémicos**

Antibiótico	Dosis y duración	Efectos adversos comunes	Contraindicaciones
Doxiciclina	100-200 mg vo, 12 sem	Molestias GI, diarrea, fotosensibilidad, candidiasis vaginal, pseudotumor cerebral	Alergia, niños menores de 9 años, gestantes
Minociclina	100 mg vo, 12 sem	Molestias GI, diarrea, fotosensibilidad, <i>tinnitus</i> , cefalea, hepatitis, candidiasis vaginal, pseudotumor cerebral, síndrome lupus-like	Alergia, niños menores de 9 años, gestantes
Clindamicina	300 mg vo, 12 sem	Molestias GI, diarrea, colitis pseudomembranosa	Alergia, AP de infección por <i>Clostridium difficile</i> , EII o IRC grave
Clindamicina y rifampicina	300 mg vo, cada 12 h ambas	Molestias GI, diarrea, coloración naranja de la orina, hepatitis (monitorizar enzimas hepáticas), reducen niveles ACO, artralgias	Alergia, niños menores de 9 años, gestantes
Moxifloxacino, metronidazol y rifampicina	Moxifloxacino 400 mg/24 h vo, 12 sem, Metronidazol 500 mg/8 h vo, 6 sem y rifampicina 300 mg/12 h vo 12 sem	Molestias GI, diarrea, coloración naranja de la orina, hepatitis (monitorizar enzimas hepáticas), reducen niveles ACO, artralgias, fotosensibilidad, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia, ruptura tendón	Alergia, IRC grave, neuropatía periférica, AP de infección por <i>C. difficile</i> y de convulsiones
Dapsona	50-150 mg vo/24 h 12 sem	Molestias GI, anemia hemolítica con metahemoglobinemia, agranulocitosis, hepatotoxicidad, neuropatía periférica	Alergia, déficit de G6PD, alergia a sulfonamida, enfermedad renal o hepática y neuropatía periférica
Ertapenem	1 g iv infusión/24 h, 6 sem	Candidiasis oral y vaginal. Molestias GI, diarrea, cefalea (leve durante la infusión), aumento de enzimas hepáticas, astenia, linfangitis, flebitis/ tromboflebitis.	Alergia, IRC grave, AP de convulsiones o infección por <i>C. difficile</i>
Ceftriaxona con metronidazol	Ceftriaxona 1 g iv infusión/24 h y metronidazol 1,5 g vo/24 h 3 sem	GI, diarrea, linfangitis, flebitis y/o tromboflebitis, neuropatía periférica, vértigo, disgeusia	Alergia, IRC grave, neuropatía periférica, AP de convulsiones o infección por <i>C. difficile</i>

AP: antecedentes personales; G6PD: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; GI: gastrointestinales; IRC: insuficiencia renal crónica.

- **Tetraciclinas:** pueden usarse como primera línea en estadios leves-moderados, tanto en brotes como de mantenimiento. Están especialmente indicadas en HS que no sean extensas, cuando predominen las lesiones superficiales (folliculitis, pápulas y pústulas) y en casos asociados a acné. Los más utilizados son dociciclina y minociclina a dosis de 100-200 mg al día. Aunque se han asociado a bajo riesgo de resistencias no se recomienda hacer pautas más prolongadas de 12 semanas. No se recomiendan en niños menores de 9 años debido a la posible decoloración permanente de los dientes.
- **Clindamicina-rifampicina y clindamicina:** la combinación de rifampicina a dosis de 300 mg/12 horas y clindamicina 300 mg cada 12 horas durante 12 semanas es la asociación más estudiada y está recomendada en la mayoría de las guías terapéuticas, tanto como tratamiento en brotes en pacientes con HS moderada o como terapia adyuvante en casos de HS grave. En los últimos años algunos expertos prefieren la utilización de clindamicina en monoterapia, ya que la rifampicina es un potente inductor hepático y reduce los valores plasmáticos de la clindamicina. Además algunos estudios han demostrado que el tratamiento con clindamicina en monoterapia podría ser una alternativa de igual o, incluso, mayor efectividad que la combinación con rifampicina y que no existe un aumento de incidencia de colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.
- **Combinaciones de rifampicina, moxifloxacino y metronidazol:** esta combinación ha demostrado utilidad en casos de HS de leves a graves, siendo considerada por algunas guías clínicas como un tratamiento de tercera línea. Se usa a dosis de rifampicina 10 mg/kg/24 h, moxifloxacino 400 mg/24 h y metronidazol 500 mg/12 h durante 12 semanas, suspendiendo el metronidazol a las 6 semanas para evitar neurotoxicidad.



- **Dapsona:** es una sulfona con efecto antibacteriano y antiinflamatorio, fundamentalmente antineutrofílico. Se considera una alternativa de tercera línea en estadios de Hurley I, II refractarios a otros antibióticos orales y para tratamiento de mantenimiento. Se utiliza a dosis entre 50 a 200 mg/24 h en pautas de al menos tres meses de tratamiento. Previo a su uso se recomienda pedir niveles de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD).
- **Ertapenem:** posee una actividad antibacteriana de amplio espectro, con actividad frente a multitud de bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas. Se reserva para pacientes muy seleccionados con HS grave. Se indica para el control de brotes supurativos, en el contexto de superinfecciones de las lesiones que no han respondido a otros antibióticos sistémicos, como terapia puente o para preparación quirúrgica. El ertapenem se administra 1 g intravenoso o intramuscular cada 24 horas con una duración de hasta 6 semanas.
- **Otros:** en casos graves también se ha utilizado linezolid 600 mg/12 h por vía oral hasta 6 semanas y ceftriaxona 1 g/24 h intravenoso junto con metronidazol 500 mg/8 h por vía oral durante 6 semanas.

## Retinoides

- **Acitretina:** se ha demostrado su eficacia en HS y se considera como terapia de segunda-tercera línea en tratamiento de mantenimiento, sobre todo en fenotipo folicular/comedogénico, con múltiples fístula y poca inflamación. En mujeres en edad fértil no está recomendado, debido a su teratogenia prolongada. Debe evitarse el embarazo y tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento y tres años después de finalizar este. Se utiliza a dosis de 0,5-0,6 mg/kg/24 h en periodos de tiempo variables.
- **Isotretinoína:** su uso es controvertido debido a su baja eficacia y a que puede inducir brotes. Podría considerarse como alternativa terapéutica en pacientes con acné noduloquístico o formas foliculares. Debe usarse a dosis bajas y con precaución, ya que puede empeorar algunas áreas de HS.
- **Alitretinoína:** también ha demostrado su eficacia y podría considerarse una alternativa a la acitretina en mujeres premenopáusicas, ya que requiere un menor tiempo de contracepción.

## Terapias hormonales e hipoglucemiantes

Pueden ser útiles en mujeres con exacerbaciones en periodos menstruales, especialmente en aquellas con comorbilidades como resistencia insulínica, hiperandrogenismo o síndrome de ovario poliquístico.

El factor hormonal tiene un papel patogénico, ya que los andrógenos pueden provocar oclusión folicular por una mayor proliferación de queratinocitos foliculares, acantosis infrafolicular, queratosis y taponamiento. Además, existe evidencia de que la HS predomina en mujeres, se suele iniciar en la pubertad, mejora con la menopausia y su gravedad puede cambiar con la menstruación y embarazo.

- **Anticonceptivos:** se utilizan anticonceptivos combinados con dosis altas de estrógenos y un gestágeno con perfil antiandrogénico. Los más empleados son acetato de ciproterona/etinilestradiol, etinilestradiol/drospirenona y dienogest/etinilestradiol. En mujeres que refieren brotes o empeoramiento con la menstruación podrían plantearse ciclos prolongados/continuados de anticonceptivos en lugar de la pauta clásica de 28 días (21/7); disminuyendo el número de sangrados por derivación con pautas largas (63/7) podrían reducirse los brotes o empeoramientos achacables al intervalo libre de hormonas sin que esto suponga problemas de cumplimiento o seguridad. Los anticonceptivos solo con gestágenos, ya sean orales, parches depot o dispositivos de liberación local (dispositivos intrauterinos, anillos vaginales...) no se recomiendan.
- **Espironolactona:** es un antagonista del receptor de aldosterona con propiedades antiandrogénicas que puede ser una alternativa a los anticonceptivos. Se utiliza a dosis de 50-200 mg/24 h o a dosis de 50-100 mg/24 h si se asocia a anticonceptivos.
- **Finasterida:** es un inhibidor de la 5- $\alpha$ -reductasa. Se ha demostrado su eficacia en algunos estudios, tanto en hombres como en mujeres y en población pediátrica. Se utiliza a dosis de 5-10 mg diarios.
- **Metformina:** es un antidiabético oral que ha demostrado eficacia en HS. Este efecto podría venir dado por el efecto antiandrogénico de la metformina, así como su capacidad para reducir la resistencia a la insulina y por mejorar el síndrome metabólico, que es una comorbilidad frecuente en HS. Podría ser útil como tratamiento adyuvante, particularmente en pacientes con sobrepeso/obesidad o con resistencia a la insulina. Se utiliza a dosis de 500 mg 2-3 veces al día.

## Inmunosupresores

- **Corticosteroides sistémicos:** pueden ser útiles en pautas cortas, no a largo plazo. Se deben emplear para control de brote en pacientes que tienen otras terapias de mantenimiento, para reducir la inflamación previo a un abordaje quirúrgico o como terapia puente. Se pueden usar por vía oral o inyectados.

- **Ciclosporina y metotrexato:** mencionados por algunas guías, pero actualmente en desuso. Se podrían considerar en casos seleccionados.

## Antiinflamatorios e inmunomoduladores

- **Colchicina:** recomendada por algunos expertos como tratamiento adyuvante y concomitante con minociclina. Baja evidencia científica.
- **Gluconato de zinc:** se utiliza por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador y, además, se han evidenciado niveles bajos de zinc en pacientes con HS, especialmente en formas graves. Podría considerarse como terapia adyuvante a dosis de 90 mg/24 h durante no más de tres meses, especialmente en fenotipos foliculares.
- **Agentes anti-fosfodiesterasa 4 (FDE-4):** el apremilast es un inhibidor de la FDE-4 que ejerce una acción inmunomoduladora bloqueando parcialmente la expresión de citocinas proinflamatorias e induciendo la expresión de citocinas antiinflamatorias. Ha demostrado eficacia en un ensayo 3:1 a una dosis de 30 mg/12 h en comparación con placebo, alcanzado el 53,3% del objetivo HiSCR frente al 0% del grupo placebo. La respuesta se mantenía en seguimiento a dos años. Estos resultados han sido apoyados por otras series pequeñas, pero hasta el momento carecemos de estudios prospectivos comparativos con más evidencias que apoyen su uso generalizado, aunque podría ser una alternativa en aquellos pacientes con HS que han agotado otras opciones terapéuticas con más evidencia o pacientes con antecedentes neoplásicos o infecciones activas.

## Terapia biológica

### Anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ )

- **Adalimumab:** Está indicado en el tratamiento de HS moderada a grave a partir de 12 años en pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia convencional sistémica de HS. La posología utilizada es una dosis inicial de 160 mg, seguida de una dosis de 80 mg dos semanas más tarde. Después se continúa con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Su eficacia viene avalada por los resultados de los ensayos PIONEER I y PIONEER II, con tasas de respuesta en la semana 12 significativamente superiores para los grupos que recibieron este medicamento semanalmente que para los grupos placebo: 41,8 vs. 26,0% en el PIONEER I ( $p = 0,003$ ) y 58,9 vs. 27,6% en el PIONEER II ( $p < 0,001$ ) y un buen perfil de seguridad. Es recomendado en todas las guías como la primera línea de tratamiento biológico en pacientes con HS moderada-grave que no ha respondido a tratamiento antibiótico. Algunos estudios han analizado la intensificación del adalimumab a partir de su dosis estándar de 80 mg/14 días a 80 mg/7 días, demostrando una tasa de mejoría.
- **Infliximab:** es un inhibidor del TNF- $\alpha$  que también ha demostrado su eficacia en diversos estudios. Una reciente revisión sistemática y un metaanálisis reveló que la tasa de respuesta conjunta de los pacientes con HS al infliximab fue del 83% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,71-0,91), con un perfil de efectos secundarios favorable. La pauta descrita inicialmente de tratamiento se realiza con dosis de inducción de 5 mg /kg en semana 0, 2 y 6 siguiendo con dosis de mantenimiento cada ocho semanas. Otros autores sugieren una mayor eficacia del infliximab cuando se administra a dosis similares a las de la enfermedad inflamatoria intestinal: 7,5 mg/kg cada cuatro semanas o incluso 10 mg/kg cada cuatro semanas.
- **Certolizumab:** existen poca evidencia sobre su uso en el tratamiento de la HS. La mayoría son pequeñas series de casos, generalmente con resultados favorables, pero con la posibilidad de que esto se deba a un sesgo de publicación por el reducido tamaño muestral. Debido a su farmacodinámica, este medicamento evita el paso placentario, por lo que podría ser una opción en pacientes embarazadas con HS grave o con deseo gestacional.
- **Golimumab:** se ha publicado una serie retrospectiva con 13 pacientes que fracasaron al adalimumab y tuvieron buenos resultados con el golimumab, por lo que este podría ser una alternativa en sujetos con fracaso al adalimumab.

### Anti-interleucina-17 (anti-IL-7)

- **Secukinumab:** la vía de la IL-17 también está implicada en la patogénesis de la HS. Secukinumab es un anticuerpo monoclonal contra la IL-17A que ha demostrado su efectividad en pacientes con HS grave. Es un fármaco que ya ha sido autorizado en España y cuenta con precio de reembolso. En los ensayos clínicos de fase III SUNSHINE y SUNRISE, el secukinumab superó el criterio de valoración primario en la semana 16, con

respuestas sostenidas a la semana 52. A las 16 semanas, en el ensayo SUNSHINE, el 45% de los pacientes tratados con el secukinumab 300 mg/14 días alcanzaron la respuesta clínica en la HS, definida como una reducción  $\geq 50\%$  en el recuento de lesiones inflamatorias (suma de abscesos y nódulos inflamatorios), sin aumento del número de abscesos o fístulas drenantes con respecto al valor inicial (HiSCR), frente al 41,8% de los sujetos manejados con el secukinumab 300 mg/28 días o 33,7% en el grupo placebo. En el ensayo SUNRISE, los resultados a las 16 semanas fueron ligeramente mejores para el secukinumab 300 mg/14 días, con una respuesta HiSCR del 46,1 vs. 42,3% en los pacientes con el secukinumab 300 mg/28 días o 31,2% en el grupo placebo. Además se han publicado recientemente los resultados a la semana 52, con un porcentaje de sujetos que alcanzaron la HiSCR del 56,4% con el secukinumab 300 mg/14 días y del 56,3% con el secukinumab 300 mg/28 días en el estudio SUNSHINE, mientras que el porcentaje de aquellos que lograron la HiSCR en el estudio SUNRISE fue del 65% con el secukinumab 300 mg/14 días y del 62,2% con el secukinumab 300 mg/28 días. Un estudio retrospectivo multicéntrico de 47 pacientes con HS grave demostró que el 48,9% ( $n = 23/47$ ) de ellos alcanzaron una HiSCR objetiva, con acontecimientos adversos en el 6,4% ( $n = 3/47$ ). Se han publicado resultados similares de eficacia en algunos estudios recientes con periodos de observación más prolongados.

- **Brodalumab:** se han presentado pequeñas series de casos, la mayor de ellas de 10 pacientes a los que se les administró 210 mg en las semanas 0, 1 y 2 y posteriormente cada dos semanas. En este estudio, todos los sujetos (100%) alcanzaron el objetivo de la HiSCR y el 80% lograron un cambio de categoría IHS4 en la semana 12, con un perfil de seguridad favorable. Algunos autores han propuesto la intensificación terapéutica con el brodalumab, utilizando un régimen semanal en lugar de quincenal.
- **Bimekizumab:** es un inhibidor dual de la IL-17-A y la IL-17, recientemente autorizado por la Agencia Europea del Medicamento para su comercialización en pacientes adultos con HS moderada-grave, pero aún sin precio de reemolso en España. Se han presentado en la última edición del congreso anual de la Academia Americana de Dermatología del 2023 los resultados de los dos estudios fase III que evalúan la eficacia y seguridad de bimekizumab en el tratamiento de adultos con HS de moderada a grave. Los dos estudios ( $n = 505$  en BE HEARD I;  $n = 509$  en BE HEARD II) evaluaron dos pautas de dosis de bimekizumab (320 mg cada dos semanas y 320 mg cada cuatro semanas) frente a placebo durante el periodo de tratamiento inicial de 16 semanas, así como el periodo de tratamiento de mantenimiento de 32 semanas.

Los resultados muestran mejoras estadísticamente significativas y clínicamente constantes frente al placebo, tanto en los signos como en los síntomas de la HS a la semana 16, que se mantuvieron hasta la semana 48. En la semana 16 de los ensayos, el 47,8% de los pacientes de BE HEARD I y el 52% de los de BE HEARD II experimentaron la reducción del 50% en los abscesos cutáneos y los nódulos inflamatorios. Esto se comparó con el 28,7 y 32% del placebo, respectivamente. En la semana 48, las respuestas clínicas se mantuvieron con el tratamiento continuo con el bimekizumab, ya que más del 75% de las personas alcanzaron la HiSCR50, y más del 55% lograron la HiSCR75 en la semana 48. El perfil de seguridad del bimekizumab en BE HEARD I y BE HEARD II fue coherente con el de los estudios anteriores, sin que se observaran nuevas alertas de seguridad.

## Anti IL-12 e IL-23

- **Ustekinumab:** es un inhibidor de la IL-12 y la IL-23, mediante el bloqueo de su subunidad p40 común. Se han presentado pequeñas series de casos que ha demostrado eficacia en el tratamiento de HS moderada a grave. La mayoría de los pacientes recibieron pautas de tratamiento similares a las de psoriasis, las cuales, según algunos autores, podrían no ser suficientes, y postulan que la pauta empleadas en enfermedad de Crohn, con inducción intravenosa y dosis de 90 mg cada 4-8 semanas son más eficaces, alcanzando en un estudio retrospectivo el 50% de la HiSCR objetivo y con una reducción del dolor del 71,4% a la semana 16.
- **Guselkumab:** es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad p19 de la IL-23, impidiendo la señalización intracelular y con ello la activación y producción de citocinas. En un estudio de fase IIb, doble ciego y controlado con placebo (NOVA-trial, NCT03628924) en el que se comparó el guselkumab a una dosis de 200 mg/4 semanas por vía subcutánea en las semanas 0, 4, 8 y 12 vs. 1.200 mg por vía iv en las semanas 0, 4 y 8 seguidos de 200 mg por vía subcutánea vs. placebo, se observó que la HiSCR se alcanzó en la semana 16 en el 50,8% de los pacientes tratados con la administración subcutánea vs. 45% de los intravenosos. Un ensayo multicéntrico de fase IIa con el guselkumab a 200 mg s.c., cada cuatro semanas durante 16 semanas muestra que el 65% ( $n = 13/20$ ) alcanzaron la HiSCR también con una disminución significativa de la mediana de la puntuación IHS4 (8,5-5,0;  $p = 0,002$ ) y de la mediana del recuento de nódulos y abscesos (AN) (6,5-4,0;  $p = 0,002$ ). La serie más amplia en práctica clínica es un estudio multicéntrico retrospectivo observacional llevado a cabo en 13 hospitales españoles, que incluían 69 pacientes; logró HiSCR en el 58 y el 56,2% de los pacientes a la 16 y 24 semanas respectivamente, junto con una reducción significativa de las puntuaciones IHS4, HS-PGA, NPRS y DLQI, demostrando su potencial uso terapéutico en la HS.

## Anti-IL-1

- **Anakinra:** el anakinra, un inhibidor de los receptores de la IL-1, ha demostrado ser eficaz en algunas series de pacientes, especialmente a dosis de 200 mg/día. En un ensayo clínico controlado con placebo, en la semana 12 se utilizó como criterio de valoración primario una disminución > 50% en la puntuación de actividad de la enfermedad, que logró el 78% del grupo tratado y el 30% del grupo placebo. No obstante, estos resultados no se han verificado en ensayos más amplios, e incluso estudios posteriores han demostrado resultados dispares notificando recaídas tempranas y frecuentes.

## Tratamiento intralesional con corticosteroides

El objetivo es el rápido control de la reagudización inflamatoria de lesiones localizadas, fundamentalmente nódulos o abscesos, aunque también se puede emplear en fístulas o túneles de pequeño tamaño. Se consigue la remisión rápida del dolor (media: 1 día) y de los signos inflamatorios (media 7 días). Se puede utilizar en monoterapia o combinándolo con tratamientos sistémicos.

La ecografía brinda la posibilidad de un tratamiento ecoguiado.

Se inyecta acetónido de triamcinolona de liberación lenta, diluido con mepivacaína o bupivacaína a 5-10 mg/ml, o sin diluir a 40 mg/ml. Dependiendo de la lesión y localización se inyectan de 0,5 a 1 ml, con una dosis máxima de 40 mg por sesión.

Los resultados son variables en los distintos estudios, con un grado de evidencia bajo (IV, recomendación D). En algunas publicaciones no encuentran diferencias significativas en comparación con la inyección de suero fisiológico. El efecto adverso más frecuente es la atrofia cutánea. Contraindicado si sospecha clínica de infección bacteriana.

En las fístulas se realiza inyección intralesional de 0,5 ml de solución a 40 mg/ml, con una resolución clínica/ecográfica de más del 40%, inducida por la atrofia y la fibrosis generada por la infiltración que conduciría al colapso del túnel.

También se han empleado corticosteroides combinados con antibióticos y anestésicos en infiltración tumescente. Un ejemplo sería la siguiente composición en una jeringa de 10 ml: 1 ampolla de acetónido de triamcinolona (40 mg/ml), 1 ampolla de lincomicina (600 mg/2 ml), 3 ml de mepivacaína 2% y 4 ml de suero fisiológico.

Algunos autores recomiendan distintas técnicas de inyección dependiendo del tipo de lesión: intralesional en los nódulos y por debajo de la lesión en los abscesos y túneles (comunicación Dr. A. Molina Leyva, Reunión online Grupo de Hidradenitis de Castilla La Mancha y Extremadura, octubre 2023).

## Tratamiento quirúrgico

Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico de la HS se basan en estudios no controlados de baja calidad, series de casos y estudios de cohortes, con técnicas y objetivos dispares, con lo que los niveles de evidencia y grados de recomendación son bajos (IV, grado de recomendación C-D).

## Indicación

Nódulos y fístulas aisladas y casos graves extensos o localizados que no respondan a tratamiento médico (eliminación lesiones activas) y la eliminación de lesiones estructurales (fístulas y cicatrices). Enfoque quirúrgico individualizado dependiendo de la gravedad, localización anatómica, extensión, comorbilidades, cirugías previas o preferencia del paciente, y dentro del protocolo general de manejo del paciente, nunca de forma aislada por la alta frecuencia de recidivas.

- Lesiones estáticas, estructurales: no signos inflamatorios. Tractos fistulosos cicatriciales, cicatrices (acordeón, contráctiles) HS mutilante, sospecha de malignidad.
- Lesiones dinámicas sin respuesta completa a tratamiento médico: signos inflamatorios. Nódulos, abscesos, fístulas inflamadas. Valoración con ecografía Doppler: signos inflamatorios. Tratamiento previo para reducción tamaño y control de inflamación y valoración quirúrgica posterior.

## Preparación

El manejo de la HS siempre es combinado: primero controlar la inflamación mediante tratamiento antibiótico, corticosteroide intralesional/sistémico, y/o biológico dependiendo de la gravedad, y en segundo lugar la eliminación de los trayectos fistulosos y el tejido fibrótico mediante cirugía, para evitar de nuevo la colonización de las lesiones, los nuevos episodios inflamatorios y el consiguiente aumento del daño permanente. No es necesaria la interrupción del tratamiento biológico para la intervención. El empleo de técnicas de imagen es útil para la delimitación de las lesiones y planificar la cirugía, buscando menores tasas de recurrencia.

## Técnicas

La elección de la técnica dependerá del tipo de lesión gravedad de la enfermedad y localización. Es difícil comparar las distintas modalidades quirúrgicas dada la complejidad de la enfermedad, las diversos tipos de intervención y la variabilidad de objetivos y resultados.

- **Incisión y drenaje.** Indicado en pacientes con abscesos tensos y dolorosos (fase aguda). Objetivo: descompresión para alivio del dolor. Recurrencia de casi el 100%. Tipo de anestesia: local.
- **Desbridamiento con sacabocados.** Se emplea un sacabocados adecuado al tamaño lesional para la eliminación del nódulo inflamatorio y la unidad folicular implicada, con desbridamiento y curetaje y cicatrización por segunda intención. Indicado en estadios leves moderados. Tipo de anestesia: local.
- **Deroofing o destechado y marsupialización.** Indicación: nódulos, abscesos y sobre todo fístulas o túneles cutáneos. Se canaliza el túnel o la cavidad con guías metálicas y tijeras de disección, realizando destechado con tijera o electrobisturí y eliminación de la masa inflamatoria con curetaje. Se realiza hemostasia con cloruro férrico, cloruro de aluminio o electrocoagulación y curación por segunda intención. Es una técnica rápida, que minimiza la cantidad de tejido eliminado en comparación con la extirpación en bloque y el epitelio del fondo del túnel permanece intacto. Como complicaciones más frecuentes se ha descrito el sangrado postoperatorio y la infección de la herida quirúrgica. Tipo de anestesia: local.
- **Setones.** El objetivo es el tratamiento ambulatorio de lesiones crónicas, especialmente fístulas, mediante la canalización de la lesión con una sonda o una pinza de Hartmann y colocación de setones de silicona en el trayecto fistuloso, que se mantienen unas cuatro semanas. Se emplean los mismos setones que los usados en el tratamiento de la fístula perianal. Permiten el drenaje mantenido, con lo que se reduce la inflamación, y promueven la epitelización de la lesión, con lo que los setones van migrando hacia la superficie produciéndose en ocasiones un destechamiento espontáneo y curación del túnel; si no se ha producido, la lesión será más accesible al destechado quirúrgico. Es por tanto una técnica simple, segura y con menor morbilidad que otros procedimientos. Tipo de anestesia: local.
- **Extirpación:**
  - Extirpación localizada. Indicación: abscesos recurrentes en la misma localización. Se realiza extirpación en bloque y sutura directa. Tipo de anestesia: local.
  - Extirpación amplia. Extirpación del área de tejido afectado en su totalidad hasta grasa subcutánea o fascia, bajo anestesia local o general dependiendo de la extensión. En algunas guías sería el tratamiento de elección, y combinada con tratamientos médicos es la que ofrece mejores resultados. El tipo de cierre no parece influir en la tasa de recurrencia y dependerá del tamaño del defecto, la localización y las preferencias del cirujano. Puede ser:
    - Cierre primario en defectos de menor tamaño, pudiendo presentar complicaciones como el desarrollo de seromas, dehiscencias o contracturas; mejores resultados mediante el cierre asistido por vacío efectuando una sutura posterior al desarrollo de tejido de granulación.
    - Colgajos, los más empleados, fascio-cutáneo, musculocutáneo, Limberg, de perforantes, con tiempos de curación más cortos que segunda intención, recomendados cuando existe exposición de vasos y nervios tras cirugía o riesgo de suministro vascular deficiente a zonas distales.
    - Injertos, con tiempo curación más corto que cierre por segunda intención, pero posibilidad cicatrices retráctiles y también se puede asociar cierre asistido por vacío (*Negative pressure wound healing therapy* [NPWT] o tratamiento VAC).
    - Segunda intención con tiempos prolongados de curación y mayor dolor, pero buenos resultados estéticos y bajas tasas de recurrencias; se puede emplear el láser de CO<sub>2</sub> para la eliminación del tejido lesional.
- **STEEP.** Es una técnica empleada en estadios avanzados (Hurley II-II) con la finalidad de eliminar totalmente los túneles y el tejido fibrótico, pero respetando la mayor cantidad de tejido sano de manera similar al destechamiento, buscando conseguir una cicatrización más corta y menos complicaciones funcionales. En el trabajo original la delimitación de las lesiones se consigue mediante palpación y empleo de sondas, pero las técnicas de imagen permitirían un mejor resultado. El tejido lesional se va eliminado con un bisturí eléctrico con un terminal en lazo para realizar un corte de forma tangencial en estadios, de forma similar a la cirugía en fresco, hasta conseguir su total eliminación, intentando preservar el suelo epitelizado de los túneles y el tejido subcutáneo. La hemostasia se realiza mediante electrocoagulación y se deja cicatrizar por segunda intención. Tipo de anestesia: general.

