

Psoriasis pustulosa generalizada: revisión y consenso del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

Luis Puig^{1,2,3}, Jose-Manuel Carrascosa^{3,4,5}, Raquel Rivera^{6,7}, Eva Vilarrasa^{1,2,3}, Pablo de la Cueva^{7,8}, Anna López-Ferrer^{1,2,3}.

¹Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; ²IB-Sant Pau, Barcelona, España; ³Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España; ⁴Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ⁵Institut Germans Trias i Pujol, Badalona, España; ⁶Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ⁷Universidad Complutense, Madrid, España; ⁸Servicio de Dermatología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España.

Correspondencia:

Luis Puig

Email: lpuig@santpau.cat

Resumen

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad autoinflamatoria caracterizada por la presencia de pústulas primariamente estériles, con distribución generalizada, que cursa en forma de brotes que pueden asociarse a complicaciones potencialmente mortales. Espesolimab (Spevigo®) es el único tratamiento de la PPG (en brote y como mantenimiento) aprobado, y existen incertidumbres que justifican la elaboración de un consenso Delphi por parte del Grupo de Psoriasis (GPs) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) sobre el diagnóstico y tratamiento de esta rara enfermedad. Un panel de expertos, partiendo de una búsqueda bibliográfica en PubMed (desde 2014) diseñó un cuestionario estructurado con aseveraciones que fueron evaluadas (escala Likert de 1 a 7) por 38 expertos del GPs en dos rondas de consulta, entre octubre de 2024 y enero de 2025. Se alcanzó consenso (80% o más de acuerdo) en 50 de 70 aseveraciones, incluyendo la definición de brote, el cribaje de infecciones, los objetivos de tratamiento a medio y largo plazo y los criterios de inicio de tratamiento de mantenimiento. El presente consenso Delphi pretende servir de soporte a los clínicos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con PPG en nuestro medio.

Palabras clave

Psoriasis pustulosa generalizada; Delphi; consenso; diagnóstico; tratamiento; biológicos; espesolimab.

Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad autoinflamatoria rara caracterizada por la presencia de pústulas primariamente estériles, que frecuentemente confluyen y asientan sobre una base eritematosa, con distribución generalizada[1]. La prevalencia de la PPG varía entre estudios y poblaciones de referencia, con un rango comprendido entre 1 y 180 casos por millón de habitantes[2]. En España, la prevalencia e incidencia a 5 años de la PPG se estiman en 13 y 7 casos por millón de habitantes, respectivamente[3].

La PPG cursa en forma de brotes que pueden asociarse con manifestaciones sistémicas, alteraciones de laboratorio y complicaciones potencialmente mortales[4]. Hasta un 50% de los pacientes requieren hospitalización durante los brotes, con una duración aproximada de 2 semanas[5]. En un estudio de hospitalización por PPG en España la incidencia estimada en el periodo comprendido entre 2010 y 2015 fue de 3,18 casos por millón de habitantes-año, con una edad media al ingreso de 62,2 años; 6,1% de los pacientes requirieron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos y 4,8% murieron.[6] En un estudio japonés de 1516 pacientes ingresados la mortalidad fue superior en los tratados únicamente con corticoides (9%) que en los tratados con agentes biológicos (1%)[5].

La rareza de la PPG limita la experiencia de los clínicos y dificulta la evaluación de las distintas propuestas terapéuticas. Aunque en la PPG se han probado las alternativas terapéuticas disponibles para la psoriasis en placas moderada a grave, los resultados son irregulares y, en general, inferiores a los obtenidos en su indicación aprobada[7]. La aprobación de espesolimab (Spevigo®) para el tratamiento y la prevención de los brotes de la PPG ha relanzado el interés por la PPG y la necesidad de mejorar el conocimiento de los dermatólogos en esta enfermedad y consensuar las recomendaciones acerca de su manejo[8]. El propósito de este trabajo es establecer unas recomendaciones del Grupo de Psoriasis (GPs) de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) para el diagnóstico y tratamiento de la PPG mediante un consenso Delphi modificado.

Métodos

Un comité científico formado por 6 miembros del GPs, basándose en una búsqueda bibliográfica (PubMed desde 2014) diseñó un cuestionario estructurado que se sometió a dos rondas de consulta online (entre octubre de 2024 y enero de 2025) con participación de miembros del GPs con experiencia de haber atendido al menos a un paciente con PPG en los últimos 5 años. No todos los panelistas tenían experiencia directa en el uso de espesolimab, por lo que las respuestas a las aseveraciones correspondientes se basaron en la evidencia publicada y la experiencia colectiva del GPs presentada en las reuniones anuales del Grupo y publicada con posterioridad al desarrollo del Delphi[9]. Los panelistas evaluaron las aseveraciones del cuestionario mediante una escala Likert de 1 a 7, con tres categorías de respuesta: en desacuerdo (1 y 2), indiferente (3, 4, 5) y de acuerdo (6, 7). El nivel de acuerdo alcanzado se definió como unanimidad (100% de

expertos puntuando en la misma categoría), consenso ($\geq 80\%$) o ausencia de consenso ($< 80\%$). Ampersand Consulting desarrolló la plataforma web y ejerció como secretaria científica del proyecto, financiado por la AEDV.

