

Terapéutica biológica en la psoriasis

A. Vila, R. Taberner, C. Nadal

Introducción

La psoriasis es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que afecta al 2% de la población y supone un importante impacto físico y emocional en la calidad de vida de los que la padecen. Se acompaña de una artropatía psoriásica entre el 5 y el 36% de los casos y hasta un 25% de los pacientes presentan una psoriasis moderada o grave que requiere tratamiento sistémico o con fototerapia¹. Hasta el momento no hay ningún tratamiento curativo; por tanto, el propósito es minimizar la extensión y la gravedad de la enfermedad hasta el punto que no altere sustancialmente la calidad de vida del paciente. Los tratamientos sistémicos clásicos disponibles (metotrexato, acitretina y ciclosporina) y la fototerapia se asocian a potenciales efectos secundarios graves, sobre todo en tratamientos prolongados, y por ello se utilizan de forma rotatoria, combinada o secuencial, para disminuir el riesgo de toxicidad. La terapia biológica es el último eslabón terapéutico incorporado y ha supuesto, en cierta forma, una revolución en cuanto al modo de enfocar el manejo de los pacientes.

Etiopatogenia de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad multifactorial, en la que intervienen la acción conjunta de numerosos genes y una serie de factores desencadenantes (estrés, infecciones, fármacos, factores hormonales,...) capaces de propiciar o exacerbar un brote previo de psoriasis en los individuos predispuestos. Los mecanismos patogénicos por los cuales la situación previa daría lugar a la psoriasis clínica son parcialmente conocidos y se ha reconocido el papel de las células T como principales efectoras en la patogenia de la enfermedad, de modo que actualmente existe cierta unanimidad en considerar la psoriasis como una enfermedad inmunológica mediada por células T. El resultado final de la reacción inmune celular da lugar a una hiperproliferación epidérmica y queratinización alterada, angiogénesis y proliferación vascular, así como a una infiltración por células inflamatorias, que en la clínica se traduciría en la formación de la placa de psoriasis.

Formas de valoración de la psoriasis

En la última década se han realizado numerosos estudios clínicos de fase I-III con fármacos biológicos para la psoriasis. Los índices más utilizados para analizar la respuesta al tratamiento son el PASI (Psoriasis Area and Severity Index), la evaluación del PGA (Physician's Global Assessment) y el índice de calidad de vida dermatológico (DLQI: Dermatology Life Quality Index). El PASI es un valor numérico que oscila entre 0 y 72 y mide el porcentaje de superficie afectada, la descamación, el eritema y la infiltración de las lesiones. Permite evaluar el grado de afectación, la respuesta al tratamiento y monitorizar la evolución del paciente con el tiempo y su respuesta a diferentes tratamientos, y hoy en día se ha convertido en el "patrón oro" de los ensayos clínicos. En la mayoría de los estudios clínicos realizados con fármacos biológicos se define el PASI superior a 10 ó 12 como criterio de inclusión definitorio de una psoriasis moderada a grave. El objetivo principal de los estudios es conocer el porcentaje de pacientes que alcanza por lo menos el 75% de mejoría de su PASI (PASI 75).

Indicaciones y contraindicaciones

Los fármacos biológicos aprobados para el tratamiento de la psoriasis son efalizumab, infliximab, etanercept y adalimumab. Están indicados en pacientes adultos con una psoriasis en placas moderada o grave, que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran, otra terapia sistémica, incluyendo ciclosporina, metotrexato o PUVA. Las contraindicaciones son las mismas que para las enfermedades reumatológicas.

Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado antiCD11a que interfiere en la unión LFA-1/ICAM-1, la cual ocurre en diversos puntos del mecanismo patogénico de la psoriasis. Ello se traduce en un bloqueo de la activación de linfocitos T "vírgenes" en el ganglio, pero también, interfiere en la circulación y migración de los linfocitos T efectoras de memoria a la piel, bloquea la reactivación de dichos linfocitos T

- Unidad de Dermatología. Hospital Son Llatzer. Palma

en el foco inflamatorio e interfiere en la adhesión del linfocito T con el queratinocito en la epidermis.