## Cuidados postoperatorios

Incluirán la limpieza de la herida quirúrgica con antisépticos, mantener el tratamiento médico (antibioterapia, tratamiento biológico), en los casos de curación por segunda intención cobertura con apósitos (alginato, silicona...), que de forma ideal deben ser baratos, absorbentes, no irritantes y con propiedades antibacterianas para

prevenir la infección secundaria de la herida y cuya elección dependerá de la cantidad de exudación, la localización de la herida, el estado de la piel circundante, el coste y las preferencias del médico y el paciente, el control del dolor y la fisioterapia para evitar retracciones de la herida. El empleo de sistemas de presión negativa en heridas amplias durante cortos periodos (1-4 semanas) puede ser beneficioso.

## Recurrencias

Tasas de recurrencia variables (5-13% tras escisión amplia, mejor resultado con cierre mediante segunda intención, 17-27% tras destechamiento, 35% tras exéresis, 100% tras incisión y drenaje).

Factores como la obesidad, el tabaquismo, los pacientes de menor edad, historia de *sinus* pilonidal o la presencia de múltiples lesiones asocian un mayor riesgo recurrencia. Determinadas localizaciones (perianal, vulvar, submamaria) se asocian a mayores tasas de recidiva.

También la recurrencia parece producirse por distintos factores dependiendo del tipo de lesión: los túneles parecen recurrir a partir del fondo de la lesión, mientras que los nódulos inflamatorios del borde de la herida quirúrgica.

Es esencial el tratamiento médico de mantenimiento para evitar recurrencias.

## Tratamiento con medidas físicas

### Láser

Láser de CO<sub>2</sub> para escisión, marsupialización o vaporización de lesiones, el de Neodimio-YAG para la destrucción folicular y efecto antiinflamatorio, o la terapia con IPL han demostrado utilidad en las lesiones persistentes y las cicatrices residuales. Además, la depilación mediante los distintos tipos de láseres e IPL permite reducir el número de folículos en las áreas afectas y con ello eliminar la queratinización anómala de este y puede modificar la evolución de la enfermedad.

### Terapia fotodinámica

Se ha utilizado como tratamiento adyuvante en estadios moderados de la enfermedad. Se emplean distintos fotosensibilizantes y a distintas concentraciones: ácido 5-aminolevulínico (1-20%), metilaminolevulinato (16%) y azul de metileno (0,01 al 1%) y distintos tipos de luz (lámparas LED, láseres e IPL), con diferencias en su penetración, diferentes dosis e intensidades, aunque la longitud de onda es la misma (630-635 nm). Podrían ejercer sus efectos por medio de la modulación de la respuesta inmunitaria, un efecto citotóxico directo, la fototermólisis y actuando sobre el biofilm bacteriano.

En las revisiones sistemáticas, la evidencia para el uso de los tratamientos con luz, con o sin sensibilizante, en la hidrosadenitis es limitada, también relacionado con los distintos sensibilizantes y fuentes de luz empleadas. Parece que aquellos tratamientos que permiten una mayor penetración, ya sea la terapia fotodinámica intralesional o los láseres, obtienen unos mejores resultados.

### Radioterapia

Empleada en el pasado, con tasas de remisión completa de los síntomas del 38% y mejoría en el 40% y sin efectos secundarios destacables. El riesgo de desarrollo de neoplasias a largo plazo y la existencia de nuevas alternativas terapéuticas han determinado su abandono.

### Crioterapia

Existen pocos estudios, con series cortas de pacientes y sin grupo control. Se han empleado dos modalidades de tratamiento: la crioterapia convencional con aplicador abierto y la criosinsuflación, que consiste en la aplicación de la crioterapia intralesional, empleando agujas, cánulas, catéteres o sacabocados que se insertan en las lesiones y a través de los cuales se realiza la crioterapia en el interior de estas. Con la técnica clásica en la serie más amplia se consigue una resolución del 88% de los nódulos y abscesos tratados, con un solo ciclo de congelación de 20-40 segundos en lesiones pequeñas e ingles y 40-50 segundos en lesiones de mayor tamaño y axilas, sin recidiva en un periodo de seguimiento de seis meses. El procedimiento es bien tolerado, precisando solo anestesia local las lesiones grandes inguinales, y con el empleo de antiséptico y antibiótico tópico posterior para prevenir complicaciones infecciosas.

La criosinsuflación se ha empleado en lesiones refractarias a terapia médica en las que no se desea cirugía, inyectando una aguja, una cánula o un catéter venoso de 21 G en la lesión (nódulo, abscesos o fístula) con tres



ciclos de congelación de cinco segundos, separados por un segundo, con periodicidad mensual (un total de 3 sesiones). Aunque bien tolerado, conlleva riesgos como el desarrollo de reacciones vagales con la inyección, descrito en algún paciente, o la posibilidad de embolia gaseosa y enfisema subcutáneo. Se ha empleado una variante de esta técnica en colecciones fluidas susceptibles de drenaje, realizando el drenaje con un sacabocados de 4-5 mm y luego crioterapia intralesional a través del sacabocados, con resolución de las lesiones con un solo procedimiento en 7 de los 10 pacientes tratados.

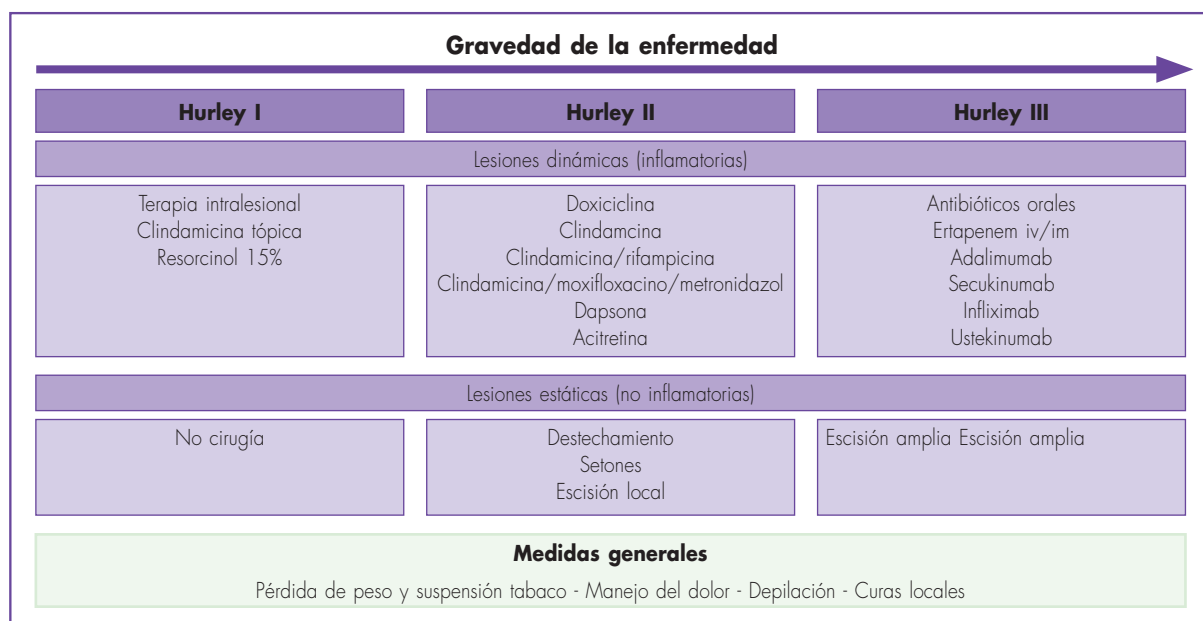
### Corriente galvánica

El empleo de corriente galvánica intralesional en fístulas superficiales no complejas se ha estudiado en series cortas de pacientes con buenos resultados (77% de respuesta completa a las 12 semanas). El mecanismo de acción propuesto sería la necrosis tisular y la inducción de una activación del inflamósoma NLRP3 para controlar el proceso inflamatorio, además de una acción sobre el *biofilm* bacteriano.

### Electrocirugía y radiofrecuencia

Se han publicado solo algunas serie de casos y no tendrían clara indicación.

## Algoritmo terapéutico propuesto



**Figura 6.** Algoritmo terapéutico de hidradenitis.

## COMORBILIDADES

La HS es una enfermedad con alta carga de comorbilidad y un efecto muy negativo sobre la calidad de vida de los pacientes.

El dermatólogo, con la colaboración del especialista en medicina familiar y comunitaria, tiene un papel relevante en la detección de las comorbilidades, en la derivación al especialista adecuado, en su prevención y en su tratamiento.

### Trastorno psicológicos y psiquiátricos

Es una de las enfermedades que causa mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes, con una importante repercusión en la esfera psicológica, social, laboral y sexual.

Se ha descrito mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos. La depresión es la patología asociada más frecuente, seguida de la ansiedad y el abuso de sustancias. También hay una mayor frecuencia de esquizofrenia, trastorno bipolar y suicidios.

**Tabla 10. Algoritmo de cribado de comorbilidades**

Comorbilidad	Cribado	A qué pacientes
Calidad de vida	DLQI u otro test validado	A todos
Ansiedad y depresión	Anamnesis, test validados	A todos
Tabaco	Anamnesis	A todos
Abuso de sustancias	Anamnesis, test validados	Dolor crónico, ansiedad, depresión
Suicidio	Anamnesis, test validados	Comorbilidad psiquiátrica, abuso de sustancias, signos de estrés psicológico
Obesidad	Índice masa corporal	A todos
Dislipidemia	Análítica con perfil lipídico	A todos
Diabetes <i>mellitus</i>	Glucosa, hemoglobina glucosilada	A todos
Hipertensión	Tensión arterial	A todos
Síndrome metabólico	Alteración en 3 o más de: TA, TG, HDL, glucemia, circunferencia abdominal	A todos
Enfermedad cardiovascular	Medicinas antropométricas, circunferencia abdominal, tensión arterial, analítica con perfil lipídico y glucemia, tabaco, ejercicio y dieta	A todos
Ovario poliquístico	Oligo/anovulación, signos clínicos o analíticos de hiperandrogenismo, ecografía transvaginal	Mujeres edad fértil
Enfermedad inflamatoria intestinal	Anamnesis preguntando por dolor abdominal, diarrea, sangre en heces	A todos
Espondiloartritis	Anamnesis preguntando por dolor o rigidez articular que empeora con el reposo y mejora con actividad	A todos
Acné, <i>sinus</i> pilonidal, celulitis disecante	Exploración	A todos
Pioderma gangrenoso	Exploración	Pacientes con lesiones ulceradas
Disfunción sexual	Anamnesis preguntando por dificultad sexual, dolor o disminución libido	Sexualmente activos

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TA: tensión arterial; TG: triglicéridos.

## Enfermedades endocrinas, metabólicas y cardiovasculares

La HS se asocia a obesidad, dislipidemia, diabetes *mellitus* y resistencia a insulina, síndrome metabólico, hipertensión y eventos cardiovasculares graves.

El tabaquismo y la obesidad, tan frecuentes en la HS, incrementan el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

También se ha descrito una mayor prevalencia de síndrome de ovario poliquístico.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo Crohn, es más frecuente en los pacientes con HS. Los pacientes con HS padecen una enfermedad de Crohn con mayor afectación perianal y más necesidad de terapias inmunosupresoras y cirugías.

## Artritis

Es una asociación relativamente frecuente, ya que comparten vías patogénicas comunes, incluyendo el papel del TNF- $\alpha$ , la IL-17 y la IL-1. Puede manifestarse como espondiloartritis, artritis inflamatoria seronegativa, artritis psoriásica, dactilitis o artritis reactiva.

## Síndromes de oclusión folicular y patologías asociadas

Las enfermedades de oclusión folicular son frecuentes en los pacientes con HS.



Acné conglobata, *sinus* pilonidales y celulitis disecante de cuero cabelludo forman, junto a la HS, la tetrada de oclusión folicular y su asociación está ampliamente documentada en la literatura.

El acné vulgar también es frecuente en pacientes con HS. El acné asociado a hirsutismo facial e irregularidades menstruales es más frecuente.

El pioderma gangrenoso puede asociarse a HS, tanto en el contexto de una enfermedad de Crohn como de forma independiente. El síndrome PAHS incluye acné, HS y pioderma gangrenoso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aarts P, Dudink K, Vossen ARJ, van Straalen KR, Ardon CB, Prens EP, et al. Clinical implementation of biologics and small molecules in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Drugs*. 2021;81(12):1397-410.
- Aarts P, Vossen ARJ, van der Zee HH, Prens EP, van Straalen KR. Long-term treatment with apremilast in hidradenitis suppurativa: a 2-year follow-up of initial responders. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:258-60.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brasasard A, Burkhart C, et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):76-90.
- Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Alhusayen R, Brassard A, Burkhart C, et al. North American Clinical Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa: a publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa foundations. Part II: Topical, intralesional and systemic medical treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:91-101.
- Álvarez P, García-Martínez J, Poveda I, Pascual JC. Intralesional triamcinolone for fistulous tracts in hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *Dermatology*. 2020;236:46-51.
- Armyra K, Kouris A, Markantoni V, Katsambas A, Kontochristopoulos G. Hidradenitis suppurativa treated with tetracycline in combination with colchicine: a prospective series of 20 patients. *Int J Dermatol*. 2017;56(3):346-50.
- Babbush KM, Andriano TM, Cohen SR. Antiandrogen therapy in hidradenitis suppurativa: finasteride for females. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(1):86-92.
- Bechara FG, Podda M, Prens EP, Horvath B, Giamarellos-Bourboulis EJ, Alavi A, et al. Efficacy and safety of adalimumab in conjunction with surgery in moderate to severe hidradenitis suppurativa: the SHARPS randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2021;156:1001-9.
- Blok JL, Spoo JR, Leeman FWJ, Jonkman MF, Horvátz B. Skin-tissue-saving excision with electrosurgical peeling (STEEP): a surgical treatment option for severe hidradenitis suppurativa Hurley stage II/III. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:379-82.
- Cabete J, Aparicio I. Recomendaciones na abordagem do doente com hidradenite suppurativa. *Acta Med Port*. 2023;36(2):133-9.
- Caposiena Caro RD, Cannizzaro MV, Botti E, Di Raimondo C, Di Matteo E, Gaziano R, et al. Clindamycin versus clindamycin plus rifampicin in hidradenitis suppurativa treatment: Clinical and ultrasound observations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(5):1314-21.
- Cuenca Barrales C, Peralta Ríos C, Soto Moreno A, García Vidal JA, Medina Mirapeix F, Arias Santiago S, et al. Intralesional galvanic current: A new treatment tool in the treatment of fistulas of patients with hidradenitis suppurativa. Presentado como póster en: EADV Congress, 12-14 Octubre de 2023, Berlín, Alemania.
- Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sánchez-Díaz M, Rodríguez-Pozo JA, Díaz-Calvillo P, Martínez-López A, et al. Patterns of surgical recurrence in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2023;239:255-61.
- Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Sánchez-Díaz M, Martínez-López A, Rodríguez-Pozo JA, Díaz-Calvillo P, et al. Intralesional treatment in hidradenitis suppurativa: A systematic review. *Dermatology*. 2022;238:1084-91.
- Cuenca-Barrales C, Salvador-Rodríguez L, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A. Pre-operative ultrasound planning in the surgical management of patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2362-7.
- Danby FW, Hazen PG, Boer J. New and traditional surgical approaches to hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:S62-S65.
- Dell'Antonia M, Anedda J, Tatti A, Falco A, Sanna S, Ferrel C, et al. Non-surgical treatment of hidradenitis suppurativa: the role of cryotherapy. *Front Med*. 2023;10:1141691.
- Diaz MJ, Aflatouni S, Abdi P, Li R, Anthony MR, Neelam S, et al. Hidradenitis suppurativa: Molecular etiology, pathophysiology, and management-A systematic review. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(5):4400-15.
- Elkin K, Daveluy S, Avanyak K. Review of imaging technologies used in hidradenitis suppurativa. *Skin Res Technol*. 2020;26:3-10.
- Fajgenbaum K, Crouse L, Dong L, Zeng D, Sayed C. Intralesional triamcinolone may not be beneficial for treating acute hidradenitis suppurativa lesions: double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dermatol Surg*. 2020;46:685-9.
- Fania L, Clemente A, Sampogna F, Mazzanti C, Pallotta S, Panebianco A, et al. Intralesional ultrasound-guided combined treatment with triamcinolone plus lincomycin in hidradenitis suppurativa: A pilot study. *Dermatol Ther*. 2020;33:e13901.
- Fernandez-Crehuet P, Haselgruber S, Padial-Gomez A, Vasquez-Chinchay F, Fernandez-Ballesteros MD, López-Riquelme I, et al. Short-term effectiveness, safety, and potential predictors of response of secukinumab in patients with severe hidradenitis suppurativa refractory to biologic therapy: a multicenter observational retrospective study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:1029-38.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-16.
- Fischer AH, Haskin A, Okoye GA. Patterns of antimicrobial resistance in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(2):309-13.
- Frew JW, Navrazhina K, Grand D, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, et al. The effect of subcutaneous brodalumab on clinical disease activity in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1341-8.
- Frew JW, Navrazhina K, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Garcet S, Kruege JG. Weekly administration of brodalumab in hidradenitis suppurativa: an open-label cohort study. *Br J Dermatol*. 2021;184:350-2.
- Fröhlich D, Baaske D, Glatzel M. Radiotherapy of hidradenitis suppurativa—still valid today? *Strahlenther Onkol*. 2000;176:286-9.
- Gamissans M, Riera Martí N, Romani J, Gilaberte Y. Ultrasound guided photodynamic therapy with intralesional methylene blue and 635 nm light-emitting diode lamp in hidradenitis suppurativa: A retrospective study of 41 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38:12-8.
- Garbayo-Salmons P, Expósito Serrano V, Ribera Pibernat M, Romani J. Hidradenitis suppurativa treated with apremilast: A case series. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 May 10:S0001-7310(21)00173-3. doi: 10.1016/j.ad.2020.06.006. Online ahead of print.
- García-Martínez FJ, Vilarrasa Rull E, Salgado-Boquete L, Martorell A, Pascual JC, Hernández-Martín A, et al. Intralesional corticosteroids injection for the treatment of hidradenitis suppurativa: A multicenter retrospective clinical study. *J Dermatol Treat*. 2021;32:286-90.
- Ghas MH, Johnston AD, Kutner AJ, Micheletti RG, Hosgood HD, Cohen SR. High-dose, high-frequency infliximab: a novel treatment paradigm for hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1094-101.
- Glatt S, Jemec GBE, Forman S, Sayed C, Schmieder G, Weisman J, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in moderate to severe hidradenitis suppurativa: a phase 2, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1279-88.
- Gracia Cazaña T, Berdel Díaz LV, Martín Sánchez JL, Querol Nasarre I, Gilaberte Y. Revisión sistemática de las terapias con luz en el tratamiento de la hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111:89-106.
- Gulliver W, Zouboulis CC, Prens E, Jemec GB, Tzellos T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17:3433-51.
- Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A comparison of international management guidelines for hidradenitis suppurativa. *Dermatology*. 2021;237(1):81-96.
- Hércules. Iniciativa estratégica en hidradenitis suppurativa. 1.ª ed. Madrid: Draft Editores; 2017.
- Hunger RE, Laffitte E, Lächli S, Mainetti C, Mülhstädt M, Schiller P, et al. Swiss practice recommendations for the management of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology*. 2017;233(2-3):113-9.

- Ingram JR, Collier F, Brown D, Burton T, Burton J, Chin MF, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*. 2019;180:1009-017.
- Jemec GBE, Gottlieb A, Forman S, Mrowietz U, Gelfand JM, Gniadecki R, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: results from PIONEER II, a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;72:AB45.
- Jemec GBE, Okun MM, Forman SB, Gulliver WPF, Prens EP, Mrowietz U, et al. Adalimumab medium-term dosing strategy in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: integrated results from the phase III randomized placebo-controlled PIONEER trials. *Br J Dermatol*. 2019;181:967-75.
- Jennings L, Hambly R, Hughes R, Moriarty B, Kirby B. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2020;31(3):261-3.
- Johnston LA, Alhusayen R, Bourcier M, Delorme I, George R, O'Brien E, et al. Practical Guidelines for Managing Patients With Hidradenitis Suppurativa: An Update. *J Cutan Med Surg*. 2022;26(2\_suppl):2S-24S.
- Join-Lambert O, Ribadeau-Dumas F, Jullien V, Kitzis MD, Jais JP, Coignard-Biehler H, et al. Dramatic reduction of clindamycin plasma concentration in hidradenitis suppurativa patients treated with the rifampin-clindamycin combination. *Eur J Dermatol*. 2014;24(1):94-5.
- Karagaiah P, Daveluy S, Ortega-Loayza A, Gulliver W, Szepletowski J, Grabbe S, et al. Update on hormonal therapy in hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(4):369-74.
- Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiai Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401:747-61.
- Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al. Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2019;375:422-34.
- Kimball AB, Zouboulis CC, Sayed C, et al. Bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: 48-week efficacy and safety from BE HEARD I & II, two phase 3, randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter studies. Late-Breaking Platform Presentation at the 2023 American Academy of Dermatology Annual Meeting, Nueva Orleans. 17-21 marzo 2023.
- Kohorst JJ, Baum CL, Otley CC, Roegnik RK, Schenck LA, Pemberton JH, et al. Surgical management of hidradenitis suppurativa: Outcomes of 590 consecutive patients. *Dermatol Surg*. 2016;42:1030-40.
- Kwak R, Lopez CG, Noe MH, Nambudiri VE, Charrow AP. No increased incidence of *Clostridium difficile* infection among patients with hidradenitis suppurativa treated with systemic clindamycin. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(2):406-7.
- Lajevardi SS, Abeyasinghe J. Novel technique for management of axillary hidradenitis suppurativa using setons. *Case Report Surg*. 2015;2015:369657.
- Lyons AB, Townsend SM, Turk D, Narla S, Baah N, Hamzawi IH. Laser and light-based treatment modalities for the management of hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol*. 2022;21:237-43.
- Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Souto R, Nunes DH, Chaves M, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Sup- pl 1):7-19.
- Mansilla-Polo M, Escutia-Muñoz B, Botella-Estrada R. Narrative review and update on biologic and small molecule drugs for hidradenitis suppurativa: An entity with a promising future. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(9):772-83.
- Marrón SE, Gómez-Barrera M, Tomás-Aragón L, Díaz RM, Vilarrasa Rull E, Madrid Álvarez MB, et al. Desarrollo y validación preliminar del instrumento HSQoL-24 para evaluar calidad de vida en pacientes con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(7):554-60.
- Martorell A, Caballero A, González Lama Y, Jiménez Gallo D, Lázaro Serrano M, Miranda J, et al. Manejo del paciente con hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(Supl):32-42.
- Martorell A, García Martínez FJ. Ecografía de la hidradenitis suppurativa. En: Alfageme F, Roustan G. *Ecografía en Dermatología y Dermoestética*, 1ª. ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2017. pp. 57- 61.
- Martorell A, Giovanardi G, Gómez-Palencia P, Sanz-Motilva V. Defining fistular patterns in hidradenitis suppurativa: impact on the management. *Dermatol Surg*. 2019;45:1237-44.
- Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, Zwingerman N, Moazenzadeh M, Bashash M, et al. Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;73:S70-S77.
- Melendez-Gonzalez MDM, Hamad J, Sayed C. Golimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa in patients with previous TNF- treatment failure. *J Invest Dermatol*. 2021;141:2975-9.
- Melgosa Ramos FJ, García Ruiz R, Estébanez Corrales A, Mateu Puchades A. Long-term secukinumab efficacy in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a retrospective single-centre case series (23 patients). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:e517-e519.
- Mendes-Bastos P, Martorell A, Bettoli V, Mattos AP, Muscianisi E, Wortsman X. The use of ultrasound and magnetic resonance imaging in the management of hidradenitis suppurativa: a narrative review. *Br J Dermatol*. 2023;188:591-600.
- Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GB. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165:391-8.
- Molina-Leyva A, Salvador-Rodríguez L, Martínez-López A, Cuenca-Barrales C. Effectiveness, safety and tolerability of drainage and punch-trocar-assisted cryoaspiration (cryopunch) in the treatment of inflammatory acute fluid collections in hidradenitis suppurativa patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e221-223.
- Molinelli E, Brisigotti V, Simonetti O, Campanati A, Sapigni C, D'Agostino GM, et al. Efficacy and safety of topical resorcinol 15% as long-term treatment of mild-moderate hidradenitis suppurativa: a valid alternative to clindamycin in the panorama of antibiotic resistance. *Br J Dermatol*. 2020;183(6):1117-9.
- Monnier L, Dohan A, Amara N, Zagdanski AM, Drame M, Soyer P, et al. Anoperineal disease in hidradenitis suppurativa: MR imaging distinction from perianal Crohn's disease. *Eur Radiol*. 2017;27(10):4100-9.
- Moriarty B, Jiyad Z, Creamer D. Four-weekly infliximab in the treatment of severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2014;170:986-7.
- Mota F, Machado S, Selores M. Hidradenitis suppurativa in children treated with Finasteride-A case series. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):578-83.
- Nazzaro G, Passoni E, Calzari P, Barbareschi M, Muratori S, Veraldi S, et al. Color Doppler as a tool for correlating vascularization and pain in hidradenitis suppurativa lesions. *Skin Res Technol*. 2019;25(6):830-4.
- Orenstein LAV, Nguyen TV, Damiani G, Sayed C, Jemec GBE, Hamzavi I. Medical and surgical management of hidradenitis suppurativa: A review of international treatment guidelines and implementation in general dermatology practice. *Dermatology*. 2020;236:393-412.
- Pagliarello C, Fabrizi G, di Nuzzo S. Cryoaspiration for hidradenitis suppurativa: technical refinement to prevent complications. *Dermatol Surg*. 2016;42:130-322.
- Pagliarello C, Fabrizi G, Feliciani C, Di Nuzzo S. Cryoaspiration for Hurley II hidradenitis suppurativa: A useful treatment option when systemic therapies should be avoided. *JAMA Dermatology*. 2014;150:765-6.
- Paradelo S, Rodríguez-Lojo R, Fernández-Torres R, Arévalo P, Fonseca E. Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat*. 2012;23:278-83.
- Pascual JC, Encabo B, Ruiz de Apodaca RF, Romero D, Selva J, Jemec GB. Topical 15% resorcinol for hidradenitis suppurativa: An uncontrolled prospective trial with clinical and ultrasonographic follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(6):1175-8.
- Poveda I, Vilarrasa E, Martorell A, García- Martínez FJ, Segura JM, Hispan P, et al. Serum zinc levels in hidradenitis suppurativa: a case-control study. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(5):771-7.
- Reshetylo S, Narla S, Bakker C, Freeman T, Farah RS, Hamzavi IH, et al. Systematic review of photodynamic therapy for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2023;39:39-50.
- Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin*. 2016;34(1):1-5.
- Riis PT, Boer J, Prens EP, Saunte DM, Deckers IE, Emtestan L, et al. Intralesional triamcinolone for flares of hidradenitis suppurativa (HS): A case series. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75:1151-5.
- Ring HC, Bay L, Nilsson M, Kallenbach K, Miller IM, Saunte DM, et al. Bacterial biofilm in chronic lesions of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):993-1000.
- Salvador Rodríguez L, Arias Santiago S, Molina Leyva A. Ultrasound-assisted intralesional corticosteroids infiltrations for patients with hidradenitis suppurativa. *Sci Rep*. 2020;10:13363.
- Sánchez Martínez EM, Murray G, Alfageme Roldán F, García Ruiz R, Tobin AM, Zouboulis CC. Adalimumab dose intensification in hidradenitis suppurativa: effectiveness and safety results of a multicentre study. *Br J Dermatol*. 2021;185:863-5.

