

tradicional japonesa como parte integrante del miso (pasta de soja), *shoyu* (salsa de soja) y *sake*². No se ha evidenciado que su consumo a las dosis presentes en los alimentos sea perjudicial³. Tampoco se ha evidenciado que en pacientes con dermatitis de contacto al ácido kójico, el consumo de alimentos con ácido kójico desencadene recidivas de dermatitis u otros efectos adversos².

Pese a su uso muy extendido hoy en día, no se han publicado muchos casos de dermatitis de contacto al producto^{2,4,5}. También ha sido descrita la aparición de leucoderma o hipopigmentación tras su uso⁶. Incluso se ha descrito la aparición paradójica de hiperpigmentación por su aplicación⁷.

En la serie más larga de dermatitis de contacto por ácido kójico, según Nakagawa y Kawai² la sensibilización ocurre en un periodo relativamente corto desde el inicio del producto (1-12 meses) probablemente por la aplicación frecuente del producto y las reacciones en las pruebas epicutáneas son muy intensas, sobre todo entre los días 3 y 7, como fue en el presente caso.

Otra característica que observan es acerca de la intensidad de la reacción en los test epicutáneos. Siendo esta más intensa entre los días 3 y 7 que a las 48 h. Son particularidades que también se observaron en el presente caso.

Se aporta un caso de dermatitis de contacto al ácido kójico tópico. Aunque es un proceso poco frecuente en la literatura, el hecho de que se trata de un cosmético de amplio uso hoy en día para el tratamiento de las hiperpigmentaciones, hace que sea necesario conocer esta entidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73:195-221.
2. Nakagawa M, Kawai K. Contact allergy to kojic acid in skin care products. *Contact Dermatitis*. 1995;32:9-13.
3. Burdock GA, Soni MG, Carabin IG. Evaluation of health aspects of kojic acid in food. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2001;33:80-101.
4. Serra-Baldrich E, Tribó MJ, Camarasa JG. Allergic contact dermatitis from kojic acid. *Contact Dermatitis*. 1998;39:86-7.
5. Mata TL, Sanchez JP, de la Cuadra Oyanguren J. Allergic contact dermatitis due to kojic acid. *Dermatitis*. 2005;16:89, quiz 55-85.
6. Madhogaria S, Ahmed I. Leucoderma after use of a skin-lightening cream containing kojic dipalmitate, liquorice root extract and *Mitracarpus scaber* extract. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:e103-5.
7. García-Gavín J, González-Vilas D, Fernández-Redondo V, Toribio J. Pigmented contact dermatitis due to kojic acid. A paradoxical side effect of a skin lightener. *Contact Dermatitis*. 2010;62:63-4.

A. Tejera-Vaquerizo^{a,*} y J. García-Gavín^b

^a *Servicio de Dermatología, Instituto Dermatológico GlobalDerm, Palma del Río, Córdoba, España*

^b *Clínica Pérez & Gavín dermatólogos, Vigo, Pontevedra, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoniotejera@aedv.es

(A. Tejera-Vaquerizo).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.021>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Análisis de supervivencia, eficacia y seguridad en psoriasis moderada-grave tratada con ustekinumab. Estudio observacional de 69 pacientes en la práctica clínica habitual



An analysis of Drug Survival, Effectiveness, and Safety in Moderate to Severe Psoriasis Treated With Ustekinumab: An Observational Study of 69 Patients in Routine Clinical Practice

Sr. Director:

La psoriasis es una enfermedad crónica con una prevalencia del 1-3% de la población con manifestaciones clínicas y comorbilidades que afectan de forma importante a los pacientes.

Los fármacos biológicos han supuesto un avance muy importante para el control de los pacientes con psoriasis moderada-grave¹. Aun así, el tratamiento de esta enfermedad es complejo. Disponemos de datos de pacientes de ensayos clínicos, pero estos no suelen ser los mismos que encontramos en la práctica clínica, tal y como se publicó en el registro BIOBADADERM². En este se analizó una muestra de 1042 pacientes en tratamiento sistémico (clásico y biológico) y se observó que hasta un 30% de éstos no hubieran entrado en los ensayos clínicos. Estos pacientes no elegibles para ensayo clínico mostraron un mayor riesgo de padecer efectos adversos graves al tratamiento sistémico.

Consideramos importante la comunicación de los datos en la práctica clínica habitual, por lo que planteamos un estudio para evaluar eficacia, seguridad y supervivencia del tratamiento con ustekinumab en nuestro hospital. Se incluyen los pacientes con psoriasis moderada-grave que inician tratamiento con ustekinumab en la unidad de psoriasis entre 1 de enero de 2010 y 30 de abril de 2017.

