



Localizador: 18063

Incidencia de eventos cardiovasculares serios en pacientes con psoriasis moderada-grave tratados con secukinumab

Incidence of serious cardiovascular events in patients with moderate to severe psoriasis treated with secukinumab

Irene Salgüero Fernández,* Mercedes Hospital Gil,* Ofelia Baniandrés Rodríguez,†
Diana Ruiz Genao,§ Gastón Roustan Gullón*

Palabras clave:

Psoriasis moderada-grave, secukinumab, eventos cardiovasculares severos (ECVS).

Keywords:

Moderate to severe psoriasis, secukinumab, major adverse cardiovascular events (MACE).

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica. Las formas moderadas-graves se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular de 25%. Planteamos un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional realizado en práctica clínica habitual con 61 pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con secukinumab de tres hospitales de Madrid.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic disease. Severe to moderate forms of psoriasis are associated with an increased risk of 25% of cardiovascular disease. We propose a multicenter, retrospective, observational study performed in routine practice with 61 patients with moderate-severe psoriasis in Secukinumab treatment of three hospitals in Madrid.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica con una prevalencia de 2.3% en España; su asociación con otros procesos sistémicos se conoce bien y su estudio está en aumento en los últimos años. Concretamente, las formas moderadas-graves se asocian a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de 25%, independientemente del tabaco, la obesidad o la dislipemia. Asimismo, los pacientes con psoriasis severa tienen un incremento adicional de 6.2% en el riesgo absoluto de evento cardiovascular mayor en comparación con la población general.¹

Nuestros pacientes con psoriasis tienen un incremento de linfocitos Th17 circulantes, así como aumento de los niveles de ARN mensajero de IL-17A en las placas psoriásicas. Por otro lado, también se ha visto que los pacientes con síndrome coronario agudo tienen un incremento de linfocitos Th17 y sus citoquinas asociadas, incluyendo también la IL-17A.²

Los efectos de secukinumab (fármaco inhibidor de la IL-17A) en la inflamación vascular

y el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis está siendo evaluado en un ensayo clínico prospectivo (*vascular inflammation in psoriasis-secukinumab*; NCT02690701). Basado en el solapamiento de los perfiles inflamatorios, sería razonable investigar si los anti-IL-17 podrían conferir un beneficio cardiovascular en los pacientes con psoriasis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Planteamos un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional realizado en práctica clínica habitual con 61 pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con secukinumab de tres hospitales de Madrid; en el mismo, estudiamos la incidencia de eventos cardiovasculares, el riesgo cardiovascular según el índice de Framingham al inicio del estudio y la eficacia del fármaco durante el tratamiento.

El trabajo fue evaluado con dictamen favorable por el comité ético de investigación clínica del hospital y fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como estudio postautorización OPA-OD.



Tabla 1: Características basales de los pacientes.

	N	%
Sexo		
Mujer	17	27.87
Hombre	44	73.13
Total	61	100
Dislipemia		
Sí	35	59.32
No	24	40.68
Total	59	100
Fumador		
Sí	34	58.62
No/ex	24	41.38
Total	58	100
Artritis psoriásica		
No	42	71.19
Sí	17	28.81
Total	59	100
Sedentarismo		
No	34	58.62
Sí	24	41.38
Total	59	100
Diabetes mellitus		
No	47	79.66
Sí	12	20.34
Total		100
TTó FRCV		
No	38	64.41
Sí	21	35.59
Total	59	100
MACES		
No	60	98.6
Sí	1	1.64
Total	61	100
Dosis secukinumab		
150	2	3.33
300	58	96.67
Hipertensión arterial		
No	41	70.69
Sí	17	29.31
Total	58	100

Los datos se recogieron en una hoja de cálculo de Excel y se analizaron con el programa R Statistics (versión R i386 3.4.2) por el estadístico del hospital. Se calculó la distribución de frecuencias para las variables cualitativas y la media, la mediana y la desviación estándar para las variables cuantitativas.

Se incluyen pacientes consecutivos desde las consultas de dermatología de los centros participantes. El criterio de inclusión fue el de pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo con psoriasis moderada-grave en tratamiento con secukinumab y se excluyeron pacientes con antecedentes previos de eventos cardiovasculares (MACE) y/o que actualmente estuvieran participando en un ensayo clínico.

El objetivo principal del estudio fue evaluar la incidencia de eventos cardiovasculares, definida como MACE.

Como objetivo secundario se evaluó la eficacia del tratamiento mediante la evaluación del índice de la severidad del área de la psoriasis (PASI) inicial y final.