- Savage KT, Singh V, Patel ZS, Yannuzzi CA, McKenzie-Brown AM, Lowes MA, et al. Pain management in hidradenitis suppurativa and a proposed treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):187-99.
- Serra-García L, Morgado-Carrasco D. RF - Usefulness of zinc gluconate and other nondrug treatments for managing hidradenitis suppurativa. *Actas Dermosifiliogr.* 2022;113(6):627-31.
- Shih T, Lee K, Grogan T, De DR, Shi VY, Hsiao JL. Infliximab in hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis. *Dermatol Ther.* 2022;35:15691.
- van Hattem S, Spoo JR, Horváth B, Jonkman MF, Leeman FW. Surgical treatment of sinuses by deroofting in hidradenitis suppurativa. *Dermatol Surg.* 2012;38(3):494-7.
- Verdolini R, Simonacci F, Menon S, Pavlou P, Mannello B. Alitretinoin: a useful agent in the treatment of hidradenitis suppurativa, especially in women of child-bearing age. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(2):155-62.
- Vilarasa E, Camiña-Conforto G, Cabo F, Fernández-Vela J, Pouso M, Román J. Drainage setons for the management of sinus tracts in hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):e157-e158.
- Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:80-8.
- Wohlmut-Wieser I, Alhusayen R. Treatment of hidradenitis suppurativa with certolizumab pegol during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2021;60:e140-e141.
- Wong D, Walsh S, Alhusayen R. Low-dose systemic corticosteroid treatment for recalcitrant hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):1059-62.
- Zarchi K, Yazdanyar N, Yazdayar S, Worstman X, Jemec GBE. Pain and inflammation in hidradenitis suppurativa correspond to morphological changes identified by high-frequency ultrasound. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(3):527-32.
- Zouboulis C, Desai N, Emtestam L, Hunger LE, Ioannides D, Juhász I, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):619-44.
- Zouboulis CC, Hansen H, Caposiena Caro RD, Damiani G, Delorme I, Pascual JC, et al. Adalimumab dose intensification in recalcitrant hidradenitis suppurativa/acne inversa. *Dermatology.* 2020;236:25-30.
- Zouboulis CC, Bechara FG, Dickinson-Blok JL, Gulliver W, Horváth B, Hughes R, et al. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization - systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(1):19-31.
- Zouboulis CC, Hrvatin B, Abaitancei A, Guimaraes MJ, Lobo ILN, Massa AF, et al. The inter-rater reliability of IHS4 corroborates its aptitude as primary outcome measurement instrument for large clinical studies in hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024;38(2):e185-e187.
- Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec JBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1401-9.

# Protocolo de melanoma de Castilla-La Mancha.

## Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

**EDUARDO ESCARIO TRAVESEDO, SILVIA HONORATO GUERRA, ADRIANA MARTÍN FUENTES, CARMEN ALONSO LÓPEZ, JAVIER MEDINA MARTÍNEZ Y MARÍA VICTORIA VILLAS MARTÍNEZ**

### JUSTIFICACIÓN

Elaborar directrices prácticas, basadas en la evidencia disponible y adaptadas a la realidad de nuestra Comunidad, para el correcto manejo del paciente con melanoma independientemente del lugar en el que se encuentre y dónde sea atendido.

### INTRODUCCIÓN

Según el Registro Nacional de Cáncer se estimaba para 2022 una incidencia de melanoma en España de 7.474 casos nuevos (16 casos/100.000 hab/año), considerándose el 11.º cáncer en frecuencia en varones y el 9.º en mujeres. Su incidencia en los últimos 20 años (desde 2002) ha experimentado un incremento notable y progresivo: un 1,6% anual en varones y un 2,5% anual en mujeres en nuestro país.

En el ámbito internacional los datos de incidencia son muy dispares. Así, en Europa la incidencia oscila entre 10 y 25 casos nuevos/100.000 habitantes/año, alcanzando las cifras más elevadas en los países del norte. En EE.UU. la incidencia está entre 20 y 30/100.000/habitantes/año y en Australia entre 50 y 60/100.000, la más alta conocida en el mundo.

La susceptibilidad para sufrir melanoma incluye un fenotipo fácilmente reconocible que incluye piel clara que no se pigmenta con facilidad, gran número de *nevus* y unos hábitos de exposición solar intermitente e intensa o muy prolongada en el tiempo. Aproximadamente un 10% de los casos presentan susceptibilidad familiar, en ocasiones ligada a genes mutados conocidos.

Estos datos muestran con claridad la importancia del problema en nuestro país, en Europa y en el mundo. No existen datos agrupados en nuestra Comunidad, sin embargo las características físicas de los manchegos, con frecuencia rubios y de ojos claros, con alto grado de ocupación en profesiones con prolongadas exposiciones solares, les sitúa como sujetos de alto riesgo para sufrir cáncer de piel tanto melanoma como no melanoma.

Sabemos que el diagnóstico precoz en fases iniciales disminuye la estadificación inicial y mejora el pronóstico del melanoma. Así resulta de alto interés conseguir una sensibilización de la población para reconocer y detectar lesiones pigmentarias de riesgo. Los sanitarios precisan también la formación adecuada para distinguir las lesiones pigmentarias sospechosas. Así mismo es necesario habilitar circuitos de derivación rápida a los especialistas que diagnostican y tratan melanoma.

En la actualidad los flujos de derivación entre atención primaria y dermatología son muy rápidos, en especial desde que se ha implantado la teledermatología asíncrona, con especial y completo desarrollo en el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha.

El seguimiento y tratamiento de los pacientes con melanoma precisa la utilización de importantes recursos sanitarios. Según el Registro Nacional de Cáncer la prevalencia a 31 de diciembre 2020 era de 38.873 varones y 58.673 mujeres en España. La ordenación de la atención sanitaria a estos pacientes para obtener la excelencia de los cuidados y la optimización de los recursos es de suma importancia.

## OBJETIVOS

- Reducir la variabilidad existente entre profesionales en el diagnóstico y tratamiento del melanoma.
- Optimizar el uso de los recursos sanitarios que se emplean en el diagnóstico y tratamiento del melanoma.
- Facilitar tanto a los pacientes como a sus médicos de atención primaria la información necesaria para realizar una prevención primaria y secundaria en el desarrollo del melanoma.

## METODOLOGÍA

La guía se elabora desde la Asociación de Dermatología de Castilla-La Mancha, pero se realizará siguiendo los estándares de calidad del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) con objeto de que, en su caso, pueda ser adoptada con facilidad en el sistema público de salud. Su uso en medicina privada es igualmente deseable.

Esta guía desarrolla e integra los contenidos propuestos por la Academia Española de Dermatología y otras guías internacionales en las que habitualmente se basan las actuaciones de las unidades de melanoma de nuestra Comunidad.

Dada la importancia del tratamiento multidisciplinario del paciente con melanoma, se ha contado con la colaboración de oncólogos, cirujanos generales y radioterapeutas implicados en las unidades de melanoma y comités multidisciplinarios en nuestra Comunidad.

La guía tiene por su propia naturaleza implicaciones para atención primaria y para las especialidades que trabajan en el ámbito del melanoma. Pretende además implicar al propio paciente en su seguimiento facilitándole la información y los medios necesarios para ello. Así, se han desarrollado anexos con información para pacientes y médicos de atención primaria, cuyo papel es fundamental en la prevención primaria y secundaria del melanoma, tal y como proponen varias guías internacionales.

En cualquier caso, sus recomendaciones serán adaptadas a la realidad de cada situación y comentadas y adaptadas a las necesidades de cada paciente y por tanto consensuadas con este y sus cuidadores.

## DIAGNÓSTICO

### Historia clínica detallada

- Antecedentes patológicos relevantes, fármacos, antecedentes familiares de cáncer, quemaduras solares en la infancia, uso de cabinas de rayos ultravioleta (UVA), actividades/años de trabajo al aire libre...
- Cronología de la lesión sospechosa de melanoma maligno: desde cuándo está presente, desde cuándo ha notado cambios...
- Anamnesis sobre sintomatología específica de enfermedad metastásica: pérdida de peso, dolor localizado, sintomatología neurológica...

### Exploración de la lesión

- Regla del ABCDE: Asimetría, Bordes irregulares, heterocromía en los Colores, Diámetro mayor a 6 mm y Evolución (cambios bruscos en color, tamaño...).
- Signo del patito feo: lesión que es diferente al resto de las lesiones que presenta el paciente.

### Exploración física

- En busca de satelitosis y adenopatías en áreas de territorio ganglionar. Se buscarán tras lesiones pigmentadas o no pigmentadas sospechosas de cáncer cutáneo melanoma o no melanoma.

### Dermatoscopia

- Se recomienda para el correcto diagnóstico de las lesiones pigmentadas (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

- Está fuera del objetivo de esta guía desarrollar el análisis dermatoscópico de las lesiones pigmentadas benignas y malignas.
- Se adjunta tríptico de dermatoscopia básica para atención primaria (Anexo I).

## Vías rápidas de derivación

- Se recomienda que cuando el médico de atención primaria sospeche un melanoma realice la interconsulta mediante teledermatología con prioridad urgente.
- Por parte de dermatología se debe intentar demorar lo menos posible la consulta presencial y la extirpación de la lesión sospechosa.

## Biopsia de una lesión sospechosa:

- La biopsia será escisional con márgenes estrechos de 1-3 mm para la confirmación del diagnóstico del melanoma y como primer tratamiento del tumor primario.
- La biopsia escisional debe realizarse teniendo en cuenta la orientación final de la ampliación de márgenes.
- En algunas circunstancias, como tumores grandes faciales o acrales, la biopsia escisional puede conllevar grandes defectos quirúrgicos que obliguen a cobertura mediante colgajo o injerto. En estos casos se puede emplear una o varias biopsias incisionales de la zona que clínica y dermatoscópicamente sugieran mayor profundidad para la confirmación diagnóstica. Se deben evitar las áreas de regresión para evitar falsos negativos.
- Se ha demostrado que la biopsia incisional no se relaciona con un empeoramiento de la supervivencia o con un mayor riesgo de metástasis.

## Informe de anatomía patológica

Se recomienda, dentro de las particularidades de cada servicio, demorar lo menos posible el informe con el resultado histológico.

Son datos imprescindibles:

- Índice de Breslow (con precisión de 0.1 mm).
- Presencia o ausencia de ulceración.
- Presencia de microsatelitosis.
- Estado de márgenes laterales y profundos.

Son datos muy recomendables:

- Mitosis dérmicas por mm<sup>2</sup>.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Subtipo histológico.
- Regresión y si esta es mayor del 75% o se extiende por debajo del índice de Breslow.
- Neurotropismo: peritumoral, intratumoral o invasión perineural.
- Si existiera melanoma invasivo residual en la ampliación de márgenes el patólogo debe incorporar los datos al informe inicial por si hay cambios en el estadio T patológico.

Las tinciones inmunohistoquímicas pueden ayudar al diagnóstico histológico.

En caso de lesiones dudosas considerar consultar con otros dermatopatólogos expertos o realizar test moleculares.

## Estudios moleculares de melanoma

- Análisis de BRAF en muestras histológicas de melanoma primario:
  - Se puede considerar el análisis de BRAF en muestras histológicas de pacientes con melanoma con estadios IIA o IIB y en aquellos pacientes que se sospeche que puedan entrar en un ensayo clínico.
  - Se debe realizar el análisis de BRAF en muestras histológicas de pacientes con melanoma a partir de estadio IIC (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*) o III (NCCN [*National Comprehensive Cancer Network*], SEOM [Sociedad Española de Oncología Médica]). Si este es negativo se puede considerar realizar NRAS y KIT.
  - En pacientes con estadio IV es preferible realizar el análisis de BRAF en muestra de la metástasis siempre que sea posible.
- Test genéticos pronósticos en el melanoma:
  - Aunque hay comercializadas plataformas de estudio genético para estratificar el riesgo del melanoma, actualmente no añaden información pronóstica adicional comparado con el pronóstico que nos dan los datos clínico-patológicos (edad, sexo, localización, Breslow, ulceración, tasa de mitosis, invasión linfovascular, microsatelitosis y estado del ganglio centinela).



- Por lo tanto, la utilidad clínica de estas pruebas para informar sobre recomendaciones terapéuticas y predecir el pronóstico del paciente no está establecida.
- Lesiones spitzoides:
  - Se deben diagnosticar las lesiones spitzoides *borderline* o de significado biológico incierto con base en la histología, los aspectos clínicos y el comportamiento.
  - Las técnicas moleculares: hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparada (HGC), secuenciación genética de última generación (NGS), panel de expresión genética (GEP), etc., pueden ser de ayuda en casos *borderline*, sin embargo su valor diagnóstico se considera incierto. Sugerimos que se usen de forma individualizada, juntamente con la evaluación clínico-patológica y preferiblemente su interpretación debe ser consensuada entre expertos.
  - Cuando finalmente se diagnostique de lesión spitzoide de significado incierto, esta se debe manejar como melanoma.

## ESTADIFICACIÓN

Para la estadificación del paciente con melanoma se utiliza el sistema de estadificación TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), en su 8.<sup>a</sup> edición (2016), revisado en 2023.

### Estadificación histológica (T)

- Melanoma de bajo riesgo:
  - Tis: *in situ* (o intraepidérmico).
  - T1a: < 0,8 mm no ulcerado.
  - T1b: < 0,8 mm ulcerado/0,8-1.0 con o sin ulceración.
  - T2a: 1,01-2,00 mm no ulcerado.
- Melanoma de riesgo intermedio/alto:
  - T2b: 1,01-2,0 mm, ulcerado.
  - T3a: 2,01-4,0 mm, no ulcerado.
  - T3b: 2,01-4,0 mm, ulcerado.
  - T4a: > 4,01 mm, no ulcerado.
  - T4b: > 4,01 mm, ulcerado.
- Otros.
  - Tx: no valorable (curetaje, regresión grave).
  - T0: no evidencia tumor primario.

**Tabla 1. Estadificación ganglionar (N)**

Ganglios linfáticos regionales (N)	Número de ganglios	Lesiones satélites o microsatélites o metástasis en tránsito
Nx	No valorable (p.ej., linfadenectomía previa)	No
N0	0	No
N1a	1 clínicamente oculto (GC+)	No
N1b	1 clínicamente detectado (palpables o por ECO/TC/PET)	No
N1c	0	Sí
N2a	2 o 3 clínicamente ocultos (GC+)	No
N2b	2 o 3 clínicamente detectado	No
N2c	1 clínicamente oculto o no	Sí
N3a	≥ 4 clínicamente ocultos (GC+)	No
N3b	≥ 4 (al menos 1 clínicamente detectado)	No
N3c	≥ 2 clínicamente ocultos o no	Sí

ECO: ecografía; GC: ganglio centinela; PET: tomografía por emisión de positrones; TC: tomografía computarizada.

**Tabla 2. Estadificación metástasis a distancia (M)**

M	Metástasis a distancia
M0	Sin evidencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis cutáneas o subcutáneas. Ganglios a distancia
M1b	Metástasis pulmonares
M1c	Metástasis en cualquier víscera
M1d	Metástasis cerebrales

LDH normal (0)/Elevación de LDH (1); M1a-d (0)/M1a-d (1)

**Tabla 3. Estadificación en grupos pronósticos**

Estadio	T	N	M
	<b>0-Tis</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b T2a	N0	M0
IIA	T2b T3a	N0	M0
IIB	T3b T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2a	N1a N2a	M0
IIIB	T0 T1-2a T2b-3a	N1b-c N1b-c-N2b N1a-2b	M0
IIIC	T0 T1a-T3a T3b-4a T4b	N2-3 b-c N2c-3c Cualquier N N1a-2c	M0
IIID	T4b	N3a-c	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

## Pruebas de estadificación

En los estadios iniciales (I-II) se recomienda que la realización de pruebas complementarias (pruebas de imagen y/o de laboratorio) esté guiada por signos y síntomas que hagan sospechar metástasis.

En estadios avanzados se recomienda la realización de pruebas complementarias para estadificar correctamente y llevar a cabo el tratamiento adecuado. Ello implica fundamentalmente pruebas de imagen, como luego se detalla en el apartado de seguimiento.

Tipo de pruebas:

- Ecografía ganglionar: la evaluación ecográfica ganglionar para melanoma requiere experiencia radiológica específica. Los criterios relacionados con la afectación ganglionar temprana del melanoma incluyen: isla/s hipoeoica/s en la corteza, engrosamiento cortical focal asimétrico y vascularización periférica, particularmente cuando hay perfusión detectable en el área de la corteza cortical engrosada.

No existen estudios de buena calidad que hayan evaluado la sensibilidad y los valores predictivos de la ecografía en la detección de la afectación ganglionar. Según la evidencia actual, la ecografía no puede sustituir a la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) como método de referencia para el estudio de la afectación ganglionar locorregional. Sin embargo, la ecografía puede resultar de gran utilidad en las etapas iniciales de la estadificación, previas a la BSGC, sobre todo en aquellos casos con resultado sospechoso o compatible con malignidad si se acompaña de la realización de biopsia o punción aspiración aguja fina (PAAF) guiada por ecografía y se confirma la afectación ganglionar por melanoma.



- Tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones con 18 fluoro-desoxiglucosa (PET-TC-18FDG). Múltiples estudios retrospectivos sugieren que la PET-TC con 18-FDG puede ser más sensible para diagnosticar metástasis, especialmente en las extremidades. Con limitaciones, como la evaluación cerebral, donde la resonancia magnética (RM) ha demostrado tener mayor sensibilidad y rentabilidad diagnóstica. La elección de las pruebas depende de las circunstancias clínicas y disponibilidad de estas.

## Indicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela

### Concepto

Es la prueba más sensible para detectar micrometástasis ganglionares en pacientes con ganglios clínicamente negativos. Tasa de falsos negativos en torno al 12,5%.

Se trata de un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo, con una tasa de complicaciones relativamente baja (5-10%), siendo las más frecuentes la infección y la dehiscencia de la herida, así como la formación de seromas y hematomas.

Se debe informar al paciente de que se trata de una prueba de estadificación, por tanto pronóstica, pero no de tratamiento, aunque puede influir en las decisiones terapéuticas como adyuvancias o ensayos clínicos.

En el informe de anatomía patológica se debe incluir:

- Región ganglionar intervenida.
- N.º de ganglios metastásicos y no metastásicos.
- Dimensiones máximas del implante tumoral en el ganglio (medido en mm).
- Localización de la metástasis en el ganglio linfático.
- Presencia de extensión extracapsular.
- Diferenciar con claridad los ganglios centinelas de los ganglios secundarios o no centinelas, en el caso de que se extraigan.

### Indicación

A partir de los melanomas T1b (< 0,8 mm ulcerado/0,8-1.0 con o sin ulceración).

Además, se puede ofrecer en < 0,8 mm no ulcerados (T1a) si existen otros criterios patológicos de alto riesgo:

- Alto índice mitótico (> 2/mm<sup>2</sup>).
- Invasión linfovascular.
- Clark IV-V.

Pueden surgir dudas en la indicación de la BSGC:

- Pacientes con evidencia de enfermedad cutánea regional (satelitosis, metástasis en tránsito), la BSGC puede ofrecer una reestadificación del paciente, aunque no hay estudios que demuestren beneficios sobre la supervivencia global ni sobre el control regional de la enfermedad.
- Melanomas localizados en cabeza y cuello: por dificultades técnicas (complejidad de los patrones de drenaje linfático y la frecuente necesidad de eliminar los ganglios centinela de la glándula parótida, con el riesgo del daño del nervio facial) y por la menor tasa de positividad del ganglio centinela, especialmente en el grupo de melanomas gruesos (discusión si se debe a una mayor tasa de falsos negativos de la técnica o a una menor tendencia a la diseminación linfática en favor de la hematógena).
- Edad, estado basal del paciente: se debería tener en cuenta la existencia de cierta garantía de continuidad terapéutica en caso de resultado positivo. Establecer el estado del ganglio, si esto no se acompaña de opciones terapéuticas posteriores, es someter al paciente a un procedimiento no exento de morbilidad con la obtención de información como único fin.

En estos supuestos y en otros en que puedan surgir dudas se recomienda la discusión en un comité multidisciplinario de los especialistas implicados en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con melanoma: dermatología, anatomía patológica, cirugía (plástica, maxilofacial, general), oncología (médica y radioterápica).

## TRATAMIENTO

### Tratamiento del tumor primario

Además de la exéresis completa del tumor primario, se recomiendan la extirpación o ampliación de los márgenes quirúrgicos, hasta la fascia subyacente, incluyendo el tejido celular subcutáneo.

No existe evidencia de que la resección que incluya esta fascia sea útil. La ampliación se hace atendiendo al Breslow:

**Tabla 4. Extirpación o ampliación de los márgenes quirúrgicos**

Espesor tumoral (Breslow)	Márgenes quirúrgicos
<i>In situ</i>	0,5-1 cm*
≤ 1.0 mm	1 cm
> 1.0-2.0 mm	1-2 cm
> 2.0 mm	2 cm

\*En la mayoría de los melanomas *in situ* un margen de 0,5 cm es suficiente. Pero en lentigos malignos de cabeza se recomiendan márgenes de más de 0,5 cm (hasta 1 cm), o bien cirugía de control de márgenes (C. de Mohs) si es posible.

En cuanto a la forma recomendada de cerrar el defecto ocasionado por la exéresis de la lesión primaria, es preferible realizar un cierre mediante sutura directa y, en caso necesario, se aconseja utilizar un injerto en lugar de un colgajo.

## Tratamiento no quirúrgico del lentigo maligno

En el lentigo maligno, cuando la cirugía no es una opción adecuada, por tamaño y/o localización, se pueden valorar las siguientes alternativas:

- Radioterapia (RT): 13% recurrencias.
- Imiquimod: 25% recurrencias.
- Observación clínica: en lesiones muy grandes en pacientes muy ancianos con comorbilidades en los que un tratamiento intensivo sería inapropiado.

## Tratamiento de la afectación ganglionar

- Cuando hay metástasis ganglionares de melanoma detectadas clínicamente o mediante pruebas de imagen, se deben confirmar si es posible histológicamente (mediante PAAF o biopsia aguja gruesa [BAG] ecoguiada) y está indicada la disección ganglionar.
- En el caso de las metástasis ocultas detectadas mediante BSGC, se debe distinguir entre las de bajo riesgo (carga tumoral ≤ 1 mm) en las que se recomienda sustituir la disección ganglionar inmediata por el seguimiento ecográfico de la región ganglionar afectada y disección diferida en el momento que se detecte una metástasis (ya que entre el 75-88% de las linfadenectomías, tras BSGC positivos, son negativas y no se han demostrado diferencias en la supervivencia entre hacer seguimiento ecográfico vs. la disección ganglionar).

Las metástasis ocultas detectadas mediante BSGC de alto riesgo son aquellas con:

- Carga tumoral o tamaño de la metástasis > 1 mm
- Extensión extracapsular del implante tumoral
- Más de un ganglio centinela
- Además, otros datos del paciente como la edad, comorbilidades, inmunodepresión, o datos histológicos del tumor primario como la microsatélites y/o invasión linfovascular, se deben tener en cuenta a la hora de decidir la indicación de la linfadenectomía, recomendándose la discusión en el comité de tumores cutáneos.

## Tratamiento de la enfermedad locorregional o diseminada regional

Ninguna opción terapéutica local ha demostrado mejorar la supervivencia global.

En general, siempre que sea posible, se recomienda exéresis quirúrgica con márgenes libres de las metástasis en tránsito o satelitosis.

Si no es posible, se puede optar por alternativas regionales o locales como:

- Perfusión/infusión aislada de miembro (melfalán, dactinomicina, factor de necrosis tumoral, cisplatino o temozolamida).
- RT.
- Infiltración intralesional (interleucina 2, Rosa de Bengala, Talimogen laherparepvec, virus herpes simple tipo 1 modificado genéticamente para uso en terapia oncolítica (T-VEC).
- Imiquimod.
- Láser CO<sub>2</sub>.
- Crioterapia.

En presencia de múltiples lesiones se pueden considerar las terapias sistémicas.

## Radioterapia

- Opción terapéutica en el tratamiento del lentigo maligno en el que la cirugía completa no sea posible.
- Adyuvancia tras cirugía del melanoma desmoplásico, sobre todo en las localizaciones de cabeza y cuello, con márgenes próximos o en las recurrencias locales.
- Opción de control de las metástasis cutáneas satélites o en tránsito
- Adyuvancia tras cirugía de vaciamiento ganglionar, cuando existe un aumento del riesgo de recurrencias ganglionares:
- Afectación extranodal y/o afectación de las siguientes regiones ganglionares:
  - $\geq 1$  ganglio parotídeo de cualquier tamaño.
  - $\geq 2$  ganglios cervicales y/o un tamaño  $\geq 3$  cm.
  - $\geq 2$  ganglios axilares y/o un tamaño  $\geq 4$  cm.
  - $\geq 3$  ganglios inguinales y/o un tamaño  $\geq 4$  cm.

En estos casos ha demostrado una disminución estadísticamente significativa de las recurrencias ganglionares, por tanto, un mejor control local de la enfermedad. Aunque no ha demostrado una mejora en la supervivencia global.

No obstante, estas conclusiones se basan en estudios previos a la adyuvancia sistémica actual, por lo que hay que valorar la morbilidad asociada a la RT, sobre todo la fibrosis y edema de miembros, en especial en el territorio inguinal.

## Terapéutica sistémica adyuvante

- La adyuvancia se plantea en aquellos pacientes con melanoma de alto riesgo, tras exéresis de las metástasis y ausencia de enfermedad objetivable, con el objetivo de obtener una mayor supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global.
- Actualmente no se considera el interferón- $\alpha$  como una alternativa en el tratamiento adyuvante.
- Nivolumab y pembrolizumab están autorizados y financiados para el tratamiento adyuvante del melanoma en los estadios IIIB, IIIC y IIID.
- El pembrolizumab está actualmente autorizado y financiado, en los estadios IIB y IIC.
- En aquellos pacientes con melanoma con BRAF mutado está autorizada, pero no financiada actualmente, la adyuvancia con dabrafenib-trametinib en estadios III.

## Tratamiento de la enfermedad avanzada

Oligometástasis: siempre que se pueda se recomienda la exéresis quirúrgica (o alternativas como la radiocirugía estereotáctica) de las metástasis solitarias.

## Terapéutica sistémica del melanoma metastásico

- En pacientes con melanoma avanzado (estadio III no resecable o estadio IV con metástasis no resecadas), con o sin mutación BRAF, el tratamiento con fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitarios (IPI): anti-CTLA 4 (ipilimumab) y anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab) o la combinación de ambos (nivolumab/ipilimumab) han demostrado una mejoría en la supervivencia global.
- En pacientes con melanoma avanzado y mutación BRAF, las diferentes combinaciones de inhibidores de BRAF e inhibidores de MEK (vemurafenib/cobimetinib [V/C], dabrafenib/trametinib [D/T] y encorafenib/binimetinib [E/C]) han demostrado un aumento en la supervivencia global.
- Los criterios para elegir una u otra clase de fármacos, anti-BRAF o IPI, no se han establecido. En general, se prefiere iniciar con fármacos anti-BRAF en pacientes con elevada carga tumoral en los que se necesita una respuesta rápida, dado el mayor tiempo que precisan los IPI para ejercer su efecto.

## Manejo de las metástasis cerebrales

- Siempre que sea posible se recomienda la cirugía de las metástasis cerebrales sintomáticas y grandes, especialmente en el caso de metástasis solitarias y cuando se necesita un diagnóstico histológico.
  - La radiocirugía estereotáctica, en sesión única o fraccionada, puede ser muy útil cuando hay un número limitado de lesiones, en general,  $\leq 5$  lesiones, si bien puede individualizarse en función de estado general y volumen global conjunto de las metástasis.
- En las lesiones más pequeñas (diámetro  $< 3$  cm) se prefiere radiocirugía en sesión única (dosis 15-24 Gy) y en lesiones grandes (diámetro  $> 3$  cm o volumen  $> 10$  cc) es de elección la radiocirugía estereotáctica fraccionada.