Resultados

En la primera ronda del estudio Delphi se invitó a participar a todos los miembros del GPs. Un total de 39 expertos, incluyendo al comité científico, completaron el cuestionario de la primera ronda, y 38 en la segunda. Los panelistas incluyeron a 20 mujeres y 18 hombres, con representación de 12 Comunidades Autónomas, que constituyen el 89% de la población de España. El 92% de los panelistas trabajan en un centro que dispone de una consulta monográfica o unidad de psoriasis; el 26% de los expertos informó haber atendido a menos de 3 pacientes en los últimos 5 años, y el 32% señaló haber atendido a 5 o más pacientes durante dicho período.

Las 25 aseveraciones en las que no se alcanzó consenso en la primera ronda se sometieron a la segunda ronda, con la misma redacción o bien incluyendo modificaciones o desdoblamientos para facilitar la comprensión o evitar ambigüedades. Se alcanzó unanimidad o consenso en 50 de 70 aseveraciones, correspondientes a 52 ítems de 11 apartados. El resultado final del consenso Delphi se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados obtenidos en las rondas Delphi.

	Ronda	Med	%D	%I	%A	Resultado
A. Definición, clasificación y características clínicas de la PPG						
A1. La PPG es una enfermedad autoinflamatoria rara caracterizada por la presencia de pústulas primariamente estériles, que frecuentemente confluyen y asientan sobre una base eritematosa.	1	7	0	0	100	Unanimidad
A2. La PPG se puede presentar de forma aguda con pústulas diseminadas o de forma subaguda con un fenotipo anular, y puede o no asociarse con otras formas de psoriasis.	1	7	0	3	97	Consenso
A3. La PPG cursa en forma de brotes, que pueden acompañarse de manifestaciones sistémicas y alteraciones analíticas.	1	7	0	0	100	Unanimidad
A4. La PPG se diferencia de la <i>psoriasis cum pustulatione</i> * por la extensión ($>3\%$ BSA) y afectación de diversas regiones topográficas en la PPG. *Placa de psoriasis con alguna pústula	2	7	3	11	87	Consenso
A5. La PPG puede coexistir con formas localizadas acrales de psoriasis pustulosa.	2	7	0	5	95	Consenso
A6. Lesiones pustulosas acrales pueden estar presentes en los brotes de PPG y no excluyen su diagnóstico (alternativa)	1	7	0	8	92	Consenso
B. Definición de "brote"						
B1. En general, en un paciente diagnosticado de PPG, brote se define por la presencia de pústulas agrupadas o confluentes en más de una localización topográfica, o bien afectando $>3\%$ de la superficie corporal	2	5	11	42	47	Ausencia de consenso
B2a. En general, en un paciente diagnosticado de PPG, brote se define por la presencia de pústulas agrupadas o confluentes en más de una localización topográfica, o bien afectando $>5\%$ de la superficie corporal	2	7	3	8	89	Consenso
B2b. En general, en un paciente diagnosticado de PPG, brote se define por la presencia de pústulas agrupadas o confluentes en más de una localización topográfica, o bien afectando $>10\%$ de la superficie corporal *Nota: dada la falta de consenso en la aseveración B1 ($>3\%$ de la superficie) y observando que el porcentaje de acuerdo aumenta con la aseveración B2 ($>5\%$ de la superficie) en la primera ronda, se plantea una nueva aseveración con un porcentaje aún mayor ($>10\%$ de la superficie) en la segunda ronda	2	7	13	8	79	Ausencia de consenso
B3. En pacientes con enfermedad estable y sin lesiones, se considera como indicativo de brote la aparición repentina de pústulas agrupadas o confluentes, con o sin aparición de manifestaciones sistémicas.	1	6	0	15	85	Consenso