Es el único fármaco biológico que se dispensa de forma ambulatoria. Es autoadministrado por el paciente de forma subcutánea. La primera dosis es de 0,7 mg/kg y después de 1 mg/kg semanalmente, hasta la semana 12 en la que se evalúa la respuesta. Si ésta no es la esperada, se debe suspender el tratamiento, con un solapamiento con el nuevo fármaco que se indique para prevenir un posible rebote de la enfermedad. En pacientes con buena respuesta se mantendrá el tratamiento, aunque también cabe la posibilidad de suspenderlo en cualquier momento, y reiniciarlo tras la reaparición de la enfermedad dado que la tasa de respuesta posterior es similar a la inicial. Se debe realizar una analítica básica mensual durante los tres primeros meses y luego cada tres meses durante el tratamiento continuado.

Respecto a la eficacia del fármaco, los estudios iniciales realizados en más de 3500 pacientes han demostrado que el porcentaje de pacientes que alcanzan un PASI ≥ 75 es de entre un 22 y un 39% (frente a un 2 y un 5% en el grupo placebo) y el PASI ≥ 50 se obtiene entre un 52 y un 61% (frente a un 14 y un 16% en el grupo placebo), con grados de eficacia obtenidos en el PGA y en los cuestionarios de calidad de vida similares. Las diferencias son significativas en relación a placebo ya entre la semana 2 y 4²⁻⁶. En el estudio CLEAR el tiempo medio de recidiva, tras la suspensión de efalizumab, es de 58 días y el retratamiento durante 12 semanas restablece el control de la enfermedad, con una mejoría media del PASI del 62,3%⁶. Un estudio realizado a lo largo de tres años ha demostrado que en terapia continua efalizumab mantiene la respuesta e incluso puede mejorar con el tiempo⁷.

Los estudios clínicos y la experiencia tras su comercialización han demostrado que se trata de un fármaco seguro, aunque los datos son más limitados en términos del número de pacientes tratados y la duración del tratamiento que los disponibles sobre las terapias con anti-TNF. Es un fármaco bien tolerado, no hepatotóxico ni nefrotóxico, y con un bajo riesgo de efectos adversos graves. Respecto al riesgo de infecciones, los análisis de seguridad a largo plazo demuestran que no aumenta su incidencia comparado con placebo. Si aparecen, suelen ser leves y no requieren interrumpir el tratamiento. No se ha detectado evidencia de infecciones oportunistas ni de reactivación de la tuberculosis. En los diferentes estudios, la incidencia de neoplasias malignas fue similar en las cohortes de

efalizumab y de placebo. Durante las primeras semanas de tratamiento puede aparecer un cuadro pseudo-gripal autolimitado. También pueden detectarse alteraciones hematológicas frecuentes como leucocitosis y linfocitosis; y más raras como la plaquetopenia, que suele aparecer entre la semana 8 y 12 y puede ser grave. Otros efectos secundarios conocidos son los cutáneos, en forma de una erupción de pápulas inflamatorias transitorias en cuello, pliegues y tronco, que no precisa la interrupción del tratamiento; de forma más rara, puede aparecer un brote inflamatorio generalizado de psoriasis, que requiere añadir un nuevo fármaco o bien suspender efalizumab. En un 6% de casos se han detectado anticuerpos antiefalizumab, los cuales no se relacionan con pérdida de eficacia ni efectos adversos.

Etanercept

Es una proteína recombinante completamente humana y dimérica, obtenida por la fusión de dos receptores solubles (p75) humanos naturales del TNF y la fracción constante (Fc) de una IgG1 humana.

Actúa mediante la unión reversible, competitiva, tanto al TNF- α como al TNF- β libre circulante y unido a membrana, evitando así su unión a los receptores específicos en la superficie celular de las células diana, lo cual conlleva la inhibición de la acción proinflamatoria del TNF. De esta manera, refuerza el mecanismo natural de inhibición del TNF, imitando el sistema de regulación fisiológico con dos ventajas añadidas: mayor afinidad y vida media más prolongada en plasma que los receptores solubles fisiológicos.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 50 mg dos veces por semana administrados por el paciente por vía subcutánea y durante 12 semanas, dado que se obtienen mejores porcentajes de eficacia y mayor rapidez de acción, sin aumentar la toxicidad. En ese momento se evaluará la respuesta; si es superior al 75% se puede reducir la dosis a 25 mg dos veces por semana o 50mg una vez por semana y si es entre el 50-75%, dependerá del criterio médico la decisión de mantener la dosis o reducirla. El tratamiento se mantendrá hasta un máximo de 24 semanas; con posibilidad de repetirlo en un futuro, dado que los diferentes ciclos de tratamiento demuestran tasas similares de respuesta; no obstante, la tendencia es a utilizarlo como tratamiento de mantenimiento. Al interrumpir el fármaco no se ha descrito un efecto rebote y el tiempo de reaparición de las lesiones es variable, aunque suele ser alrededor de los tres meses.