La [tabla 1](#) recoge las características de los pacientes. Ustekinumab se administra, en pacientes ≤ 100 kg, en una

Tabla 1 Características de los pacientes

Nº pacientes TOTAL n=69		
Mujeres 31,88% (21) Hombres 69,57% (48)		
Pacientes <i>naïve</i> 39% (28) Pacientes <i>no naïve</i> 61% (41)		
% Pacientes =1 biológico previo 34,78% % Pacientes > 1 biológico previo 23,18%		
Edad de inicio con UST (años)	Media 47,91	Mediana 49
PASI BASAL	13,34	12
PASI FINAL	3,53	2
Número biológicos previo	1,63	1
Periodo seguimiento (meses)	36,12	23,79
Pacientes que continúan con UST y causas de suspensión del mismo		
Pacientes que siguen con UST	Número de pacientes 52	% de pacientes 75,36%
Interrupción por acontecimiento adverso	2	2,90%
Interrupción por falta de eficacia	9	13,04%
Interrupción por buena respuesta	3	4,35%
Interrupción por fallo en el seguimiento	3	4,45%

dosis inicial de 45mg y otra a las 4 semanas posteriores, seguida por 45 mg cada 12 semanas hasta un mínimo de 12 meses, donde según la eficacia se valora la optimización del tratamiento. En 2 pacientes que pesaban más de 100 kg, se administra una dosis de 90 mg inicialmente y otra a las 4 semanas, seguido de 90 mg cada 12 semanas. En todos los pacientes se obtiene consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento.

La supervivencia del fármaco se calcula como el número de días que un paciente continúa con ustekinumab a lo largo

del periodo de seguimiento. El número máximo de días entre dos inyecciones de fármacos que no se considera pérdida de seguimiento del paciente o interrupción del tratamiento es de 180 días. Se realiza un análisis global y otro por separado de los pacientes *naïve* y *no-naïve* a biológico. El análisis estadístico del mismo se realiza utilizando el método de Kaplan-Meier.

Se obtiene una mejoría del PASI inicial (con una media de 13,3) a un PASI final del 3,5 (media) lo cual supone una reducción del PASI absoluto del 83%.

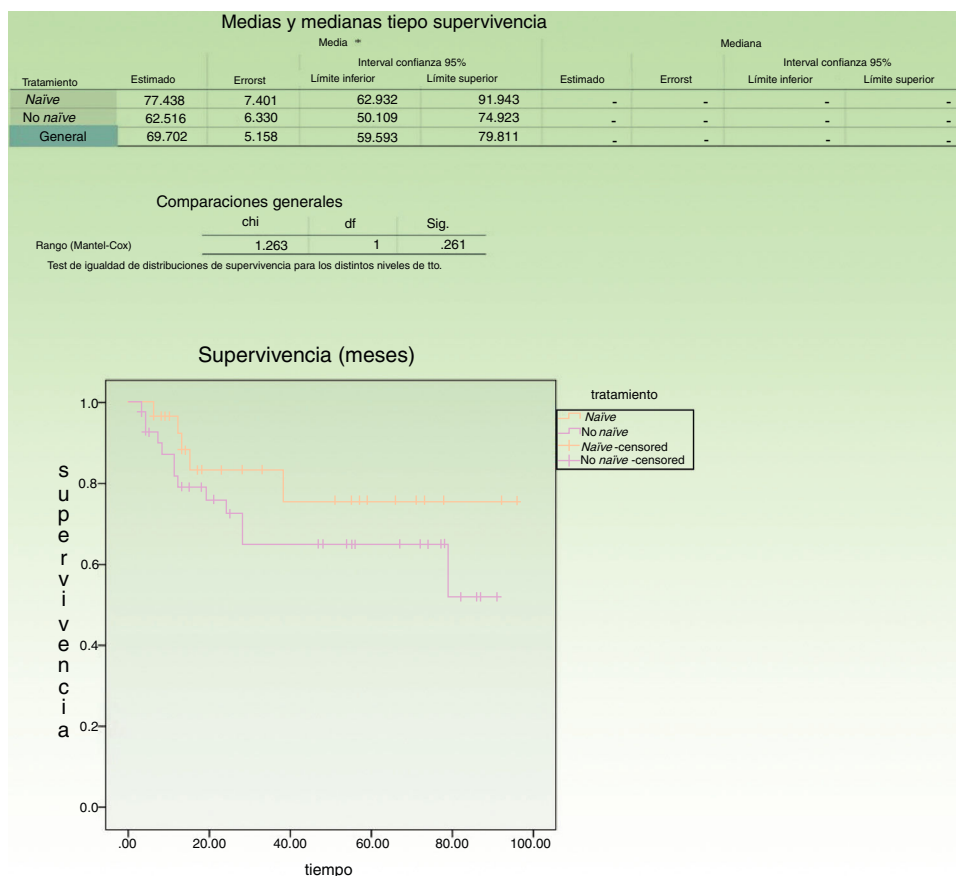


Figura 1 Análisis de supervivencia Kaplan-Meier (tiempo en meses, 8,3 años de seguimiento).