B4. En pacientes con mínima actividad de la enfermedad, se considera indicativo de brote el aumento (superior a la posible variabilidad habitual), en días o semanas, en la densidad o confluencia de las pústulas, la intensidad del eritema y la extensión o distribución de las lesiones, con o sin aparición de manifestaciones sistémicas.	1	7	0	10	90	Consenso
C. Diagnóstico y diagnóstico diferencial						
C1. El diagnóstico de la PPG se basa en la clínica, y debe complementarse con estudio histopatológico, analítico y microbiológico, con el fin de descartar otras posibilidades diagnósticas.	1	7	3	3	95	Consenso
Los estudios analíticos deben incluir:	1	7	0	0	100	Unanimidad
C2a. Hemograma completo (leucocitosis con neutrofilia).	1	7	0	0	100	Unanimidad
C2b. VSG.	1	7	0	8	92	Consenso
C2c. Proteinograma (hipoalbuminemia).	2	7	3	3	95	Consenso
C2d. Bioquímica estándar con estudio de función renal y hepática	1	7	0	0	100	Unanimidad
C2e. Iones (hipocalcemia).	1	7	0	10	90	Consenso
C2f. Proteína C reactiva.	1	7	0	0	100	Unanimidad
C2g. Urinálisis.	2	7	0	5	95	Consenso
C3. El estudio genético es útil pero no necesario para el diagnóstico de PPG ni para el inicio del tratamiento.	1	7	0	8	92	Consenso
C4. Los cultivos bacteriológicos y micológicos de las pústulas son útiles con fines de confirmación diagnóstica o de sobreinfección, para descartar una infección en un paciente febril con neutrofilia.	1	7	5	13	82	Consenso
C5. Los hemocultivos y la determinación de niveles de procalcitonina para son útiles con fines de confirmación diagnóstica o de sobreinfección, para descartar una infección en un paciente febril con neutrofilia.	2	7	0	3	97	Consenso
C5a. Los hemocultivos son útiles con fines de confirmación diagnóstica o de sobreinfección, para descartar una infección en un paciente febril con neutrofilia.	2	7	0	0	100	Unanimidad
C5b. La determinación de niveles de procalcitonina es útil con fines de confirmación diagnóstica o de sobreinfección, para descartar una infección en un paciente febril con neutrofilia.	2	7	3	13	84	Consenso
C6. En los brotes de PPG posiblemente desencadenados por fármacos debe tenerse en cuenta el diagnóstico diferencial con la AGE y la psoriasis paradójica inducida por inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes biológicos.	1	7	0	3	97	Consenso
D. Tratamiento del brote de PPG						
D1. La primera alternativa para el tratamiento del primer episodio de la enfermedad, a la espera de la confirmación del diagnóstico, son los corticoides orales (prednisona 0,5-1,0 mg/kg/día o su equivalente).	2	6	11	16	74	Ausencia de consenso
D2a. La primera alternativa para el tratamiento del brote de PPG es ciclosporina.	2	6	18	21	61	Ausencia de consenso
D2b. La primera alternativa para el tratamiento del brote de PPG es metotrexato o acitretina.	2	4	32	34	34	Ausencia de consenso
D3a. La primera alternativa para el tratamiento del brote de PPG en pacientes con psoriasis en placas son los tratamientos biológicos propios de la psoriasis en placas, aunque se trate de una utilización fuera de ficha técnica.	2	5,5	13	37	50	Ausencia de consenso
D3b. La primera alternativa para el tratamiento del brote de PPG en pacientes sin psoriasis en placas son los tratamientos biológicos propios de la psoriasis en placas, aunque se trate de una utilización fuera de ficha técnica.	2	4	32	39	29	Ausencia de consenso
D4. La primera alternativa para el tratamiento del brote de PPG es espesolimab.	1	7	3	15	82	Consenso
D5. La alternativa aprobada para el tratamiento del brote de PPG es espesolimab.	1	7	0	3	97	Consenso
E. Cribaje previo al tratamiento de la PPG en brote						
E1. En los pacientes en los que se plantee tratamiento de la PPG en brote debe llevarse a cabo el mismo estudio basal que en los pacientes con psoriasis moderada-grave candidatos a tratamiento sistémico.	1	7	3	13	85	Consenso
E2. Ante un paciente con brote de PPG grave (que requiere un manejo urgente por posible riesgo vital), no es preciso esperar al resultado de tuberculosis latente (p.e. IGRA) antes de iniciar el tratamiento sistémico.	2	7	3	5	92	Consenso