Su eficacia se ha corroborado en múltiples estudios. En un estudio realizado a 652 pacientes, se observó que a las 24 semanas, el 44% de los pacientes tratados con 25 mg dos veces a la semana y el 59% de los pacientes con 50 mg de etanercept dos veces a la semana habían alcanzado el PASI 75, siendo la mejora ya evidente en la segunda semana de tratamiento⁸.

Los estudios indican que la reducción de la dosis de etanercept de 50 mg dos veces por semana a 25 mg dos veces por semana tras 12 semanas de tratamiento no supone un deterioro del control de la enfermedad en la semana 24. En el estudio que lo refleja, a las 12 semanas de tratamiento con 50 mg dos veces por semana, el 49% de los pacientes ha conseguido un PASI 75; y tras la reducción de la dosis, el 54% logró un PASI 75 en la semana 24, lo que demuestra el mantenimiento de la respuesta⁹. Los resultados a las 48 semanas en un estudio en fase III de 2 años de duración con etanercept 50 mg dos veces por semana demuestran la eficacia a largo plazo de la dosis mayor, sin aumento del riesgo de efectos adversos durante el tratamiento prolongado. A las 12 semanas del tratamiento con 50 mg dos veces por semana, se registró una respuesta PASI 75% en el 47% de los pacientes. Después de mantener el tratamiento durante 36 semanas más, el 63% de los pacientes logró una respuesta PASI 75¹⁰.

Es un fármaco bien tolerado en la mayoría de pacientes. No existen diferencias significativas con el placebo en la incidencia o el tipo de reacciones adversas descritas, con la excepción de las reacciones locales en el punto de inyección, que aparecen entre el 10 y el 20% de los pacientes y suelen ser leves o moderadas.

Tras su comercialización se han descrito diferentes procesos en pacientes tratados, como infecciones graves, neoplasias, insuficiencia cardíaca, enfermedades desmielinizantes, autoinmunes y hematológicas. Por ello, si existe alguna de estas situaciones se desaconseja el uso del fármaco, así como la valoración cuidadosa de la necesidad del tratamiento, en individuos con predisposición a ellas. En aproximadamente el 6% de los casos aparecen anticuerpos anti-etanercept, los cuales no son neutralizantes, ni se correlacionan con la efectividad o la aparición de efectos adversos.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico formado por la unión de la región constante de la inmunoglobuli-

na humana y la región variable de origen murino específica para TNF- α . Neutraliza la actividad de TNF- α y se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana de TNF- α . Provoca, además, la lisis celular mediada por complemento de las células que sintetizan TNF- α .

Se administra mediante infusión endovenosa lenta; la dosis recomendada para la psoriasis es de 5 mg/kg y se administra en la semana 0, 2, 6 y después cada 8 semanas.

Los primeros estudios publicados en psoriasis demuestran que el tratamiento con infliximab es altamente eficaz para conseguir la remisión de la enfermedad. La mejora se empieza a observar ya en las primeras 2-4 semanas y alcanza su nivel máximo antes de la semana 10 en la mayoría de los casos. El 87% de los pacientes que recibieron un ciclo de inducción (5 mg/kg en las semanas 0,2 y 6) consiguió una respuesta PASI 75 a las 10 semanas. El tiempo transcurrido hasta sufrir una recaída tras el tratamiento de inducción varía mucho de una persona a otra y puede depender de la dosis inicial administrada¹¹⁻¹².

El estudio EXPRESS realizado en 378 pacientes y destinado a evaluar la eficacia de infliximab como tratamiento de mantenimiento hasta la semana 50, confirmó la tasa de respuesta del 80'4% (PASI 75) y del 57% (PASI 90) de los pacientes a la semana 10. El PASI 75 se mantiene en el 82% de los casos a la semana 24 y, posteriormente decae paulatinamente, aunque a la semana 50 el 60'5% de los pacientes que iniciaron el estudio y el 70'5% de los que recibieron el tratamiento completo según protocolo, mantienen una mejoría del 75% con respecto al PASI basal. El porcentaje de pacientes que mantienen una mejoría superior o igual al 90% del PASI inicial es del 45% y 55%, respectivamente¹³.