- Tras cirugía cerebral de metástasis, se recomienda la RT adyuvante en el lecho quirúrgico, con radiocirugía estereotáxica, en sesión única o fraccionada, en función del volumen del lecho o cavidad posquirúrgica.
- La RT adyuvante holocraneal tras resección quirúrgica o radiocirugía no se recomienda, aunque el control local sea superior, pues no hay diferencias en la supervivencia global y puede producir deterioro cognitivo a medio o largo plazo.
- La RT holocraneal paliativa puede indicarse en pacientes con metástasis múltiples en caso de no ser factible la radiocirugía estereotáxica en pacientes con adecuado estado general y en caso de carcinomatosis meníngea.
- En pacientes con metástasis cerebrales asintomáticos, sin corticoterapia y no tratados previamente, la terapéutica sistémica de 1.ª línea preferida es la combinación de ipilimumab + nivolumab, siendo la utilidad de la monoterapia muy restringida. En los pacientes con mutación BRAF también existe la opción de utilizar dabrafenib + trametinib, especialmente si se precisa de una rápida respuesta, aunque su eficacia intracraneal es menor que en las localizaciones extracraneales.
- En pacientes sintomáticos y/o previamente tratados se tiene peores resultados con la inmunoterapia.

## Manejo de los efectos adversos cutáneos de la terapia sistémica del melanoma

### Fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitarios: anti-CTLA 4 (ipilimumab) y anti-PD1 (nivolumab y pembrolizumab)

Momento de aparición: mediana de 40 días, pero a veces varios meses. Los eventos adversos (EA) más graves en los dos primeros meses. La asociación observada entre ciertos tipos de reacciones cutáneas con una respuesta oncológica favorable al tratamiento debe interpretarse con cautela.

- Exantema máculo-papular: el más frecuente. Es precoz, en las primeras dos a seis semanas de tratamiento, aunque puede aparecer más tarde.
  - Leve-moderado (grado 1 y 2): no suspender o modificar. Corticosteroides tópicos (CT) + emolientes. Si no control: corticosteroides sistémicos (CS) (prednisona 0,5 mg/kg/día).
  - Grave (grado 3 o 4) (< 3%): suspender. Debe ser valorado por dermatólogo.
 Se recomienda seguimiento y biopsia cutánea en aquellos casos clínicamente atípicos, graves, persistentes o recurrentes.
- Prurito: puede acompañar a exantemas, reacciones eczematosas, erupciones liquenoides, penfigoide o psoriasis o solo prurito.
  - Inicio: antihistamínicos H1 + emolientes, CT.
  - Persistencia, afectación calidad de vida (grado 3): considerar gabapentina/pregabalina, fototerapia UVB de banda estrecha (UVB-BE), corticosteroides orales.
  - Mal control: valorar dupilumab, omalizumab o apremilast..., puede ser necesaria la suspensión de inmunoterapia.
- Psoriasis:
  - Si ya está diagnosticada previamente, el brote tras la inmunoterapia aparece antes que si se trata de una psoriasis *de novo* (30 vs. 90 días). El 80% de los pacientes pueden mantener la inmunoterapia.
  - Manejo: combinación CT + calcipotriol, acitretina, metotrexato, apremilast, biológicos ...
- Erupciones granulomatosas similares a sarcoidosis:
  - La latencia varía entre 1,5 y 7 meses desde el inicio del fármaco, hasta varios meses después de su suspensión.
  - Manejo: CT de alta potencia y, en los casos refractarios o con afectación función pulmonar, CS. En ocasiones se ha utilizado la hidroxiclороquina por vía oral. Si hay progresión a pesar del uso de CS, suspender el fármaco IPI. Se puede plantear su reintroducción tras lograr una reducción de la dosis de CS ( $\leq 10$  mg/kg/día), si el paciente permanece asintomático.
- Erupciones similares a conectivopatías:
  - Toxicidad emergente. Aparecen *de novo* en el 0,025% de los pacientes. Proporción similar en ambos sexos.
  - Se han descrito casos de lupus eritematoso cutáneo subagudo (el tipo más frecuente), de esclerodermia, dermatomiositis y fascitis eosinofílica.
  - La latencia media de aparición de las lesiones es de ocho meses (rango: 0,5-26 meses). Se presentan con la clínica habitual, con la particularidad de que en la esclerodermia en relación con el pembrolizumab la afectación suele ser difusa y rápida, mientras que el nivolumab provoca unas formas más localizadas.
- Penfigoide:
  - 1-8%. Aparición más tardía que otros EA cutáneos, con mediana 24 semanas (6-80 sem).
  - Manejo: suspensión del tratamiento. Biopsia (con inmunofluorescencia directa [IFD]).
  - Escalones terapéuticos: corticosteroides de alta potencia-CS dosis medias o altas. Rituximab iv. Inmunoglobulinas iv.

- Mantenimiento: metotrexato, tetraciclinas+ nicotinamida, omalizumab.
- Reacciones adversas cutáneas graves:
  - Un porcentaje bajo (< 3%) de los pacientes que reciben estos fármacos.
  - Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) y pustulosis exantemática aguda generalizada.
    - NET:
      - Tardía (hasta 12 semanas tras inicio).
      - Atípica: muchas veces comienza como una erupción maculopapular que persiste durante semanas hasta que finalmente aparecen las ampollas y el despegamiento cutáneo.
      - Manejo: suspensión del fármaco. Ingresar al paciente e instaurar medidas de soporte. Indicada biopsia con IFD.
      - A diferencia de la NET por otros fármacos, en estos casos se recomiendan los CS hasta que los síntomas mejoren a grado 1, y una reducción progresiva de la dosis. En algunos casos se han utilizado también infliximab, ciclosporina o inmunoglobulinas por vía intravenosa
      - La tasa de mortalidad alcanza el 50-60%

No se recomienda la administración profiláctica de CS para prevenir los EA, ya que disminuyen el efecto antitumoral.

En los pacientes que vayan a iniciar inmunoterapia con estos fármacos y que por otra enfermedad ya estén tomando CS, se recomienda que tomen dosis de prednisona (o equivalentes) < 10 mg/día, para no condicionar la eficacia.

Ahora bien, cuando se usan para el control de EA, no se ha evidenciado que disminuyan la efectividad anti-tumoral de la inmunoterapia.

### *Fármacos bloqueadores de la vía MAP cinasa: vemurafenib/cobimetinib, dabrafenib/trametinib y encorafenib/binimetinib (E/C)*

- La combinación V/C tiene una mayor proporción de EA cutáneos, como exantemas, reacciones de fotosensibilidad y carcinomas escamosos cutáneos (aunque menos que vemurafenib en monoterapia).
- EA cutáneos graves (grado 3-4): V > V/C > E/B > D/T. Tiempo de aparición: 10-15 días de inicio. Tras sufrir un EA grave con vemurafenib, el cambio a dabrafenib es una alternativa segura.
- Son más frecuentes en pacientes que han recibido previamente inmunoterapia.

## SEGUIMIENTO

Todos los pacientes deben ser instruidos en las autoexploraciones cutáneas y ganglionares y en la evitación de la exposición solar en las horas centrales del día y en la correcta fotoprotección (Anexos II y III).

La exploración física de toda la superficie cutánea y los ganglios ha demostrado ser un procedimiento efectivo para la detección de las recurrencias tempranas y debe realizarse en todos los estadios de melanoma durante el seguimiento.

- Para melanoma *in situ* (estadio 0) el seguimiento recomendado sería anual.
- Para melanoma estadio I-IIA la frecuencia del seguimiento debe ser, al menos, anual.
- Para pacientes con melanoma estadio IIB-IV, esta se debe realizar cada 3-6 meses los dos primeros años y después cada seis meses durante tres años. Pasados los cinco primeros años, se podría realizar anualmente. No hay estudios que indiquen hasta qué momento se debe realizar este seguimiento. Sí hay que tener en cuenta:
  - La probabilidad de desarrollar recurrencias tras el diagnóstico de melanoma generalmente desciende con el paso del tiempo (sin alcanzar nunca cero), apareciendo más precozmente en estadios más avanzados. Esta probabilidad es más alta durante los primeros tres años, desciende ostensiblemente a los cinco años y es mucho menor a partir de los 10 años.
  - Por otro lado, el riesgo de desarrollar un segundo melanoma oscila entre el 2 y el 10%. Suelen aparecer durante los primeros años tras el diagnóstico del primer melanoma, aunque hay casos reportados a más de 30 años, siendo mayor el riesgo en pacientes con *nevus* displásicos o antecedentes familiares de melanoma.

Es recomendable realizar seguimiento conjunto con oncología médica en estadios de alto riesgo (IIB-IIC) y aquellos estadios que se pueden beneficiar de tratamiento adyuvante (estadio III-IV)

### Pruebas complementarias durante el seguimiento

- En estadios iniciales (I-IIA) no se recomienda realizar pruebas de imagen o analíticas de forma sistemática. Se realizarán en función de síntomas y signos.

- La ecografía del territorio ganglionar ha demostrado ser la técnica más sensible y específica para la detección de metástasis locorregionales. Se indicará:
  - Como método diagnóstico en pacientes donde la exploración física ganglionar sea dudosa.
  - Como método de control en pacientes con melanomas estadio IIC-III, esta se debe realizar cada cuatro meses durante los primeros dos años y después cada seis meses hasta los cinco años, sobre todo en pacientes donde la biopsia selectiva del ganglio centinela ha sido positiva, pero no se les ha realizado linfadenectomía.
- En estadios avanzados (a partir de IIB) estaría recomendado realizar alguna prueba complementaria como parte del seguimiento del paciente, pero no hay consenso sobre qué pruebas realizar ni cada cuanto tiempo. En función de las guías se indica consensuarlas con el equipo de oncología médica (guía americana), realizar TC toraco-abdominopélvica añadiendo RM a partir de estadio IIIC (NCCN) o realizar PET-TC + RM cerebral (australiana). La PET-TC ha demostrado en estudios retrospectivos tener mayor sensibilidad para detectar metástasis a distancia sobre todo en las extremidades.
- No se recomienda realizar pruebas de imagen para detectar metástasis en pacientes asintomáticos a partir de los 3-5 años del diagnóstico.

## Mapa corporal total y dermatoscopia digital

En pacientes con múltiples *nevus* se ha demostrado que las imágenes secuenciales usando mapas corporales totales (MCT) junto con la dermatoscopia digital (DD) reduce extirpaciones innecesarias y mejora la detección precoz del melanoma. Es esencial la correcta selección de los pacientes para optimizar la eficacia de esta técnica.

En el último consenso de la International Dermoscopy Society (IDS) de 2022 se acordó incluir para el seguimiento con DD a los pacientes con riesgo relativo para melanoma mayor de 2 y se dividió en estos grupos:

- Pacientes con mutación CDKN2A u otras mutaciones que confieran alto riesgo para melanoma.
- Pacientes con más de 40 *nevus* melanocíticos e historia personal de melanoma.
- Pacientes con más de 40 *nevus* melanocíticos y pelirrojos o mutación MC1R.
- Pacientes con más de 40 *nevus* melanocíticos e historia de trasplante de órgano sólido.
- Pacientes con más de 60 *nevus* melanocíticos.

El seguimiento, idealmente, debe constar de MCT y DD de las lesiones más atípicas. En los últimos estudios se ha visto que hasta el 60% de los melanomas se diagnostican con los MCT y el 30% con los cambios observados en el seguimiento dermatoscópico digital.

El intervalo de seguimiento recomendado es cada seis meses en los pacientes con mayor riesgo (melanoma múltiple y melanoma múltiple familiar) y cada 12 meses los de menor riesgo (pacientes con más de 60 *nevus*, pacientes con más de 40 *nevus* e historia personal de melanoma o trasplante de órgano sólido).

## MELANOMA FAMILIAR

El melanoma hereditario es aproximadamente el 10% de los casos.

### Síndromes donde el melanoma es el tumor principal

- Mutaciones de alto riesgo:
  - Síndrome del *nevus* displásico familiar-melanoma. Mutación CDKN2A, mucho menos frecuente CDK4.
    - Característicamente son pacientes con múltiples casos de melanoma en la familia (70% con 3 o más), diagnosticados a edades tempranas (entorno los 20), múltiples melanomas en una misma persona y *nevus* de características atípicas.
    - Tienen riesgo aumentado a parte de melanoma, de cáncer de páncreas, cáncer de pulmón en fumadores, cáncer de mama y astrocitoma (síndrome melanoma-astrocitoma).
  - Mutación *BAP1*.
    - El 75% presenta «BAPomas», que son lesiones rosadas sobrelevadas que histológicamente tienen rasgos spitzoides y pérdida de expresión BAP1. En dermatoscopia se observa un patrón homogéneo rosado con vasos cortos periféricos fuera de foco.
    - A parte de melanoma cutáneo, tienen riesgo aumentado de melanoma uveal, mesotelioma pleural y peritoneal no relacionado con el asbesto y cáncer renal.
  - Mutaciones en genes del telosoma: *POT1*, *ACD* y *TERF2IP*.
    - Mutaciones poco frecuentes, aproximadamente un 4%, pero son genes de alta penetrancia, lo que se traduce en la aparición de melanoma en gente joven (15 años).

**Tabla 5. Resumen de seguimiento**

Estadio melanoma	Intervalo de seguimiento	Exploración física	Pruebas de imagen
Estadio 0	Anual	Exploración cutánea: recurrencia o segundo melanoma	Ninguna
Estadios precoces (IA-IIA)	Cada 6-12 meses durante 2 años y después anualmente	Anamnesis por aparatos Exploración cutánea: recurrencia o segundo melanoma Exploración ganglionar	Solo si síntomas o datos en la exploración física
A partir de estadio IIB	Cada 3 meses durante 2 años Cada 6 meses hasta los 5 años Después anualmente	Anamnesis por aparatos Exploración cutánea: recurrencia o segundo melanoma Exploración ganglionar	Consensuadas con el equipo de oncología médica: TC toraco-abdomino-pélvica con contraste o PET-TC RM cerebral a partir de estadio IIIC Añadir analítica con LDH para estadio IV en el momento del diagnóstico No realizar pruebas complementarias para detección de metástasis en pacientes asintomáticos a partir de los 3-5 años

LDH: lactato deshidrogenasa; PET-TC: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada.

- A parte de melanoma cutáneo, tiene aumentado el riesgo de leucemia linfocítica crónica hereditaria y glioma familiar.
- Mutaciones de riesgo intermedio:
  - Mutación *MCR1* (Un alelo MC1R, fototipo II: piel pálida con efélides. Dos alelos MC1R: fototipo I: pelirrojos):
    - Aumenta el riesgo de melanoma x 2-4.
    - Son melanomas difíciles de diagnosticar debido a la falta de pigmento, lo que hace que tengan Breslow mayor.
    - En dermatoscopia veremos:
      - Patrón reticular atípico anaranjado (*in situ*).
      - Vasos puntiformes.
    - Aumenta la penetrancia de la mutación CDKN2A.
  - Mutación *MITF*:
    - Son pacientes con más de 200 *nevus* que en dermatoscopia suelen ser *nevus* reticulares.
    - Suelen ser melanomas nodulares de rápido crecimiento, por lo que estos pacientes requieren control estrecho, enseñarles a realizar exploraciones en domicilio y acceso libre a la consulta si observan alguna lesión sospechosa.

## Síndromes donde otros cánceres son más frecuentes y pueden asociar melanoma

- Xeroderma pigmentoso:
  - Mutación en genes que están involucrados en la reparación del ADN dañado de nuestras células de la piel.
  - Presentan fotosensibilidad, cambios pigmentarios y envejecimiento prematuro de la piel.
  - Riesgo muy aumentado (1.000-2.500) de cáncer cutáneo no melanoma sobre todo y de melanoma a edades tempranas (antes de los 20 años).
- Cáncer de mama y ovario más un melanoma (BRCA1/2).
- Síndrome de Li-Fraumeni:
  - Mutación *TP53*.
  - Historia personal y familiar de melanoma y cáncer de mama junto con sarcoma, cáncer cerebral y leucemia a edades tempranas.



## Manejo del melanoma familiar

Se recomienda indicar el estudio genético en nuestro medio siguiendo la «regla de los 2»:

- Pacientes con dos o más melanomas primarios (al menos uno debe ser invasor) en menores de 60 años.
- Familias con dos individuos en una misma línea familiar de primer o segundo grado con dos melanomas en menores de 60 años.
- Paciente con melanoma y cáncer de páncreas.
- Recomendaciones y seguimiento de pacientes con mutaciones confirmadas:
  - Protección solar estricta.
  - Autoexploraciones mensuales y enseñar a los niños a hacerlo.
  - Exploraciones dermatológicas.
  - MCT cada 6-12 meses.
  - Dermatoscopia digital de *nevus* melanocíticos atípicos cada 3-6 meses.
  - Bajo umbral para decidir extirpar lesiones dudosas.
  - Exploraciones complementarias anuales para *screening* de otros tipos de cáncer en función de la mutación encontrada.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
- Botella-Estrada R, Boada-García A, Carrera-Álvarez C, Fernández-Figueras 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.
- Campaña de Euromelanoma 2023 [Internet]. Euromelanoma; 2023 [consultado: 1 nov 2023]. Disponible en: <https://www.euromelanoma.eu/es-es/acerca-de-euromelanoma/nuestras-campanas/campana-2023>
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual: melanoma staging: ajcc 8 th edition. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(6):472-92.
- Juan-Carpena G, Palazón-Cabanes JC, Blanes-Martínez M. Revisión sistemática de los efectos adversos cutáneos causados por fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario: características, manejo y pronóstico. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113:376-87.
- Leachman SA, Lucero OM, Sampson JE, Cassidy P, Bruno W, Queirolo P, et al. Identification, genetic testing, and management of hereditary melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):77-90.
- Majem M, Manzano JL, Marquez Rodas I, Mujika K, Muñoz Couselo E, Pérez Ruiz E, et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021;23:948-960.
- Malvehy J, Puig S, Braun RP, Marghoob AA, Kopf AW. Manual de dermatoscopia. BCN Art Direct; 2006.
- Medina J, Honorato S. Guía de preguntas clínicas de melanoma. Ediciones Mayo; 2017.
- NICE guideline. Melanoma: assessment and management [Internet]. Reino Unido: NICE, The National Institute for Health and Care Excellence; julio 2022. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng14](http://www.nice.org.uk/guidance/ng14)
- Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023 [Internet]. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2023. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
- Russo T, Piccolo V, Moscarella E, Tschandl P, Kittler H, Paoli J, et al. Indications for digital monitoring of patients with multiple nevi: recommendations from the International Dermoscopy Society. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(4):e2022182.
- Swetter SM, Thompson JA, Albertini MR, Barker CA, Baumgartner J, Boland G, et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2023. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):364-76.
- Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:208-50.

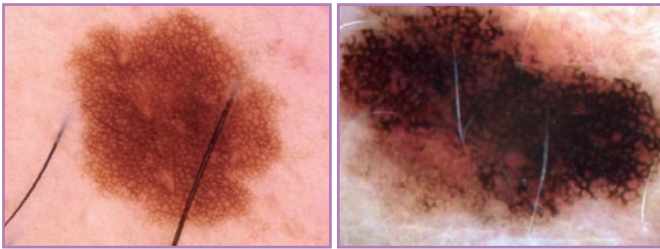


## ANEXO I. DERMATOSCOPIA PARA ATENCIÓN PRIMARIA

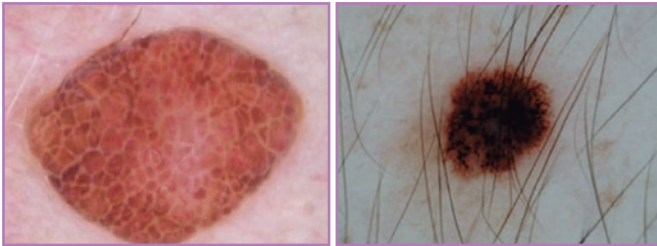
1. Técnica de diagnóstico no invasiva que aumenta la precisión en el diagnóstico clínico de las lesiones pigmentadas (nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).
2. Consigue que el estrato córneo se vuelva translúcido para poder visualizar la epidermis, unión dermo-epidérmica y dermis superficial.
3. Es un paso intermedio entre la clínica y la anatomía patológica.
4. Cada estructura dermatoscópica tiene una correlación histológica.
5. Para realizar el correcto diagnóstico de las lesiones cutáneas hay muchos métodos pero nos centraremos en los dos más usados.

### Análisis de patrones

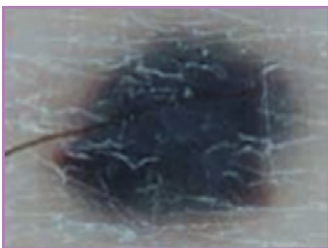
1. Patrón reticular típico y atípico.



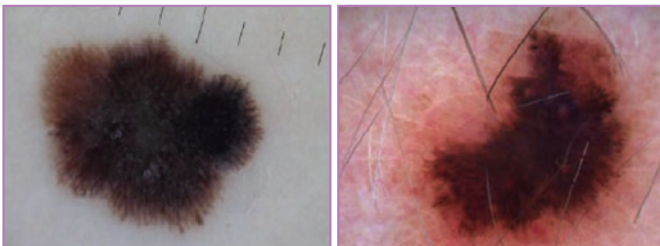
2. Patrón globular (variante en empedrado) típico y atípico.



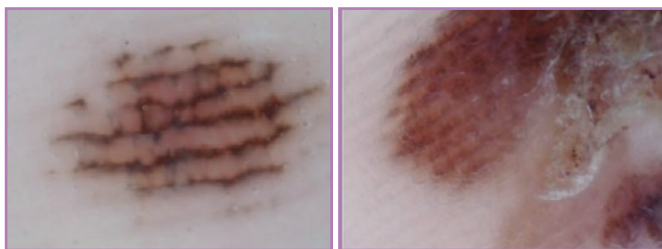
3. Patrón homogéneo (típico de *nevus* azul, en metástasis de melanoma suele asociarse a vasos finos).



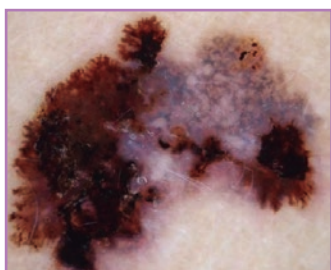
4. Patrón en estallido de estrellas típico (*nevus de spitz/Reed*) y atípico.



5. Patrón paralelo del surco (patrón de benignidad de las zonas acrales) y paralelo de la cresta (malignidad).



6. Patrón multicomponente (combinación de 3 o más estructuras en una misma lesión). Suele ser sugestivo de melanoma.

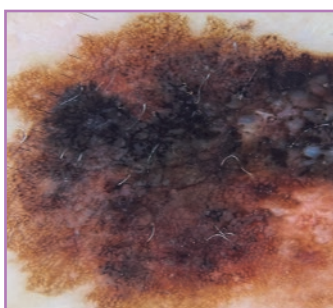


### Lista de los tres puntos:

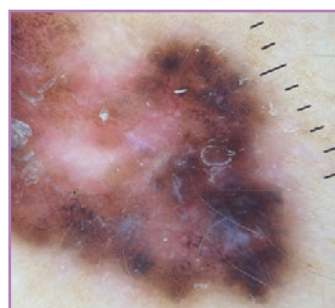
1. Diseñada para observadores con menos experiencia y como técnica de despistaje.
2. Nace de la simplificación del análisis de patrones.
3. No diferencia entre lesión melanocítica y no melanocítica.
  - El objetivo es identificar lesiones malignas con alta sensibilidad (96.3%) aunque con especificidad más baja (32.8%).
4. Evalúa 3 criterios dermatoscópicos:
  - Presencia de asimetría.
  - Retículo atípico.
  - Estructuras de color azul-blancas.
5. La presencia de **2 de los 3 criterios sugiere malignidad** y debe ser derivado a dermatología.



1. **Asimetría** en cualquier eje teniendo en cuenta color y estructuras. **NO LESIÓN IRREGULAR.**



2. **Retículo atípico.** Las líneas de la red muestran tamaño y grosor diferentes y los orificios no son homogéneos, o el retículo termina abrupto en el borde de la lesión, o distribución del retículo atípico asimétricamente.



3. **Estructuras azules-blancas:** incluye puntos azules en pimienta, velo azul blanco, cicatriz blanca (fibrosis) y estructuras azules en carcinomas basocelulares.

## ANEXO II. GUÍA PARA LA AUTOVIGILANCIA DEL PACIENTE. CAMPAÑA EUROMELANOMA 2023

### ¿Por qué se elabora esta información para usted?

El melanoma es uno de los cánceres que más fácilmente pueden evitarse. Debido a que el melanoma es visible sin necesidad de aparatos, se puede detectar en una fase temprana. Además, el principal factor de riesgo, la exposición a rayos UV, puede reducirse mediante cambios en su comportamiento en relación con el sol.

### ¿Cómo detectar precozmente el melanoma?

Es muy aconsejable la detección del cáncer de piel en sus fases más tempranas de manera que se pueda tratar de manera satisfactoria. Esto supone realizar regularmente AUTOEXPLORACIONES, CONOCER SUS PROPIOS FACTORES DE RIESGO y acudir a la consulta del dermatólogo regularmente para someterse a un examen de la piel.

### ¿Cómo examinar toda la piel?

Examine su piel UNA VEZ AL MES para detectar cambios en lesiones previas o nuevas lesiones sospechosas. Puede ser de utilidad realizarse un reportaje fotográfico de toda su piel al inicio para poder documentar los posibles cambios que pueden aparecer con el tiempo.

Este examen debe abarcar TODA LA SUPERFICIE DE SU CUERPO, con especial interés en las zonas expuestas al sol.

*Utilice un espejo de mano o/y de pared para ver las zonas más inaccesibles.*

### ¿En qué hay que fijarse?

Las lesiones cutáneas son comunes y normalmente inofensivas, pero en ocasiones pueden mostrar signos de advertencia de algo más grave, incluido el cáncer de piel.

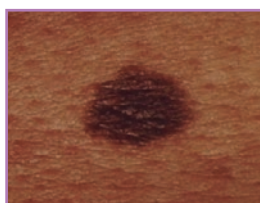
1		Examine la cara, incluyendo la nariz, los labios, la boca y las orejas tanto por delante como por detrás.
2		Examine su cuero cabelludo usando un peine para apartar el pelo.
3		Examine el dorso y la palma de las manos, y entre los dedos.

4		Fíjese en el cuello, el tórax y el abdomen. Si es mujer no olvide examinar entre y debajo de las mamas.
5		Doble el codo para examinar el brazo y la axila.
6		Utilice un espejo de mano para examinar la espalda y la parte posterior del cuello.
7		Revise las nalgas y la parte posterior de los muslos. Finalmente examine las plantas de los pies y entre los dedos.

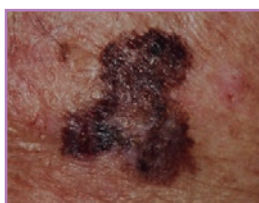
## La regla del ABCDE

Le presentamos regla del ABCDE, que puede ayudarle a detectar un melanoma lo antes posible.

### A. ¿Es la mancha asimétrica?

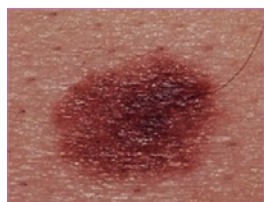


**Benigno:** forma simétrica



**Maligno:** forma asimétrica

### B. ¿Tiene los bordes irregulares?



**Benigno:** bordes regulares



**Maligno:** bordes irregulares

### C. ¿Contiene distintos colores?

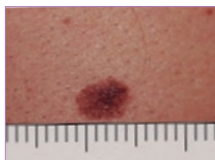


**Benigno:** color homogéneo

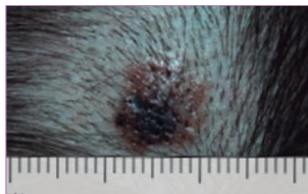


**Maligno:** diferentes colores

### D. ¿Su diámetro es mayor de 6 milímetros?



**Benigno:** pequeño



**Maligno:** mayor de 6 mm

### E. Evolución: ¿ha cambiado en coloración, bordes o tamaño en los últimos meses?

El signo del «patito feo». Todos sus lunares deberían ser bastante parecidos, la misma forma y los mismos colores. Si aparece una nueva lesión que es diferente del resto, podría ser sospechoso. Es lo que se conoce como el signo del «patito feo».