*Nota: La mediana del tiempo de reactivación de la tuberculosis latente con infliximab puede ser de 12 semanas, es decir, no viene de una semana demorar el inicio de tratamiento. Keane J. Rheumatology 2005; 44:714–720: • IFX: Median time to Dx since start of TNFi: 12 weeks. • ADA: Median time to onset of reactivation since start of TNFi: 16–24 weeks. • ETN: Median time to onset of tuberculosis: 46 weeks. El objetivo es conocer si el resultado del IGRA (Quantiferon) en todo caso determinará el tratamiento del brote de PPG y, por este motivo, es preciso esperar el resultado, o no.						
F. Objetivos del tratamiento a corto plazo (1-4 semanas)						
Los objetivos del tratamiento a corto plazo deben ser:	2	7	0	5	95	Consenso
F1. Lograr una eliminación rápida y sostenida del eritema.						
F2. Lograr una eliminación rápida y sostenida de las costras.	2	6	13	16	71	Ausencia de consenso
F3. Lograr una eliminación rápida y sostenida de las pústulas.	1	7	0	0	100	Unanimidad
F4. Aliviar rápidamente los síntomas sistémicos.	1	7	0	3	97	Consenso
G. Tratamiento de mantenimiento						
G1. La elección de realizar un tratamiento de mantenimiento debe ser personalizada, en función de la evolución tras el primer brote.	1	7	0	8	92	Consenso
G2. Debe plantearse tratamiento de mantenimiento cuando persista actividad clínica.	1	7	0	3	97	Consenso
G3. Si se constata respuesta de un brote a un tratamiento biológico, puede plantearse su continuación como tratamiento de mantenimiento, evaluando periódicamente el grado de control de la enfermedad.	1	7	3	3	95	Consenso
G4. La mejor opción para el mantenimiento es el tratamiento con acitretina.	2	5	13	50	37	Ausencia de consenso
G5. La mejor opción para el mantenimiento es el tratamiento con ciclosporina.	2	2	84	8	8	Consenso (en desacuerdo)
G6. La mejor opción para el mantenimiento es el tratamiento con metotrexato.	2	3	47	39	13	Ausencia de consenso
G7. La mejor opción para el mantenimiento son los tratamientos biológicos aprobados en psoriasis en placas	2	6	8	26	66	Ausencia de consenso
G8. La mejor opción para el mantenimiento es el tratamiento con espesolimab.	2	7	0	5	95	Consenso
G9a. En pacientes en tratamiento de mantenimiento, cuando se presenta un brote debe instaurarse tratamiento del brote con espesolimab iv y cambiar el tratamiento de mantenimiento a otra alternativa terapéutica.	2	6	5	18	76	Ausencia de consenso
G9b. En pacientes en tratamiento de mantenimiento, cuando se presenta un brote debe instaurarse tratamiento del brote con espesolimab iv y cambiar el tratamiento de mantenimiento a espesolimab sc.	2	7	0	16	84	Consenso
G9c. En pacientes en tratamiento de mantenimiento, cuando se presenta un brote debe instaurarse tratamiento del brote con espesolimab iv y seguir el tratamiento de mantenimiento.	2	6	18	16	66	Ausencia de consenso
G10. En pacientes en tratamiento de mantenimiento que hayan presentado más de 1 brote anual, se recomienda sustituirlo por espesolimab sc (con inducción), sin esperar a un nuevo brote.	2	7	0	13	87	Consenso
G11. En pacientes en tratamiento de mantenimiento que hayan presentado más de 2 brotes anuales, se recomienda sustituirlo por espesolimab sc (con inducción), sin esperar a un nuevo brote.	1	7	0	13	87	Consenso
G12. En pacientes en tratamiento de mantenimiento con menos de un brote anual, puede ser preferible esperar a que aparezca un brote, iniciando tratamiento del mismo con espesolimab iv, seguido de tratamiento de mantenimiento con espesolimab sc (sin inducción).	2	7	0	5	95	Consenso
G13. El tratamiento de mantenimiento debe controlar la PPG y prevenir los brotes.	1	7	3	0	97	Consenso
H. Tratamiento de la psoriasis en placas concomitante						
H1. La presencia de psoriasis en placas no modifica la respuesta de la GPP al tratamiento con espesolimab, pero no existen datos sobre la eficacia de este tratamiento sobre la psoriasis en placas.	1	6	0	15	85	Consenso
H2. El tratamiento de la psoriasis en placas concomitante (o la psoriasis pustulosa localizada acral) debe ser adecuado a la intensidad de la enfermedad, con independencia de la actividad de la GPP.	2	7	3	0	97	Consenso
H3. Cuando se requiera tratamiento combinado por la coexistencia de las psoriasis en placas o psoriasis pustulosa localizada acral con GPP deben	1	7	0	3	97	Consenso

valorarse especialmente los aspectos de seguridad (riesgo de infecciones, comorbilidades o fragilidad del paciente).						
I. Objetivos del tratamiento a largo plazo						
Los objetivos del tratamiento a largo plazo deben ser:	1	7	0	0	100	Unanimidad
I1. Ausencia de pústulas.						
I2. Ausencia de eritema.	1	7	0	5	95	Consenso
I3. Ausencia total de lesiones.	1	7	0	13	97	Consenso
I4. Prevención de brotes.	1	7	0	3	97	Consenso
I5. En pacientes con comorbilidades es necesaria una valoración multidisciplinar en el control a largo plazo.	1	7	3	8	90	Consenso
J. Inmunogenicidad						
J1. En base a la evidencia actual, la inmunogenicidad influye en la eficacia y seguridad de espesolimab a largo plazo en el caso de tratamiento intermitente.	2	6	8	21	71	Ausencia de consenso
K. Uso en poblaciones especiales						
K1. En el tratamiento de mujeres embarazadas el uso de tratamiento biológico quedará restringido al 1er y 2o trimestre de gestación.	2	7	8	8	84	Consenso
K2. El tratamiento de mujeres embarazadas que requiera el uso de tratamiento biológico durante el 3er trimestre de gestación implicará un retraso en la vacunación con vacunas vivas del recién nacido hasta los 6 meses de edad.	1	7	0	5	95	Consenso
K3a. El tratamiento del brote de PPG en niños de menos de 12 años se debe hacer con tratamientos aprobados para la psoriasis.	2	6	3	18	79	Ausencia de consenso
K3B. El tratamiento del brote de PPG en niños de menos de 12 años se debe hacer con espesolimab fuera de ficha técnica.	2	5	26	26	47	Ausencia de consenso