En el estudio EXPRESS II, los pacientes reciben un tratamiento de inducción (semana 0, 2 y 6) de 3 o 5 mg/kg, y posteriormente son asignados de forma aleatoria a recibir infusiones, con la misma dosis inicial, cada 8 semanas o según la respuesta clínica, hasta un total de 50 semanas. Los resultados de este estudio indican que la dosis de 5 mg/kg y la pauta fija ofrecen resultados superiores en cuanto al mantenimiento de la respuesta conseguida tras la inducción¹⁴. En los ensayos clínicos no se ha demostrado de forma significativa un aumento en el número de efectos adversos (incluyendo el porcentaje de infecciones, tumores, muertes o efectos secundarios graves en

general) excepto en lo que respecta a las reacciones infusionales. Éstas, son más frecuentes en las primeras infusiones y aparecen en el 19% de los pacientes. Al igual que con otros anti-TNF, se ha descrito con más frecuencia, dentro de la rareza, la aparición de infecciones graves (tuberculosis, neumonía o sepsis), tumores, procesos autoinmunes, enfermedades desmielinizantes e insuficiencia cardíaca, aunque no está claramente definida la relación entre los anti-TNF y estos riesgos potenciales. Todo ello nos indica la necesidad de una correcta monitorización de estos pacientes.

Se ha demostrado que en algunos casos, infliximab pierde ligeramente su eficacia con el tiempo lo que puede traducirse en la necesidad de dosis más altas, infusiones más frecuentes o combinación con otros inmunosupresores; probablemente se deba al desarrollo de anticuerpos frente a infliximab (entre 18-28% y neutralizantes), lo cual también se asocia a una mayor incidencia de reacciones infusionales.

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano del isotipo IgG 1 que se une con una alta afinidad y especificidad al TNF. Se une tanto al TNF soluble como al fijado, evitando la unión del TNF a los receptores p55 y p75 en la superficie celular e induciendo apoptosis de las células que expresan TNF en su membrana.

La indicación de adalimumab en psoriasis ha sido recientemente aprobada en nuestro país y la pauta posológica establecida es de una dosis de inicio de 80 mg, vía subcutánea, 40 mg en la semana siguiente y después cada 2 semanas.

En un estudio realizado en 1212 pacientes, durante 52 semanas se comparó frente a placebo, en tratamiento continuo o intermitente. En la semana 4 de tratamiento ya se observó una respuesta rápida y significativa en los parámetros evaluados (PASI 75/90, porcentaje medio de PASI y PGA). En la semana 16, un 71% de los casos tratados con adalimumab y un 7% de los casos tratados con placebo obtuvieron un PASI \geq 75. En la semana 24 un 49% de los pacientes alcanzó un PASI 90 y un 24% un blanqueamiento de las lesiones de la psoriasis. Durante las semanas 33 a 52, tras una nueva aleatorización de pacientes respondedores, el porcentaje de pacientes con una pérdida de respuesta adecuada (definida como una mejoría $<$ 50% de la respuesta de PASI respecto a la puntuación basal de la semana 0 y un aumento de 6 puntos

del PASI en la semana 33) fue de 28% frente al 5% de los pacientes que continuaron con adalimumab, lo cual sugiere que puede ser necesario un tratamiento continuo con el fármaco para mantener su eficacia en el tiempo¹⁵.

En el estudio CHAMPION se compara adalimumab con metotrexato (dosis de 7'5 hasta 25 mg/s) y placebo; los resultados obtenidos a las 16 semanas demostraron una mayor eficacia significativa de adalimumab frente a metotrexato y placebo¹⁶.