*También son sospechosos los lunares que:*

- Pican.
- Sangran.
- Duelen.
- Parecen una herida, pero no cicatrizan.

No dé por supuesto que una mancha sospechosa es inofensiva simplemente porque no duele. *La mayoría de las lesiones cancerosas no son dolorosas ni producen molestias de ningún tipo.*



## ¿QUÉ HACER SI SE DETECTA UNA LESIÓN SOSPECHOSA?

**El cáncer de piel puede ser tratado y un diagnóstico precoz confiere mayores posibilidades de curación total.**

Si usted detecta una mancha sospechosa es muy importante que sea revisada por un médico o preferiblemente por un dermatólogo lo antes posible.

Si el tratamiento se retrasa, la enfermedad probablemente empeora y puede requerir tratamientos quirúrgicos más agresivos, con complicaciones e incluso con riesgo de muerte en el caso del melanoma. No permita que un retraso en acudir a su médico reduzca sus posibilidades de curación.

**Las reglas de oro son:**

- No ignore la lesión, esperando que se desaparezca por sí misma.
- No espere para ver cómo cambia la lesión o intente tratarla por usted mismo.
- No asuma que «no es nada serio».
- No piense que no es una prioridad que sea diagnosticada.
- Sobre todo, no tenga miedo de que le examine su médico o dermatólogo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Campaña de Euromelanoma 2022 [Internet]. Euromelanoma; 2022 [consultado: 1 nov 2023]. Disponible en: <https://www.euromelanoma.eu/es-es/acerca-de-euromelanoma/nuestras-campanas/campana-2022>
- Campaña de Euromelanoma 2023 [Internet]. Euromelanoma; 2023 [consultado: 1 nov 2023]. Disponible en: <https://www.euromelanoma.eu/es-es/acerca-de-euromelanoma/nuestras-campanas/campana-2023>
- NCCN Guidelines [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2024. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1492>

## ANEXO III. RECOMENDACIONES DE FOTOPROTECCIÓN PARA EL PACIENTE

### Para qué sirve protegerse del sol

#### A corto plazo:

- Evita las *quemaduras solares* y las manchas que ocurren después.
- Evita el desarrollo erupciones en pacientes con ciertas enfermedades que presentan fotosensibilidad: lupus, erupción solar polimorfa, urticaria solar y porfiria, entre otras.
- Evitan el desarrollo de erupciones provocadas por la luz en personas que toman ciertos medicamentos. Compruebe en el prospecto de los medicamentos que toma si debe protegerse del sol.

#### A largo plazo:

- Disminuye el fotoenvejecimiento de la piel: cambios en la textura y en la coloración de la piel, arrugas, manchas.
- Disminuye la probabilidad de desarrollo de lesiones *pre malignas* (queratosis actínicas).
- Disminuye la probabilidad de desarrollar *cáncer de piel* (cáncer epidermoide, epiteloma basocelular).
- Disminuye la probabilidad de desarrollar *melanoma*.

### Son más sensibles a los efectos nocivos de la radiación ultravioleta (UV)/ del sol

Las personas con ojos azules, cabello rojo o rubio, con tez clara que se quema con facilidad, se broncea poco y a las que le salen pecas cuando se exponen al sol son las personas con mayor riesgo de quemarse al exponerse de forma inadecuada al sol y, por ello, a desarrollar un cáncer de piel.

Se deben extremar las medidas de protección en el caso de los niños, ya que durante esta etapa de la vida los daños del sol tienen una mayor influencia en aumentar el riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida.

Las personas que están mucho tiempo expuestas al sol por su trabajo (albañiles, agricultores, ganaderos, profesores...), por su deporte favorito (pesca, caza, montañismo, golf, ciclismo...) precisan medidas diarias y más intensivas de fotoprotección.

Por último, aquellos que tienen su inmunidad disminuida o alterada por sufrir neoplasias (sólidas o hematológicas), infecciones (VIH), o sometidos a tratamientos inmunosupresores tienen más riesgo de desarrollar cáncer de piel melanoma y no melanoma.

### Medidas generales de fotoprotección

- Procure limitar la exposición al sol en verano entre las 12:00 y las 18:00 horas.
- Utilice sombrero cuando se exponga más de 10 minutos seguidos al sol. Las gorras no protegen las orejas ni la nuca ni los laterales de la cara.
- Utilice camisa de manga larga y colores oscuros. Evite escotes pronunciados y tejidos transparentes y poco tupidos.
- Los tejidos mojados transmiten la luz UV mucho más que los tejidos secos.
- La sombrilla tiene en general un factor de protección bajo (3-6).
- La sombra de los árboles y el cielo nublado transmiten mucha cantidad de luz UV y por tanto se requiere protección adicional.
- La sombra de los edificios (muros, techos...) tiene mayor protección.
- Limite el tiempo de exposición al sol de forma continuada, especialmente si es muy claro de piel y se pigmenta con dificultad.
- Vigile el **ÍNDICE DE RADIACIÓN UV** que se facilita diariamente por los medios de comunicación, para ajustar las medidas de protección necesarias en su caso.
- No utilice cabinas de rayos UVA para bronceado.

### Cuándo aplicar el fotoprotector

- Si tiene usted *exposición diaria al sol*. Sobre todo, profesionales del campo o de la construcción. La aplicación se hará a primera hora de la mañana, tras el aseo personal. Luego se repetirá cada 2-3 horas. Por la noche no es necesario, pero sí lo es los días nublados.



- *Exposición deportiva.* Se aplicará media hora antes del inicio de la actividad, repitiendo de nuevo cada 2-3 h, o con más frecuencia si se suda profusamente.
- *Exposición veraniega.* Lo aplicaremos media hora antes de la exposición solar, siguiendo las recomendaciones anteriores. Debemos aplicarlo de nuevo tras el baño, incluso los productos resistentes al agua.
- *Exposición casual en la piel «urbanita».* Se aplicará tras el aseo matinal una crema hidratante con fotoprotector, diariamente sobre zonas expuestas a la luz.

## Cómo aplicar el fotoprotector

El fotoprotector solo actúa donde se aplica, por lo que su distribución debe ser uniforme sobre la piel. En caso contrario la piel se enrojecerá en las zonas donde no se haya aplicado en cantidad suficiente.

- Buscaremos ayuda para aplicarlo en zonas poco accesibles como la espalda o las piernas...
- No es necesario «ir con la cara blanca» para estar bien fotoprotegido. El producto se extenderá correctamente por la zona evitando los «pegotes».

## Dónde aplicar el fotoprotector

- En todas las épocas del año: en toda la cara, el cuero cabelludo sin pelo, las caras laterales del cuello, las orejas, el escote y el dorso de las manos.
- En la primavera y en el verano aplicaremos en todas las zonas no cubiertas por la ropa, incluyendo además de lo anterior: los brazos y los hombros si se lleva manga corta, las piernas, si llevamos falda o pantalón corto. No olvidaremos el dorso de los pies, en caso de llevar sandalias.
- Volveremos a aplicar cada 2-3 horas o tras el baño.

# Protocolo de psoriasis de Castilla-La Mancha. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento

ESTHER DE EUSEBIO MURILLO, MARÍA DEL PRADO SÁNCHEZ CAMINERO, ELENA MARTÍNEZ LORENZO  
Y MARÍA RODRÍGUEZ VÁZQUEZ

## OBJETIVO

Proporcionar una herramienta para la evaluación y toma de decisiones terapéuticas, que optimice el control a largo plazo de la enfermedad y mejore la calidad de vida de los enfermos de psoriasis.

## INTRODUCCIÓN

### Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel y las articulaciones principalmente, que afecta hasta a un 2% de la población caucásica, con dos picos de incidencia a los 15-20 años y los 55-60 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres.

### Etiopatogenia

Se reconoce hoy en día como una enfermedad autoinflamatoria determinada por un componente genético y múltiples agentes ambientales (traumatismos, infecciones, fármacos, etc.).

- **Factores genéticos.** El 40% de los individuos con psoriasis o artritis psoriásica (APs) tienen antecedentes familiares de psoriasis, pero no es una enfermedad genéticamente homogénea. Los estudios de asociación de genoma completo han identificado múltiples locus de susceptibilidad para la psoriasis, muchos de los cuales contienen genes implicados en la regulación del sistema inmunitario. El locus de mayor susceptibilidad para psoriasis es el HLA-Cw\*06:02 pero se han mapeado por los menos 6 locus de susceptibilidad a la psoriasis denominados PSORS1 a PSORS6; si bien, junto con otros locus menos relevantes, solo consiguen explicar el 50% del componente hereditario de la psoriasis. Otros genes implicados en la psoriasis son los relacionados con la interleucina (IL) 23, los TNIP1 y TNFAIP3 o los genes que codifican la IL-4 y la IL-13 y el grupo de genes LCE del cromosoma 1q21.
- **Factores ambientales.** Son factores de riesgo o agravantes de la psoriasis diversas situaciones médicas, conductuales y ambientales.
  - Se reconocen como factores de riesgo conductuales relacionados con la psoriasis el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol.



- El tratamiento con fármacos, siendo los más frecuentemente implicados betabloqueantes, litio y antipalúdicos. Junto a ellos los inhibidores de los puntos de control se han revelado como fármacos que pueden causar o exacerbar una psoriasis y también, paradójicamente, los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) utilizados para el tratamiento de la psoriasis entre otras patologías pueden inducir ocasionalmente brotes de psoriasis.
- Las infecciones, tanto bacterianas como víricas, pueden actuar como desencadenantes o agravantes de la psoriasis. Los brotes postestreptocócicos de psoriasis *guttata* y la aparición o empeoramiento de psoriasis asociada a la infección por el VIH son ejemplos de ello.

En la patogenia de la enfermedad participa una proliferación epidérmica marcada y un trastorno de la diferenciación con activación inmunitaria de los queratinocitos, que se acompaña de numerosas alteraciones de naturaleza inflamatoria e inmunológica, con participación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

Las células dendríticas mieloides tras activarse por diversas citocinas como TNF- $\alpha$ , interferón (IFN)  $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , e IL-6 producen IL-12 e IL-23, que inducen la diferenciación de linfocitos T (LT) naíf a LT *helper* Th1 y Th17.

Las células T a su vez, segregan mediadores (IL-17a, IL-17F e IL-22) que activan los queratinocitos induciendo la producción de péptidos antimicrobianos endógenos (LL37, catelicidina y  $\beta$ -defensinas), citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), quimioquinas (CXCL8 a CXCL11 y CCL20) y proteínas S100. Estos mediadores solubles retroalimentan el ciclo patológico proinflamatorio y mantienen el infiltrado inflamatorio.

Los hallazgos histológicos clásicos de la psoriasis incluyen hiperplasia epidérmica uniforme, paraqueratosis (presencia de núcleos en el estrato córneo), exocitosis de neutrófilos en la epidermis llegando a formar microabscesos en el estrato córneo y adelgazamiento o ausencia de la capa de células granulosas. En la dermis aparece un infiltrado inflamatorio linfomonocitario y capilares tortuosos y dilatados en las papilas dérmicas

## Formas clínicas

Existe una variedad de formas clínicas que además pueden variar en las diferentes áreas corporales.

- La forma más común de psoriasis es la forma en placas, que supone un 80-90% de los casos, caracterizada por placas bien delimitadas, eritematosas y cubiertas por escamas plateadas, de tamaño variable, que pueden aparecer en cualquier región del cuerpo, pero tienen predisposición por la superficie extensora de los miembros, el tronco y el cuero cabelludo. Las lesiones pueden ser asintomáticas, pero es frecuente el prurito asociado.
- Psoriasis *guttata*: múltiples placas de aparición brusca de menos de 1 cm de diámetro distribuidas en tronco y extremidades. Suele aparecer como una erupción aguda en niños o adultos jóvenes sin antecedentes de psoriasis y suele existir una infección reciente normalmente faringitis estreptocócica.
- Psoriasis pustulosa: es una forma de psoriasis que puede ser generalizada, siendo la variante más grave con complicaciones potencialmente mortales y se denomina tipo von Zumbusch. También existen formas pustulosas localizadas como la pustulosis palmoplantar y la acrodermatitis continua de Hallopeau, que afecta al extremo distal de los dedos.
- Psoriasis eritrodérmica: afectación de al menos el 90% de la superficie corporal. Es poco frecuente pero los pacientes presentan alto riesgo de complicaciones sistémicas por pérdida de la función barrera cutánea.
- Localizaciones especiales:
  - Psoriasis invertida. Se localiza en pliegues y las lesiones carecen de escamas. La localización genital tiene especial repercusión en la calidad de vida del paciente.
  - Psoriasis ungueal. Presenta una especial asociación con la presencia de artropatía psoriásica. Las manifestaciones clínicas varían según la afectación sea de la matriz ungueal (piqueteado de la lámina ungueal), del lecho ungueal (discoloración en mancha de aceite) o del resto de estructuras ungueales (hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal, onicólisis).
  - Psoriasis palmoplantar. Puede ser pustulosa o no.

## Comorbilidades

Cada vez hay más pruebas de que la psoriasis es un proceso inflamatorio sistémico con posible asociación a otras enfermedades circulatorias, articulares y metabólicas. Las comorbilidades son manifestaciones patológicas secundarias de la enfermedad primaria que se expresan en uno o varios órganos con tiempo de aparición variable, pero cuya repercusión desde el punto de vista sociosanitario puede ser incluso superior a la de la enfermedad índice. Algunos ejemplos de trastornos asociados a la psoriasis son la obesidad, el síndrome metabólico (SM), la hipertensión, la diabetes, la aterosclerosis, los tumores malignos, los trastornos hepáticos y pulmonares, y las enfermedades psiquiátricas.

- La APs es una de las más importantes, con un mecanismo patogénico común con la afectación cutánea. Afecta hasta a un 30% de los pacientes diagnosticados de psoriasis, con un inicio típico unos siete a 12 años

tras la clínica cutánea. Se manifiesta en forma de artritis seronegativa erosiva. Hasta el 50% de los casos a los dos años presentan erosiones radiológicas con múltiples patrones de afectación tanto periférica como axial. Un rasgo característico es la afectación de la articulación interfalángica distal, dando lugar a dactilitis e inflamación de tejidos blandos en el lugar de inserción del tendón en el hueso o entesitis. La prevalencia de afectación articular aumenta con la gravedad y la duración de la psoriasis. Los pacientes con psoriasis de cuero cabelludo, onicopatía y afectación interglútea o perianal presentan mayor riesgo de esta complicación.

- Existe evidencia de la asociación de psoriasis moderada-grave a diversos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y SM. La psoriasis moderada y severa se asocia a un aumento de la inflamación sistémica y de los distintos FRCV (tabaquismo, obesidad, hipertensión arterial [HTA], dislipidemia y diabetes). Se ha confirmado un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica, ictus y mortalidad cardiovascular en pacientes con psoriasis y además se ha demostrado una correlación entre el riesgo de morbilidad cardiovascular y la gravedad de la psoriasis.
- Existen también una serie de comorbilidades relacionadas con la pérdida de calidad de vida del paciente con psoriasis. La prevalencia de depresión y ansiedad en pacientes con psoriasis es elevada, es un cuadro con elevado impacto psicosocial.
- Otros procesos asociados a la psoriasis son el riesgo de neoplasia (linfoma T cutáneo<sup>1</sup>), de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de hígado graso no alcohólico y enfermedad renal.

## Curso clínico de la enfermedad

La psoriasis es una enfermedad de curso crónico con variabilidad de formas clínicas y de gravedad de las lesiones a lo largo de la vida del individuo. El carácter crónico de la enfermedad, el elevado impacto psicosocial y las comorbilidades asociadas obligan a tratamientos personalizados en cada caso.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### Justificación

El desarrollo de un protocolo de tratamiento para la psoriasis viene determinado por factores que afectan tanto a los pacientes como al sistema de salud. La introducción de nuevos fármacos ha revolucionado el abordaje terapéutico de la psoriasis, ofreciendo opciones muy efectivas pero, al mismo tiempo, generando elevados costes económicos. La variabilidad clínica de la psoriasis, el impacto psicosocial de la enfermedad y las comorbilidades asociadas determinan la complejidad del manejo de la enfermedad, y la necesidad de un enfoque estandarizado y actualizado con pautas claras y eficientes que optimicen el uso de unos recursos limitados. La elaboración de un protocolo de tratamiento se presenta como una herramienta esencial para mejorar la calidad de atención, abordar áreas de incertidumbre y adaptarse a los cambios continuos en la evidencia científica, garantizando así un tratamiento efectivo y equitativo para todos los pacientes con psoriasis.

### Objetivos

- Proporcionar un documento actualizado para la toma de decisiones a los profesionales del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM) implicados en el tratamiento de pacientes con psoriasis especialmente psoriasis moderada a grave. Establecer criterios de gravedad, objetivos terapéuticos, definición de fracaso terapéutico y optimización terapéutica.
- Crear una herramienta de apoyo y consulta que facilite que cada paciente con psoriasis reciba el mejor tratamiento disponible en cada momento en función de las características de la enfermedad y las comorbilidades asociadas.
- Utilizar la eficiencia en la toma de decisiones como parámetro objetivo y medible para optimizar los resultados clínicos en términos de eficacia y seguridad.

## METODOLOGÍA

Las cuatro participantes en el desarrollo de este protocolo son dermatólogas con especial dedicación a la psoriasis de hospitales de Castilla-La Mancha. Cada una de ellas ha elaborado una parte del protocolo y posteriormente se ha realizado una puesta en común. Se han adoptado las propuestas y se han realizado las modificaciones oportunas. Finalmente, todos los participantes han dado el visto bueno a la versión final del documento.

Se han utilizado como referencia la Actualización Práctica de las recomendaciones de Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología de 2021<sup>1,2</sup>, las guía Euro-Gui-Derm 2020<sup>1,2</sup> basada en las indicaciones

de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en aquellos fármacos comercializados después de 2013 (año de inicio de publicación de los IPT por la AEMPS) y las Guías de Psoriasis de la Academia Americana de Dermatología<sup>1-9</sup>. Por último, se ha tenido en cuenta el documento REfiTer (Ruta de Eficiencia Terapéutica) elaborado por el Área de Farmacia de la Dirección General de Asistencia Sanitaria del SESCO<sup>10</sup>.

Para el análisis de los fármacos se ha seguido un esquema uniforme en el que se describe la eficacia del fármaco en función de los ensayos clínicos, efectos secundarios, contraindicaciones absolutas y relativas y posicionamiento del fármaco en función del IPT de la Agencia Española del Medicamento en los casos con autorización posterior a 2013, la guía europea de psoriasis (Euro-gui-derm) de 2022 y el metaanálisis en red de *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la psoriasis es fundamentalmente clínico. En algunas situaciones puede estar indicada la biopsia cutánea:

- Manifestaciones atípicas.
- Respuesta no esperada a los tratamientos.
- Formas graves de psoriasis: psoriasis eritrodérmica y psoriasis pustulosa generalizada.

## Gravedad de la enfermedad. Escalas/índices de valoración

Disponemos de diferentes índices para evaluar la gravedad de la psoriasis:

- Índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI).
- Porcentaje de superficie corporal afectada (BSA).
- Evaluación global del médico (PGA).
- Evaluación global del paciente (tPGA).
- El *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) es el índice más comúnmente usado para evaluar el impacto en la calidad de vida del paciente por la psoriasis. Es un cuestionario de 10 preguntas relacionadas con los síntomas, la salud mental, el impacto en la vida diaria, ocio, trabajo y escuela, relaciones personales y el tratamiento de la psoriasis.
- En la evaluación de la gravedad se debe también considerar el impacto en el itinerario vital del paciente: discapacidad acumulada en el transcurso vital o *Cumulativ Life Course Impairment* (CLCI).

Otros factores para considerar que pueden definir la enfermedad como grave y que no se recogen en los índices expuestos son:

- Localización de las lesiones: para evaluar localizaciones especiales como genital, cuero cabelludo y región palmoplantar se recomienda usar el PGA y en la psoriasis ungueal el *Nail Psoriasis Severity Index* (NAPSI).
- La sintomatología asociada: para evaluar el prurito se pueden usar escalas analógicas visuales.
- La resistencia a tratamiento previos.

## Definición de enfermedad grave

El objetivo de definir la gravedad de la psoriasis es facilitar el manejo del paciente y la mejor evolución en cada situación. Se clasifica la psoriasis como moderada-grave cuando se cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- PASI > 10 o BSA > 10 o DLQI > 10.
- Psoriasis que precisa tratamientos sistémicos en algún momento de la evolución (incluyendo tratamiento sistémico convencional, biológico o fototerapia).
- Psoriasis eritrodérmica.
- Psoriasis pustulosa generalizada.
- Psoriasis pustulosa localizada si esta se asocia a limitaciones funcionales o psicológicas.
- Psoriasis que afecta a áreas expuestas, palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente.
- Psoriasis que se asocia a APs.

Son candidatos a tratamientos sistémicos:

1. Pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes parámetros objetivos: BSA > 10% o PASI > 10 o DLQI > 10.
2. Psoriasis que afecta a localizaciones especiales como áreas expuestas (cara y dorso de manos), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes cuando hay impacto funcional o psicológico para el paciente.

3. Psoriasis que no puede controlarse con tratamiento tópico o fototerapia.
4. Si consideramos la PGA como índice de evaluación de la gravedad de la psoriasis, un  $PGA \geq 3$  define psoriasis moderada-grave y la necesidad de tratamiento sistémico.

## Objetivos terapéuticos

El PASI debe ser evaluado en todas las consultas para valorar la actividad de la enfermedad. También se pueden usar otros índices como el DLQI, el BSA y el PGA además del PASI.

En el manejo actual de la psoriasis moderada-grave se pueden establecer dos tipos de objetivos terapéuticos:

- Objetivo terapéutico óptimo o ideal: aclaramiento completo o PASI absoluto 0 o respuesta PASI 100 o PGA 0.
- Objetivo clínicamente adecuado: PASI absoluto  $\leq 2-3$  o respuesta PASI 90 o PGA  $\leq 1$ .

En la práctica clínica existen escenarios especiales (pacientes que han fracasado a varias terapias biológicas previas) donde pueden ser adecuados objetivos terapéuticos: PASI absoluto  $\leq 5$  o respuesta PASI 75.

## Diagnóstico de comorbilidades

### Artritis psoriásica

La psoriasis asocia APs en un 30-33% de los pacientes. El diagnóstico precoz de la APs es fundamental para una intervención temprana, modificar el curso de la enfermedad y evitar daños estructurales irreversibles.

El cuestionario PURE-4 (*Psoriatic arthritis UnclutteRed screening Evaluation*) permite el diagnóstico precoz de APs por el dermatólogo. Se basa en los cuatro dominios con mayor valor diagnóstico de APs: artritis inflamatoria, dactilitis, entesitis y artritis axial. Los pacientes con psoriasis y sospecha de APs deben ser derivados al reumatólogo cuando presenten, por lo menos, uno de los siguientes signos o síntomas:

- Dolor inflamatorio o nocturno del esqueleto axial.
- Dolor inflamatorio o inflamación articular periférica.
- Entesitis o signos clínicos que la sugieran (especialmente en tendón de Aquiles y fascia plantar).
- Dactilitis o signos clínicos que la sugieran.

En la exploración física se deben evaluar los dedos de las manos y los pies para descartar presencia de inflamación y las uñas de manos y pies y cuero cabelludo para diagnóstico de psoriasis ungueal y cuero cabelludo.

Ningún biomarcador sérico aporta información suficiente para establecer un diagnóstico definitivo de APs. Si el dermatólogo solicita alguna prueba de laboratorio antes de la derivación al reumatólogo, los siguientes biomarcadores podrían contribuir a complementar los resultados de la exploración clínica y acelerar el diagnóstico: factor reumatoide, proteína C reactiva y HLA-B27 (solo si existe dolor axial). Si no es posible solicitar las tres pruebas, se recomienda hacer la PCR como prueba complementaria de elección.

### Comorbilidades metabólicas

#### OBESIDAD

El diagnóstico de obesidad se realiza en función del índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula mediante la fórmula: peso en kg/talla en  $m^2$ . Los criterios de clasificación son:

- Normopeso: IMC 18,5-24,9  $kg/m^2$ .
- Sobrepeso: IMC 25,0-29,9  $kg/m^2$ .
- Obesidad de tipo I: IMC 30,0-34,9  $kg/m^2$ .
- Obesidad de tipo II: IMC 35,0-39,9  $kg/m^2$ .
- Obesidad mórbida: IMC  $> 40,0$ .

Para la población infantil y juvenil se utilizan como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores específicos por edad y sexo del percentil 85 y 97 del IMC.

Según el perímetro abdominal, la obesidad puede clasificarse en obesidad central o periférica, comportando un riesgo cardiovascular mayor la primera. Se define obesidad central si el perímetro abdominal es  $> 102$  cm en hombres o  $> 88$  cm en mujeres.

Existe una asociación significativa entre psoriasis (tanto en adultos como en niños) y obesidad, incluso entre psoriasis y sobrepeso. El riesgo de presentar obesidad o sobrepeso aumenta con la gravedad de la psoriasis. Además, influye negativamente en la eficacia de los fármacos para la psoriasis. Los pacientes con obesidad tipo I o mayor (IMC  $30 kg/m^2$ ) y/o obesidad abdominal deben ser derivados a su médico de familia u otro especialista para el control del peso.

## DIABETES MELLITUS

Existe una asociación significativa entre diabetes *mellitus* (DM) y psoriasis. Además, la obesidad es un factor de riesgo para resistencia periférica a la insulina y como consecuencia de DM tipo 2. En la consulta de dermatología se debe preguntar por antecedentes familiares y personales de DM y si toma tratamientos para DM. El estudio analítico inicial debe incluir glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada (HbA1c).

Según la American Diabetes Association, se considera DM alguna de las situaciones siguientes:

- HbA1c  $\geq 6,5\%$ .
- Glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/l).
- Síntomas clásicos de hiperglucemia + una glucemia (tomada al azar a cualquier hora, independiente de la ingesta) en plasma  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l).

Los pacientes que presenten alguna de las situaciones anteriores deben ser derivados al médico de familia o especialista que se considere para tratamiento y control de DM.

Se deben derivar también los pacientes que en dos analíticas consecutivas presenten criterios de prediabetes: HbA1c  $\geq 5,7$  a  $< 6,5\%$  o glucemia en ayunas entre 100 mg/dl (6,1 mmol/l) y 125 mg/dl (7,0 mmol/l).

## SÍNDROME METABÓLICO

El SM consiste en la suma de varios trastornos muy prevalentes y que son factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular y de la DM tipo 2. Existen varias definiciones (criterios de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation (2005):

Obesidad abdominal (cintura:  $> 94$  cm en varones o  $> 80$  cm en mujeres) y dos o más de las situaciones clínicas siguientes:

- Triglicéridos (TG)  $> 150$  mg/dl o tratamiento específico.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL)  $< 40$  en varones o  $< 50$  mg/dl en mujeres o tratamiento específico.
- Presión arterial (PA)  $> 130/85$  mmHg o tratamiento por HTA.
- Glucemia basal  $> 100$  mg/dl o diagnóstico previo de DM.

Existe una mayor prevalencia de SM en pacientes con psoriasis, especialmente en pacientes con enfermedad grave.

En consulta se debe hacer una anamnesis específica de DM, HTA, obesidad y dislipidemia. Se debe medir la PA. La estatura, el peso, el IMC y el perímetro abdominal. Se debe solicitar analítica inicial que incluya glucemia plasmática en ayunas, HbA1c, TG, colesterol total, colesterol vinculado a HDL y colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Los pacientes que cumplan criterios de SM deben ser derivados a su médico de familia o al especialista para confirmar el diagnóstico y establecer un plan de tratamiento adecuado.