Abreviaturas: A: acuerdo, D: desacuerdo, I: indiferente; sc: subcutáneo; AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis; BSA: Body Surface Area (área de superficie corporal); IGRA: Interferon gamma Release Assay; iv: intravenoso; Med: mediana; PPG: psoriasis pustulosa generalizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Discusión

Definición, clasificación y características clínicas de la psoriasis pustulosa generalizada

Las aseveraciones en este apartado fueron objeto de consenso en todos los casos, y concuerdan con directrices y consensos internacionales de reciente publicación[10–13].

Definición de brote

En la literatura revisada el brote (“flare”) de PPG se define de forma implícita, no existiendo un criterio uniforme en cuanto a la dinámica ni la superficie corporal afectada. En un ensayo clínico un criterio de inclusión fue la afectación de por lo menos un 5% de superficie corporal afectada por eritema con pústulas[14]. El consenso de los panelistas fue acorde con esta definición. En estudios de seguimiento a largo plazo la mayoría (60-80%) de los pacientes con PPG presentan un solo brote, habitualmente de 2 a 5 semanas de duración, pero un tercio de los pacientes presentan lesiones pustulosas persistentes (localizadas, anulares o generalizadas) entre brotes pese a mantener el tratamiento que resolvió el brote, y la mayoría de pacientes presentan rebrotes pustulosos leves al intentar retirar el tratamiento o exponerse a diversos posibles desencadenantes[4]. También existió consenso en definir como brote la aparición repentina de pústulas agrupadas o confluentes, o bien el aumento en días o semanas de la densidad o confluencia de las pústulas, la intensidad del eritema y

la extensión o distribución de las lesiones, con o sin aparición de manifestaciones sistémicas.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Los panelistas expresaron consenso o unanimidad en todos los apartados de este bloque, de acuerdo con un consenso internacional[11]. El estudio histopatológico contribuye en gran medida al diagnóstico de la PPG, pero en situaciones de potencial riesgo vital el tratamiento no debería diferirse hasta que los resultados estuvieran disponibles[12,13]. El estudio genético es informativo, pero no necesario para el diagnóstico de la PPG[12].

Tratamiento del brote de PPG

En este apartado sólo se alcanzó consenso en la indicación de espesolimab (Spevigo®) para el tratamiento de la PPG en brote en adultos y adolescentes a partir de 12 años[15]; los detalles de la discusión se recogen en el recuadro adjunto (Tabla 2)[7,14,16–18].

Tabla 2. Comentarios y discusión de los panelistas sobre el tratamiento de los brotes de PPG.

En el primer episodio de la enfermedad, a la espera de la confirmación del diagnóstico, pueden emplearse corticoides orales (prednisona 0,5-1,0 mg/kg/día o su equivalente), pero esta aseveración no alcanzó el consenso (74% de acuerdo) como primera alternativa de tratamiento. Tampoco se alcanzó consenso en el tratamiento de la PPG en brote con agentes biológicos aprobados en la psoriasis vulgar y (en algunos países) como tratamiento de los brotes de PPG[7]; otros tratamientos sistémicos no se aconsejan por razones de seguridad[16] o lentitud en la instauración del posible efecto terapéutico. En cualquier caso, la mayoría de los estudios publicados corresponden a series de casos o ensayos abiertos sin que se hayan estandarizado las medidas de resultado[16].

El concepto de “brote” no se especifica en la ficha técnica de espesolimab, pero en el ensayo clínico EFFISAYIL-1 los criterios de inclusión eran la presencia de un brote de intensidad moderada a grave, definido por un GPPGA total ≥ 3 , aparición o empeoramiento de las pústulas, una subescala de ≥ 2 , y $\geq 5\%$ de área corporal con eritema y presencia de pústulas[14]. En España la financiación del tratamiento se restringe a pacientes que tengan una puntuación GPPGA global ≥ 3 en el momento del inicio del tratamiento[17]. Para el tratamiento de los brotes de PPG se administra espesolimab a la dosis de 900mg en infusión intravenosa, que puede repetirse al cabo de una semana “si los síntomas del brote persisten”[15]. En el ensayo clínico se podía administrar una segunda dosis de 900 mg al día 8 cuando el GPPGA global y en la subescala de pústulas era ≥ 2 [14]. En el estudio EFFISAYIL-1, 19 de 35 pacientes tratados con espesolimab dejaron de tener pústulas a la semana de la infusión[14], y 21 no tenían pústulas a la semana 12: 15 de los 23 que recibieron una sola dosis y seis de los 12 que recibieron una segunda dosis al cabo de una semana[18]. Seis de los 53 pacientes incluidos en el estudio tuvieron un nuevo brote en las 12 semanas de seguimiento, que en cinco de ellos fue tratado con una infusión de espesolimab, consiguiendo el aclaramiento completo de las pústulas[18].