Se definió MACE (evento cardiovascular mayor) como la combinación de eventos de muerte cardiaca, infarto de miocardio y revascularización de la lesión diana.

Se recogieron los MACE por 100 personas-año con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Se recolectaron las siguientes variables demográficas al inicio del estudio (*Tabla 1*): edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial, dislipemia, fumador (sí/exfumador/nunca), PASI inicial y final, artritis psoriásica (sí/no), diabetes mellitus (sí/no) sedentarismo (sentado > 50% del tiempo), fármacos para factores de riesgo cardiovascular.

La muestra se describió en términos descriptivos de las variables a través de medidas de tendencia central.

RESULTADOS

En cuanto a los resultados, se obtuvieron datos de 61 pacientes en tratamiento con secukinumab, 17 mujeres (27.87%) y 44 hombres (72.13%). La incidencia de eventos cardiovasculares definidos como MACE por 100 personas/año con un IC 95% fue de 1,266 (0,06-6,243).

De los 61 pacientes, uno desarrolló un MACE que fue un infarto agudo de miocardio que requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con buena evolución del mismo; dicho paciente presentaba un riesgo previo de riesgo cardiovascular bajo (siguiendo el índice de Framingham) para

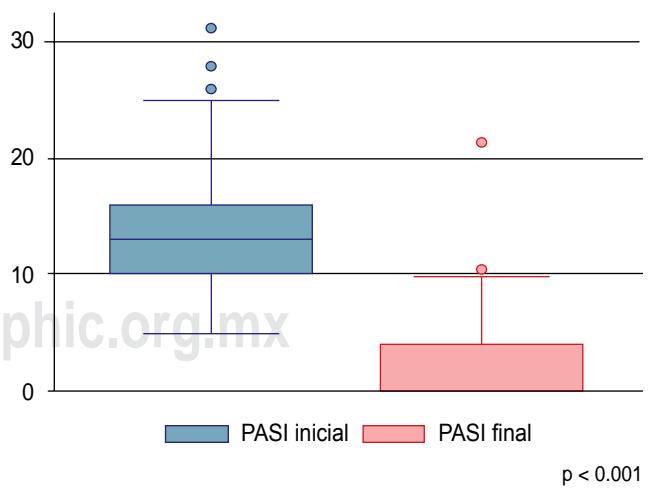


Figura 1: Diagrama de evolución del índice de la severidad del área de la psoriasis (PASI).

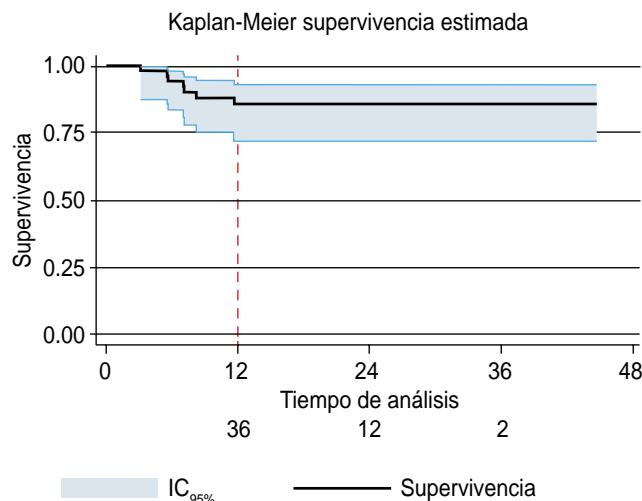


Figura 2: Supervivencia con el tratamiento con secukinumab, 4 pacientes suspenden el tratamiento en el primer año de tratamiento, mientras que el resto de pacientes continúan con el mismo.

el desarrollo del mismo. El paciente continuó con el tratamiento con secukinumab durante el ingreso de 15 días y fue al alta, en la consulta de dermatología cuando el paciente nos refirió que había tenido el infarto agudo de miocardio del cual estaba recuperado. Por otro lado, el paciente con más riesgo cardiovascular según dicho índice, no presentó ningún MACE.

En cuanto a la eficacia, 68% de los casos alcanzaron un PASI > 90. La media de PASI inicial cuando se inició tratamiento con secukinumab fue de 13.6 y la media final fue de 1.59 (*Figura 1*), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa. Entre los pacientes de los cuales disponíamos de un seguimiento de más de un año (35 pacientes), la media final del PASI fue 1.4, con 65% de los pacientes alcanzando PASI > 90. Hay que señalar que en ninguno de los casos se realizó periodo de lavado de fármaco previo antes de iniciar tratamiento con secukinumab.