La experiencia clínica desde hace más de 10 años fuera del ámbito dermatológico y el amplio número de pacientes tratados permiten afirmar el buen perfil de seguridad del fármaco. En los pacientes con psoriasis no se han encontrado efectos adversos diferentes a los ya conocidos en reumatología. Los más frecuentes descritos en ensayos clínicos son nasofaringitis, cefalea, náuseas, e infecciones de vías respiratorias superiores. Las reacciones en punto de inyección aparecen en menos del 5% de los pacientes. Se ha descrito un riesgo numéricamente superior de cáncer de piel no melanoma, por lo que estaría justificada una evaluación apropiada para detectarlos de forma precoz, sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes de tratamiento con fototerapia. Asimismo, se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes para la detección precoz de infecciones, así como su uso con precaución en paciente con insuficiencia cardíaca leve. Los autoanticuerpos contra adalimumab aparecen en el 2'6% y no son neutralizantes, por lo que no disminuye su eficacia con el tiempo.

Elección del biológico

Respecto a la elección del fármaco biológico a indicar, no hay estudios que comparen directamente la eficacia entre ellos. La extrapolación de los datos de estudios a corto plazo controlados con placebo, sugieren un posible orden de eficacia encabezado por infliximab y adalimumab seguido por etanercept, siendo efalizumab el menos eficaz a las 12 semanas. En períodos de tiempo más largos, no existen evidencias sólidas que indiquen que un agente sea superior a los demás en términos de eficacia o seguridad global, como tampoco hay evidencias que indiquen que la ausencia de respuesta a un tratamiento augure la ausencia de respuesta a otro¹⁷. La elección del tratamiento debe ser individualizada para cada paciente y dependerá del patrón clínico de la psoriasis y su gravedad o necesidad de rapidez

de acción, de la comorbilidad preexistente (artritis psoriásica, alteraciones analíticas y serológicas, insuficiencia cardíaca, deseo gestacional, flexibilidad laboral, etc.), la preferencia del médico y del paciente, y las instalaciones locales.

En aquellos pacientes con un elevado riesgo de tuberculosis, evidencias de enfermedad desmielinizante, o insuficiencia cardíaca, debe considerarse efalizumab como primera opción. En los pacientes que presenten una artropatía psoriásica grave asociada, se considerarán los fármacos anti-TNF, y en el caso de que se requiera un rápido control de la enfermedad, como en las formas de psoriasis inestables, eritrodérmicas o pustulosas, nos inclinaremos por infliximab o adalimumab.

Para concluir, podemos decir que en la última década la terapia biológica, por su especificidad de acción y eficacia, ha representado un avance en el manejo de la psoriasis en placas moderada-grave, especialmente en aquellos pacientes en los cuales ha fracasado, está contraindicada o son intolerantes a los tratamientos sistémicos convencionales, permitiendo el control de los síntomas clínicos en la mayoría ellos y, por tanto, mejorar de forma notable su calidad de vida. Asimismo hay destacar que los resultados obtenidos hasta ahora son muy esperanzadores, aunque todavía quedan interrogantes por resolver, como por ejemplo los efectos adversos a largo plazo, la eficacia en las diferentes variantes de psoriasis, la seguridad en niños, etc. En un futuro es posible, que no sólo la psoriasis, sino también muchas otras patologías en el campo de la dermatología, como los linfomas cutáneos, el pénfigo vulgar, la dermatomiositis, la dermatitis atópica, el pioderma gangrenoso, la pitiriasis rubra pilar, etc., se beneficien del tratamiento con fármacos biológicos.

Bibliografía

1. Gamo R, López-Esteban JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(1):1-17.
2. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2004-20013.
3. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-3080.
4. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-433.
5. Menter A, Gordon KB, Carey W, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in

patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-38.

6. Dubertret L, Sterry W, Bos JD, et al. Clinical Experience Acquired with Raptiva (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155(1):170-81.

7. Leonardi C, Menter A, Hamilton T, et al. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long-term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008 Mar 27; [Epub ahead of print]

8. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Eng J Med* 2003;349:2014-22.

9. Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005;152:1304-1312.

10. Tying S, Poulin Y, Langley R, Gordon K, Jahreis A. A 2-year phase 3 study of safety and efficacy of etanercept 50 mg twice weekly in patients with psoriasis: 48-week results. Presentado en la American Academy of Dermatology, July 20-24, 2005, Chicago, Illinois. Abstract P134.

11. Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.

12. Gottlieb AB, Evans R, Li S et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42.

13. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005;366(9494):1367-74.

14. Menter A, Fedman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):31.e1-15.

15. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008 Jan;58(1):106-15.

16. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A; CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66.

17. Recommendations in British Association of Dermatologists guidelines. *Br J Dermatol* 2005 Sep;153(3):477-8.