Cribaje previo al tratamiento de la PPG en brote

Las dos aseveraciones de este bloque fueron objeto de consenso. El tratamiento con fármacos biológicos o potencialmente inmunosupresores está contraindicado en pacientes con infección activa, y es bien conocido el papel de la IL-36 en la defensa frente a la tuberculosis y otras infecciones bacterianas[19]. En pacientes con brotes graves de PPG no es recomendable retrasar el inicio del tratamiento hasta disponer de los resultados del cribaje de tuberculosis, siempre y cuando no exista evidencia de tuberculosis activa[20].

Objetivos del tratamiento a corto plazo (1-4 semanas)

En este apartado se alcanzó unanimidad en priorizar la eliminación rápida y sostenida de las pústulas, que se considera el principal parámetro de respuesta clínica[21]; las costras se consideran una lesión residual. A diferencia de un consenso global recientemente publicado[21], en nuestro Delphi no se plantearon objetivos de respuesta a 2-3 días, plazo que tal vez sea demasiado optimista; los síntomas de la GPP (dolor, prurito) no se incluyeron entre las aseveraciones del presente estudio por su carácter subjetivo, y las alteraciones de los anejos son poco frecuentes, aunque pueden ser muy relevantes desde el punto de vista de la calidad de vida de los pacientes.

Tratamiento de mantenimiento

Hubo consenso entre los panelistas en la necesidad de personalizar el tratamiento cuando persista actividad clínica de la PPG después de controlar el brote, continuando el tratamiento que haya sido efectivo; espesolimab es el único fármaco aprobado con esta indicación y debe evitarse la ciclosporina. No existen tratamientos de mantenimiento que prevengan completamente los brotes de PPG; 10% de los pacientes tratados con espesolimab a la dosis aprobada durante 48 semanas presentaron un nuevo brote (en todos los casos durante las primeras 4 semanas de tratamiento), frente a 52% de los pacientes que recibieron placebo[22]. No existe información suficiente sobre el posible efecto de la carga terapéutica previa (e.g. mantenimiento con tratamientos sistémicos o biológicos) en cuanto a la prevención de los brotes con espesolimab.

La mayoría de los pacientes con PPG presentan menos de un brote al año[23], por lo que debe considerarse tratamiento de mantenimiento después del segundo brote y cuando el intervalo entre brotes sea inferior a un año. En los pacientes sometidos a tratamiento de mantenimiento que hayan presentado hasta un máximo de un brote intercurrente al año (efectividad parcial), existió consenso en la necesidad de tratar el brote de PPG con espesolimab iv y cambiar el tratamiento de mantenimiento a espesolimab sc. En pacientes en tratamiento de mantenimiento con antecedentes de más de un brote anual (fracaso) se recomienda cambiar el tratamiento de mantenimiento a espesolimab sc sin esperar a que aparezca un nuevo brote. No existe todavía información suficiente

sobre la respuesta a espesolimab iv en pacientes con brote pese a mantenimiento con espesolimab sc.

Tratamiento de la psoriasis en placas concomitante

Se alcanzó consenso en todas las aseveraciones de este apartado; el tratamiento de la psoriasis en placas (o la psoriasis pustulosa localizada acral, en la que espesolimab no se ha demostrado efectivo[24]) concomitante debe plantearse de forma independiente del tratamiento de la PPG.

Objetivos del tratamiento a largo plazo

Existió amplio consenso o unanimidad en considerar como objetivos a largo plazo la completa ausencia de lesiones elementales de la PPG y la prevención de los brotes.

Inmunogenicidad

No se alcanzó consenso en este apartado. Cuando se emplean tratamientos biológicos, la inmunogenicidad del fármaco empleado, dependiendo de la vía de administración, puede ser un condicionante del mantenimiento de su eficacia, especialmente en caso de tratamiento intermitente o a demanda[25]. En el caso de espesolimab se han detectado anticuerpos antifármaco en el 46% de pacientes que recibieron al menos una dosis de espesolimab iv, con una latencia de mediana de 2,3 semanas[14]. Se han detectado reducciones significativas de las concentraciones plasmáticas de espesolimab en pacientes con títulos de ADA ≥ 4000 , aunque no está claro su posible impacto sobre la eficacia o seguridad del fármaco [26,27]. Tampoco hay datos suficientes en el caso de la administración por vía subcutánea.

Uso en poblaciones especiales

Hubo consenso en evitar el uso de tratamiento biológico (incluyendo espesolimab) en embarazadas, y restringir su uso, cuando sea necesario administrarlo por la gravedad de la enfermedad, al primer y segundo trimestre de gestación.