En los pacientes con diagnóstico previo o actual de SM hay que incidir en la importancia de seguir el tratamiento prescrito, así como las recomendaciones de hábitos de vida saludable: dieta adecuada, ejercicio regular, dejar de fumar y bienestar mental.

## ENFERMEDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo relativo 2-3 veces mayor que la población general de desarrollar eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular comparado con la población general. Este riesgo está directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad.

La asociación psoriasis y enfermedad cardiovascular se debe a la mayor prevalencia de FRCV (componentes del SM) y a la naturaleza inflamatoria sistémica de la enfermedad.

En consulta se debe realizar una cuidadosa historia clínica en los pacientes con psoriasis para descartar enfermedad cardiovascular:

- Si se detectan síntomas o signos de enfermedad cardiovascular, derivar al paciente al especialista correspondiente.
- Si no se detectan síntomas ni signos de enfermedad cardiovascular, evaluar los FRCV (ver apartados anteriores) y derivar al médico de familia o especialista correspondiente para confirmar diagnóstico y tratamiento.
- Se deben ofrecer consejos de hábitos de estilo de vida saludable en relación con la dieta, el ejercicio y el tabaco.

## HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es la alteración hepática más frecuentes en los países occidentales. Comprende varias situaciones clínicas de diferente gravedad:

- HGNA simple.
- HGNA con hepatitis o esteatohepatitis.
- HGNA con fibrosis o cirrosis con riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

Se trata de un proceso asintomático que se debe sospechar en pacientes sin antecedentes de abuso de alcohol ni de hepatitis con:

- Elevación discreta de transaminasas (aspartato aminotransferasa [GOT] y alanina aminotransferasa [GPT]) con cociente GOT/GPT > 1. Pueden elevarse también la fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamilttransferasa (GGT). La elevación de estos parámetros no debe ser superior a tres veces el límite superior de la normalidad.
- Presencia de esteatosis hepática en ecografía.
- Presencia de síntomas inespecíficos de afectación hepática: astenia, hepatomegalia, trastornos del sueño...

La presencia de HGNA está asociada a obesidad, resistencia a la insulina, HTA, dislipidemia y en general a SM y se ha demostrado una mayor prevalencia de HGNA en pacientes con psoriasis.

En la consulta de dermatología se debe investigar la presencia de HGNA, y recoger antecedentes de abuso de alcohol y fármacos hepatotóxicos. En analítica inicial se deben determinar parámetros de función hepática: GOT, GPT, GGT y FA.

En el caso de pacientes con factores de riesgo de HGNA (obesidad, HTA, dislipidemia, resistencia a la insulina y SM) con elevación de al menos uno de los parámetros analíticos en dos determinaciones consecutivas se derivan al especialista en gastroenterología. No está indicada la realización de ecografía hepática, ya que no siempre es visible con esta prueba de imagen, por lo que se deja a juicio del especialista la solicitud de pruebas de imagen

### ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Existe una mayor prevalencia de EII en los pacientes con psoriasis. Además, se han descrito nuevos casos de EII con el uso de inhibidores de IL-17 en el tratamiento de la psoriasis y empeoramiento de EII previa con secukinumab y brodalumab. Por otro lado, muchos de los fármacos que se usan para tratar psoriasis también están indicados en el tratamiento de EII.

En consulta se debe preguntar por antecedentes personales y familiares de EII:

- Si el paciente está diagnosticado de EII se debe consensuar el manejo con el especialista en gastroenterología.
- Si no hay diagnóstico previo de EII se debe preguntar por síntomas gastrointestinales: diarrea, sangres en heces, dolor o hemorragia rectal, urgencia para defecar, tenesmo rectal, calambres y dolor abdominal. Si alguno de los síntomas está presente, se debe derivar al especialista en gastroenterología para estudio.
- Si el paciente tiene antecedentes familiares de EII o espondiloartritis hay que prestar especial atención.

### ENFERMEDAD RENAL

Muchas comorbilidades asociadas a la psoriasis, como HTA, enfermedad vascular y DM, pueden afectar negativamente a la función renal. Además, existe una asociación independiente de psoriasis con enfermedad renal crónica. En la consulta de dermatología se debe investigar la presencia de enfermedad renal, HTA, DM y enfermedad vascular y recoger antecedentes de uso de fármacos nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos y ciclosporina).

En analítica inicial se debe determinar un parámetro de función renal: creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático de orina y sedimento y medición de PA. Si se detecta aumento de creatinina, disminución de la tasa de filtrado glomerular o alteraciones del sistemático de orina el paciente debe ser remitido al especialista en nefrología

### CÁNCER

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo aumentado de desarrollar determinados tumores fundamentalmente linfomas y cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) (carcinoma basocelular y espinocelular).

El dermatólogo debe estar atento ante la presencia de síntomas o signos como adenopatías, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, cansancio, tos o disnea. No existen pruebas analíticas complementarias específicas de linfoma. Ante la sospecha clínica de linfoma o presencia de adenopatías indoloras el paciente debe ser remitido al especialista en hematología

En todos los pacientes con psoriasis moderada-grave, y particularmente en aquellos que han recibido tratamiento inmunosupresor (sobre todo ciclosporina) o tratamiento previo con baño con psoraleno más ultravioleta A (PUVA), se debe examinar la presencia de CCNM en la consulta inicial. Se deben hacer recomendaciones de protección solar para la prevención de CCNM.

No existe evidencia que asocie el uso de terapias biológicas con la aparición de cáncer *de novo* o recurrencia de cánceres previos. Los pacientes con psoriasis con manifestaciones clínicas atípicas o que no responden de forma esperada a los tratamientos pautados, deben someterse a una biopsia cutánea para descartar linfoma cutáneo

### COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS

Los pacientes con psoriasis presentan una mayor incidencia de comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión. En general todas las intervenciones terapéuticas efectivas para la psoriasis mejoran las comorbilidades psiquiátricas.

Se les debe preguntar en la consulta acerca de síntomas o signos de ansiedad y depresión. Si son positivos o se detecta ideación suicida deben ser remitidos al especialista en salud mental para evaluación y tratamiento.

## Gestión de riesgos

### Hepatitis víricas

Se debe realizar el cribado para la hepatitis B (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) y C previo al inicio de terapias sistémicas.

Nos podemos encontrar diferentes situaciones:

- HBsAg/Anti HBc–: se debe vacunar. La 1.<sup>a</sup> dosis (o dosis de refuerzo) debe ser administrada antes de iniciar el tratamiento.
- HBsAg+ y anti HBc+: infección activa. Derivar al hepatólogo. Iniciar tratamiento antivírico antes de tratamiento biológico.
- HBsAg– y anti HBc+: solicitar DNA viral. Si DNA– iniciar tratamiento biológico y seguimiento por hepatólogo. Si VHC+ derivar al hepatólogo.

El resto de vacunas en pacientes con tratamiento inmunosupresor no se consideran objeto de este protocolo.

### Tuberculosis

Se debe realizar un cribado de tuberculosis (TBC) activa o latente previo a cualquier tratamiento sistémico inmunosupresor (biológico o no) para psoriasis. Este cribado debe incluir:

- Anamnesis: síntomas de TBC, antecedentes de TBC y tratamiento adecuado, contacto con TBC
- Exploración física
- Rx tórax
- Mantoux y/o ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA):
  - Si se realiza Mantoux e IGRA se debe extraer el IGRA inmediatamente después de que se evalúe el Mantoux. Si la extracción se retrasa más de tres días, el Mantoux puede aumentar el IGRA y dar un falso positivo.
  - En vacunados frente a la TBC es preferible realizar solo IGRA

Si en el cribado se detecta TBC latente, se debe realizar profilaxis con isoniacida que se debe iniciar un mes antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y mantener durante nueve meses

Si se detecta TBC activa el paciente debe ser remitido al especialista de neumología para confirmar el diagnóstico y tratamiento.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la psoriasis debe abordar los aspectos físicos y psicosociales de la enfermedad.

La elección del tratamiento más adecuado debe hacerse según la gravedad de la enfermedad, las comorbilidades relevantes asociadas y la respuesta individual del paciente. En los casos de psoriasis moderada-grave además hay que considerar el elevado coste económico de las terapias biológicas y utilizar criterios de eficiencia.

La elección del tratamiento que emplear y del objetivo terapéutico que conseguir debe ser individualizada en cada caso. El objetivo es conseguir una afectación cutánea mínima o nula, con una pauta de tratamiento bien tolerada. La respuesta aceptable para la psoriasis en placas después de tres meses de tratamiento es una afectación de menos del 3% de la superficie corporal o una mejoría del 75% en comparación con el estado inicial, y el objetivo de respuesta después de seis meses como un 1% de la superficie corporal. Pero algunos pacientes toleran bien un mayor grado de afectación cutánea y un enfoque terapéutico menos agresivo. También deben considerarse objetivos menos ambiciosos en pacientes con cuadros muy severos y que han fallado a múltiples tratamientos previamente.



En el proceso de elección del tratamiento para cada paciente deben tenerse en cuenta, en todo momento, los aspectos psicosociales de la enfermedad. Debemos ser empáticos y dedicar tiempo al paciente, para transmitirle que el objetivo del tratamiento es el control de la enfermedad y que disponemos de herramientas adecuadas para ello. El paciente debe ser consciente, en cualquier caso, de que se trata de una enfermedad crónica que no tiene cura. Por último, hay que identificar aquellos pacientes en los que la enfermedad produce una discapacidad psicosocial significativa, y que podrían beneficiarse de apoyo psicológico o fármacos psicoactivos asociados al tratamiento de la psoriasis.

## Tratamiento de la psoriasis leve. Tratamiento tópico

Los pacientes con psoriasis leve son aquellos con afectación de menos del 5-10% de la superficie corporal, o afectación de localizaciones especiales que producen compromiso funcional como uñas o palmoplantar, o estético, como cara o genitales. Los tratamientos tópicos también se utilizan como tratamiento complementario en lesiones resistentes, en pacientes con psoriasis grave que están recibiendo tratamiento sistémico o fototerapia.

La base del tratamiento tópico son los corticosteroides y los emolientes. Junto a ellos, los análogos de la vitamina D calcipotriol y calcitriol, los derivados del alquitrán y los retinoides tópicos (tazaroteno). Para las zonas faciales o intertriginosas pueden utilizarse tacrolímús o pimecrolímús tópicos como alternativas o como agentes ahorradores de corticosteroides, aunque la mejoría puede no ser tan rápida.

La adherencia al tratamiento tópico puede ser un obstáculo importante y se debe mantener un régimen de tratamiento sencillo y utilizar vehículos de tratamiento que no sean excesivamente untuosos o poco aceptables para el paciente.

## Fototerapia

La radiación UV actúa sobre las lesiones de psoriasis por medio de efectos antiproliferativos (ralentizando la queratinización) y antiinflamatorios (induciendo la apoptosis de las células T patógenas de las placas psoriásicas). La terapia con luz UV tiene como efecto secundario principal el fotodaño y aumento de riesgo de neoplasias malignas cutáneas.

Las dosis terapéuticas de luz UV pueden administrarse como fototerapia ultravioleta B (UVB) de banda estrecha, fototerapia UVB de banda ancha, o fotoquimioterapia oral o PUVA.

Tanto la fototerapia como la fotoquimioterapia en consulta requieren la supervisión de un dermatólogo formado en estas modalidades de tratamiento. A pesar de su alta eficacia y seguridad, su uso ha disminuido tras la aparición de las nuevas terapias biológicas.

La fototerapia suele administrarse tres veces por semana durante la fase de tratamiento. Una vez obtenida una respuesta satisfactoria, la frecuencia del tratamiento puede reducirse. La selección entre las modalidades de fototerapia se basa en la consideración de la eficacia, la seguridad y la disponibilidad. En general, se prefiere la UVB de banda estrecha por ser más sencilla de utilizar y presentar menos efectos adversos (EA).

Alternativas a la fototerapia convencional son la fototerapia domiciliaria: una unidad de fototerapia UVB domiciliaria prescrita por el médico tratante, o el láser de excímeros, que emite luz UVB de 308 nm y se aplica solo en las zonas afectadas, aunque con dosis considerablemente más altas que la UVB de banda estrecha convencional.

## Tratamiento sistémico convencional/clásico

### Metotrexato

Es un antagonista del ácido fólico, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la psoriasis, la APs y la onicopatía psoriásica durante más de 50 años. Actúa sobre las células T activadas que intervienen en la patogenia de la psoriasis.

- **Eficacia.** En un ensayo se asignó aleatoriamente a 271 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave a recibir metotrexato oral (7,5 a 25 mg por semana), adalimumab (40 mg cada dos semanas) o placebo. Después de 16 semanas, la proporción de pacientes que alcanzaron PASI 75 con metotrexato fue mayor que con placebo, pero menor que con adalimumab (36, 19 y 80%, respectivamente). Un ensayo aleatorizado controlado con placebo que evaluó el metotrexato subcutáneo (17,5 a 22,5 mg por semana) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave halló una tasa de eficacia similar. Al cabo de 16 semanas, 37 de 91 pacientes (41%) del grupo de metotrexato alcanzaron un PASI 75, frente a 3 de 29 pacientes (10%) del grupo placebo.



- **Posología.** Se administra en régimen intermitente de una vez a la semana. Puede ser oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea. La dosis habitual oscila entre 7,5 y 25 mg por semana. El tratamiento suele iniciarse con 10 a 15 mg semanales. Los pacientes de edad avanzada y otros pacientes con función renal disminuida presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica y pueden recibir una dosis única de prueba de 5 mg con análisis de sangre una semana más tarde, seguida de una titulación ascendente y una estrecha vigilancia de la toxicidad. Puede utilizarse metotrexato subcutáneo, siendo útil cuando se necesitan dosis superiores a 15 mg/semana, ya que el metabolismo hepático puede limitar la biodisponibilidad de dosis más altas de metotrexato.
- **EA y precauciones de uso.** El metotrexato tiene múltiples contraindicaciones. Es necesario vigilar la supresión de la médula ósea y la hepatotoxicidad durante el tratamiento. El ácido fólico, 1 mg al día, protege frente a algunos de los efectos secundarios habituales observados con dosis bajas de metotrexato, como la estomatitis, pero no frente a la toxicidad pulmonar, y dudosamente frente a la toxicidad hepática. El consumo de alcohol, la diabetes, la hepatitis crónica y la obesidad aumentan el riesgo de hepatotoxicidad por metotrexato. En paciente ancianos con hipoalbuminemia o función renal disminuida aumenta el riesgo de EA. Es un fármaco teratígeno en la mujer y el varón.
- **Contraindicaciones absolutas.** Las contraindicaciones absolutas incluyen el embarazo, la lactancia, el alcoholismo, la hepatopatía alcohólica u otra enfermedad hepática crónica, los síndromes de inmunodeficiencia, la hipoplasia de médula ósea, leucocitopenia, trombocitopenia, anemia significativa, función pulmonar alterada o hipersensibilidad al metotrexato.
- **Contraindicaciones relativas.** Enfermedad hepática o renal, edad avanzada, colitis ulcerosa, historia de hepatitis, deseo gestacional, gastritis, obesidad, diabetes, neoplasias previas.
- **Interacciones con fármacos.** Antiinflamatorios no esteroideos, salicilatos, sulfamidas, difenilhidantoína y algunos antibióticos aumentan el riesgo de toxicidad por metotrexato.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea.** Primera línea de tratamiento.
  - **Metaanálisis en red.** Solo es superior en PASI 90 a metil-fumarato y ciclosporina de todos los sistémicos y biológicos aprobados por la EMA.

## Ciclosporina

Actúa como supresor de células T. La ciclosporina y es eficaz en pacientes con psoriasis grave.

- **Posología.** Las dosis habituales oscilan entre 3 y 5 mg/kg al día por vía oral. La mejoría suele observarse al cabo de cuatro semanas de tratamiento.
- **Eficacia.** En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, tras ocho semanas de tratamiento con 3, 5 o 7,5 mg/kg de ciclosporina al día, el 36, 65 y 80% de los pacientes, respectivamente, se consideraron libres o casi libres de psoriasis. Los tres regímenes fueron superiores a placebo, y los pacientes que recibieron la dosis de 5 mg tuvieron mejor balance entre eficacia y EA.
- **Efectos secundarios.** La toxicidad renal y la hipertensión arterial son EA frecuentes y limitan el uso a largo plazo de la ciclosporina en pacientes con psoriasis. Los EA se relacionan estrechamente con la dosis administrada y la duración del tratamiento. En los casos de tratamiento de larga duración, por ejemplo dos años, la alteración renal puede ser irreversible. El daño renal es más frecuente en pacientes obesos y de edad avanzada. Por otra parte y de forma similar a otros fármacos inmunosupresores, el tratamiento con ciclosporina aumenta el riesgo de neoplasias linfoproliferativas y otros tumores malignos, sobre todo cutáneos. Infecciones: bacterianas, víricas, fúngicas y parasitarias. Debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de infección por virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y virus del papiloma humano. Otros EA son la hiperplasia gingival, hipertriosis y parestesias en relación con disminución de niveles de magnesio en sangre.
- **Contraindicaciones** del tratamiento con ciclosporina incluyen el tratamiento previo con PUVA, insuficiencia renal, hipertensión arterial no controlada, neoplasias malignas, infecciones, enfermedad hepática, lactancia e hipersensibilidad a la ciclosporina.
- **Interacciones con fármacos.** A diferencia de otros tratamientos de la psoriasis, presenta múltiples interacciones farmacológicas. La ciclosporina se metaboliza por la acción de la enzima hepática citocromo P-450 (CYP3A). Todos los fármacos que inhiben la enzima aumentan los niveles de ciclosporina y los que la inducen disminuyen los niveles de ciclosporina.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea.** Primera línea de fármacos sistémicos.
  - **Metaanálisis en red.** Solo supera en eficacia al metil-fumarato.

## Acitretina

La acitretina es un retinoide sistémico (derivado de la vitamina A) que se utiliza en pacientes con psoriasis grave, incluidas las formas pustulosa y eritrodérmica, y en pacientes con psoriasis asociada al VIH.

- **Eficacia.** En un estudio piloto, seis de 11 pacientes con psoriasis e infección por el VIH obtuvieron resultados de buenos a excelentes con el tratamiento de acitretina, y cuatro de ellos lograron la desaparición completa de su enfermedad cutánea. La dosis habitual de acitretina oscila entre 25 mg en días alternos y 50 mg al día. El inicio del efecto es relativamente lento y la mejoría global puede no ser evidente hasta pasados de tres a seis meses. Puede utilizarse en combinación con UVB o PUVA. Utilizada de este modo, los pacientes presentan mayores tasas de respuesta que utilizando fototerapia y acitretina por separado.
  - **EA.** Es necesario vigilar la hipertrigliceridemia y la hepatotoxicidad. Los efectos secundarios más frecuentes son la queilitis y la alopecia. La acitretina es teratogénica, solo está indicada en varones y en mujeres sin potencial reproductivo. El embarazo está contraindicado durante los tres años siguientes a la interrupción del fármaco. En niños en tratamiento con acitretina se recomienda monitorizar el crecimiento de forma regular.
  - **Contraindicaciones.** Hipertrigliceridemia o insuficiencia renal o hepática. Embarazo, lactancia y deseo de embarazo, alcoholismo, diabetes, historia de pancreatitis.
- No es necesario interrumpir el tratamiento en caso de cirugía electiva.
- **Interacciones con fármacos.** El tratamiento concomitante con metotrexato y derivados imidazólicos antifúngicos puede aumentar la hepatotoxicidad. El uso concomitante con tetraciclinas puede producir hipertensión intracraneal. El uso concomitante con hipolipemiantes puede producir miotoxicidad. Los anovulatorios con dosis bajas de progesterona pueden tener un efecto anticonceptivo insuficiente.
  - **Posicionamiento:**
    - **Guía europea.** Primera línea de tratamiento.
    - **Metaanálisis en red.** Es el fármaco con menor eficacia de todos los sistémicos y biológicos analizados.

## Dimetilfumarato

Es un profármaco que se administra vía oral.

- **Posología.** La dosis debe ajustarse de forma individualizada en cada paciente y oscila de 30 a 720 mg/día.
- **Eficacia.** En un ensayo aleatorizado de 60 pacientes con psoriasis de moderada a grave, las reducciones de la gravedad de la enfermedad tras el tratamiento con ésteres de ácido fumárico fueron similares a las observadas con el tratamiento con metotrexato. Se están realizando más ensayos con fumaratos.
- **Efectos secundarios.** El efecto secundario más frecuente es la diarrea y el *flushing*. La linfocitopenia, leucocitopenia, eosinofilia y proteinuria son efectos secundarios ocasionales del tratamiento con ésteres del ácido fumárico que desaparecen al discontinuar el tratamiento. En 2013 se notificaron dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que continuaron recibiendo tratamiento a largo plazo con ésteres de ácido fumárico a pesar del desarrollo de linfocitopenia grave. Estos pacientes no tenían otras causas conocidas de inmunodeficiencia. También se han notificado casos de LMP en el contexto del tratamiento de la psoriasis con ácido fumárico en pacientes sin linfocitopenia grave.
  - **Contraindicaciones absolutas.** Enfermedad renal, hepática o gastrointestinal. Embarazo y lactancia por ausencia de experiencia clínica.
  - **Contraindicaciones relativas.** Enfermedades hematológicas.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea 2022.** Primera línea de tratamiento.
  - **Metaanálisis en red.** Segundo fármaco con menor eficacia de todos los que tienen indicación de tratamiento de psoriasis moderada-grave, solo por detrás de la acitretina.

## Fármacos biológicos

### Anti-factor de necrosis tumoral

#### INFLIXIMAB (REMICADE®, AVSOLA®, INFLECTRA®, RENFLEXIS®)

Es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que bloquea la actividad del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Está indicado en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en adultos que no han respondido, o que tienen contraindicación, o que son intolerantes a otro tratamiento sistémico, entre ellos ciclosporina, metotrexato o PUVA. Tiene indicación en APs y no tiene indicación en edad pediátrica.

- **Posología.** Se administra en infusión intravenosa continua en un periodo que durará aproximadamente 2 horas. Dosis inicial de 5 mg/kg de peso, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas

**Eficacia ensayos clínicos:**

- **EA y precauciones de uso.** Los EA más comunes incluyen las reacciones infusionales y las infecciones. Otras menos comunes, como las infecciones oportunistas, por ejemplo la TBC. Muy infrecuentes son las reacciones como la toxicidad hepática, linfomas u otros tumores malignos o la insuficiencia cardíaca congestiva, en cuyo caso esta relación está menos clara y se recomienda precaución en el caso de los pacientes en tratamiento. Están descritos la aparición de anticuerpos antinucleares y anti-dsDNA con la aparición de lesiones lupus-like en piel, así como psoriasis paradójica.

En caso de precisarse cirugía durante el tratamiento con infliximab en caso de cirugías electivas el fármaco debe discontinuarse entre las dos y las ocho semanas previas y posteriores a la cirugía. Deben de tenerse en cuenta los factores propios del paciente que puedan suponer más riesgo de infección o complicaciones durante el procedimiento.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa activa. Infección activa grave, sepsis o infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la New York Heart Association (NYHA). Hepatitis B crónica activa. Hipersensibilidad a infliximab.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. TBC latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de TBC o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con lupus eritematoso sistémico (LES) o esclerosis múltiple (EM). En los pacientes que han recibido de 200 tratamientos de PUVA, especialmente si posteriormente han seguido tratamiento con ciclosporina, aumenta el riesgo de neoplasias cutáneas, patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.
- **Interacciones farmacológicas.** No se han descrito interacciones con el metabolismo de otros fármacos. Debe tenerse en cuenta su uso concomitante con otros fármacos inmunosupresores por un incremento del riesgo de infecciones.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Se posiciona en 2.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional según la indicación de la EMA.
  - **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más indicadas para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe infliximab biosimilar y por tanto se considera 1.ª línea de tratamiento.
  - **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el infliximab fue el fármaco con mayor eficacia de todos los analizados y el segundo fármaco tras el certolizumab, con menos EA.

## ETANERCEPT (ENBREL®, ERELZI®, ETICOVO®)

Es una proteína soluble de fusión del receptor TNF p75 que consiste en dos receptores TNF p75 unidos a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) obtenida por tecnología del ADN recombinante. Tiene indicación en psoriasis moderada-grave en adultos que no han respondido, son intolerantes o tienen contraindicación para el tratamiento sistémico convencional. Tiene indicación también en APs y en edad pediátrica.

- **Posología.** En psoriasis se administra por vía subcutánea 50 mg dos veces a la semana durante un máximo de 12 semanas, seguido de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. Si el etanercept no tiene efecto sobre su enfermedad después de 12 semanas, se deberá valorar el cambio de tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** Un ensayo aleatorizado de etanercept en 652 pacientes adultos con psoriasis en placas que afectaba al menos al 10% de la superficie corporal demostró que tres dosis diferentes de etanercept subcutáneo (25 mg semanales, 25 mg dos veces por semana, 50 mg dos veces por semana y placebo) producían tras 12 semanas una mejoría de al menos el 75% en la puntuación PASI en el 14, 34, 49 y 4%, respectivamente. Tras 24 semanas, se observó tal mejoría en el 25, 44 y 59%, respectivamente (ningún paciente recibió placebo durante más de 12 semanas). La seguridad a largo plazo de etanercept en psoriasis está avalada por un estudio de 96 semanas con etanercept 50 mg dos veces por semana.
- **EA.** Por efecto de clase, anti-TNF, el etanercept se ha visto asociado a un empeoramiento de enfermedades desmielinizantes y EM, se ha asociado a un empeoramiento de la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca con clase III y IV de la NYHA. Se ha visto en los pacientes tratados con el fármaco la aparición de anticuerpos antinucleares y anti-DNAs que suelen desaparecer una vez se retira el fármaco, mientras que patologías autoinmunes inducidas por el fármaco son raras. Sí se ha visto asociada a casos

de psoriasis paradójica, 1,5-5% de los pacientes tratados con anti-TNF, de los que un 52% de los casos son psoriasis palmoplantar, 49% psoriasis en placa y 15% psoriasis *guttata*.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. La presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. TBC latente. Historia de infección grave recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes con EM. Más de 200 tratamientos de PUVA, especialmente si han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de tres a cinco semividas del fármaco, especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

- **Interacciones farmacológicas.** No se han visto interacciones farmacológicas. Su uso asociado al de otros inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infecciones.

– **Posicionamiento:**

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Se posiciona en 2.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional según la indicación de la EMA.
- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficaces para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe etanercept biosimilar y por tanto se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90 el etanercept ocupa la posición 12 de 15 fármacos analizados. Solo presenta PASI 90 superior a ciclosporina y dimetilfumarato.

## ADALIMUMAB (ABRILADA®, AMJEVITA®, CYLTEZO®, HADLIMA®, HULIO®, HUMIRA®, HYRIMOZ®, IDACIO®, YUSIMRY®)

Anticuerpo monoclonal humano, recombinante específico frente al TNF. Se une con gran especificidad y afinidad al TNF, bloquea la función biológica del TNF soluble y unido a membranas. Está indicado en adultos. Está indicado en psoriasis en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Tiene indicación pediátrica en niños  $\geq 4$  años y en APs.

- **Eficacia según ensayos clínicos.** En un ensayo aleatorizado en 147 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave se comparó adalimumab mediante inyección subcutánea 40 mg cada dos semanas, 40 mg semanalmente y placebo. Al cabo de 12 semanas, los pacientes tratados con adalimumab cada dos semanas o semanalmente alcanzaron un PASI 75 (53 y 80%, respectivamente) frente al 4% con placebo. En una extensión abierta del estudio, las mejorías se mantuvieron durante 60 semanas.
- **EA y precauciones de uso.** El EA más frecuente son las reacciones en el punto de inyección (eritema, picor, dolor, inflamación y hemorragia). Respecto a las infecciones las más frecuentes descritas son las del tracto respiratorio superior, bronquitis e infecciones del tracto urinario. También se han descrito otras más graves como endocarditis, neumonía, artritis séptica, erisipela, celulitis, diverticulitis y pielonefritis. Pueden verse leucocitopenias y trombocitopenias. De forma más rara pueden verse reacciones alérgicas graves. Están descritos la aparición de anticuerpos antinucleares y anti-dsDNA con la aparición de lesiones *lupus-like* en piel, así como psoriasis paradójica.
- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. Presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. TBC latente. Historia de infección grave recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de TBC o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con LES o EM. Mas de 200 tratamientos de PUVA especialmente so han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de tres a cinco semividas del fármaco especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

- **Interacciones farmacológicas.** No se han descrito interacciones con el metabolismo de otros fármacos. Debe tenerse en cuenta su uso concomitante con otros fármacos inmunosupresores por un incremento del riesgo de infecciones.