La tasa de supervivencia al final del seguimiento es del 75,3% en un periodo de 8,3 años, siendo la supervivencia mayor en los pacientes *naïve* a biológico, en los cuales es del 80% vs 60% en los no *naïve* (fig. 1).

La tabla 1 recoge también los pacientes que continúan con el fármaco y los que lo suspenden. En nuestra serie, 6 pacientes notifican efectos adversos, la mayoría son considerados leves y no motivan la retirada del fármaco. Un paciente presenta una espondilodiscitis infecciosa que motiva la suspensión del tratamiento y una paciente una psoriasis pustulosa palmoplantar grave que también requiere suspender el tratamiento. Un paciente desarrolla una artritis psoriásica a los 3 meses de iniciar con ustekinumab pero se mantiene el UST con buena respuesta cutánea y articular.

Se produce seroconversión del Mantoux en 12 pacientes, pautándose isoniazida 6-9 meses. No hay ningún caso de tuberculosis activa.

Existen series recientes en las que se recoge la supervivencia de fármacos biológicos en práctica clínica real, entre los que cabe destacar PSOLAR³ o BABDIR⁴. En España destacamos el estudio ORBIT⁵, en el que se estudia a 427 pacientes durante 4 años destacando la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos a largo plazo.

La tasa de supervivencia en nuestros pacientes es elevada (76,3% a los 100 meses). Se obtiene una disminución del PASI absoluto del 83%, similar a los trabajos publicados. Cabe destacar la serie de 67 pacientes publicada por Puig et al.⁶, con un seguimiento de 3 años en el que describen un PASI 75 al año del 86%, y la de Molina-Leyva et al.⁷, 30 pacientes en tratamiento con ustekinumab con un PASI 75 al año del 81,5%.

Señalar que probablemente el PASI inicial en nuestra serie está infraestimado ya que en ninguno de ellos se realizó periodo de lavado de los fármacos previos.

La suspensión por falta de eficacia (tanto primaria como secundaria) se objetiva en un 13%. Este porcentaje es bajo y puede deberse a la forma de trabajar del clínico que tiende a "esperar y ver" antes de declarar una pérdida de eficacia y suspensión del tratamiento y también al alto grado de satisfacción del paciente con la eficacia conseguida.

En la bibliografía revisada no se han descrito casos de psoriasis paradójica por el uso de anti IL-23 y si se ha descrito su uso como alternativa terapéutica ante su aparición⁸. Si hay descritos casos de psoriasis paradójica que han empeorado con ustekinumab⁹.

Señalar como limitaciones del estudio el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo y el uso de la tasa de supervivencia como medida del éxito del tratamiento, ya que no nos dice como están incluidos los pacientes ni tampoco tiene en cuenta los pacientes que abandonan el tratamiento por blanqueamiento y éxito del mismo.

Conflicto de intereses

Irene Salguero ha participado en ponencias invitadas y/o ensayos clínicos para Laboratorios Janssen, Abbie y Novartis.

Bibliografía

- Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Mar;105:128-34.
- García-Doval I, Carretero G, Vanaclocha F, Ferrandiz C, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, et al. Risk of serious adverse events associated with biologic and nonbiologic psoriasis systemic therapy: patients ineligible vs eligible for randomized controlled trials. *Arch Dermatol*. 2012 Apr;148:463-70.
- Menter A, Papp KA, Gooderham M, Pariser DM, Augustin M, Kerdell FA, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Jul;30:1148-58.
- Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, et al. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2015 Nov;135:2632-40.
- Vilarrasa E, Notario J, Bordas X, López-Ferrer A, Gich IJ, Puig L. ORBIT (Outcome and Retention Rate of Biologic Treatments for Psoriasis): A retrospective observational study on biologic drug survival in daily practice. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jun;74:1066-72.
- Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology*. 2015;230:46-54.
- Molina-Leyva A, Husein-Elahmed H, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Safety and effectiveness of ustekinumab for treatment of moderate to severe psoriasis: a prospective study in a clinical setting. *J Drugs Dermatol*. 2014 Aug;13:971-4.
- Bogaards NA, de Rie MA. Psoriasisiform Eruption and Worsening of Pustulosis Palmoplantaris after Treatment with Two Anti-TNF- α Inhibitors. Followed by Successful Treatment with Ustekinumab. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016 Dec;6:683-8.

I. Salguero Fernández*, M. Hospital Gil,
M. Sigüenza Sanz y G. Rouston Gullón

*Dermatología, Hospital Universitario Puerta de Hierro,
Majadahonda, Madrid*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irenebsf@hotmail.com
(I. Salguero Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.019>

0001-7310/

© 2018 AEDV.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.