No se alcanzó consenso en cuanto al tratamiento en pacientes pediátricos de hasta 12 años, aunque la mayoría de panelistas (79%) fue favorable a emplear tratamientos biológicos de la psoriasis con indicación pediátrica, más que espesolimab fuera de ficha técnica.

Conclusiones

El presente documento recoge el consenso del GPs, basado en un proceso Delphi, sobre el diagnóstico, diagnóstico diferencial, curso clínico y tratamiento de la PPG.

Se alcanzó consenso en la definición de brote de PPG basada en la superficie corporal afectada o la variación en la intensidad de las manifestaciones clínicas.

El cribaje de infecciones y comorbilidades previo al tratamiento de la PPG debe ser el mismo que para la psoriasis en placas moderada-grave. Se deben descartar infecciones activas y tuberculosis latente, pero el posible tratamiento de ésta no debe retrasar el inicio del tratamiento de la PPG. El tratamiento con espesolimab en embarazadas y pacientes pediátricos fuera de ficha técnica debe abordarse de forma individualizada.

Espesolimab es el único tratamiento de mantenimiento aprobado para la PPG; en el presente consenso se definieron los criterios para iniciarlo.

El presente estudio presenta las limitaciones inherentes a la metodología Delphi, en la que el consenso se sustenta principalmente en la experiencia y conocimiento de los participantes, que en el presente caso han sido un número considerable de especialistas de ámbito hospitalario con representación de 12 Comunidades Autónomas. La aplicación de las recomendaciones del consenso deberá individualizarse en el contexto de cada paciente y de las posibles limitaciones de acceso de los diferentes integrantes del sistema sanitario español.

Financiación

El proyecto ha sido financiado por la AEDV con una beca sin restricciones de Boehringer Ingelheim. Ningún miembro de la compañía ha participado en el desarrollo del proyecto, la discusión o la redacción del contenido.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a los miembros del GPs su participación como panelistas y sus contribuciones al documento: Ofelia Baniandrés Rodríguez, Isabel Belinchón, Elena Canal García, Noemí Eiris Salvado, Marta Ferran, Manuel Galán Gutiérrez, Álvaro González Cantero, Celia Horcajada Reales, Rosario Fátima Lafuente Urrez, Mar Llamas, José Luis López Estebaranz, Elena Martínez Lorenzo, Javier Mataix Díaz, Francisco Javier Melgosa Ramos, Carlos Muñoz Santos, Silvia Pérez Barrio, Beatriz Pérez Suárez, Miquel Ribera Pibernat, Josep Riera Monroig, Lourdes Rodríguez Fernández Freire, Alberto Romero Maté, Mónica Roncero Riesco, José Carlos Ruiz Carrascosa, Diana Patricia Ruiz Genao, Ricardo Ruiz-Villaverde, Laura Salgado-Boquete, Sergio Santos Alarcón, Luca Schneller-Pavelescu, M Caridad Soria Martínez, Rosa Taberner Ferrer.

Ampersand Consulting desarrolló la plataforma web y ejerció como secretaria científica del proyecto.

Conflicto de intereses

LP ha participado en ensayos clínicos y/o percibido honorarios de consultoría o patrocinio de asistencia a congresos por parte de AbbVie, Almirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Fresenius-Kabi, Horizon, J&J Innovative Medicine, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Samsung-Bioepis, STADA, Sun-Pharma, and UCB.

J-M C ha participado en ensayos clínicos y/o percibido honorarios de consultoría o patrocinio de asistencia a congresos por parte de AbbVie, Almirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galderma, J&J Innovative Medicine, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sandoz y UCB.

RR ha recibido honorarios por asesorías, ponencias y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por: Abbvie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Incyte, Janssen, LEO Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz y UCB.

EV ha participado en ensayos clínicos y/o percibido honorarios de consultoría o patrocinio de asistencia a congresos por parte de AbbVie, Acetryn, Almirall, Amgen, Biofrontera, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Galderma, Incyte, J&J Innovative Medicine, Leo-Pharma, Lilly, Moonlake, Novartis, Pfizer, Sandoz y UCB.

PC ha participado como asesor y/o investigador y/o ponente de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, Almirall, Amgen, Astellas, Beiersdorf, Biogen,

BMS, Boehringer, Celgene, Gebro, Johnson&Johnson, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, SVR, Takeda, UCB.

A L-F ha participado en ensayos clínicos y/o percibido honorarios por consultoría o patrocinio de asistencia a congresos por parte de AbbVie, Almirall, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, J&J Innovative Medicine, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Takeda y UCB.