– **Posicionamiento:**

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Se posiciona en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.

- **RefiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). Existe adalimumab biosimilar y por tanto se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90 adalimumab ocupa la posición 9 de 15 fármacos analizados. Infliximab y todos los anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab y bimekizumab) y los anti-IL-23 (risankizumab y guselkumab, pero no tildrakizumab) fueron más efectivos.

## CERTOLIZUMAB (CIMZIA®)

Fármaco anti-TNF formado por el fragmento Fab' de un anticuerpo monoclonal murino humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol. El certolizumab pegol reconoce y neutraliza el TNF- $\alpha$  humano, soluble y unido a membrana. Adultos candidatos a tratamiento sistémico, tiene indicación en APs y está aprobado en mujeres embarazadas.

- **Posología.** Dosis inicial recomendada para pacientes con psoriasis 400 mg (administrado como dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4. La dosis de mantenimiento es de 200 mg cada dos semanas. Se puede considerar una dosis de 400 mg cada dos semanas en los pacientes con una respuesta insuficiente. La respuesta clínica se alcanza normalmente dentro de las 16 primeras semanas de tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** Los ensayos aleatorizados de fase III respaldan CIMPASI-1 y CIMPASI-2 (234 adultos en CIMPASI-1 y 227 adultos en CIMPASI-2) a 400 mg de certolizumab pegol cada dos semanas, 200 mg de certolizumab pegol cada dos semanas (tras una dosis de carga de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4) o placebo cada dos semanas. Las tasas de respuesta PASI 75 en CIMPASI-1 fueron del 76, 67 y 7%, para dosis de 400 mg, 200 mg y placebo respectivamente. En CIMPASI-2, las tasas de respuesta fueron del 83, 81 y 12%, respectivamente. Las respuestas a certolizumab pegol se mantuvieron durante 48 semanas.
- **EA y recomendaciones de uso.** Los EA más frecuentes son la nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y cefaleas. No se han reportado infecciones oportunistas y las infecciones graves son raras. Por efecto de clase, reportados en todos los anti-TNF, lo más frecuente son las infecciones virales y bacterianas. Otras menos frecuentes son las infecciones bacterianas graves (sepsis), TBC o infecciones fúngicas. Los linfomas asociados al uso de certolizumab pegol son muy infrecuentes. Otros EA más raros son las reacciones alérgicas y los síndromes lupus-like. Se han descrito brotes iniciales y empeoramiento de los ya existentes de EM, empeoramiento de la función cardíaca en insuficiencia cardíaca congestiva grado III y IV de la NYHA y la aparición de psoriasis paradójica.
- **Contraindicaciones absolutas.** Infección tuberculosa. Infección activa grave o sepsis. Presencia de infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA.
- **Contraindicaciones relativas.** TBC latente. Historia de infección severa recurrente, infección localizada o que presente condiciones que predispongan a padecer infecciones. Pacientes procedentes de áreas endémicas de TBC o histoplasmosis. Pacientes con psoriasis concomitante con LES o EM. Más de 200 tratamientos de PUVA, especialmente si han seguido tratamiento con ciclosporina. Patología tumoral maligna o procesos linfoproliferativos.

En caso de cirugías electivas el fármaco deberá suspenderse de tres a cinco semividas del fármaco especialmente en diabéticos o en pacientes que tengan incrementado el riesgo de infección.

- **Interacciones con fármacos.** No se han descrito interacciones con fármacos por su metabolismo. En caso de usarse de forma concomitante con otros fármacos inmunosupresores puede incrementar el riesgo de infección.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Se posiciona en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de la enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
  - **RefiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de certolizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
  - **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90 el adalimumab ocupa la posición 10 de 15 fármacos analizados. Infliximab, adalimumab, todos los anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab y bimekizumab) y los anti-IL-23 (risankizumab y guselkumab, pero no tildrakizumab) tuvieron mayor tasa de respuesta PASI 90.



## Inhibidores de IL-17

### BRODALUMAB (KHYNTEUM®)

Anticuerpo monoclonal humano que se une de manera selectiva al receptor de la IL-17. Este medicamento bloquea la actividad de la IL-17. Tiene indicación en adultos con psoriasis moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. No tiene indicación en edad pediátrica ni en APs.

- **Posología.** Administración subcutánea. En pacientes con psoriasis la dosis recomendada es de 210 mg por inyección subcutánea en las semanas 0, 1 y 2, seguidos de 210 mg cada dos semanas. En los pacientes que no muestren una respuesta tras 12 a 16 semanas de tratamiento, se debe considerar interrumpir el tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** La eficacia y seguridad del brodalumab fue evaluada en tres ensayos clínicos fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 y AMAGINE-3) en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los ensayos AMAGINE-2 y AMAGINE-3 también fueron controlados con un comparador activo: ustekinumab. El brodalumab produjo una respuesta PASI 75 a las 12 semanas del 83-86%, superior a la alcanzada con placebo (3-7%). Un 76-79% de los pacientes alcanzaron una respuesta de 0 o 1 (blanqueamiento o afectación mínima) en la *Physician Global Assessment* (sPGA) frente a un 1-4% con placebo. El brodalumab comparado con el ustekinumab ha mostrado superioridad en el porcentaje de pacientes que alcanzan PASI 100 a las 12 semanas. Este efecto se mantuvo a lo largo de las 52 semanas de tratamiento, evaluado mediante el porcentaje de pacientes con sPGA 0-1. El tratamiento con brodalumab ha demostrado una rápida reducción de los síntomas y signos de la psoriasis y el tiempo medio para alcanzar PASI 75 con la dosis estándar de cuatro semanas, el doble de rápido en comparación con ustekinumab. De modo que el PASI 75 a las dos semanas osciló entre el 20 y el 25% con brodalumab, 0 a 0,6% con placebo y 3 a 3,5% con ustekinumab.
- **EA y recomendaciones de uso.** A pesar de ser un inhibidor del receptor de la IL-17A, la evidencia actual sugiere que tiene un perfil de seguridad similar al observador en inhibidores de la IL-17A como son el secukinumab y el ixekizumab. Los EA más frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  de los pacientes) incluyen infecciones como gripe, fúngicas (incluyendo tiña *pedis*, pitiriasis versicolor y tiña inguinal), neutropenia, dolor de cabeza, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, artralgias, mialgias, fatiga y reacciones en el punto de inyección. Durante el desarrollo clínico del fármaco hubo cuatro suicidios y 10 tentativas de suicidio/comportamientos depresivos en los estudios en fase II y III del total de 4.464 pacientes incluidos. Por tiempo de seguimiento ajustado la tasa de estos EA es comparable entre brodalumab y ustekinumab tras 52 semanas de seguimiento. Actualmente no se ha podido establecer una relación clara entre el tratamiento con brodalumab y el aumento del riesgo de ideaciones suicidas y alteraciones del comportamiento.

• **Contraindicaciones absolutas.** Infección activa grave.

• **Contraindicaciones relativas.** Depresión e historia de comportamientos suicidas. Embarazo y lactancia. Ell.

Respecto a las cirugías no hay datos que nos indiquen la discontinuación del fármaco en caso de cirugía, su suspensión deberá decidirse con base en factores individuales como es el riesgo quirúrgico, las características del paciente y la gravedad de la psoriasis, entre otros.

- **Interacciones farmacológicas.** No existen interacciones. Su uso en terapia combinada con otros fármacos inmunomoduladores no ha sido estudiada.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Se posiciona en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de la enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
  - **REfiTer del SESCOAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de brodalumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
  - **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el brodalumab ocupa la posición 6 de 15 fármacos analizados. Infliximab, los fármacos anti-IL-17 (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab) y el anti-IL-23 risankizumab tuvieron tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.
  - **IPT de la AEMPS.** Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en 2.ª línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, el brodalumab podría ser una opción terapéutica.

**SECUKINUMAB (COSENTYX®)**

Anticuerpo de tipo IgG1/κ monoclonal íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza una citocina proinflamatoria, la IL-17A. Actúa dirigiéndose a la IL-17A e inhibe su interacción con el receptor de IL-17. Tiene indicación en adultos con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico. Psoriasis en placas de moderada a grave en niños > 6 años y adolescentes candidatos a tratamientos sistémicos. Adultos con APs activa y respuesta inadecuada o intolerantes a fármacos modificadores de enfermedad (FAME).

- **Posología.** En psoriasis en placa en adultos la dosis recomendada es de 300 mg de secukinumab por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. De acuerdo con la respuesta clínica, una dosis de mantenimiento de 300 mg cada dos semanas puede proporcionar un beneficio adicional para pacientes con un peso corporal de 90 kg o superior. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o de forma repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg. En psoriasis en población pediátrica la dosis recomendada está basada en el peso corporal (Tabla a continuación) y se administra por inyección subcutánea inicialmente en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego mensualmente, durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 75 mg se administra en una inyección subcutánea de 75 mg. Cada dosis de 150 mg se administra en una inyección subcutánea de 150 mg. Cada dosis de 300 mg se administra en una inyección subcutánea de 300 mg o en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

**Tabla 1. Posología de secukinumab**

Peso corporal en el momento de la dosis	Dosis recomendada
< 25 kg	75 mg
25 a < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (se puede aumentar a 300 mg)

- **Eficacia según ensayos clínicos.** La eficacia del secukinumab se ha evaluado en un total de 10 ensayos clínicos fase II y III, que incluyeron 3.430 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave. Los cuatro estudios principales evaluaron la eficacia de secukinumab en la inducción de remisión a las 12 semanas del inicio del tratamiento y generaron datos de mantenimiento del efecto a semana 52. Dos estudios fase III adicionales evaluaron diferentes pautas de mantenimiento. Ambas dosis de secukinumab, 150 y 300 mg, fueron superiores a placebo en las dos variables primarias de evaluación, respuesta PASI 75 (69,2 y 79,4%, respectivamente, vs. 4,2% en placebo) y respuesta IGA 0/1 a la semana 12 (51,4 y 65%, respectivamente, vs. 2,2% en placebo). Igualmente, ambas dosis fueron significativamente superiores a etanercept.
- **EA y recomendaciones de uso.** Pueden verse incrementadas las infecciones del tracto respiratorio superior, en la mayoría de los casos infecciones leves o moderadas que no requieren la suspensión del tratamiento. Las candidiasis cutáneas y mucosas son más frecuentes, este es un defecto de clase presentado por su mecanismo de acción, en la mayoría de los casos estas suelen responder a tratamiento convencional y no requieren la retirada del fármaco. La neutrocitopenia es un EA raro que se presentó en los ensayos clínicos en el 0,3% de un total de 5.181 pacientes incluidos en el estudio. La mayoría de los casos son neutropenias transitorias, reversibles y leves. Puede exacerbar brotes de enfermedad de Crohn, por lo que en pacientes con ambas enfermedades de forma concomitante se recomienda considerar otra alternativa terapéutica.
- **Contraindicaciones absolutas.** Reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Infecciones activas graves.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. EII.

No hay estudios realizados en pacientes posquirúrgicos en tratamiento con secukinumab. Sin embargo, la evidencia en vida real nos sugiere que no existen complicaciones perioperatorias asociadas al uso del fármaco en pacientes postoperados. La decisión de suspender o no el fármaco en caso de cirugía deberá tomarse con base en características individuales del paciente como el riesgo de infección, la complejidad quirúrgica y el riesgo de empeoramiento de la psoriasis.

- **Interacciones farmacológicas.** Para la psoriasis en placa su uso combinado con otros agentes inmunomoduladores o fototerapia no ha sido estudiado. La IL-17 no tiene efecto directo sobre la expresión del citocromo P450. El efecto antiinflamatorio de la molécula sí puede influenciar en los niveles de este y así puede tener interacciones con las medicaciones cuyas dosis que sean dependientes de este citocromo, especialmente con la warfarina, por lo que sería adecuado hacer una monitorización previa de los valores de ratio internacional normalizado al inicio de secukinumab.
- **Posicionamiento:**
  - **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a secukinumab en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a

responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.

- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de secukinumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el secukinumab ocupa la posición 5 de 15 fármacos analizados. Únicamente infliximab, los fármacos anti-IL-17 (ixekizumab, bimekizumab) y el anti-IL-23 risankizumab tuvieron tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.
- **IPT de la AEMPS.** Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en 2.ª línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, el secukinumab puede ser una opción terapéutica.

### IXEKIZUMAB (TALTZ®)

El ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido contra las IL-17A e IL-17A/F. Tiene indicación en adultos con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico. Psoriasis en placas de moderada a grave en niños > 6 años y adolescentes candidatos a tratamientos sistémicos. Adultos con APs activa y respuesta inadecuada o intolerantes a FAME.

- **Posología.** Psoriasis en placas en adultos: la dosis recomendada es de 160 mg por inyección subcutánea (dos inyecciones de 80 mg) en la semana 0, seguido de 80 mg (una inyección) en las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, seguido de una dosis de mantenimiento de 80 mg (una inyección) cada cuatro semanas. Psoriasis en placas pediátrica (a partir de los 6 años) No hay datos disponibles de eficacia y seguridad en niños menores de 6 años. Los datos disponibles no apoyan una posología para un peso inferior a 25 kg. La dosis recomendada administrada por inyección subcutánea en niños se basa en las siguientes categorías de peso:

**Tabla 2. Posología de ixekizumab**

Peso corporal de los niños	Dosis de inicio recomendada (semana 0)	Dosis recomendada cada 4 semanas posteriormente
Más de 50 kg	160 mg (dos inyecciones de 80 mg)	80 mg
25 a 50 kg	80 mg	40 mg

- **Eficacia según ensayos clínicos.** UNCOVER-1, UNCOVER-2 y UNCOVER-3. El estudio UNCOVER-1 incluyó un total de 1.296 pacientes, asignados de forma aleatoria a recibir ixekizumab 80 cada dos semanas, cada cuatro semanas o placebo durante 12 semanas. A las 12 semanas la tasa de PASI 75 fue del 89% para la dosis de 80 mg cada dos semanas, 83% para la dosis de cada cuatro semanas y 4% para placebo. El estudio UNCOVER-2 incluyó un total de 1.224 pacientes, asignados de forma aleatoria a recibir placebo o ixekizumab (80 mg cada 2 o 4 semanas tras una dosis inicial de 160 mg) o etanercept (50 mg dos veces por semana), durante 12 semanas. Las tasas de PASI 75 fueron del 90% para ixekizumab cada dos semanas, 78% para ixekizumab cada cuatro semanas, 42% para etanercept y 2% para placebo.
- **EA y recomendaciones de uso.** EA frecuentes ( $\geq 10\%$  de los pacientes) reacciones en el punto de inyección tipo eritema y dolor, infecciones de tracto respiratorio superior, la mayoría de ellas leves y que no requirieron la suspensión del tratamiento. EA infrecuentes (1-10% de los pacientes) incluyen dolor orofaríngeo, náuseas, infecciones fúngicas (las más frecuentes candidiasis leves que no suelen requerir la retirada del fármaco, se trata de un efecto de clase debido al mecanismo de acción del fármaco) e infecciones mucocutáneas por virus herpes simple.
- **Contraindicaciones absolutas.** Reacciones de hipersensibilidad al fármaco. Infecciones activas graves.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. EII.

En caso de cirugía no hay consenso respecto al manejo del fármaco, la suspensión de este debe realizarse teniendo en cuenta factores individuales como el tipo de cirugía o la gravedad de la psoriasis.

- **Interacciones farmacológicas.** No se han observado interacciones con el uso conjunto de metotrexato o corticosteroides sistémicos en los pacientes con APs tratados con ambos fármacos. Para la psoriasis en placa su uso combinado con otros agentes inmunomoduladores o fototerapia no ha sido estudiado.



– **Posicionamiento:**

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a ixekizumab en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional o que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de ixekizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el ixekizumab ocupa la posición 3 de 15 fármacos analizados. Únicamente el infliximab y el anti-IL-17 bimekizumab tuvieron tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.
- **IPT de la AEMPS.** Es una alternativa terapéutica a otros biológicos en 2.ª línea de tratamiento de pacientes con psoriasis moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Además, en casos excepcionales de pacientes con una psoriasis extensa, grave e incapacitante, que requiere un abordaje con fármacos biológicos desde el inicio, el ixekizumab puede ser una opción terapéutica.

**BIMEKIZUMAB (BIMZELX®)**

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une selectivamente y con alta afinidad a las citocinas IL-17 (IL-17A, IL-17F e IL-17AF) y bloquea así su interacción con el complejo receptor IL-17RA/IL-17RC. Se presenta en jeringas o plumas precargadas que contienen 160 mg de bimekizumab en 1 ml de solución inyectable de administración subcutánea. Está indicado en adultos candidatos a tratamiento sistémico, adultos con APs activa y respuesta inadecuada o intolerantes a FAME.

- **Posología.** La dosis recomendada de bimekizumab es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en las semanas 0, 4, 8, 12 y 16 y a partir de entonces, cada ocho semanas. Las inyecciones se deben administrar en localizaciones anatómicas diferentes. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado mejoría al cabo de 16 semanas. En algunos pacientes con un peso corporal  $\geq 120$  kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada cuatro semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** El estudio BE READY se diseñó para demostrar superioridad de bimekizumab sobre placebo. Los resultados de las variables de eficacia fueron favorables a bimekizumab: PASI 90 (diferencia del 89,6% bimekizumab vs. placebo). El mantenimiento de la eficacia se demostró en la semana 56, PASI 90 del 88,8% en la semana 56 (90,1% en la semana 16).

El estudio BE SURE se diseñó para demostrar superioridad sobre adalimumab. El PASI 90 con bimekizumab en la semana 16 fue un 39% más alto en comparación con adalimumab.

- **EA y recomendaciones de uso.** El perfil de seguridad a corto plazo está en línea con el perfil de seguridad esperado para un anti-IL-17A e IL-17F. No se identificaron nuevos problemas de seguridad con el mantenimiento de la respuesta (hasta la semana 56) con la dosificación continua de bimekizumab vs. la retirada de bimekizumab. Los EA notificados con más frecuencia (al menos un 1% más que en el grupo de placebo) fueron las infecciones (20,4% bimekizumab frente a 6,6% placebo), principalmente nasofaringitis (9,4%) y candidiasis oral (7,6%). También se informaron faringitis, foliculitis, tiña del pie, candidiasis orofaríngea y dolor de cabeza. A más largo plazo, los EA notificados con mayor frecuencia con bimekizumab fueron infecciones, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y trastornos gastrointestinales. Las infecciones oportunistas fueron principalmente eventos fúngicos localizados. La mayoría de las infecciones consistieron en infecciones de las vías respiratorias altas de intensidad leve o moderada. Hubo tasas más altas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab. Otros EA de interés con bimekizumab fueron la neutrocitopenia, eventos neuropsiquiátricos, reacciones en el lugar de la inyección y elevación de las enzimas hepáticas. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron bajas.
- **Contraindicaciones absolutas.** En pacientes con infecciones clínicamente relevantes. Reacciones de hipersensibilidad al fármaco.
- **Contraindicaciones relativas.** Embarazo y lactancia. EII.
- **Interacciones farmacológicas.** No se han observado interacciones farmacológicas.

– **Posicionamiento:**

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** No incluye bimekizumab porque esta guía se publicó antes de su autorización por la EMA.
- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). No existe biosimilar de bimekizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el bimekizumab ocupa la posición 2 de 15 fármacos analizados. Únicamente el infliximab tuvo tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.
- **IPT de la AEMPS.** El bimekizumab se puede considerar una alternativa terapéutica a otros biológicos de alta eficacia, en 2.ª línea de tratamiento de pacientes con psoriasis en placas moderada a grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos y que sean candidatos a tratamiento sistémico.

### Anti-IL-12/23: ustekinumab (Stelara®)

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las IL 12 y 23. Inhibe la unión de estas al receptor presente en los linfocitos T naïf, interrumpiendo las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la psoriasis. Está indicado en psoriasis moderada-grave. Tiene indicación en APs. Actualmente ya existe biosimilar de esta molécula que estará a nuestra disposición el año próximo.

- **Posología.** Se administra por vía subcutánea. En la fase de inducción se administran 45 mg la semana 0 y 4, y en mantenimiento 45 mg cada 12 semanas. En el caso de pacientes con peso superior a 100 kg, se aumenta la dosis a 90 mg, tanto en inducción como en mantenimiento. En niños si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de ustekinumab por kg de peso corporal.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** Para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave, el ustekinumab resultó más eficaz que el placebo en dos estudios principales en los que participaron un total de 1.996 adultos (PHOENIX 1 y 2). En más de la mitad de estos pacientes, otros tratamientos de la psoriasis no habían dado buenos resultados, no habían sido bien tolerados o no se podían administrar. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes con una mejora mínima del 75% en la puntuación PASI al cabo de 12 semanas. Si se consideran conjuntamente los resultados de los dos estudios principales, el 69% de los pacientes que recibieron ustekinumab alcanzaron PASI 75 en comparación con alrededor del 3% de aquellos a quienes se administró placebo. Los resultados a más largo plazo de estos estudios demostraron que con el tratamiento continuo durante cinco años la mejora de los síntomas con ustekinumab se mantiene. La afectación ungueal presentó una mejoría del NAPSÍ del 25% a las 12 semanas y de un 50% a las 24 semanas en un subanálisis del ensayo PHOENIX1.
- **EA y precauciones de uso.** No se ha demostrado mayor incidencia de infecciones en pacientes tratados con ustekinumab frente a placebo. Los pacientes con TBC latente que recibieron quimioprofilaxis previa al tratamiento con ustekinumab no desarrollaron TBC durante el tratamiento.
- **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente importantes.
- **Contraindicaciones relativas.** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Embarazo o lactancia. Historia previa de neoplasia maligna.

En caso de cirugía mayor electiva con riesgo alto de complicaciones infecciosas se recomienda última dosis de ustekinumab 15 semanas antes de la cirugía y reiniciarlo tras esta si no hay evidencia de infección.

– **Posicionamiento:**

- **Guía europea EADV Euro-Gui-Derm 2020.** Se trataría de un medicamento de 2.ª línea. Cuando tratamientos convencionales han fallado y no son efectivos otros
- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de ustekinumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el ustekinumab ocupa la posición 8 de 15 fármacos analizados. Infliximab, bimekizumab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab, brodalimumab y adalimumab obtuvieron tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.

## Anti-interleucina 23

Son anticuerpos monoclonales humanos que se unen selectivamente a la proteína IL-23. La concentración de IL-23 está elevada en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. Funcionan bloqueando la acción de la IL-23, citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, inhiben la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

### TILDRAKIZUMAB (ILLUMETRI®)

El tildrakizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la subunidad p19 de la IL-23 e inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias con un impacto limitado en el resto del sistema inmunitario. Indicado para el tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a terapia sistémica. No tiene indicación en el momento actual en APs ni en población pediátrica.

- **Posología.** Se administró como inyección de 100 mg en la semana 0 y 4 en la fase de inducción y luego cada 12 semanas para el mantenimiento.
  - **Eficacia según ensayos clínicos.** En el estudio reSURFACE 1, 772 adultos con psoriasis en placas de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente a recibir tildrakizumab 200 mg, tildrakizumab 100 mg o placebo en las semanas 0 y 4 y, posteriormente, cada 12 semanas. Después de 12 semanas, el 62, 64 y 6% de los pacientes de los grupos de 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente, alcanzaron un PASI 75. El ensayo reSURFACE 2 asignó aleatoriamente 1.090 pacientes a grupos similares más un grupo de etanercept. Después de 12 semanas, el 66, el 61, el 6 y el 48% de los pacientes de los grupos de 200 mg de tildrakizumab, 100 mg de tildrakizumab, placebo y etanercept, respectivamente, alcanzaron un PASI 75. El tildrakizumab demostró superioridad frente a placebo en la fase III del programa reSURFACE. El 63% de los pacientes lograron una respuesta de PASI 75 en la semana 12 y el 78% a la semana 28. Más del 92% de los pacientes que habían respondido a tildrakizumab, dentro de las 28 semanas, mantuvieron una respuesta de PASI 75 hasta las 64 semanas.
  - **EA.** Su perfil de seguridad es manejable y similar al de otros biológicos para el tratamiento de la psoriasis, siendo en general bien tolerado y con un perfil de inmunogenicidad relativamente bajo. La incidencia de infecciones graves, neoplasias y eventos cardiovasculares adversos importantes observados en los ensayos clínicos fue baja y similar en todos los grupos de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, gastroenteritis, náuseas, diarrea, dolor en la zona de inyección y dolor de espalda. Las infecciones son los EA más frecuentes y graves con tildrakizumab.
    - **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente importantes
    - **Contraindicaciones relativas.** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Embarazo/lactancia. El tildrakizumab no afecta la farmacocinética de otros medicamentos. No tiene indicación en población pediátrica.
- Debido al mecanismo de acción de tildrakizumab la probabilidad de que se produzca un trastorno en la cicatrización de las heridas es baja. Los pacientes sometidos a cirugía deben ser examinados de cerca para detectar infecciones y se recomienda programar las operaciones para que no caigan dentro del periodo de la siguiente dosis con tildrakizumab.

#### – Posicionamiento:

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a tildrakizumab en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **IPT de la AEMPS 2019.** Financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF.
- **REfiTer del SESCOAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** En términos de respuesta PASI 90, el tildrakizumab ocupa la posición 9 de 15 fármacos analizados. Infliximab, bimekizumab, ixekizumab, risankizumab, guselkumab, secukinumab, brodalimumab y adalimumab obtuvieron tasa de respuesta PASI 90 superior en los ensayos clínicos.

## GUSELKUMAB (TREMFA<sup>®</sup>)

El guselkumab es un anticuerpo monoclonal de IgG1 lamda (IgG1λ) humano que se une a la subunidad p19 de la IL-23. Se cree que el mecanismo de acción en la psoriasis implica la inhibición de la señalización de la IL-23. Está indicado en psoriasis moderada-grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico. Tiene indicación en APs y no tiene indicación en edad pediátrica.

- **Posología.** La dosis recomendada de guselkumab de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada ocho semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** El guselkumab fue eficaz para la psoriasis en ensayos aleatorizados de fase III. En el ensayo VOYAGE 1, de 48 semanas de duración, 837 adultos con psoriasis en placas de moderada a grave fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1:2 a guselkumab (100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas), placebo (administrado en las semanas 0, 4 y 12) seguido de guselkumab (100 mg en las semanas 16 y 20, y luego cada 8 semanas), o adalimumab (80 mg en la semana 0, 40 mg en la semana 1, y luego 40 mg cada 2 semanas). En la semana 16, más pacientes tratados con guselkumab alcanzaron un PASI 90 que los pacientes de los grupos de adalimumab o placebo (73, 5% y 3%, respectivamente). El guselkumab siguió siendo más eficaz que el adalimumab después de 48 semanas. Los EA fueron comparables entre los grupos.
- **EA.** En general, el guselkumab fue bien tolerado en los ensayos clínicos sobre psoriasis. Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior y, con menor frecuencia, gastroenteritis, herpes, cefalea, diarrea, urticaria y artralgias. No se ha visto infecciones específicas relacionadas con el tipo de mecanismo de acción.
  - **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente relevantes, como la TBC activa.
  - **Contraindicaciones relativas.** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Mujer embarazada o en periodo de lactancia (por falta de experiencia).

No interacciona con otros medicamentos.

La decisión de interrumpir el tratamiento antes de la cirugía debe basarse en factores individuales como el tipo y riesgo de procedimiento quirúrgico, las características del paciente y el riesgo de infección individual. En caso de continuar el tratamiento, es mejor realizar el procedimiento entre dos dosis.