Los pacientes que suspendieron el tratamiento con secukinumab, lo hicieron durante el primer año como muestra la tabla de supervivencia de Kaplan-Meier (*Figura 2*). La tasa de discontinuación fue baja, sólo cuatro sujetos suspendieron el fármaco, las causas fueron: falta de eficacia ($n = 1$), paniculitis por *S. aureus* ($n = 1$), urticaria aguda ($n = 1$), deseo del paciente ($n = 1$), esto supone una tasa de abandono del fármaco del 6.55% de la muestra.

DISCUSIÓN

La psoriasis y la ateroesclerosis comparten mecanismos inmunológicos de base. Muchos mediadores inflamatorios

se superponen en ambos procesos, por ejemplo, las células Th17 y la IL-17A, lo cual indica mecanismos patogénicos comunes a ambas entidades.²

Basado en esto y sabiendo que los pacientes con psoriasis tienen una tasa de eventos cardiovasculares más alta que la población general, se puede plantear investigar si esta asociación podría modificarse o, al menos, mantenerse en los pacientes tratados con secukinumab, así como un posible factor protector de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

En nuestro estudio no podemos confirmar ninguna de estas hipótesis. Dado el bajo riesgo de desarrollo de un MACE en sujetos tratados con secukinumab 300 mg (0.42/100 por año) en pacientes expuestos.³

Según los resultados obtenidos, la incidencia de MACE en nuestra serie sería casi tres veces más alta que lo reconocido en ensayos clínicos. Sin embargo, consideramos que no se trata de un dato del que se puedan sacar conclusiones por el número de pacientes (61) y que el evento se debiera a la casualidad; por otro lado, hay que destacar que el paciente continuó con el fármaco con buena evolución. Necesitaríamos un mayor número de sujetos y de tiempo de seguimiento para sacar datos concluyentes, y en ese caso sería interesante compararlo con la incidencia de MACES en población general en un periodo similar o en pacientes tratados con otros fármacos biológicos.

En términos de eficacia, nuestros resultados son similares a los publicados en los ensayos clínicos, alcanzando un PASI > 90 en 69% de nuestros pacientes.⁴

En cuanto a la seguridad del secukinumab, ya hay datos a cinco años,⁵ en los cuales no se describen efectos adversos diferentes a los descritos en los ensayos clínicos. En nuestro caso, la falta de eficacia, la urticaria y el deseo del paciente son efectos adversos descritos. Respecto al caso de la paniculitis por *S. aureus* no hemos encontrado un reporte similar descrito, aunque podría explicarse por el bloqueo de la IL-17 a nivel cutáneo que favorece la infección por *Candida* y *S. aureus*.

Queremos destacar una comunicación en un congreso reciente⁶ en relación con los beneficios de realizar ecografía en la arteria femoral para la detección de la ateroesclerosis subclínica. El estudio presentado por estos autores demuestra la superioridad con respecto a la realización de ultrasonido en la carótida; los autores sugieren que incluir este estudio ecográfico en el screening de nuestros pacientes con psoriasis podría mejorar la detección de aquéllos con más riesgo.⁶

CONCLUSIONES

En nuestro estudio obtuvimos resultados excelentes en cuanto eficacia y seguridad en nuestros pacientes tratados

con secukinumab; aunque un paciente desarrolló un MACE, no creemos que esté relacionado con la toma del fármaco.

Correspondencia:**Irene Salgüero Fernández**

E-mail: irenebsf@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonanad C, González-Parra E, Rivera R, Carrascosa JM, Dauden E, Olveira A et al. Clinical, diagnostic, and therapeutic implications in psoriasis associated with cardiovascular disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108: 800-808.
2. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2018; 79: 345-352.
3. Van de Kerkhof PMC et al. Secukinumab's pooled and long-term safety: analysis of 19 psoriasis clinical trials up to 5 years of treatment. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* 2018; 2: S18.
4. Armstrong AW, Papp K, Kircik L. Secukinumab: review of clinical evidence from the pivotal studies ERASURE, FIXTURE, and CLEAR. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9: S7-S12.
5. Bissonnette R, Luger T, Thaçi D, Toth D, Lacombe A, Xia S et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 1507-1514.
6. González-Cantero A. El Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) infraestima el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis. Estudio comparativo con la ecografía carotídea y femoral para detectar placas de ateroma. In: 46 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Palma de Mallorca, Spain. May 12 /2018. Resultados no publicados.