Referencias

- [1] Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2017;31:1792–9. <https://doi.org/10.1111/jdv.14386>.
- [2] Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P de la, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther* 2023;13:673–88. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00881-0>.
- [3] Vilarraza E, Rivera R, Eiris N, Carretero G, de la Cueva P, Carrascosa JM. Approach to the epidemiology, disease management, and current challenges in the management of generalized pustular psoriasis through a survey conducted among Spanish dermatologists. *Actas Dermosifiliogr* 2023;S0001-7310(23)00854-2. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.10.022>.
- [4] Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:21–9. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00654-z>.
- [5] Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Shimizu S, Fushimi K, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:1266–74. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.008>.
- [6] Montero-Vilchez T, Grau-Perez M, Garcia-Doval I. Epidemiology and Geographic Distribution of Generalized Pustular Psoriasis in Spain: A National Population-Based Study of Hospital Admissions from 2016 to 2020. *Actas Dermosifiliogr* 2023;114:97–101. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.09.012>.
- [7] Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022;23:51–64. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00658-9>.
- [8] Kearns DG, Chat VS, Zang PD, Han G, Wu JJ. Review of treatments for generalized pustular psoriasis. *J Dermatol Treat* 2021;32:492–4. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1682502>.
- [9] Canal-García E, Del Alcázar-Viladomiu E, Izu RM, Llamas-Velasco M, Alcántara-González J, Ballano-Ruiz A, et al. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis Flares: An Observational, Retrospective, and Multicenter Study of Effectiveness and Safety in Real-World Clinical Practice. *Int J Dermatol* 2025. <https://doi.org/10.1111/ijd.17795>.
- [10] Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018;45:1235–70. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14523>.
- [11] Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, et al. Generalized pustular psoriasis: A global Delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2023;37:737–52. <https://doi.org/10.1111/jdv.18851>.
- [12] Choon SE, van de Kerkhof P, Gudjonsson JE, de la Cruz C, Barker J, Morita A, et al. International Consensus Definition and Diagnostic Criteria for Generalized Pustular Psoriasis From the International Psoriasis Council. *JAMA Dermatol* 2024. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2024.0915>.

- [13] Armstrong AW, Elston CA, Elewski BE, Ferris LK, Gottlieb AB, Lebwohl MG, et al. Generalized Pustular Psoriasis: A Consensus Statement from the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2023;S0190-9622(23)02969-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.09.080>.
- [14] Bachelez H, Choon S-E, Marrakchi S, Burden AD, Tsai T-F, Morita A, et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:2431–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111563>.
- [14] Spevigo Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_en.pdf. [acceso 20.02.2025].
- [16] Puig L, Fujita H, Thaçi D, Zheng M, Hernandez Daly AC, Leonardi C, et al. Current Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Narrative Summary of a Systematic Literature Search. *Dermatol Ther* 2024;14:2331–78. <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01230-z>.
- [16] Acuerdos de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 243 de 21 de febrero de 2024. https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_243.pdf [acceso 20.02.2025].
- [18] Elewski BE, Lebwohl MG, Anadkat MJ, Barker J, Ghoreschi K, Imafuku S, et al. Rapid and sustained improvements in Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment scores with spesolimab for treatment of generalized pustular psoriasis flares in the randomized, placebo-controlled Effisayil 1 study. *J Am Acad Dermatol* 2023;89:36–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.040>.
- [19] Sugiura K, Fujita H, Komine M, Yamanaka K, Akiyama M. The role of interleukin-36 in health and disease states. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2024;38:1910–25. <https://doi.org/10.1111/jdv.19935>.
- [20] Hackley M, Thampy D, Waseh S, Feldman SR, Blauvelt A, Weinberg JM, et al. Increased risk of severe generalized pustular psoriasis due to tuberculosis screening delay for spesolimab initiation. *J Am Acad Dermatol* 2024;90:408–10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.09.078>.
- [21] Barker JN, Casanova E, Choon SE, Foley P, Fujita H, Gonzalez C, et al. Global Delphi consensus on treatment goals for generalised pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2025;ljae491. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljae491>.
- [22] Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2023;402:1541–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01378-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01378-8).
- [23] Puig L, Izu Belloso R, Rivera-Díaz R, Mollet Sánchez J, Rodríguez Fernández-Freire L, Sahuquillo-Torralba A, et al. A Non-Interventional, Multicenter Study to Characterize the Socio-Demographics, Clinical Characteristics, and Management of Generalized Pustular Psoriasis Patients in Spain: IMPULSE Study. *Dermatol Basel Switz* 2024;240:778–92. <https://doi.org/10.1159/000540019>.
- [24] Mrowietz U, Burden AD, Pinter A, Reich K, Schäkel K, Baum P, et al. Spesolimab, an Anti-Interleukin-36 Receptor Antibody, in Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results of a Phase IIa, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Dermatol Ther* 2021;11:571–85. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00504-0>.
- [25] Tsakok T, Rispens T, Spuls P, Nast A, Smith C, Reich K. Immunogenicity of biologic therapies in psoriasis: Myths, facts and a suggested approach. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2021;35:329–37. <https://doi.org/10.1111/jdv.16980>.
- [25] Spevigo(R)(spesolimab-sbzo) injection, for subcutaneous or intravenous use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761244s003lbl.pdf. [acceso 20.02.2025].
- [27] Bernardo D, Thaçi D, Torres T. Spesolimab for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *Drugs* 2024;84:45–58. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01988-0>.