### – Posicionamiento:

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a tildrakizumab en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **IPT Tremfya<sup>®</sup> 2022.** Alternativa terapéutica a otros biológicos en 2.ª línea de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA. Adicionalmente se restringe su uso al tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que no hayan respondido a la terapia sistémica convencional y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado.
- **REfiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** Concluyen que estaría posicionado a la hora de alcanzar PASI 90 tras bimekizumab, infliximab, ixekizumab y risankizumab.

## RISANKIZUMAB (SKYRIZI<sup>®</sup>)

El risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une selectivamente y con alta afinidad a la subunidad p19 de la citocina IL-23 humana, sin unirse a la IL-12, e inhibe su interacción con el complejo receptor IL-23. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, el risankizumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias. Tiene indicación para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia. Tiene indicación para APs y enfermedad de Crohn. No tiene indicación en población pediátrica.

- **Posología.** La dosis recomendada de risankizumab es de 150 mg en la semana 0 y en la semana 4, y luego cada 12 semanas. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.
- **Eficacia según ensayos clínicos.** La eficacia y seguridad de risankizumab se ha evaluado en 2.109 pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave y candidatos a tratamiento sistémico, en cuatro estudios pivotaes de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en los estudios ULTIMMA-1, ULTIMMA-2 e IMMANCE. En la semana 16, las respuestas PASI 90 fueron del 75,3 y 74,8% con el tratamiento con risankizumab, del 4,9 y 2,0% con placebo y del 42,0-47,5% con ustekinumab, en los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2, respectivamente. De los pacientes con respuesta PASI 90 en la semana 16, el 88,4% (398/450) mantuvo la respuesta en la semana 52.
- **EA.** Los más comunes con risankizumab fueron las infecciones del tracto respiratorio superior, las infecciones víricas del tracto respiratorio superior, la cefalea y la artralgia, que ocurrieron en más de un 2% de los pacientes a las 16 semanas y en algo más del 5% a las 52 semanas. No hubo casos de TBC activa ni reactivación de TBC latente en los pacientes tratados con risankizumab. Único fármaco en el que se ha publicado un subanálisis de un ensayo clínico en el que pacientes con tuberculosis latente en los que no se realizaba quimioprofilaxis no se reactivaba la tuberculosis tras el tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 21 semanas después del tratamiento.

- **Contraindicaciones absolutas.** Infecciones activas clínicamente importantes.

- **Contraindicaciones relativas.** Infecciones agudas, recurrentes o crónicas. Mujer embarazada o en periodo de lactancia.

Cirugía: la decisión de interrumpir el tratamiento antes de la cirugía debe basarse en factores individuales como el tipo y riesgo de procedimiento quirúrgico, las características del paciente y el riesgo de infección individual. En caso de continuar el tratamiento, es mejor realizar el procedimiento entre dos dosis.

No interacciona con otros medicamentos.

– **Posicionamiento:**

- **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a risankizumab en 1.ª línea de tratamiento biológico en pacientes con psoriasis moderada-grave en los que la gravedad de enfermedad hace prever que no van a responder a tratamiento sistémico convencional. También en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.
- **IPT de la AEMPS 2020.** Financiado en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tras respuesta inadecuada, contraindicación o intolerancia a tratamientos sistémicos convencionales o PUVA, y que hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF o en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado. En la selección entre risankizumab y sus alternativas terapéuticas se deberán considerar criterios de eficiencia.
- **RefiTer del SESCOAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de tildrakizumab y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** Concluyen que estaría posicionado a lo hora de alcanzar PASI 90 tras bimekizumab e infliximab.

## Moléculas pequeñas

En farmacología y bioquímica, una «molécula pequeña» es un compuesto orgánico de bajo peso molecular que por definición no es un polímero.

### APREMILAST (OTEZLA®)

El apremilast es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-4. Esta inhibición provoca un aumento del AMPc intracelular, lo que conduce a una reducción en la síntesis de citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-23) y una estimulación de la producción de citocinas antiinflamatorias (IL-10). Autorizado para el uso para APs y psoriasis desde 2014 y actualmente para úlceras en la enfermedad de Behçet.

- **Posología.** La introducción del fármaco es progresiva hasta alcanzar la dosis de 30 mg cada 12 horas.

**Tabla 3. Posología de apremilast\***

Día	Dosis de la mañana	Dosis de la noche	Dosis total
1	10 mg (rosa)	No tome la dosis	10 mg
2	10 mg (rosa)	10 mg (rosa)	20 mg
3	10 mg (rosa)	20 mg (marrón)	30 mg
4	20 mg (marrón)	20 mg (marrón)	40 mg
5	20 mg (marrón)	30 mg (beige)	50 mg
6 en adelante	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

\*Los comprimidos se deben tragar enteros sin triturar, ni masticar. Se pueden tomar con o sin alimentos.

– **Eficacia según ensayos clínicos.** La eficacia de APR se basa en dos ensayos clínicos fase III aleatorizados doble ciego y controlados con placebo que son los estudios ESTEEM 1 y ESTEEM 2. Se alcanzó una respuesta PASI 75 a las 16 semanas con apremilast en el 33,1 y 28,8% respectivamente, frente al 5,3 y 5,8% en la rama de placebo. Se alcanzó un PASI 90 en el 9,8 y 8,8% en cada ensayo frente al 0,4 y 1,5% del placebo.

Es una opción adecuada en localizaciones especiales (uñas, cuero cabelludo y palmoplantar). En psoriasis ungueal lo demuestra el estudio en práctica clínica real LAPIS-PSO, donde se observa que a los cuatro meses de tratamiento con apremilast, un 62% de los pacientes había alcanzado una respuesta NAPSÍ 50. En psoriasis de cuero cabelludo el 43,4% de los pacientes con psoriasis del cuero cabelludo moderada-grave tratados con apremilast alcanzaron el objetivo primario (definido como la reducción de al menos 2 puntos en la Scalp Physician Global Assessment) a las 16 semanas frente al 13,8% de los pacientes tratados con placebo. También se aprecia una disminución rápida del prurito. Por último, la administración de apremilast en combinación con otros fármacos sistémicos, biológicos o fototerapia, ha demostrado una relativa seguridad y eficacia en pacientes con una psoriasis en placas mal controladas, aunque estas combinaciones todavía no están consensuadas.

Con respecto a las comorbilidades se ha visto que no hay beneficio en inflamación/ateromatosis grandes vasos. Sí en el inicio de alteraciones cardiometabólicas. En la semana 16 se observaron reducciones potencialmente beneficiosas en IL-1 $\beta$ , actualmente postulan la inhibición de la IL-1 $\beta$  como una de las vías más prometedoras en la prevención de la enfermedad cardiovascular. A la semana 52 se detecta un aumento de la apolipoproteína A1 (ateroprotectora). También puntuar que, aunque no hay publicaciones científicas sobre el tema, sí que ha habido algunos comentarios en revistas médicas sobre la hipótesis de que los sujetos dependientes del alcohol tratados con apremilast reportarían una disminución del ansia por el alcohol y reportarían una cantidad significativamente menor de consumo de alcohol en condiciones naturales que aquellos tratados con placebo.

– **EA.** Leves a moderados, tales como diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefalea. Generalmente, estos efectos desaparecen con el tiempo y no requieren la suspensión del tratamiento. Se debe monitorizar el peso en los pacientes, especialmente en aquellos que presenten un peso inferior al normal. Algunos pacientes pueden tener síntomas psiquiátricos con apremilast incluyendo depresión y pensamientos suicidas que requieren la interrupción del fármaco. Con el fin de minimizarlos, el tratamiento se inicia mediante una pauta escalonada.

El mecanismo de acción del apremilast no parece causar inmunosupresión asociada a un aumento de enfermedades malignas o a infecciones oportunistas.

No es necesario llevar a cabo exámenes de detección de infecciones latentes como la TBC o la infección por el virus de la hepatitis B.

• **Contraindicaciones absolutas.** Embarazo, lactancia, infecciones agudas graves.

• **Contraindicaciones relativas.** Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa. Neoplasias malignas o síndromes linfoproliferativos. Deterioro grave de la función renal. Depresión mayor e ideación suicida. Anorexia.

Hasta la fecha no hay evidencia de que el tratamiento continuo de apremilast dé lugar a complicaciones perioperatorias.

Interacciones con drogas: debe evitarse el uso con inductores potentes de la enzima P450. No hay interacción con anticonceptivos orales y metotrexato.

– **Posicionamiento:**

• **Guía europea Euro-Gui-Derm 2020.** Posiciona a apremilast en 2.ª línea de tratamiento biológico en pacientes que no han respondido, no han tolerado o tienen contraindicado el tratamiento sistémico convencional, según la indicación de la EMA.



- **IPT 2015.** Con base en el modesto perfil de eficacia observado hasta la fecha, el apremilast constituye una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas. En psoriasis palmoplantar podría considerarse su utilidad, incluso en primera línea. El posicionamiento en esta localización se determinará en un documento independiente.
- **RefiTer del SESCAM.** Recoge los costes reales actualizados de las distintas alternativas de terapias biológicas disponibles, con el fin de orientar la selección eficiente de pautas. Establece que los biosimilares de cualquier clase terapéutica pueden considerarse como las terapias más eficientes para la 1.ª línea de tratamiento (en ausencia de contraindicaciones o consideraciones de seguridad en pacientes individuales). En el momento actual no existe biosimilar de apremilast y por tanto no se considera 1.ª línea de tratamiento.
- **Metaanálisis en red Cochrane 2022.** Concluyen que estaría a la hora de alcanzar PASI 90 por detrás de todos los tratamientos biológicos, pero mejor posicionado que la acitretina y el fumarato.

### ROFLUMILAST

Es otra molécula pequeña del mismo grupo con mismo mecanismo de acción, aprobada para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Aunque se está usando para la psoriasis y por ello se incluye en este protocolo, no está aprobado por la AEMPS.

Se han publicado ensayos que avalan su eficacia por vía tópica.

## Tratamiento de la psoriasis en poblaciones especiales

### Pacientes mayores de 65 años

La experiencia acumulada con el uso de terapias biológicas es limitada en este grupo poblacional. La coexistencia de comorbilidades y/o requisitos de distinta índole de los ensayos clínicos aleatorizados hacen que esta población esté escasamente representada en estos estudios, con independencia de los límites de edad existentes en algunos estudios controlados y aleatorizados.

En una revisión sistemática reciente se analizaron los resultados de 18 trabajos (tres subanálisis de estudios controlados y aleatorizados, cinco estudios de cohortes y 10 series de casos) sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con psoriasis moderada-grave mayores de 65 años. En general, la eficacia en este subgrupo poblacional es muy similar a la encontrada en la población más joven. Sin embargo, en algunos de estos estudios se ha objetivado un incremento del riesgo para EA (incluyendo los graves) en pacientes con más de 65 años, que sin embargo se ve superado por el del tratamiento sistémico clásico en esta población.

Los objetivos terapéuticos en los pacientes mayores de 65 años deben ser los mismos que los propuestos para la población general. Lo mismo debe considerarse para la indicación y selección de las terapias biológicas, aunque se deberá prestar especial atención a la gestión del riesgo.

Según fármacos: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, bimekizumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab. Todos ellos tienen indicación en población mayor de 65 años.

### Poblaciones especiales: pacientes pediátricos

Actualmente, tienen indicación para el tratamiento de la psoriasis pediátrica etanercept, adalimumab, ustekinumab, ixekizumab y secukinumab. Los objetivos terapéuticos en pacientes pediátricos deben ser idénticos a los establecidos para población adulta, por lo que esta población debería poder beneficiarse, al igual que los adultos, de la terapia biológica sin demora, en especial teniendo en cuenta la ausencia de indicación aprobada de tratamientos no biológicos en la población pediátrica. En la elección terapéutica se debe tener muy en cuenta la conveniencia de la administración (frecuencia, número y dolor de las inyecciones), ya que puede ser determinante en la adherencia al tratamiento. Se están realizando ensayos clínicos aleatorizados en población pediátrica con psoriasis con guselkumab, brodalumab, tildrakizumab, certolizumab pegol, bimekizumab y risankizumab. Existen publicaciones de series de casos y estudios abiertos en pacientes pediátricos con infliximab y guselkumab.

Según fármaco:

- **Etanercept.** Psoriasis en placas crónica grave en niños  $\geq 6$  años y adolescentes con respuesta inadecuada o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapia. Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 etanercept vs. placebo PASI 75 57% vs. 11% ( $p < 0,001$ ) PASI 90 27 vs. 7% ( $p < 0,001$ ) PGA 0/1 53 vs. 13% ( $p < 0,001$ ). Sem 36 PASI 75 65-68%

- **Adalimumab.** Psoriasis crónica en placas grave en niños ( $\geq 4$  años) y adolescentes con respuesta inadecuada o que no sean candidatos apropiados para tratamiento tópico y fototerapia. Resultados de los ensayos clínicos: Sem 16 adalimumab vs. metotrexato PASI 75 58-44% vs. 32% PhGA 0/1 61-41% vs. 41%. Sem 36 adalimumab. Todos respuesta adecuada
- **Ustekinumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en adolescentes ( $\geq 12$  años) con respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias. Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 ustekinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo PASI 75 80,6-78,4% vs. 10,8% ( $p < 0,001$ ) PASI 90 61,1-54,1% vs. 5,4% ( $p < 0,001$ ) PhGA 0/1 69,4-67,6% vs. 5,4% ( $p < 0,001$ ). Sem 52 ustekinumab: respuestas PASI mantenidas.
- **Ixekizumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en niños  $\geq 6$  años y con un peso corporal de al menos 25 kg y en adolescentes que son candidatos a tratamientos sistémicos. Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 ixekizumab vs. placebo PASI 75 89 vs. 25% ( $p < 0,001$ ) PASI 90 78 vs. 5% ( $p < 0,001$ ) PhGA 0/1 81 vs. 11% ( $p < 0,001$ ). Sem 48 ixekizumab: respuestas PASI mantenidas.
- **Secukinumab.** Psoriasis en placas de moderada a grave en niños ( $\geq 6$  años) y adolescentes candidatos a tratamientos sistémicos. Resultados de los ensayos clínicos: Sem 12 secukinumab (dependiendo de la dosis) vs. placebo PASI 75 77,5-80% vs. 14,6% ( $p < 0,001$ ) PASI 90 76,5-72,5% vs. 2,4% ( $p < 0,001$ ) IGA mod 2011 60-70% vs. 4,9% ( $p < 0,001$ ). Sem 52 secukinumab PASI 75 72,2-85% PASI 90 75-81,3% IGA mod 2011 72,2-85%.

## Embarazo, lactancia y deseo de embarazo

Las indicaciones de las fichas técnicas sobre el uso de terapias biológicas y otros datos relacionados en el embarazo y lactancia:

- Infliximab, adalimumab, etanercept. Usar si el beneficio supera al riesgo. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales.
- Certolizumab pegol. Usar durante el embarazo si es clínicamente necesario. Resultados similares a la población general.
- Brodalumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Sin evidencia de daño en animales
- Ixekizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Los datos en animales sugieren la posibilidad de muerte neonatales.
- Secukinumab. Preferible evitar su uso. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales.
- Bimekizumab. Preferible evitar su uso. No hay datos que demuestren asociación con teratogenicidad ni malos resultados del embarazo. Sin evidencia de daño en animales.
- Guselkumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Ustekinumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Tildrakizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos.
- Risankizumab. Preferible evitar su uso. Escasez de datos en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

El paso transplacentario de madre a hijo de los anticuerpos IgG se produce a partir del 3.º trimestre mediante la unión de su fragmento cristalizante a los receptores neonatales para Fc de Ig (FcRn) en la placenta. Sin embargo, no todos los anticuerpos monoclonales demuestran la misma afinidad para unirse a estos receptores, por lo que su paso trasplacentario puede ser distinto. Las IgG1 (adalimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab), IgG2 (brodalumab) e IgG4 (ixekizumab) probablemente atraviesan la placenta de un modo similar. Se han detectado niveles de infliximab y adalimumab en recién nacidos hasta seis meses después del nacimiento. Por otra parte, se ha descrito que el etanercept tiene una menor afinidad por los FcRn. Certolizumab pegol (que carece de Fc) ha demostrado bajo o nulo paso transplacentario.

La experiencia acumulada con el uso de anti-TNF no ha encontrado un incremento de riesgo de teratogénesis o un impacto negativo en el pronóstico del embarazo (incluyendo infecciones maternas). Estudios prospectivos con certolizumab pegol que incluyeron a más de 1.300 mujeres embarazadas no detectaron un aumento en el riesgo de malformaciones o muerte fetal. Estos datos han justificado la aprobación por parte de la EMA del mantenimiento de certolizumab pegol durante el embarazo y la lactancia cuando resulte clínicamente necesario.

En mujeres gestantes en tratamiento con fármacos biológicos, valorar la posibilidad de mantenerlos durante el 1.º y 2.º trimestre y evaluar con la paciente los riesgos y beneficios de continuar con ellos durante el 3.º trimestre. Las pacientes tratadas con certolizumab pegol podrían usarlo durante todo el embarazo, si se considera clínicamente necesario.

Actualmente, ante la escasez de datos sobre brodalumab, ixekizumab, secukinumab, guselkumab, risankizumab, ustekinumab, bimekizumab y tildrakizumab, se recomienda plantear otras alternativas en las pacientes gestantes. En caso de haberse agotado dichas alternativas o considerarse más apropiado el uso o mantenimiento de estos fármacos, se decidirá de forma individualizada y consensuada con la paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio.



## SEGUIMIENTO

### Control de la respuesta/fracaso terapéutico

Una vez iniciado el tratamiento sistémico del paciente con psoriasis grave la primera revisión se realizará a las cuatro semanas y luego al final de la fase de inducción (semana 16/24 según el tratamiento). Posteriormente se realizarán revisiones cada 12 semanas. En todas las revisiones se calculará PASI y se hará documento gráfico.

Se realizará una primera analítica a los tres meses del inicio del tratamiento (excepto con tratamientos sistémicos convencionales, en los que las analíticas son más frecuentes) y luego cada 12 meses para cribado de FRCV (ver seguimiento de comorbilidades). Se harán con más frecuencia en pacientes en los cuales por el tratamiento o por determinadas morbilidades o por la clínica de estas, sea necesario.

Se considera fracaso terapéutico:

- Fracaso terapéutico primario: no se alcanza el objetivo terapéutico propuesto a las 16-24 semanas de tratamiento (fase de inducción).
- Fracaso terapéutico secundario: se pierde el objetivo terapéutico propuesto durante la fase de mantenimiento.
- Fallo de seguridad: se alcanza el objetivo terapéutico, pero hay toxicidad relevante que obliga a la suspensión del tratamiento.

En cuanto al mantenimiento de la respuesta:

- Los pacientes que alcanzan respuesta óptima/clínicamente adecuada, se consideran respondedores y mantendrán el tratamiento.
- Si se cumplen los objetivos establecidos de forma mantenida (6 meses-1 año) se puede desintensificar (reducir la dosis o alargar el intervalo).
- Si el paciente con desintensificación mantiene el objetivo terapéutico se puede valorar la suspensión del tratamiento.

### Seguimiento de comorbilidades

- APs:
  - Buscar activamente síntomas y signos de APs en pacientes con psoriasis mediante cuestionario PURE4 y exploración física con atención a signos de artritis periférica inflamatoria, la entesitis (tendón de Aquiles y fascia plantar), la dactilitis y el dolor inflamatorio axial.
  - Anual en psoriasis leve.
  - Cada seis meses en psoriasis moderada-grave y psoriasis con afectación ungueal y/o cuero cabelludo.
- Obesidad: Los pacientes con psoriasis moderada-grave (candidatos a tratamiento sistémico) deben determinarse su estatus de obesidad anualmente: peso, talla, perímetro abdominal y calcular el IMC. Se les debe dar recomendaciones de vida saludable: dieta sana y ejercicio físico.
- Diabetes *mellitus*:
  - En los pacientes con psoriasis moderada-grave (candidatos a tratamiento sistémico) se debe realizar una analítica anual que incluya glucosa plasmática en ayunas y HbA1c para cribado de DM.
  - Si ya está diagnosticado y se detecta HbA1c  $\geq 8\%$ , derivar a su médico para intensificar el control.
- SM: en pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) se determinará anualmente el estatus de obesidad (ver apartado obesidad) y se realizará analítica anual que incluya perfil lípidos, glucemia y así como medidas de PA.
- Enfermedad y riesgo cardiovascular:
  - Prestar atención en consulta a síntomas y signos de enfermedad cardiovascular. Diagnóstico precoz de FRCV (ver apartado Síndrome metabólico).
  - HGNA: en pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) que además presenten factores de riesgo de HGNA (HTA, dislipidemia, obesidad, resistencia a la insulina y SM) se debe realizar una analítica anual que incluya GOT, GPT, GGT y FA.
- EI: preguntar específicamente por síntomas gastrointestinales en las consultas del paciente. Especial atención en pacientes en tratamiento con inhibidores de IL-17 y pacientes con antecedentes familiares de EI o personales de espondiloartritis.
- Enfermedad renal: en pacientes con psoriasis moderada grave (pacientes candidatos a tratamiento sistémico) se debe realizar una analítica anual con creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina y determinación de PA. En pacientes con fármacos nefrotóxicos estas determinaciones deben ser más frecuentes.

- Cáncer:
  - Los pacientes que han recibido PUVA de forma prolongada y ciclosporina deben ser revisados por el riesgo de cáncer de piel al menos una vez al año y deben evitar el exceso de exposición solar sin protección.
  - Los pacientes con psoriasis deben someterse a los programas de cribado de cáncer según edad definidos para la población general (cervix, mama, colon y próstata).
- TBC: a pesar de un cribado negativo previo, el paciente puede presentar una primoinfección durante el tratamiento. No está claro si se debe hacer un retest y con qué frecuencia. Se realizará de forma personalizada en función de los síntomas del paciente y el perfil de riesgo epidemiológico.

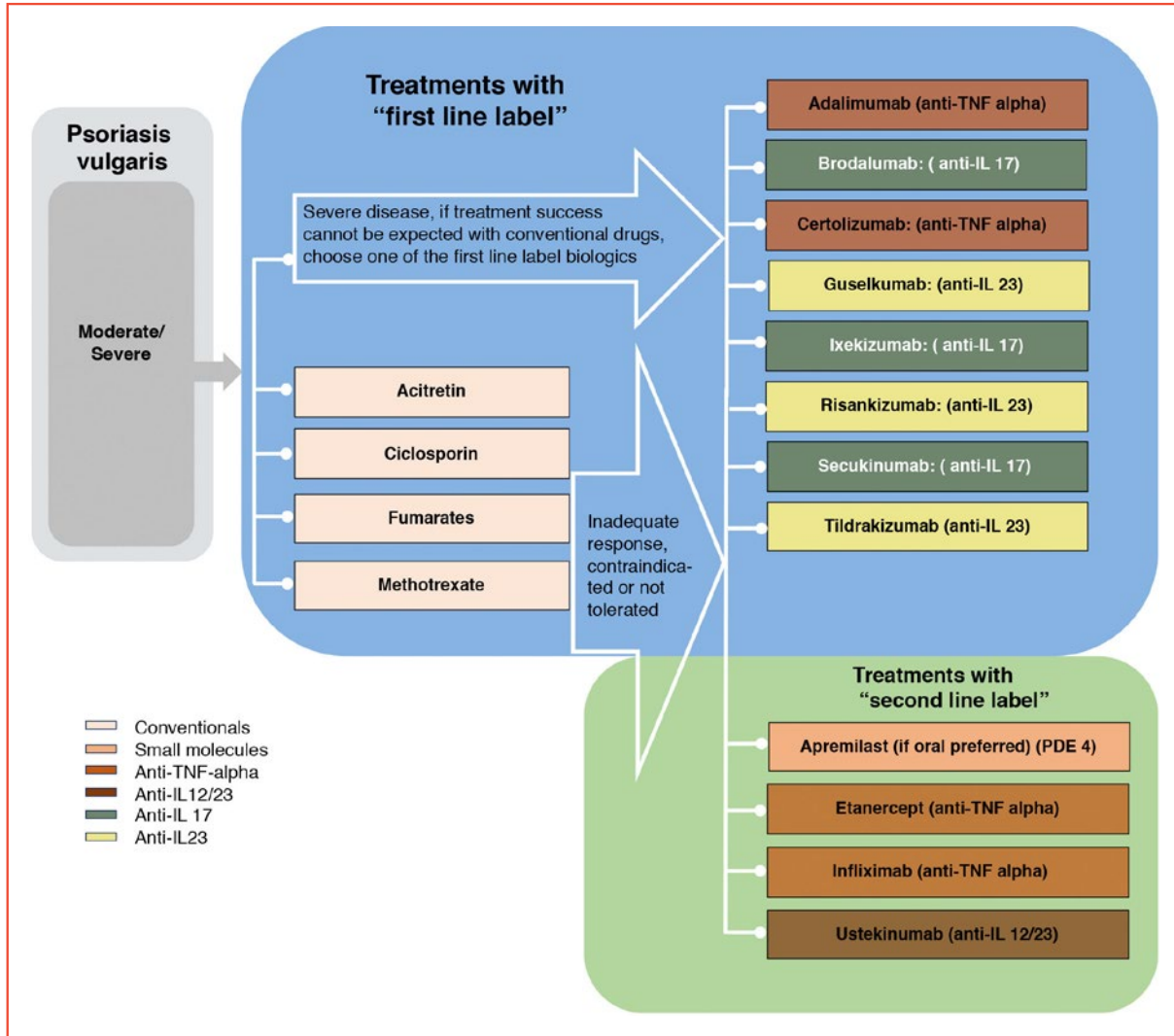
## BIBLIOGRAFÍA

1. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2461-98.
2. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2):281-17.
3. Informe de posicionamiento terapéutico de Secukinumab (Cosentyx®) en espondiloartritis no radiográfica [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); actualización 2 de febrero del 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-secukinumab-cosentyx-en-espondiloartritis-no-radiografica/#>
4. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1445-86.
5. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:432-70.
6. Menter A, Cordoro KM, Davis DMR, Kroshinsky D, Paller AS, Armstrong AW, C et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:161-201.
7. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, 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;80:1073-113.
8. Elmetts CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:775-804.
9. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD–NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1029-72.
10. Ruta de Eficiencia Terapéutica (REFITER) del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). 2019.
11. Sbidian E, Chaimani A, García-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5:CD01153511

## **ANEXO I. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS A REALIZAR A PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE QUE VAN A INICIAR TRATAMIENTO SISTÉMICO/BIOLÓGICO Y EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO**

- Pruebas complementarias iniciales en pacientes con psoriasis moderada grave (candidato a tratamiento sistémico):
  - Hemograma.
  - BQ (glucosa en ayunas, HbA1c, TG, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, GOT, GPT, GGT, FA, Creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina.
  - Serología VHB, VHC, VIH.
  - Rx tórax.
  - Mantoux/IGRAs.
- Pruebas complementarias de seguimiento de comorbilidades:
  - Hemograma.
  - BQ (glucosa en ayunas, HbA1c, TG, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, GOT, GPT, GGT, FA, Creatinina, urea, filtrado glomerular, sistemático y sedimento de orina.

## ANEXO II. POSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS PARA LA PSORIASIS EN PRIMERA O SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO SEGÚN LA INDICACIÓN DE LA AGENCIA EUROPEA DEL MEDICAMENTO (EMA) (TOMADA DE NAST ET AL., 2020<sup>1</sup>)



## ANEXO III. METAANÁLISIS EN RED DE TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS SISTÉMICOS PARA LA PSORIASIS CRÓNICA EN PLACAS.

Compara la eficacia y la seguridad de los agentes sistémicos no biológicos, las moléculas pequeñas y los productos biológicos autorizados para psoriasis moderada a grave. Proporciona una clasificación de estos tratamientos según su eficacia y seguridad. Se analizan todos los ensayos controlados aleatorizados (ECA) de tratamientos sistémicos en adultos mayores de 18 años con psoriasis en placas de moderada a grave, en cualquier fase del tratamiento, en comparación con placebo u otro agente activo (tomada de Sbidian et al., 2022<sup>11</sup>).

